



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

**«Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ
ΝΕΟΓΝΟ»**



ΜΑΚΑΡΟΥΝΑ ΜΑΡΙΑ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

ΑΜ: ΜΑ01418

Επιβλέπων Καθηγητής: ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, Ακαδημαϊκή

Υπότροφος, Τμήμα Μαιευτικής, ΠΔΜ

Μέλος: ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΛΑΖΟΓΛΟΥ, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, ΣΕΥ, ΠΔΜ

Μέλος: ΑΓΑΠΗ ΒΛΑΧΟΥ, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Τμήμα Μαιευτικής,

ΠΔΜ

Πτολεμαΐδα, 2023



UNIVERSITY OF WESTERN MACEDONIA
FACULTY OF HEALTH AND WELFARE SCIENCES
DEPARTMENT OF OBSTETRICS



THESIS

TITLE:

**«THE CONTRIBUTION OF NORMAL CHILDBIRTH AND
BREASTFEEDING TO THE DEVELOPMENT OF THE
MICROBIOME IN THE NEWBORN»**



MAKAROUNA MARIA KATERINA

R.N.: MA01418

Supervisor professor:

SPYROPOULOU KYRIAKI

Ptolemaida, 2023

**«Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ
ΝΕΟΓΝΟ»**

*Η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι αφιερωμένη
στην οικογένεια μου.*

Περίληψη:

Το ανθρώπινο σώμα φιλοξενεί τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς: βακτήρια, ιούς, μύκητες και αρχαία, ιδιαίτερα στο έντερο, το λεγόμενο εντερικό μικροβίωμα. Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν όλο και περισσότερο, πως η σύνθεση του μικροβιώματος διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο, αφού επηρεάζει πολλές πτυχές της υγείας μας. Η σύνθεση του καθορίζεται, κατά κύριο λόγο, από τη μεταφορά και ανταλλαγή των μικροβίων από τη μητέρα στο νεογνό. Η εργασία που ακολουθεί είναι αποτέλεσμα βιβλιογραφικής ανασκόπησης με σκοπό τη διερεύνηση της συμβολής του φυσιολογικού τοκετού και του θηλασμού στην ανάπτυξη του μικροβιώματος στο νεογνό. Γίνεται αναφορά στο ανθρώπινο μικροβίωμα και ειδικότερα της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του γυναικείου κόλπου και του εντέρου. Στη συνέχεια, περιγράφεται ο αποικισμός του εντέρου του νεογνού, ανάλογα με τον τρόπο τοκετού, αλλά και του τρόπου σίτισης. Τέλος γίνεται επίδειξη μεθόδων, έτσι ώστε να προληφθεί ή και να αποκατασταθεί η διαταραχή της εγκατάστασης του υγιούς μικροβιώματος στο νεογνό.

Abstract:

The human body hosts trillions of microorganisms: bacteria, viruses, fungus, and archaea, especially in the intestines, the so-called intestinal microbiome. Recent studies increasingly show that the composition of the microbiome plays an especially important role, since it affects many aspects of our health. Its composition is mainly determined by the transfer and exchange of microbes from mother to newborn. The following paper is the result of a literature review, with the aim of investigating the contribution of vaginal delivery and breastfeeding to the development of the microbiome in the newborn. Reference is also made to the human microbiome and in particular, to the normal microflora of the female vagina and intestine. Then, the colonization of the newborn's intestine is described, depending on the form of delivery, as well as the feeding type. Finally, a demonstration of methods is made, so as to prevent or even restore the disturbance of the establishment of the healthy microbiome in the newborn.

Ευχαριστήριο σημείωμα:

Ευχαριστώ πολύ την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Σπυροπούλου Κυριακή, Μαιευτήρα Χειρουργό Γυναικολόγο MD, MSc, για τη ανεκτίμητης αξίας προσφορά του χρόνου της και για τη λεπτομερή καθοδήγηση της, με σημαντικές πληροφορίες και επεξηγήσεις πάνω στο θέμα, με σκοπό τη συγγραφή της πτυχιακής μου εργασίας.

Στο ίδιο πλαίσιο ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το εκπαιδευτικό προσωπικό του Τμήματος Μαιευτικής, του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, με έδρα τη Πτολεμαΐδα που συνέβαλαν στην επιστημονική συγκρότηση και καθοδήγηση μου στο πολύ ενδιαφέρον αντικείμενο της σχολής, σε όλη τη διάρκεια της φοίτησης μου στο τμήμα.

Ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς, τη Προϊσταμένη του μαιευτικού/γυναικολογικού τμήματος του Γ.Ν. Ρόδου «Ανδρέας Γ. Παπανδρέου», Καραμήτρου Χριστίνα, για τον πολύτιμο χρόνο, που ποτέ δε δίστασε να μου παρέχει, βοηθώντας με και καθοδηγώντας με τόσο στη διάρκεια της εξάμηνης πρακτικής μου άσκησης, όσο και στην εκπόνηση της εργασίας αυτής, μετέπειτα.

Επίσης, ευχαριστώ τις φίλες και συμφοιτήτριες μου, Όλγα, Βασιλική, Ανδριάνα, Ελένη και Έλενα για τη συμπαράσταση τους, διαρκώς αυτό το διάστημα, καθώς και το αγόρι μου, Μάριο, για την άμετρη κατανόηση, συμπαράσταση και ηθική υποστήριξη που μου προσέφερε.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ δεν είναι αρκετό για τους γονείς μου, Χριστόδουλο και Ειρήνη Καλλιόπη, τον αδερφό μου, και τους παππούδες μου, οι οποίοι αποτελούσαν αδιαλείπτως για μένα ένα ανεκτίμητο στήριγμα και στους οποίους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι σήμερα.

Πτολεμαΐδα , 2023

Πίνακας περιεχομένων:

Μεθοδολογία:	- 12 -
Συντομογραφίες.....	- 13 -
Εισαγωγή	- 14 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:	- 16 -
«Το μικροβίωμα του ανθρώπου».....	- 16 -
1.1 Ιστορικά στοιχεία	- 17 -
1.2 Ορισμός του μικροβιώματος και εντοπισμός αυτού.....	- 17 -
1.3 Οι λειτουργίες του μικροβιώματος	- 18 -
1.4 Χαρακτηριστικά του ανθρώπινου μικροβιώματος.....	- 19 -
1.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και το μέγεθος του.....	- 19 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:	- 21 -
«Το μικροβίωμα του γυναικείου κόλπου»	- 21 -
2.1 Γενικά στοιχεία	- 22 -
2.2 Σύσταση κολπικού μικροβιώματος.....	- 22 -
2.3 Αλλαγές στο κολπικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια του γενετήσιου κύκλου της γυναίκας.....	- 23 -
2.4 Αλλαγές στο κολπικό μικροβίωμα στην κύηση	- 24 -
«Η χλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα».....	- 25 -
3.1 Το πεπτικό σύστημα μακροσκοπικά	- 26 -
3.2 Το μικροβίωμα του γαστρεντερικού συστήματος	- 26 -
3.3 Συμβίωση, δυσβίωση και ανοσοποιητικό σύστημα.....	- 29 -
3.5 Η εντερική χλωρίδα από τη γέννηση έως το γήρας.....	- 30 -
3.6 Εντερική χλωρίδα και κύηση	- 31 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:	- 32 -
«Η συμβολή του τρόπου τοκετού στην ανάπτυξη του μικροβιώματος στο νεογνό».....	- 32 -
4.1 Η προγεννητική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στο νεογνό ...	- 33 -

4.2 Φυσιολογικός τοκετός και μεταφορά μικροβιώματος	- 34 -
4.3 Η επιρροή της καισαρικής τομής στη μεταφορά του μικροβιώματος από τη μητέρα στο νεογνό	- 35 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:	- 38 -
«Ο τρόπος σίτισης και η ανάπτυξη του νεογνικού μικροβιώματος»	- 38 -
5.1 Γενικά στοιχεία	- 39 -
5.2 Μητρικός θηλασμός.....	- 39 -
5.3 Σύνθεση και συστατικά του μητρικού γάλακτος.....	- 40 -
5.4 Το μικροβίωμα του μητρικού γάλακτος	- 42 -
5.4 Παράγοντες που υποστηρίζουν τη σίτιση με φόρμουλα.....	- 43 -
5.5 Σίτιση με φόρμουλα και επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα.....	- 43 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:	- 45 -
«Στρατηγικές πρόληψης διαταραχής του υγιούς νεογνικού μικροβιώματος-	- 45 -
Ο ρόλος της μαΐας»	- 45 -
6.1 Ο ρόλος της μαΐας στην πρόληψη και αποκατάσταση του μικροβιώματος στο νεογνό	- 46 -
6.2 Πρόληψη της διαταραχής του νεογνικού μικροβιώματος	- 47 -
6.3 Αποκατάσταση της διαταραχής του νεογνικού μικροβιώματος μετά από παρεμβατικές πρακτικές.....	- 48 -
Συμπέρασμα.....	- 51 -
Βιβλιογραφικές αναφορές:	- 52 -

Μεθοδολογία:

Για την επίτευξη των σκοπών της πτυχιακής αυτής εργασίας χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-κλειδιά:

- Φυσιολογική μικροχλωρίδα (Normal microflora)
- Ανθρώπινο μικροβίωμα (Human microbiome)
- Εντερικός αποικισμός (Intestinal colonization)
- Εντερική χλωρίδα (Gut microbiota)
- Κολπικό μικροβίωμα (Vaginal microbiota)
- Κύηση (Pregnancy)
- Φυσιολογικός τοκετός (Normal Delivery)
- Καισαρική τομή (Caesarian Section/ Caesarian Delivery)
- Επιπλοκή (Complication)
- Μητρικός θηλασμός (Breastfeeding)
- Μητρικό γάλα (Breast milk)
- Σίτιση με φόρμουλα (Formula feeding)
- Νεογνό (Newborn)
- Ανοσοποιητικό σύστημα (Immune system)
- Στρατηγικές Πρόληψης (Prevention strategies)
- Αποκατάσταση εντερικής χλωρίδας (Restoration of intestinal flora)

Αναζητήθηκαν στοιχεία από τις βάσεις δεδομένων:

- PubMed
- NIH| National Library of Medicine
- Broken Hill Publishers LTD
- WHO| European Health Information Gateway
- Science Direct
- OECD Data

Συντομογραφίες

- AM = Ανθρώπινο μικροβίωμα
- ΦΤ = Φυσιολογικός Τοκετός
- ΚΤ = Καισαρική Τομή
- ACOG= American College of Obstetricians and Gynecologists (Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων
- ΠΟΥ/ WHO= Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας/ World Health Organization
- UNICEF= United Nations Children's Fund
- E. Coli= Escherichia Coli
- C. Difficile= Clostridium Difficile

Εισαγωγή

Η εξέλιξη του ανθρώπινου είδους σχετίζεται άμεσα με τους τρισεκατομμύρια των μικροοργανισμών που είναι εγκατεστημένοι στο ανθρώπινο σώμα και αποτελούν ένα περίπλοκο, συνεχώς μεταβαλλόμενο και προσαρμοστικό οικοσύστημα που περιγράφεται με τον όρο μικροβίωμα. Ως άνθρωποι, εξαρτόμαστε από το μικροβίωμα για να παραμείνουμε ζωντανοί. Το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για τη καταπολέμηση των μικροβίων και τη διατήρηση της υγείας μας.

Στη διάρκεια της μελέτης της συμβολής του φυσιολογικού τοκετού και του μητρικού θηλασμού στην ανάπτυξη του μικροβιώματος στο νεογνό, έχει σημασία να ληφθεί υπόψη η περίοδος κατά την οποία πρωτοεμφανίζεται η ουσιαστική αλληλεπίδραση μεταξύ του ξενιστή και των μικροοργανισμών, και συνεπώς η πρώτη επαφή του αναπτυσσόμενου εμβρύου με τα μικρόβια.

Έως και τις αρχές του 20^{ού} αιώνα, επικρατούσε η εντύπωση πως το έμβρυο έρχεται στον κόσμο στείρο μικροβίων. Στη σύγχρονη εποχή υπάρχουν πολυάριθμα τεκμήρια, τα οποία διαφωνούν με την υπόθεση αυτή και υποδεικνύουν την ήδη υπάρχουσα παρουσία μικροβίων στην έμβρυο-πλακουντιακή μονάδα.

Η ανάπτυξη του μικροβιώματος λοιπόν, ξεκινά από την ενδομήτρια κιόλας ζωή, όπου τα μικρόβια έχουν απομονωθεί στον πλακούντα, τις εμβρυικές μεμβράνες, το αμνιακό υγρό και το αίμα του ομφαλίου λώρου, αλλά μεταφέρονται κυρίως από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του τοκετού, σε μία διαδικασία που αναφέρεται ως “seeding”. Αυτή η διαδικασία προκύπτει καθώς το έμβρυο διέρχεται από το κολπικό κανάλι της μητέρας και επικαλύπτεται από το μικροβίωμα του. Επιπλέον, μικρή ποσότητα μικροβιώματος μεταφέρεται στο νεογνό καθώς η μητέρα το θηλάζει. Αυτή η πρώιμη μεταφορά του μικροβιώματος στο νεογνό χρησιμεύει ως μια διαδικασία, δίκην εμβολιασμού, με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας για το νεογέννητο.

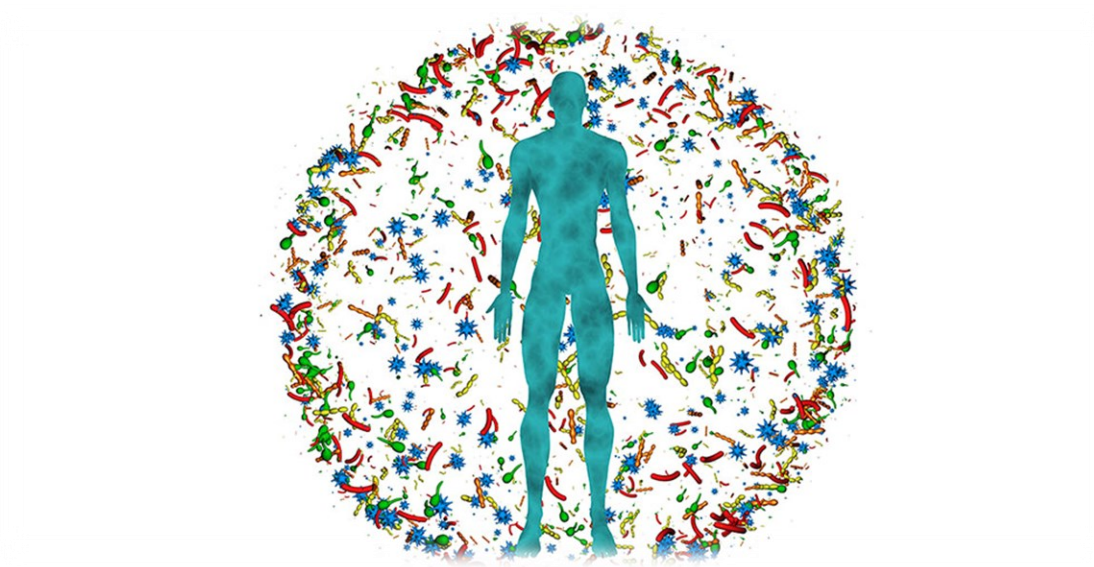
Φαίνεται ότι ο τρόπος τοκετού, είτε αυτός γίνεται κολπικά είτε με καισαρική τομή, επιδρά στο αρχικό μικροβίωμα του νεογνού, το οποίο στη συνέχεια επιδέχεται σημαντικές αλλαγές ως επακόλουθο της παιδικής διατροφής και του συνολικού περιγυρου του παιδιού κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής του.

Καθώς σήμερα τόσο ο αριθμός γεννήσεων με καισαρική τομή, όσο και η σίτιση με φόρμουλα είναι υψηλότερος σε σχέση με το παρελθόν, μπορεί να αναρωτηθεί κανείς: «Πως η καισαρική τομή επηρεάζει την μεταφορά του μικροβιώματος στο νεογνό;», «Ποια η διαφορά μεταξύ του μητρικού θηλασμού και της σίτισης με φόρμουλα στην ανάπτυξη της νεογνικής μικροχλωρίδας;», «Είναι εφικτή η αποκατάσταση του μικροβιώματος παρά τις μεταγεννητικές παρεμβάσεις;».

Υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα, όμως είναι σαφές ότι η μητρική μικροχλωρίδα αποτελεί τη κύρια πηγή για τον εντερικό αποικισμό του νεογνού και επηρεάζει τη συνολική του υγεία μεταγενέστερα, με την ενίσχυση του ανοσοποιητικού του συστήματος. Για το λόγο αυτό, είναι αναγκαίο να εφαρμοστούν στρατηγικές πρόληψης και αποκατάστασης του υγιούς μικροβιώματος του νεογνού. Ο ρόλος της μαιίας είναι σημαντικός για την εφαρμογή αυτών και τη προώθηση του φυσιολογικού τοκετού και του θηλασμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

«Το μικροβίωμα του ανθρώπου»



Εικόνα 1

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/j4fco4FJTEWPFobx6>]

1.1 Ιστορικά στοιχεία

Το ανθρώπινο μικροβίωμα (AM) ή αλλιώς η φυσιολογική μικροχλωρίδα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον οργανισμό μας [18,20,22]. Ο όρος χλωρίδα χρησιμοποιήθηκε, καθώς παλαιότερα τα βακτήρια και οι μύκητες θεωρούνταν φυτά [22]. Η λέξη μικροβίωμα προκύπτει από τις λέξεις «μικρός» και «βίος». Σύμφωνα με το Oxford English Dictionary online, ο όρος αυτός εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1952 στο “The Scientific Monthly”, σε μία δημοσίευση που αναφερόταν στη ρύπανση του νερού από τα λύματα [4].

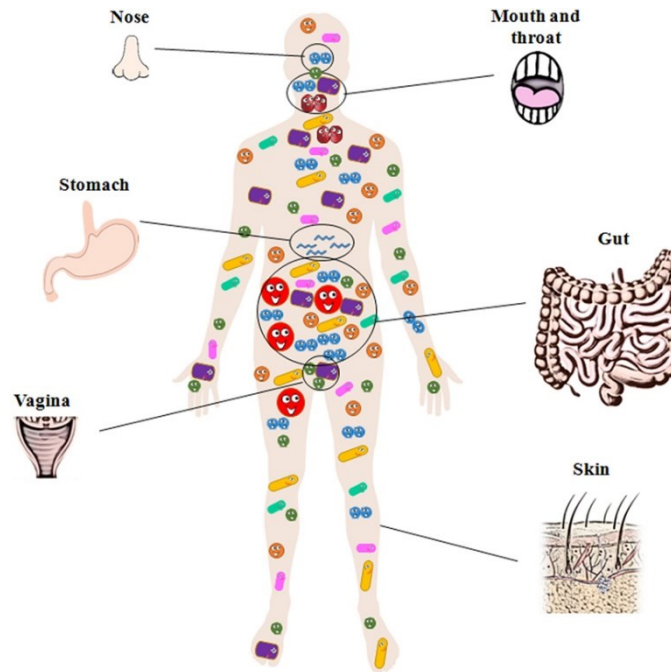
Ο Joshua Lederberg Mohr, ο οποίος έχει βραβευτεί με βραβείο Νόμπελ για το έργο του στη μικροβιακή γενετική, πρότεινε το 2001 τη χρήση του όρου «μικροβίωμα» για τη περιγραφή των συλλογικών γονιδιωμάτων όλων των μικροοργανισμών που εντοπίζονται σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον και ειδικότερα σε αυτό του σώματος [3].

1.2 Ορισμός του μικροβιώματος και εντοπισμός αυτού

Ως μικροβίωμα ή φυσιολογική μικροχλωρίδα ορίζεται το άθροισμα όλων των συμβιωτικών ή και παθογόνων μικροοργανισμών (κυρίως βακτηρίων αλλά και ιών, μυκήτων, αρχαίων), των γονιδίων τους και των περιβαλλοντικών συνθηκών όπου βρίσκονται, που εγκαθίστανται τόσο σε εσωτερικές, όσο και σε εξωτερικές επιφάνειες του ανθρώπινου σώματος και συμβάλλουν στην υγεία ή και την ασθένεια [5,8,11,18,22,55].

Η κατανομή και η σύνθεση του AM εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών, τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και διάφορους φυσικούς, χημικούς και μηχανικούς παράγοντες [22]. Οι μικροοργανισμοί ποικίλουν ανάλογα με τη πηγή ενέργειας. Επομένως μόνο τα σημεία του σώματος όπου διαθέτουν τα κατάλληλα θρεπτικά συστατικά, όπως νεκρά κύτταρα, προϊόντα έκκρισης των κυττάρων, ουσίες των βιολογικών υγρών του σώματος και τροφές που βρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα, αποικίζονται από μικρόβια [22].

Οι κύριες μικροβιακές εστίες εντοπίζονται στο δέρμα, στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, στο πεπτικό σύστημα (κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα) και το ουρογεννητικό σύστημα [1,18,22].



Εικόνα 2

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/vzmhbBD6LGmZDghz8>]

1.3 Οι λειτουργίες του μικροβιώματος

Το ΑΜ συμμετέχει σε ιδιαίτερα σημαντικές λειτουργίες και έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού τόσο στην υγεία, όσο και στην ασθένεια [5,6,18]. Αποτρέπει τον αποικισμό παθογόνων μικροοργανισμών, ενισχύει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και συμβάλλει σε μεταβολικές λειτουργίες, αλλά και στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού [22].

Πιο συγκεκριμένα, ως προς τις μεταβολικές λειτουργίες, αυτές αφορούν την αποικοδόμηση πολύπλοκων υδατανθράκων, την σύνθεση ορισμένων βιταμινών (όπως η βιταμίνη Κ και βιταμίνες του συμπλέγματος Β), αμινοξέων και λιπαρών οξέων, που ο οργανισμός δεν είναι

δυνατόν να παράγει και τη διάσπαση της τροφής με σκοπό την εξαγωγή, χρήσιμων για την επιβίωση, θρεπτικών συστατικών [18,20,22].

Ως προς το ανοσοποιητικό σύστημα, το ΑΜ το βοηθά στην αναγνώριση επικίνδυνων «εισβολέων» και στη παραγωγή χρήσιμων αντιφλεγμονωδών ενώσεων που καταπολεμούν άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν ασθένειες. Μέσω αυτών των βασικών λειτουργιών, το ΑΜ επηρεάζει με άμεσο ή έμμεσο τρόπο τις περισσότερες από τις φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού [22].

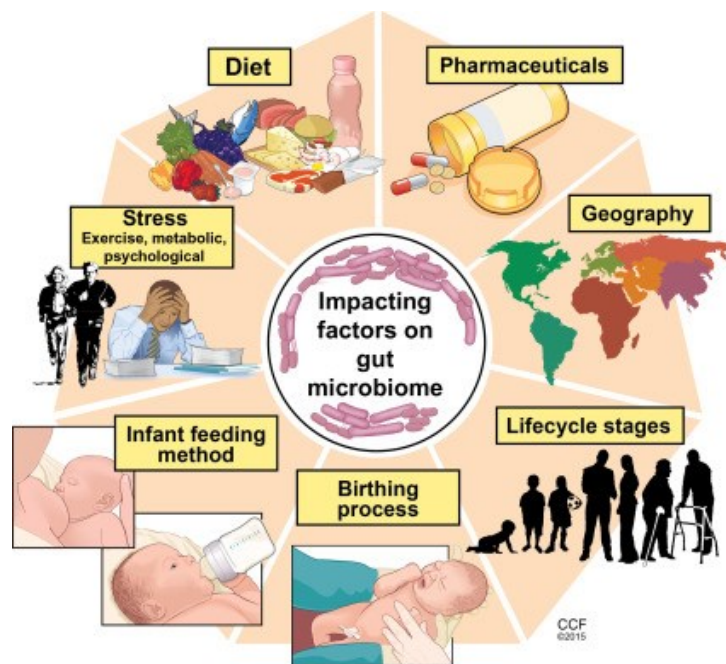
1.4 Χαρακτηριστικά του ανθρώπινου μικροβιώματος

Έχουν προταθεί ορισμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ΑΜ. Ένα από αυτά, είναι η αντοχή, ανθεκτικότητα και σταθερότητα παρά τη πάροδο του χρόνου. Το ΑΜ είναι ικανό να αντέχει σε παράγοντες στρες, καθώς και σε ενδογενείς και εξωγενείς μεταβολές, όπως για παράδειγμα η ηλικία, η διατροφή και η λήψη φαρμάκων, αλλά και να επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση μετά από την επίδραση κάθε παράγοντα που ενδεχομένως να διαταράξει την ισορροπία του [10,18,22]. Ένα δεύτερο χαρακτηριστικό γνώρισμα του είναι ο αυξημένος πλούτος και η ποικιλότητα ως προς τα είδη. Ο υψηλός αριθμός διαφορετικών ειδών και η ποικιλομορφία τους σε ένα συγκεκριμένο βióτοπο (π.χ. γαστρεντερικό σύστημα) θεωρείται χαρακτηριστικό της υγείας του εντέρου. Τέλος ο πλούτος μικροβιακών γονιδίων του εντέρου έχει προταθεί ως δείκτης καλής μεταβολικής και συνολικής υγείας του ανθρώπινου οργανισμού [18].

1.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και το μέγεθος του

Η σύσταση και η ανάπτυξη του ΑΜ εξαρτάται από πολλούς φυσικούς και χημικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι το pH, η θερμοκρασία, η διαθεσιμότητα τόσο οξυγόνου όσο και διοξειδίου του άνθρακα, η αλατότητα και η ηλιακή ακτινοβολία [22]. Η αρχιτεκτονική των ίδιων των οργάνων, ο γονότυπος του ξενιστή, το ανοσοποιητικό σύστημα, ο τρόπος ζωής και η διατροφή, η διαίτα, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων ή αναπηρίας αλλά και η φυσιολογική μεταβολή της κατάστασης της υγείας του

ανθρώπου (π.χ. κύηση), η χρήση αντιβιοτικών και η νοσηλεία σε νοσοκομείο αποτελούν επίσης παράγοντες που το επηρεάζουν [8,18,22]. Ακόμη, η συναισθηματική κατάσταση, το άγχος, η προσωπική υγιεινή, ο τόπος, το κλίμα και οι συνθήκες διαβίωσης, έως και το επάγγελμα και οι καθημερινές συνήθειες συγκαταλέγονται στους παράγοντες αυτούς [19,22]. Ωστόσο, τόσο ο γενικότερος τρόπος ζωής και η διατροφή φαίνεται να αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες ως προς τη σύσταση του ΑΜ και συνεπώς την υγεία των οργανισμών.

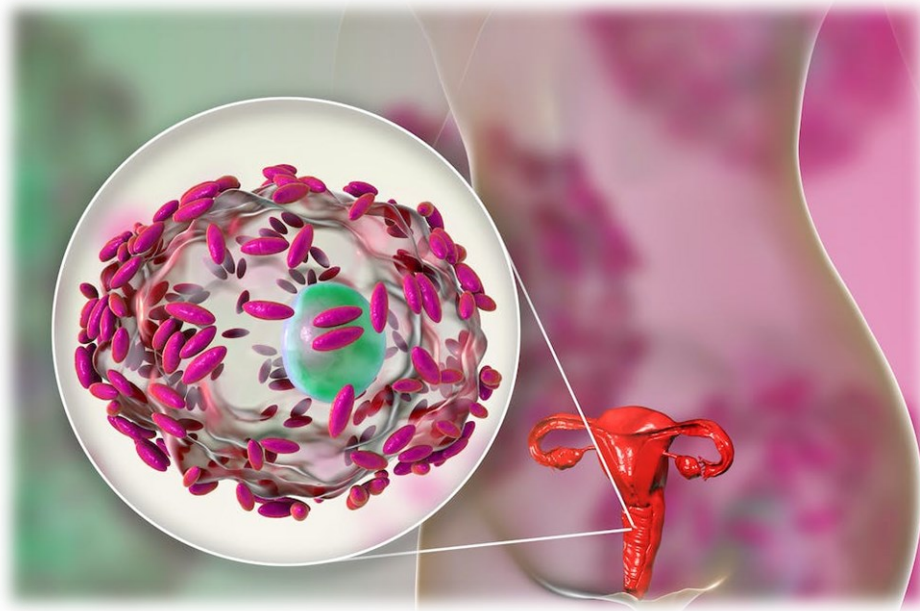


Εικόνα 3

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/TQEys6SGmDY2hEzM9>]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

«Το μικροβίωμα του γυναικείου κόλπου»



Εικόνα 4

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/3AiwuHZEVF7WL8Xy7>]

2.1 Γενικά στοιχεία

Ο γυναικείος κόλπος φιλοξενεί πολυάριθμους μικροοργανισμούς, οι οποίοι στο σύνολο τους αποτελούν το μικροβίωμα του, που συνδυαστικά με τα γονίδια και τα παράγωγα του συνυπάρχουν σε μια συνεχώς ρυθμιζόμενη, αλλά αμοιβαία σχέση με τον ξενιστή [22]. Η σύνθεση του μικροβιώματος του κόλπου είναι δυναμική και υφίσταται αλλαγές που ανταποκρίνονται στις ορμονικές διακυμάνσεις που συμβαίνουν κατά τον εμμηνορρυσιακό και γενετήσιο κύκλο της γυναίκας [14,15,17].

2.2 Σύσταση κολπικού μικροβιώματος

Η κολπική μικροχλωρίδα δεν εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία. Ο μικροοργανισμός που κυριαρχεί στο κολπικό μικροβίωμα είναι ο Γαλακτοβάκιλλος (*Lactobacillus*) και αρκετά είδη αυτού (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*) [2,12,15,16,22].

Οι γαλακτοβάκιλλοι, είναι βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ, το οποίο διατηρεί το όξινο pH (3,8-4,5) του κόλπου [13,17,22]. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου, που επίσης παράγεται από τους περισσότερους κολπικούς γαλακτοβάκιλλους, αναστέλλει, σε συνδυασμό με την οξύτητα της περιοχής, την ανάπτυξη άλλων μικροβίων [22]. Η ενίσχυση της ανάπτυξης των γαλακτοβάκιλλων προκαλείται μέσω της ενίσχυσης της παραγωγής γλυκογόνου από τα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα, που οφείλεται στις φυλετικές ορμόνες των θήλεων, τα οιστρογόνα [17]. Το γλυκογόνο διασπάται σε γλυκόζη, την οποία μετέπειτα οι γαλακτοβάκιλλοι μεταβολίζουν σε γαλακτικό οξύ.

Σε μικρότερες αναλογίες διαβιούν επίσης στον κόλπο και άλλα βακτήρια, όπως οι στρεπτόκοκκοι, ορισμένα gram αρνητικά βακτήρια και διάφορα αναερόβια βακτήρια, αλλά και μύκητες [2,12,22]. Μερικά είναι τα *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Prevotella bivia* και *Gardnerella vaginalis* [12,16]. Ο ζυμομύκητας *Candida albicans* απαντάται στο 15-20% των γυναικών, ακόμη κι αν αυτές είναι ασυμπτωματικές [22]

2.3 Αλλαγές στο κολπικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια του γενετήσιου κύκλου της γυναίκας

Πέραν του γεγονότος πως η κολπική μικροχλωρίδα παρουσιάζει μια σχετικά ελάχιστη ποικιλομορφία στις υγιείς γυναίκες, κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού και γενετήσιου κύκλου μπορεί να δεχθεί αλλαγές [17]. Στον πίνακα 1 που ακολουθεί αναφέρονται οι κυρίαρχοι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται στο κολπικό μικροβίωμα, αντιστοίχως με το στάδιο του κύκλου ζωής της γυναίκας (παιδική ηλικία, προεφηβεία, εφηβεία, ενηλικίωση και εμμηνόπαυση).

ΣΤΑΔΙΟ ΚΥΚΛΟΥ ΖΩΗΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ	ΚΥΡΙΑΡΧΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ
Παιδική ηλικία	<ul style="list-style-type: none"> • Gram-αρνητικά αναερόβια βακτήρια: Bacteroides, Fusobacterium, Veillonella • Gram-θετικά αναερόβια βακτήρια: Actinomyces, Bifidobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propiomibacterium • Αερόβια βακτήρια: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus viridans, Enterococcus faecalis
Προεφηβεία	<ul style="list-style-type: none"> • Μικρός αριθμός Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia
Εφηβεία	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίαρχοι μικροοργανισμοί: Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus iners, Lactobacillus jensenii
Ενηλικίωση	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίαρχοι μικροοργανισμοί: Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus iners, Lactobacillus jensenii
Εμμηνόπαυση	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίαρχοι μικροοργανισμοί: Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners, Gardnerella vaginalis, Prevotella • Χαμηλότερες αναλογίες: Candida, Mobiluncus, Staphylococcus, Bifidobacterium, Gemella

Πίνακας 1 «Οι μικροοργανισμοί που επικρατούν στο μικροβίωμα του κόλπου, ανάλογα με το στάδιο του κύκλου της ζωής της γυναίκας» [96-99].

2.4 Αλλαγές στο κολπικό μικροβίωμα στην κύηση

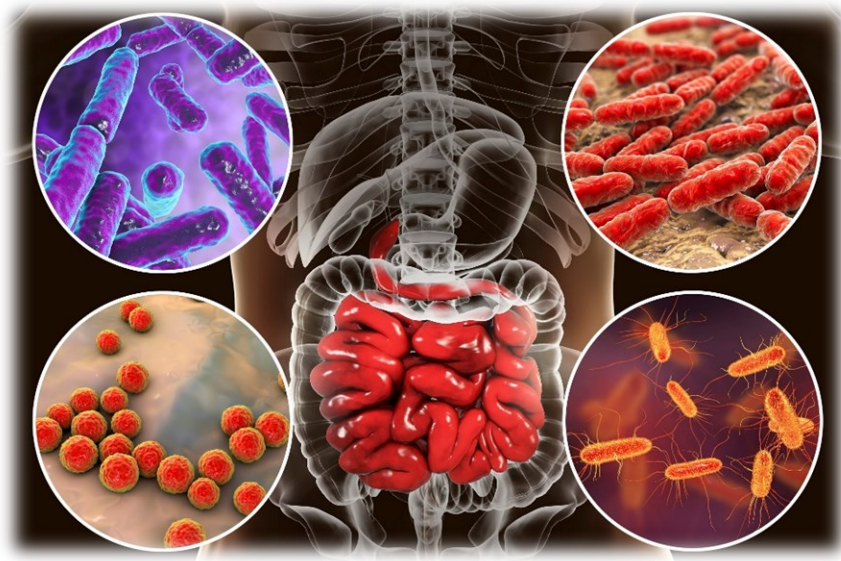
Η εγκυμοσύνη επηρεάζει όλα τα συστήματα του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του μικροβιώματος της μητέρας [100]. Οι αλλαγές που υφίσταται το μικροβίωμα του κόλπου, όπως και του εντέρου στη διάρκεια της κύησης, είναι ιδιαίτερα σημαντικές καθώς αυτές οι περιοχές είναι υπεύθυνες για τη κάθετη μικροβιακή μετάδοση στο νεογνό κατά τον κολπικό τοκετό.

Η σύνθεση της κολπικής μικροχλωρίδας αλλάζει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [100]. Κατά κύριο λόγο, η αλλαγή της σύνθεσης συμβαίνει κυρίως στους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης, ενώ στο δεύτερο περίπου ήμισυ το μικροβίωμα μοιάζει με αυτό που εντοπίζεται εκτός περιόδου κύησης [103]. Τα επίπεδα των ορμονών είναι σε θέση να επηρεάσουν το κολπικό μικροβίωμα. Η σχέση μικροβιώματος και ορμονών είναι αμφίδρομη, καθώς το μικροβίωμα ρυθμίζει τις ορμόνες του ξενιστή και οι ορμόνες επηρεάζουν την ανάπτυξη του [104]. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η κολπική μικροχλωρίδα υφίσταται μείωση της ποικιλομορφίας και αύξηση των γαλακτοβάκιλλων. Με την αύξηση των γαλακτοβάκιλλων, μειώνεται το κολπικό pH, δημιουργώντας φραγμούς έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, στους οποίους οφείλονται οι λοιμώξεις και αυξάνοντας τις κολπικές εκκρίσεις [102,105,106]. Στην εγκυμοσύνη, το κολπικό μικροβίωμα αποτελείται κυρίως από: *Lactobacillus* spp., *Actinomycetales*, *Clostridiales* και *Bacteroides* [101].

Για την διατήρηση της εγκυμοσύνης και την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου είναι απαραίτητη η ύπαρξη της κατάλληλης κολπικής μικροχλωρίδας. Οι ορμόνες, το ανοσοποιητικό σύστημα και ο μεταβολισμός της γυναίκας συνδράμουν στην αλλαγή της σύνθεσης του μικροβιώματος και στη προσαρμογή του στις συνθήκες αυτές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

«Η χλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα»



Εικόνα 5

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/URWMUS5F83oBwrY3A>]

3.1 Το πεπτικό σύστημα μακροσκοπικά

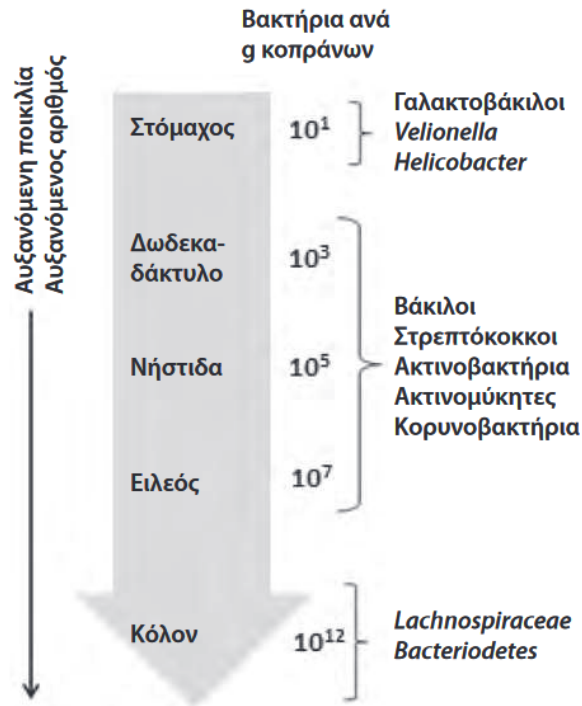
Οι δύο κύριες ομάδες στις οποίες μπορούν να ταξινομηθούν τα διάφορα όργανα του πεπτικού συστήματος είναι: α) ο πεπτικός σωλήνας και β) τα επικουρικά πεπτικά όργανα. Ο πεπτικός σωλήνας, που ονομάζεται και γαστρεντερική οδός, είναι ένας μυώδης σωλήνας που εκτείνεται από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. [22].

Στα επικουρικά πεπτικά όργανα ανήκουν τα δόντια και η γλώσσα, η χοληδόχος κύστη και οι μεγάλοι πεπτικοί αδένες (πάγκρεας, ήπαρ και σιελογόνοι αδένες) που βρίσκονται έξω από τον πεπτικό σωλήνα, όμως συνδέονται μέσω πόρων με αυτόν. Τα επικουρικά πεπτικά όργανα εκκρίνουν σάλιο, χολή και πεπτικά ένζυμα που συμβάλλουν στη διάσπαση των συστατικών των τροφών [22].

3.2 Το μικροβίωμα του γαστρεντερικού συστήματος

Μακράν η υψηλότερη πυκνότητα συμβιωτικών βακτηρίων βρίσκεται στο πεπτικό σύστημα, όπου τα μόνιμα μικρόβια υπερτερούν αριθμητικά των κυττάρων του ξενιστή κατά τουλάχιστον 10 προς 1 [27]. Το πεπτικό σύστημα αποικίζεται από ένα τεράστιο αριθμό βακτηρίων, όμως δεν έχουν ταυτοποιηθεί όλα τα είδη αυτών, αφού τα περισσότερα δεν είναι εφικτό να καλλιεργηθούν, αρά η αναγνώριση τους καθίσταται δύσκολη [32,38].

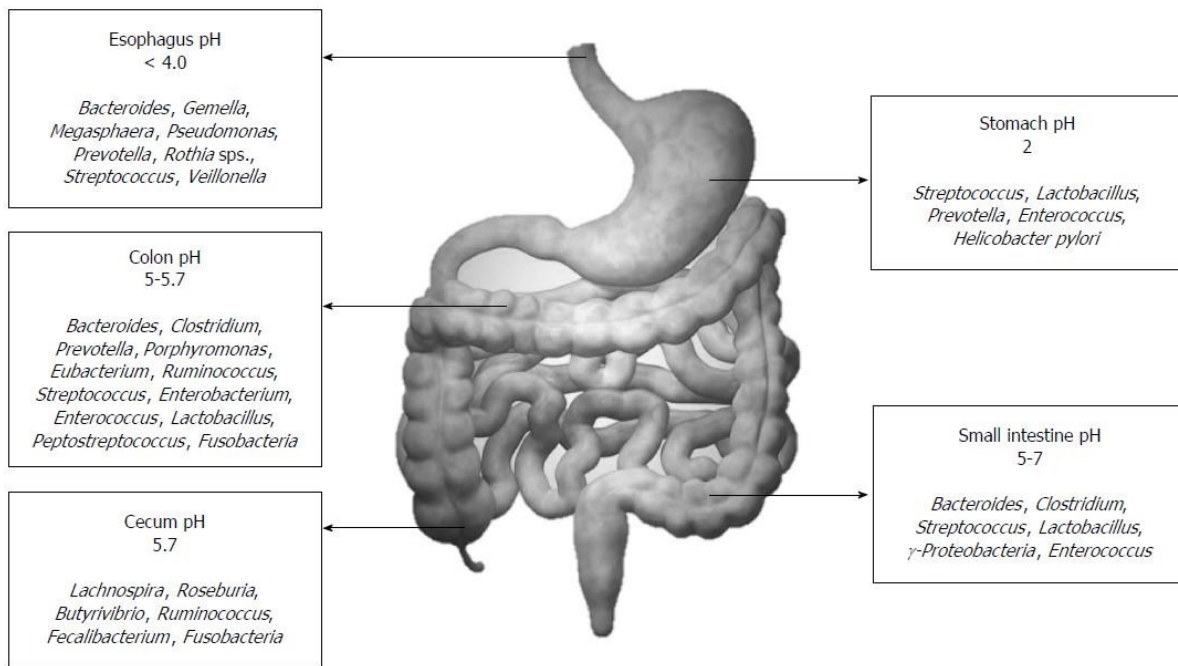
Ο στόμαχος και το λεπτό έντερο περιέχουν σχετικά μικρότερο αριθμό μικροβίων. Ο στόμαχος αποτελεί ένα εχθρικό περιβάλλον για τα βακτήρια, λόγω της παραγωγής του υδροχλωρικού οξέος [44]. Η οξύτητα μειώνει τη συγκέντρωση των βακτηρίων: μετά το γεύμα είναι αυξημένη (κατά προσέγγιση 10^3 έως 10^6 μικροοργανισμών ανά γραμμάριο περιεχομένου) και μετά τη πέψη είναι συχνά μη ανιχνεύσιμη [20,44,55]. Η έλλειψη μικροοργανισμών στο λεπτό έντερο οφείλεται στη ταχεία διέλευση των τροφών από αυτό [7,22,44].



Εικόνα 6

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/GPAkkt8sD3pzWJ3EA>]

Η πλειοψηφία των μικροοργανισμών έχει κύρια έδρα το παχύ έντερο, όπου βάσει μελετών εκτιμάται το μέγεθος των $3,8 \times 10^{13}$ βακτηρίων [8,20,55]. Ο αριθμός αυτός είναι σαφώς μεγαλύτερος, καθώς στο σύνολο της μικροβιακής κοινότητας περιλαμβάνονται αρχαία, μύκητες και ιοί [18,20,22,55]. Το ΑΜ του παχέος εντέρου απαρτίζεται, ως επί το πλείστον από αναερόβια και δυνητικά αναερόβια μικρόβια. Στη παρακάτω εικόνα, από ανασκόπηση του Α.Φ. Μέντη και του Φ. Γύπα, απεικονίζονται σχηματικά οι μεταβολές στην σύνθεση και τον αριθμό της μικροχλωρίδας κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού [20,55].



Εικόνα 7 “Οι μεταβολές στη σύνθεση και τον αριθμό της μικροχλωρίδας κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού” [55].

Το ΑΜ του εντέρου διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην υγεία του ανθρώπου, προωθώντας την εντερική ομοιόσταση, παρέχοντας προστασία από παθογόνους παράγοντες, συμβάλλοντας στην επεξεργασία θρεπτικών ουσιών και στη συγκομιδή ενέργειας και φυσικά διεγείροντας την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος [9,18,19,22,27-29]. Τα περισσότερα βακτήρια συμβάλλουν στην ενζυμική διάσπαση των τροφών, ιδιαίτερα αρκετών δύσπεπτων πολυσακχαριτών. Άλλα συνθέτουν βιταμίνες, για παράδειγμα τη βιταμίνη Κ, η παρουσία της οποίας είναι καταλυτική για την σύνθεση πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη σύνθεση των οστών και πολλών παραγόντων πήξης του αίματος και βιταμίνες του συμπλέγματος Β [18,21]. Το ΑΜ του εντερικού σωλήνα είναι έτσι προσαρμοσμένο που απορροφά τα θρεπτικά συστατικά που περιέχονται στις τροφές που διέρχονται από αυτόν, αλλά ταυτόχρονα παρεμποδίζει την εισβολή βλαβερών μικροβίων, τα οποία πιθανόν καταναλώνονται μαζί με τη τροφή και το νερό [22,56].

3.3 Συμβίωση, δυσβίωση και ανοσοποιητικό σύστημα

Η σχέση μεταξύ του ΑΜ και του ξενιστή είναι συμβιωτική, αφού τόσο ο ξενιστής όσο και οι μικροοργανισμοί επωφελούνται από κοινού. Ο ξενιστής αποτελεί τον τόπο ανάπτυξης και πηγή θρέψης στα συμβιωτικά βακτήρια, τα οποία ευνοούν τη λειτουργία του ξενιστή καθώς επάγουν αντίσταση στις λοιμώξεις και διευκολύνουν την απορρόφηση χρήσιμων ουσιών που προκύπτουν από τις τροφές που έχουν υποστεί πέψη. Ο ανθρώπινος οργανισμός «συνεξεγλίσσεται» με τα συμβιωτικά βακτήρια, λόγω της αμοιβαίας αλληλεπίδρασης τους που βασίζεται κυρίως σε διατροφικά οφέλη [20,22,55,56].

Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχθεί (δυσβίωση) για πολλούς λόγους, όπως είναι η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών ή η κατάχρηση του αλκοόλ, πιθανόν να δημιουργηθούν παθολογικές καταστάσεις [20,22,55]. Η ενδεχόμενη μη αναστρέψιμη μεταβολή στη σύσταση του και διαταραχή στην ισορροπία του, μπορεί να επιφέρει την εμφάνιση πολυάριθμων ασθενειών συμπεριλαμβανομένων των οποίων είναι: η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II, η παχυσαρκία, ορισμένες αλλεργίες, τα αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας), το άσθμα, ο αυτισμός, ο καρκίνος κ.α. [6,7,9,18,20,55]

Ο ξενιστής αλληλεπιδρά τόσο με περιβαλλοντικά παθογόνα όσο και με τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας. Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει βασικό ρόλο στον οργανισμό με το να έχει το ΑΜ υπό έλεγχο δια μέσω της έμφυτης αλλά και της προσαρμοστικής ανοσίας [20,22,55,58]. Η σχέση τους είναι αμφίδρομη καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να προσαρμοστεί γύρω από τις κατάλληλες μικροβιακές συνθήκες για να μπορεί να αναγνωρίσει ικανοποιητικά τι είναι ωφέλιμο και τι όχι [6,22,55,58]. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει ιδιαίτερος σημαίνουσα επιρροή στην ανάπτυξη ανοσίας, αν και δεν είναι ακόμη άκρως κατανοητός ο τρόπος αλληλεπίδρασής τους. Πρόσφατα μάλιστα, έγινε λόγος για διαλυτούς παράγοντες της εντερικής χλωρίδας που μπορούν να μετακινηθούν στα αγγεία και να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση πρωτογενών ανοσολογικών κυττάρων [20,55,57].

3.5 Η εντερική χλωρίδα από τη γέννηση έως το γήρας

Το εντερικό ΑΜ βρίσκεται υπό συνεχή μεταβολή σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Ωστόσο, επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό ακριβώς μετά τη γέννησή του, όπου το νεογνό μεταφέρεται από το θεωρητικά αποστειρωμένο περιβάλλον της μήτρας σε ένα πολυμικροβιακό περιβάλλον [20,55].

Η άμεση επαφή του εμβρύου με το μικροβίωμα της μητέρας κατά τη δίοδο του από το κολπικό κανάλι επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, όπως γίνεται αντιληπτό και από την ομοιότητα του με το κολπικό μικροβίωμα της μητέρας του [20].

Μετά το πρώτο έτος ζωής, το ΑΜ του εντέρου του νεογνού, αρχίζει να έχει την ίδια σχεδόν σύσταση με το εντερικό ΑΜ ενός νεαρού ενήλικα, ενώ μέχρι τα δύομισι περίπου έτη δεν ολοκληρώνεται πλήρως η σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων [20,107,108]. Στο πρώτο πάντως έτος ζωής το ΑΜ ασκεί τη μεγαλύτερη δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού. Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει ο μητρικός θηλασμός, όπου επηρεάζει την διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας και προστατεύει το νεογνό από παθογόνα μικρόβια.

Στη παιδική ηλικία νέα βακτηριακά στελέχη αντικαθιστούν τα παλαιότερα και παράλληλα αυξάνεται και η ποικιλία. Υπάρχει υψηλού βαθμού αστάθεια λόγω της πρώιμης μικροβιακής ανάπτυξης και οι μεταβολές οφείλονται στις διατροφικές συνήθειες ή στην παρουσία κάποιας νόσου [20].

Στην ενήλικη πλέον ζωή υπάρχει πια σχετικά σταθερή σύνθεση του εντερικού ΑΜ σε κάθε άτομο και παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των διάφορων ατόμων. Αλλαγές υπάρχουν αλλά γίνονται σε πιο βραδύ ρυθμό [20].

Όσον αφορά τους ηλικιωμένους, δηλαδή άτομα άνω των 65 ετών, το εντερικό τους ΑΜ διαφέρει από αυτό των νεότερων και παρουσιάζει εξαιρετική ποικιλομορφία. Η επιδείνωση της λειτουργίας των δοντιών, των σιελογόνων αδένων, της πέψης, του χρόνου διέλευσης των τροφών στο έντερο και της πιθανής φλεγμονής επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα, αλλά ο καθοριστικός παράγοντας είναι οι διατροφικές συνήθειες, από τις οποίες εξαρτάται και η υγεία τους [20].

3.6 Εντερική χλωρίδα και κύηση

Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν εντοπίζονται σημαντικές αλλαγές μεταξύ του μικροβιώματος μιας εγκύου και μιας μη εγκύου γυναίκας. Στη πορεία της εγκυμοσύνης το εντερικό μικροβίωμα της εγκύου μεταβάλλεται και στη σύνθεση και στη δομή του και ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο η ποικιλομορφία είναι μεγάλη. Στο τρίτο τρίμηνο παρουσιάζεται εμπλουτισμός σε Proteobacteria και Actinobacteria, ενώ σε μικρότερους αριθμούς παρατηρείται το Faecalibacterium, σε σχέση με το πρώτο τρίμηνο κύησης [20,109].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

**«Η συμβολή του τρόπου τοκετού στην ανάπτυξη του μικροβιώματος
στο νεογνό»**



Εικόνα 8

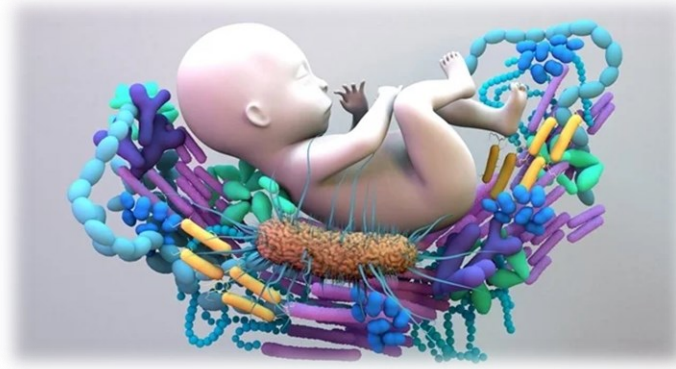
Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/6eWYCuSxP5pDGoKB6>]

4.1 Η προγεννητική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στο νεογνό

Το μικροβίωμα του νεογνού διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία και η σύνθεση του καθορίζεται από τις ανταλλαγές μικροβίων μεταξύ αυτού και της μητέρας του. Πολλοί είναι αυτοί που υποστηρίζουν ότι η γαστρεντερική οδός ενός νεογνού είναι στείρα μικροβίων. Στη πραγματικότητα κατά την γέννηση και ραγδαία στη μεταγεννητική περίοδο γίνεται αποικισμός μικροοργανισμών στο έντερο του νεογνού, με τη μεταφορά αυτών από τη μητέρα και το περιβάλλον που το περιβάλλει, με αποτέλεσμα να υφίσταται μια μετάβαση από μια στείρα μικροβίων περιοχή σε μια περιβαλλοντικά εκτεθειμένη και μόνιμα αποικισμένη επιφάνεια [38, 47]. Κάποιες ερευνητικές εργασίες που διεξάχθηκαν πρόσφατα, υποδηλώνουν ότι ο αποικισμός μπορεί να ξεκινήσει ακόμη νωρίτερα, εντός της μήτρας.

Βάσει έρευνας, κοινότητα μικροβίων βρέθηκε στο μηκόνιο ορισμένων εμβρύων που γεννήθηκαν πρόωρα και έχει αποδειχθεί ότι το αμνιακό υγρό περιέχει ποικίλο και ευρύ φάσμα βακτηριακού r DNA [35,37,38,48]. Επίσης αναφέρεται πως παρουσία μικροβίων υπάρχει και στην έμβρυο-πλακουντιακή μονάδα, στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στο αίμα του ομφαλίου λώρου. Στη διάρκεια της ημέρας, τυπικά, ένα έμβρυο καταπίνει κατά προσέγγιση 400-500 χιλιοστόλιτρα (milliliters) αμνιακού υγρού, επομένως το φάσμα των μικροοργανισμών που περιέχεται σε αυτό, επιδρά στην πρόιμη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού του συστήματος [1,36,38,48,49,51-54].

Τα κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ του μικροβιώματος που εντοπίζεται στον πλακούντα και το αμνιακό υγρό και το μηκόνιο των νεογνών, υποδηλώνουν μεταφορά μικροβίων μέσω της εμβρυομητρικής διεπαφής. Στην ηλικία των 3-4 ημερών, η σύνθεση της εντερικής χλωρίδας του νεογνού με το μικροβίωμα του μητρικού πρωτογάλακτος ξεκινά να μοιάζει. Βάσει των παραπάνω, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως ενδεχομένως ο εντερικός αποικισμός να ξεκινά ήδη προγεννητικά από τις μικροβιακές κοινότητες του πλακούντα και του αμνιακού υγρού [1,48,49,51-54].



Εικόνα 9

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/ZACTaD17ox2e3omG6>]

4.2 Φυσιολογικός τοκετός και μεταφορά μικροβιώματος

Η ανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας στο νεογνό χαρακτηρίζεται από μεγάλες και γρήγορες αλλαγές στη μικροβιακή ποικιλομορφία, αφθονία και σύνθεση [19,22]. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες: ιατρικούς, πολιτιστικούς και περιβαλλοντικούς. Ο τρόπος τοκετού, η διατροφή, οι ασθένειες, οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται, αλλά ακόμη και το οικογενειακό περιβάλλον επηρεάζει τον εντερικό αποικισμό [22,23].

Ένας από τους καλύτερα μελετημένους παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του εντερικού ΑΜ είναι ο τρόπος τοκετού [19]. Σε μια μελέτη, βασισμένη σε καλλιέργειες, αποδείχθηκε ότι ο τρόπος τοκετού επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα έως και για τα επόμενα επτά χρόνια μετά τον τοκετό [38,59]. Ο τοκετός είναι μια διαδικασία που συνήθως συμβαίνει 280 ημέρες μετά τη σύλληψη και καταλήγει στην έξοδο του εμβρύου και του πλακούντα από τη μήτρα [24].

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών, ο τοκετός ξεκινά αυτόματα μεταξύ της 37^{ης} και 42^{ης} εβδομάδας της κύησης [24]. Για να είναι επιτυχής πρέπει ταυτόχρονα να συνδυαστούν αρμονικά τρεις παράμετροι: α) ευρύχωρο πέρασμα μέσα στη πύελο, β) αποτελεσματικές συσπάσεις της μήτρας και γ) έμβρυο με συμβατό μέγεθος ως προς αυτό της πύελου [24].

Ανεξάρτητα από την έκθεση του νεογνού στα μικρόβια κατά την ενδομήτρια ζωή, ο κολπικός τοκετός προάγει τον μαζικό βακτηριακό αποικισμό, καθώς το νεογνό έρχεται σε επαφή με το

μικροβίωμα του κόλπου, του εντέρου αλλά και του δέρματος της μητέρας [30,53,78,82]. Η άμεση επαφή των νεογέννητων με μικρόβια του γεννητικού και του γαστρεντερικού σωλήνα της μητέρας τους κατά το φυσιολογικό τοκετό επηρεάζει την ανάπτυξη του εντερικού τους ΑΜ, όπως φαίνεται και από την ομοιότητα του ΑΜ των νεογνών και εκείνου που εντοπίζεται στον κόλπο της μητέρας τους [38,55]. Επιπλέον η μικροχλωρίδα των κοπράνων των νεογνών που γεννιούνται κολπικά, στην 3^η και 7^η ημέρα ζωής μοιάζει με τη μικροχλωρίδα των κοπράνων της μητέρας τους, κάτι που δεν παρατηρείται σε νεογνά που γεννήθηκαν με ΚΤ [125]. Οι Μαλαμίτση- Πούχγερ κ.α. διαπίστωσαν την προαγωγή της παραγωγής κυτταροκινών, που είναι σημαντικές στην κυτταρική σηματοδότηση, μόνο έπειτα από ΦΤ [38,64].

Κατά τη διάρκεια του κολπικού τοκετού κάποια αναερόβια βακτήρια όπως: *Escherichia Coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, αποικίζουν το νεογνικό έντερο και παράγουν αναερόβια περιβάλλοντα που επιτρέπουν αυστηρά αναερόβια βακτήρια να εγκατασταθούν, όπως: *Bacteroides* και *Bifidobacterium spp.* Τα νεογνά που γεννιούνται κολπικά αποικίζονται κυρίως από *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia spp.* [30,38,53,83].

4.3 Η επιρροή της καισαρικής τομής στη μεταφορά του μικροβιώματος από τη μητέρα στο νεογνό

Η Καισαρική Τομή είναι η διακοιλιακή μαίευση του νεογνού. Συγκεκριμένα, Καισαρική Τομή (ΚΤ), ονομάζεται η επέμβαση κατά την οποία, γίνεται λαπαροτομία, δηλαδή τομή του τοιχώματος της μήτρας και δίοδος (τοκετός) του εμβρύου από αυτή την τομή [24]. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τον περιορισμό των ΚΤ στο 15 με 20% των τοκετών, καθώς έτσι εξασφαλίζεται η βέλτιστη περιγεννητική πορεία τόσο της μητέρας, όσο και του νεογνού [24]. Ωστόσο, ενώ ένας σημαντικός αριθμός ΚΤ οφείλεται σε μαιευτικές ενδείξεις- δηλαδή πραγματοποιείται όταν κινδυνεύει η ζωή του κυήματος ή της μητέρας, ένα μέρος πραγματοποιείται απλά λόγω αιτήματος της μητέρας.

Σύμφωνα με παλαιότερα στοιχεία του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG), αναφέρεται πως ένας στους πέντε τοκετούς χρήζει «βοήθεια» για την αποπεράτωση του, που συχνά είναι η καισαρική τομή [25]. Παρά τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το ποσοστό των ΚΤ συνεχίζει να αυξάνεται ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες [24,25].

Η καισαρική τομή, ως τρόπος τοκετού, εγκυμονεί πολλούς κινδύνους για το νεογνό. Μερικοί από αυτούς είναι η νεογνική κατάθλιψη, οφειλόμενη στη γενική αναισθησία, ο τραυματισμός του νεογνού κατά την διάρκεια της καισαρικής τομής, η αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και προβλήματα στον θηλασμό (καθυστερημένη έναρξη της γαλουχίας) [30,38,65,66]. Ταυτόχρονα με την αύξηση των ΚΤ, παρατηρήθηκε έξαρση των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η νόσος του Crohn, η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, και των αλλεργικών ασθενειών κατά τη παιδική ηλικία (ιδιαίτερα μετά από εκλεκτική ΚΤ), όπως το άσθμα, η ατοπική δερματίτιδα και η αλλεργική ρινίτιδα και της παιδικής παχυσαρκίας [30,33,34,38,68-77].

Τα νεογνά που γεννιούνται με ΚΤ είναι πολύ πιο πιθανό να πάσχουν από κοιλιοκάκη και να νοσηλευθούν λόγω γαστρεντερίτιδας [38,41,67]. Επίσης, οι Hallstrom κ.α. βρήκαν μια σύνδεση μεταξύ ΚΤ, άρα και του διαταραγμένου εντερικού αποικισμού και, πιθανόν της εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEC) σε πρόωρα νεογνά [38,43]. Η ΚΤ επίσης επηρεάζει τη σύνθεση του ΑΜ στο νεογνό και καθώς η μεγαλύτερη ανοσοδραστική επιφάνεια του οργανισμού που εκτίθεται στο περιβάλλον είναι το έντερο, πιθανόν η αλληλεπίδραση του μικροβιώματος του εντέρου με την πρόωμη ανάπτυξη του ανοσοποιητικού, να συνδέεται με την εμφάνιση αυτών των ασθενειών. Σύμφωνα με τον Grönlund MM, αποδείχθηκε ότι η πρόωμη σύνθεση του ΑΜ σε νεογνά που γεννήθηκαν με ΚΤ, διαταράχθηκε για έως και τους πρώτους έξι μήνες ζωής, ενώ βάσει διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων τα ατοπικά νοσήματα εμφανίζονται συχνότερα σε νεογνά που γεννήθηκαν με ΚΤ παρά με ΦΤ [38,40,60-63].

Ο τοκετός με ΚΤ διαταράσσει τον φυσιολογικό αποικισμό του βρεφικού εντέρου, αφού παρεμποδίζει την έκθεση του νεογνού στο κολπικό μικροβίωμα της μητέρας. Κατά τον κολπικό τοκετό, η επαφή του νεογνού με την κολπική και εντερική χλωρίδα της μητέρας αποτελεί την έναρξη του εντερικού αποικισμού του [30,38,39]. Στην ΚΤ, η άμεση αυτή επαφή απουσιάζει και σημαντικό ρόλο στον εντερικό αποικισμό έχει η επαφή με τις μικροβιακές κοινότητες που υπάρχουν στο περιβάλλον και δεν προέρχονται από τη μητέρα. Τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή, αποικίζονται από ένα σύνολο δυνητικά παθογόνων βακτηρίων που συνήθως εντοπίζονται στο δέρμα και στον χώρο του νοσοκομείου, όπως είναι τα βακτήρια *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp., ενώ ο

μεταγεννητικός αποικισμός από αναερόβια όπως: *Bifidobacterium* spp. και *Bacteroides* καθυστερεί [38,39,42,53,89,90].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

«Ο τρόπος σίτισης και η ανάπτυξη του νεογνικού μικροβιώματος»



Εικόνα 10

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/eb1Y4VVNUzSUyvG69>]

5.1 Γενικά στοιχεία

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή και επηρεάζουν την ανάπτυξη του μικροβιώματος του εντέρου του βρέφους περιλαμβάνουν εάν το παιδί θηλάζει ή τρέφεται με παρασκευάσματα, καθώς και το πότε και πως εισάγονται οι στερεές τροφές [18,23].

5.2 Μητρικός θηλασμός

Ο δεσμός μεταξύ μητέρας και νεογνού γίνεται ισχυρότερος με την έναρξη του μητρικού θηλασμού αμέσως μετά τη γέννηση και ο αποικισμός της εντερικής χλωρίδας συνεχίζεται από μικρόβια που εντοπίζονται στο μητρικό γάλα [48]. Ο μητρικός θηλασμός έχει πολλά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία της μητέρας και του νεογνού εξίσου [26]. Το μητρικό γάλα είναι μια κομψά σχεδιασμένη φυσική διατροφική πηγή [112,113]. Αποτελεί την ιδανική τροφή για τη πλειοψηφία των υγιών νεογνών τους πρώτους 4 με 6 μήνες της ζωής τους [26,42,114,115]. Μέσω αυτού, προάγεται η ανάπτυξη ενός «υγιούς» εντερικού μικροβιώματος και επιδρά στο αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους [18,30,78,79]. Τα πλεονεκτήματα του μητρικού θηλασμού δεν αφορούν μόνο το νεογνό, αλλά και τη μητέρα και τη κοινωνία σαν σύνολο.

Ως προς τα οφέλη για τη μητέρα, πέραν της ικανοποίησης για την ολοκλήρωση της ως γυναίκα-μητέρα, το μητρικό γάλα είναι έτοιμο ανά πάσα στιγμή, βρίσκεται στη κατάλληλη θερμοκρασία, δε χρειάζεται αποστείρωση και δεν κοστίζει. Ο θηλασμός συντελεί στη γρηγορότερη επάνοδο της μήτρας στη φυσιολογική της κατάσταση, βοηθάει στη καλύτερη ρύθμιση του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα μετά τον τοκετό και λειτουργεί και αντισυλληπτικά έως ένα βαθμό. Ο μητρικός θηλασμός έχει και μακροπρόθεσμα οφέλη, αφού μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών και του ενδομήτριου και προστατεύει από την οστεοπόρωση [42,50,110].

Όσον αφορά τα πλεονεκτήματα του μητρικού θηλασμού για το παιδί, αρχικά συμβάλλει στην ηρεμία του βρέφους, το «χτίσιμο» της ψυχικής του υγείας και την ανάπτυξη ισχυρού δεσμού με τη μητέρα του. Ακόμη, προστατεύει από λοιμώξεις του αναπνευστικού και του

γαστρεντερικού συστήματος, ιώσεις, αλλεργίες και αναιμία. Μακροπρόθεσμα, προστατεύει από τον κίνδυνο του νεανικού διαβήτη, ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικού καρκίνου, μειώνει την συχνότητα εμφάνισης της τερηδόνας και προλαμβάνει τη παιδική παχυσαρκία. Ο μητρικός θηλασμός συνδέεται με μείωση του κινδύνου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου. Τέλος συνδέεται με αύξηση του δείκτη νοημοσύνης [50].

Σε κοινωνικό επίπεδο, ο μητρικός θηλασμός μειώνει τα ποσοστά νοσηρότητας, τα έξοδα φαρμακευτικής και νοσοκομειακής περίθαλψης και φυσικά τα έξοδα αγοράς ξένου γάλακτος. Είναι οικολογικός και αποτελεί αστείρευτο πόρο, ευεργετικό για τον πλανήτη και για το παιδί [50].

5.3 Σύνθεση και συστατικά του μητρικού γάλακτος

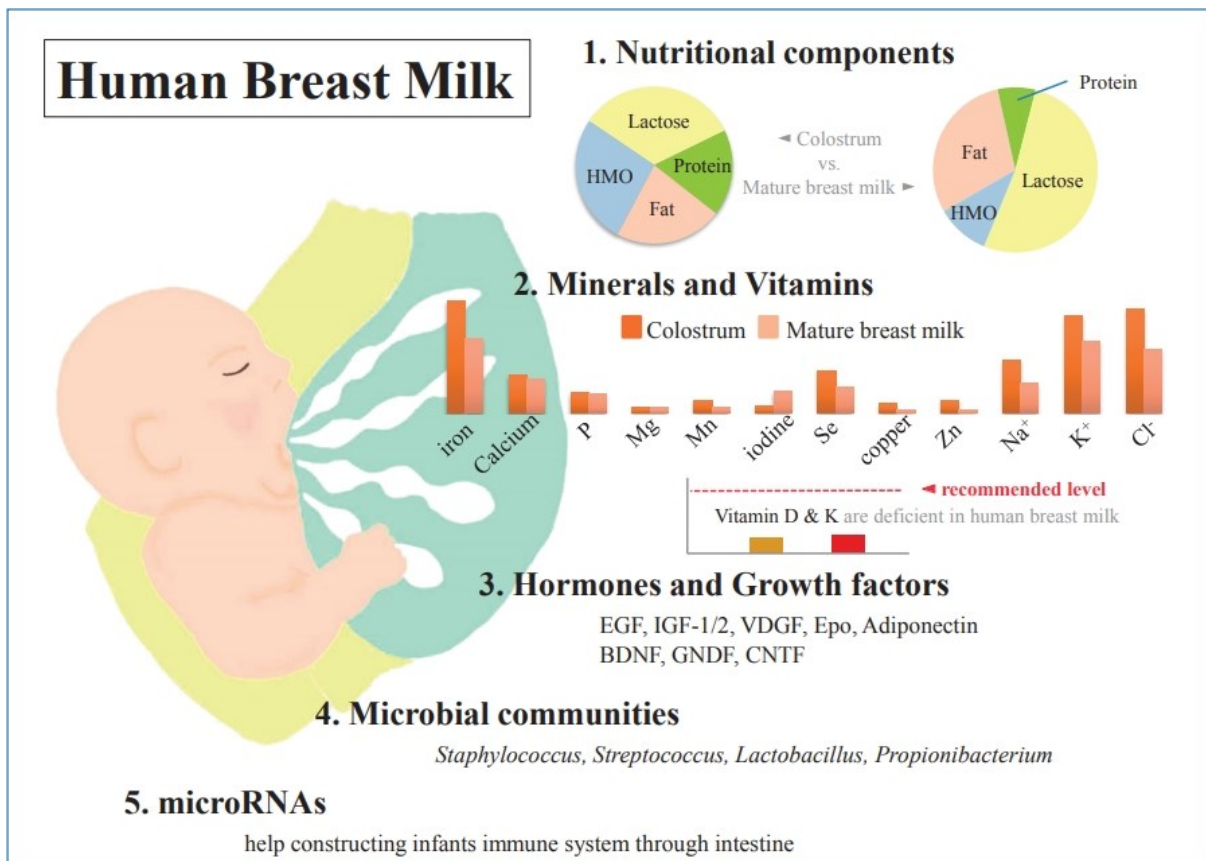
Η σύνθεση του μητρικού γάλακτος είναι περίπλοκη και ο ρόλος των εκατοντάδων συστατικών του στη θρέψη και σε άλλες λειτουργίες βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση [26]. Η σύνθεση του ανθρώπινου γάλακτος είναι τέτοια ώστε, πέραν της καλύψεως των διατροφικών αναγκών των βρεφών συμβάλλει στη προστασία τους από χρόνια και λοιμώδη νοσήματα. Η σύνθεση του μεταβάλλεται συνεχώς: κατά τη διάρκεια της ημέρας, κατά τη διάρκεια του γεύματος, ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ή την ηλικία του βρέφους, λόγω εμμήνου ρύσεως της μητέρας ή λοίμωξης των μαστών, της φυσιολογίας των μαστικών αδένων και φυσικά ανάλογα με το επίπεδο θρέψης και το είδος διατροφής της μητέρας [26].



Εικόνα 11

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/xuUqh9MzqZbmRqmEA>]

Πρόσφατα, τα διάφορα συστατικά του μητρικού γάλακτος και οι ρόλοι τους μελετήθηκαν λόγω της ανάπτυξης διάφορων τεχνικών ανάλυσης. Όπως γνωρίζουμε ήδη, το νερό αποτελεί το 87-88% του μητρικού γάλακτος και μακροθρεπτικά συστατικά σε αναλογία περίπου 124 g/L μητρικού γάλακτος, από όπου το 7% (60-70g/L) είναι υδατάνθρακες, το 1% (8-10g/L) πρωτεΐνη και το 3,8% (35-40g/L) λίπος [117-120]. Το μητρικό γάλα περιέχει αρκετές βιταμίνες και μέταλλα για τη διασφάλιση της φυσιολογικής νεογνικής ανάπτυξης, ωστόσο δεν περιέχει επαρκείς ποσότητες βιταμίνης K και D, οπότε τα νεογνά πιθανόν να χρειαστεί να λάβουν συμπληρώματα [50,121]. Βάσει μελετών έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία πλούσιων και ποικίλων μικροβιακών κοινοτήτων, στις οποίες θα γίνει αναφορά μετέπειτα.



Εικόνα 12

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/j1FqTCjJ9mJYyY4V6>]

5.4 Το μικροβίωμα του μητρικού γάλακτος

Το μητρικό γάλα αναγνωρίζεται ως το σημαντικότερο στοιχείο μετά τον τοκετό που επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και του μεταβολισμού των νεογνών [50,84,85]. Τα βακτήρια που περιέχονται στο γάλα, είναι από τα πρώτα μικρόβια που εισέρχονται στον οργανισμό του νεογνού και επηρεάζουν το μικροβίωμα του και την υγεία του οργανισμού του. Παρατηρήθηκε μάλιστα πως ακόμη και στο πρωτόγαλα υπάρχει υψηλή ποικιλομορφία και πλούτος [48]. Πέραν βέβαια των αντισωμάτων που εντοπίζονται στο μητρικό γάλα, εντοπίζονται κι άλλοι παράγοντες, όπως η καζεΐνη και η λακτοφερίνη που προστατεύουν το έντερο του νεογνού από λοιμογόνους παράγοντες.

Τα βακτήρια του γάλακτος δεν αποτελούν μολυσματικούς παράγοντες και υποδηλώνουν ότι υπάρχουν διάφοροι λόγοι που πιθανόν να παραμορφώνουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του. Μερικά από αυτά είναι: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* και *Propionibacterium*. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Togo κ.α., επιβεβαιώθηκε η υψηλή ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του μητρικού γάλακτος και αναγνωρίστηκαν περίπου 820 διαφορετικά είδη [111,121]. Τα περισσότερα από αυτά ήταν προαιρετικά αναερόβια και κάποια άλλα ήταν αυστηρά αερόβια βακτήρια, όπως: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Cutibacterium acnes*, *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium breve*, *E. Coli*, *Streptococcus sanguinis*, *Lactobacillus gasseri* και *Salmonella enterica*.

Βάσει δεδομένων ο ανθρώπινος μαστικός αδένας φιλοξενεί βακτήρια και έχει αναφερθεί πως το μητρικό γάλα αποτελεί μέσο για ένα επαναλαμβανόμενο αποικιστικό “εμβόλιο” στο έντερο του νεογνού. Μέσω του «εντερο-μαζικού άξονα», γίνεται αποικισμός του μαζικού αδένος από ανοσολογικά κύτταρα, με αποτέλεσμα οι εκκρίσεις του μαστού να περιέχουν IgA αντισώματα. Συγκεκριμένα η μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας διεισδύει στο εντερικό επιθήλιο, μετακινείται στη συνέχεια στους μαστικούς αδένες και αποικίζει εν τέλει το έντερο του βρέφους, λόγω της κατανάλωσης του μητρικού γάλακτος [50,123,124].

Ένας παράγοντας που δυνητικά επηρεάζει το μικροβίωμα του μητρικού γάλακτος, είναι ο τρόπος τοκετού [46]. Σε έρευνα που εφαρμόστηκε, φάνηκε πως η βακτηριακή κοινότητα του μητρικού γάλακτος μεταξύ γυναικών που γέννησαν με καισαρική τομή και γυναικών που

γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, διέφερε. Επίσης, αυτό, έμμεσα, υποδηλώνει πως δεν είναι τόσο ο τρόπος τοκετού, όσο η απουσία ορμονικών σημάτων ή και φυσιολογικού στρες, που επηρεάζει τη διαδικασία μεταφοράς μικροβίων στο μητρικό γάλα [46].

5.4 Παράγοντες που υποστηρίζουν τη σίτιση με φόρμουλα

Στην επιστημονική βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή του τρόπου σίτισης του νεογνού, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ηλικία, το εκπαιδευτικό επίπεδο, ο δείκτης μάζας σώματος της μητέρας και άλλοι πολιτιστικοί, δημογραφικοί και φαινοτυπικοί παράγοντες [127-129].

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους πολλές μητέρες επιλέγουν τη σίτιση με φόρμουλα για τα νεογνά τους. Πρωταγωνιστικό ρόλο έχει η έλλειψη εμπειρίας ή κατανόησης των μελών της οικογένειας για το πως να υποστηρίξουν καλύτερα τη μητέρα και το νεογνό. Το γεγονός πως δεν υπάρχουν πολλές ευκαιρίες επικοινωνίας με άλλες θηλάζουσες μητέρες, όπως και το ότι η ενημέρωση, οι οδηγίες και η καθοδήγηση για τον μητρικό θηλασμό και ορισμένες πρακτικές που εφαρμόζονται από τους επαγγελματίες υγείας στα Νοσοκομεία και στις κλινικές είναι ελλιπείς, συνδράμει στην επιλογή των μητέρων να σιτίσουν με φόρμουλα τα νεογνά τους. Τέλος ως προς το εργασιακό περιβάλλον, η έλλειψη χώρου και ιδιωτικότητας για θηλασμό ή άντληση μητρικού γάλακτος και η μη κατανόηση της σημασίας της σίτισης του νεογνού με αυτό, από το υπόλοιπο προσωπικό, αποθαρρύνει τις μητέρες για τη συνέχιση του μητρικού θηλασμού ή έστω της διαδικασίας άντλησης, αποθήκευσης και σίτισης του με αυτό [126-129].

5.5 Σίτιση με φόρμουλα και επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα

Η εισαγωγή της σίτισης με φόρμουλα διαταράσσει τον αποικισμό και τον πολλαπλασιασμό της εντερικής χλωρίδας. Έχει αναφερθεί ότι ακόμη και μικρές ποσότητες γάλακτος φόρμουλας, που δίνονται συμπληρωματικά σε θηλάζον βρέφος, επηρεάζουν εξίσου το γαστρεντερικό περιβάλλον και την εντερική χλωρίδα.

Η σίτιση με φόρμουλα έχει συσχετιστεί με αύξηση των *Bacteroides fragilis*, *E. Coli* και *C. Difficile* και με περιορισμό του *Bifidobacterium*. Η διατροφή με φόρμουλα διαταράσσει την εντερική μικροχλωρίδα και μπορεί να βλάψει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού και τον φυσιολογικό μεταβολισμό του νεογνού [30,45,80,81]. Ακόμη και συνδυαστικά, παράλληλα με τον μητρικό θηλασμό, μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της δομής και της σχετικής αφθονίας των βακτηριακών κοινοτήτων που βρίσκονται φυσιολογικά στο έντερο του νεογνού που θηλάζει [78-81,86-88].

Η βελτίωση του τεχνητού γάλακτος, ενδεχομένως με τη προσθήκη ωφέλιμων βακτηρίων, ίσως είναι εφικτή αν μελετηθεί εκτενέστερα η μικροχλωρίδα του μητρικού γάλακτος και η επίδραση της στον οργανισμό του νεογνού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:

«Στρατηγικές πρόληψης διαταραχής του υγιούς νεογνικού μικροβιώματος- Ο ρόλος της μαίας»

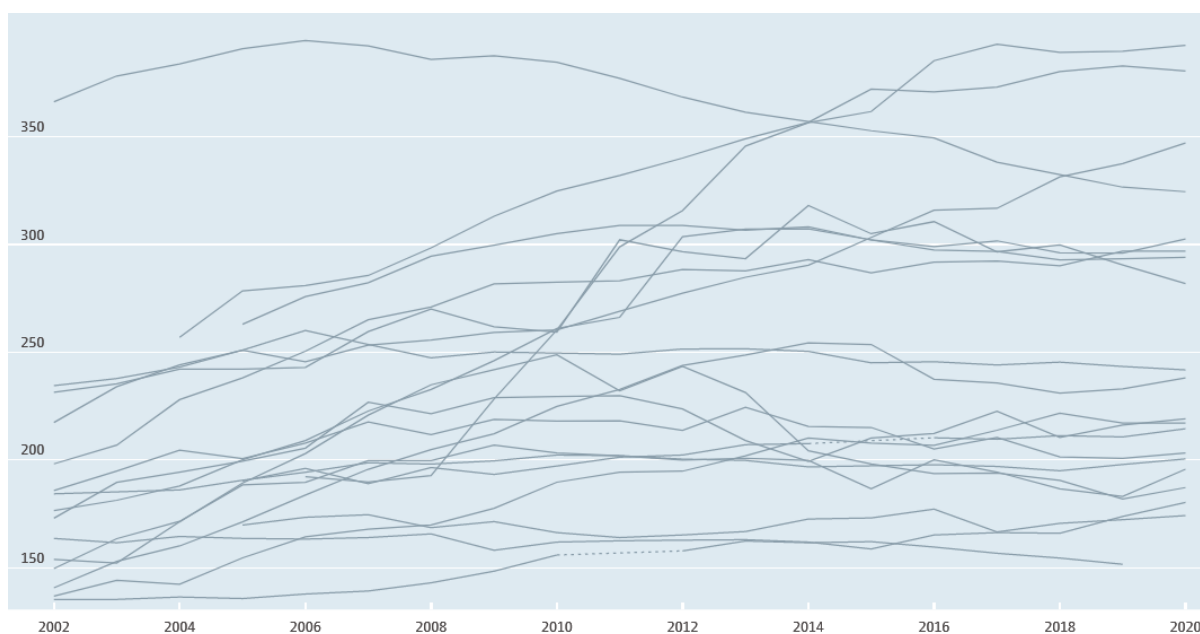


Εικόνα 13

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/jhKFjoo6ZvwXTyYd6>]

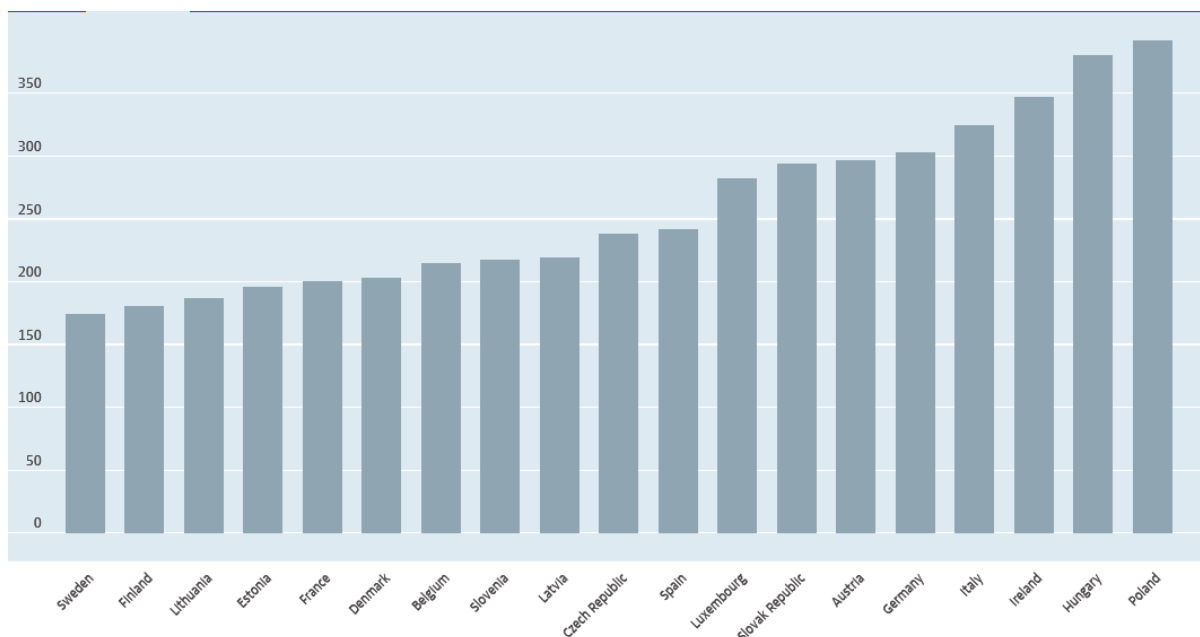
6.1 Ο ρόλος της μαίας στην πρόληψη και αποκατάσταση του μικροβιώματος στο νεογνό

Οι επεμβατικές πρακτικές, όπως η ΚΤ και η σίτιση με φόρμουλα, παρεμποδίζουν τον φυσιολογικό αποικισμό της εντερικής χλωρίδας του νεογνού, όπως και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού του συστήματος [30,38,39]. Ο ρόλος της μαίας στη προγεννητική, περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο μιας γυναίκας είναι πολύτιμος. Λόγω της θέσης που έχει και της σχέσης που μπορεί να αναπτύξει με την γυναίκα, είναι προφανές ότι μπορεί να επηρεάσει την άποψη και τις αποφάσεις της σε πολλά ζητήματα και συγκεκριμένα στο είδος τοκετού και στον τρόπο σίτισης του νεογνού της. Τα αυξημένα ποσοστά τοκετών με ΚΤ και σίτισης με φόρμουλα, όπως παρατηρούμε στις εικόνες 14,15 που ακολουθούν, τονίζουν τη σημασία της προώθησης του φυσιολογικού τοκετού και της έμφασης στην έναρξη και στην διατήρηση του μητρικού θηλασμού [30].



Εικόνα 14 «Αριθμός ΚΤ σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ανά 1000 γεννήσεις, 2002-2020»

Πηγή: [OECD (2023), Caesarean sections (indicator). doi: 10.1787/adc3c39f-en (Accessed on 01 February 2023)]



Εικόνα 15 «Αριθμός ΚΤ σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ανά 1000 γεννήσεις, 2020»

Πηγή: [OECD (2023), Caesarean sections (indicator). doi: 10.1787/adc3c39f-en (Accessed on 01 February 2023)]

Υπάρχουν αρκετές τακτικές πρόληψης και αποκατάστασης της διαταραχής του νεογνικού μικροβιώματος στην προγεννητική, περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο. Γενικά οι πολιτικές και οι κλινικές πρακτικές που εφαρμόζονται στα Νοσοκομεία και στα κέντρα τοκετού, επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την απόφαση των γυναικών σχετικά με το αν θα επιλέξουν να ξεκινήσουν τον μητρικό θηλασμό αλλά και αν και για πόσο θα τον συνεχίσουν [30,92]. Έχουν προταθεί μοντέλα πολιτικών και κλινικής πρακτικής της υγείας που δίνουν προτεραιότητα στον ΦΤ και επανεκτιμούν την αναγκαιότητα της ΚΤ, έτσι ώστε να περιοριστούν οι ΚΤ χωρίς κάποια σημαντική ιατρική ένδειξη [30,91]. Τα μοντέλα αυτά επίσης προωθούν την εγκαθίδρυση του μητρικού θηλασμού και τη συνέχισή του.

6.2 Πρόληψη της διαταραχής του νεογνικού μικροβιώματος

Όπως προαναφέρθηκε, ο ρόλος της μαίας στη προώθηση του φυσιολογικού τοκετού και του μητρικού θηλασμού είναι πρωταγωνιστικός. Η ενίσχυση του εργατικού δυναμικού των μαιών στα νοσοκομειακά ιδρύματα, στις κλινικές και στα κέντρα τοκετού είναι λοιπόν απαραίτητη.

Η μαία προκειμένου να περιορίσει την εκτέλεση μη αναγκαίων ΚΤ χρειάζεται αρχικά να ενημερώσει την εγκυμονούσα για τα οφέλη του φυσιολογικού τοκετού και για τις επιπλοκές που επιφέρει η ΚΤ [30]. Μία άλλη μέθοδος προώθησης του ΦΤ, είναι η βελτιστοποίηση της συνολικής εμπειρίας του κολπικού τοκετού. Η παράδοση μαθημάτων ψυχοπροφύλαξης και τεχνικών ανώδυνου τοκετού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα ενθαρρύνει τις μέλλουσες μητέρες να επιδιώξουν τη πραγματοποίηση κολπικού τοκετού. Η βελτιστοποίηση της εμπειρίας του φυσιολογικού τοκετού είναι αναγκαία. Είναι σημαντικό να αυξηθεί η άνεση της μητέρας και η γέννηση να ολοκληρωθεί με όσο το δυνατό ανώδυνο τρόπο [30].

6.3 Αποκατάσταση της διαταραχής του νεογνικού μικροβιώματος μετά από παρεμβατικές πρακτικές

Η ΚΤ στερεί από το νεογνό την δίοδο του στο κολπικό κανάλι, άρα και την έκθεση του στο κολπικό και εντερικό μητρικό μικροβίωμα. Για τα νεογνά που γεννιούνται με ΚΤ, χωρίς να έχει γίνει ρήξη των εμβρυικών μεμβρανών, η έκθεση του νεογνού στο κολπικό περιεχόμενο της μητέρας με τη χρήση γάζας (“vaginal seeding”), πιθανόν να βοηθήσει στην επίτευξη της αποκατάστασης του νεογνικού μικροβιώματος [30,53,78,82]. Ακόμη, η πραγματοποίηση VBAC δηλαδή εκτέλεση φυσιολογικού τοκετού μετά από καισαρική τομή αυστηρά σε γυναίκες που έχουν τις προϋποθέσεις για την επίτευξη του και υπό τον έλεγχο και την επίβλεψη έμπειρου προσωπικού, είναι ένας τρόπος και να μειωθούν τα ποσοστά των ΚΤ και να πραγματοποιηθεί σωστά ο αποικισμός του εντερικού ΑΜ σε νεογνό επόμενης κησέως [30].



Εικόνα 16

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/HYYFFA5eXXv8aj9z7>]

Πιθανόν ο καλύτερος τρόπος για να διατηρηθεί ένα υγιές νεογνικό μικροβίωμα είναι ο αποκλειστικός θηλασμός. Η τακτική του “Baby Friendly Hospital” είναι ένα παγκόσμιο πρόγραμμα, επιχορηγούμενο από WHO και UNICEF, που δίνει αναγνώριση στα Νοσοκομειακά ιδρύματα και στα κέντρα τοκετού και τα ενθαρρύνει να προσφέρουν το βέλτιστο επίπεδο φροντίδας που βασίζεται στα «10 βήματα για τον επιτυχή μητρικό θηλασμό» (εικόνα 17), που ψηφίστηκαν για πρώτη φορά το 1989. Η ανάπτυξη της πολιτικής αυτής, δίνει κίνητρο στις μητέρες για την έναρξη και τη συνέχιση του μητρικού θηλασμού [30,92,93].



Εικόνα 17 “Τα δέκα βήματα για τον επιτυχή μητρικό θηλασμό”

Πηγή: [Google search: <https://images.app.goo.gl/BU5LjKbUpkDcJ9Nh7>]

Αναγνωρίζοντας λοιπόν την αξία του μητρικού θηλασμού η UNICEF και ο ΠΟΥ, όρισαν 10 βήματα για τον επιτυχή μητρικό θηλασμό. Αυτά είναι τα εξής:

- Βήμα 1^ο : Ύπαρξη γραπτής πολιτικής για τον θηλασμό και τακτική ενημέρωση του προσωπικού υγείας στα Μαιευτήρια.
- Βήμα 2^ο : Εκπαίδευση όλου του προσωπικού υγείας στις απαραίτητες δεξιότητες για την εφαρμογή αυτής της πολιτικής.
- Βήμα 3^ο : Πληροφόρηση όλων των εγκύων για τα οφέλη και την πρακτική του μητρικού θηλασμού.
- Βήμα 4^ο : Ενθάρρυνση επαφής δέρμα με δέρμα (skin to skin) αμέσως μετά τον τοκετό και παροχή βοήθειας προς τις μητέρες για να ξεκινήσουν τον θηλασμό εντός μίας ώρας από τη γέννηση.
- Βήμα 5^ο : Επίδειξη στις μητέρες για το πως να θηλάζουν και το πως να διατηρηθεί η διατροφή των βρεφών με μητρικό γάλα, ακόμη κι αν θα έπρεπε να αποχωρισθούν το νεογνό τους.
- Βήμα 6^ο : Να μη δίνεται στα νεογέννητα καμία άλλη τροφή ή υγρό παρά μόνο μητρικό γάλα, εκτός κι αν επιβάλλεται να γίνει διαφορετικά για ιατρικούς λόγους.
- Βήμα 7^ο : Να εφαρμόζεται το σύστημα συνδιαμονής (“rooming in”), δηλαδή το νεογέννητο να είναι στο μαιευτήριο στο ίδιο δωμάτιο με τη μητέρα του, 24 ώρες το 24ωρο.
- Βήμα 8^ο : Ενθάρρυνση του θηλασμού στις απαιτήσεις του νεογνού (όποτε και για όσο το αποζητά).
- Βήμα 9^ο : Να μη δίνονται τεχνητές θηλές ή πιπίλες σε βρέφη που θηλάζουν, τις πρώτες έστω ημέρες ζωής.
- Βήμα 10^ο : Ενδυνάμωση και δημιουργία ομάδων υποστήριξης του θηλασμού στις οποίες θα απευθύνονται οι μητέρες όταν φύγουν από το Νοσοκομείο ή τη κλινική.

Συνδυαστικά με τα παραπάνω θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένη προσέγγιση και υποστήριξη στην κάθε μητέρα, σύμφωνα με τη περίπτωση της και να υπάρχει εξασφαλισμένη φροντίδα από το σύστημα υγείας, τόσο προγεννητικά και περιγεννητικά, όσο και μεταγεννητικά. Φυσικά, στο επίκεντρο βρίσκεται η οικογένεια, της οποίας το περιβάλλον θα πρέπει να είναι υποστηρικτικό [93,94,95].

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, το μικροβίωμα του νεογνού διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην μετέπειτα υγεία του ανθρώπινου οργανισμού και η εγκαθίδρυση του καθορίζεται από τη μεταφορά και ανταλλαγή των μικροβίων από τη μητέρα στο νεογνό [30,45]. Τόσο ο τρόπος τοκετού, όσο και ο τρόπος σίτισης επηρεάζουν ουσιαστικά την ανάπτυξη του μικροβιώματος στο νεογνό, το οποίο συνδέεται άμεσα με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού του συστήματος και επομένως με την γενικότερη υγεία του.

Ο φυσιολογικός τοκετός, ο τοκετός δηλαδή δια μέσου του κοιλιακού καναλιού της μητέρας και ο μητρικός θηλασμός φαίνεται να είναι ύψιστης σημασίας στη διαμόρφωση του νεογνικού μικροβιώματος. Οι πιο συνήθεις παρεμβάσεις προγεννητικά και μεταγεννητικά, όπως η καισαρική τομή και η σίτιση του νεογνού με φόρμουλα περιορίζουν τη κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό και διαταράσσουν τη σύνθεση του [30,45].

Επιδημιολογικά στοιχεία επιβεβαιώνουν τις επιπτώσεις που έχουν αυτές οι παρεμβάσεις στη πρώιμη σύνθεση του νεογνικού μικροβιώματος και τον αντίκτυπο στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Οι επιπτώσεις σχετίζονται με μεταβολικές και ανοσολογικές ασθένειες και αύξηση του κινδύνου νόσησης σε ατομικό επίπεδο, αλλά πιθανόν με τη συνέχιση των παρεμβατικών αυτών πρακτικών, και σε επίπεδο πληθυσμού [30,31].

Η διερεύνηση στρατηγικών για την πρόληψη της διαταραχής της ανάπτυξης του μικροβιώματος του νεογνού είναι απαραίτητη. Ο ρόλος της μαιίας είναι ουσιαστικός, αφού με τη τεκμηριωμένη ενημέρωση, συμβουλευτική, καθοδήγηση και επίδειξη μεθόδων, μπορεί να ενισχύσει σε σημαντικό βαθμό τα ποσοστά φυσιολογικού τοκετού και μητρικού θηλασμού, να περιορίσει τις παρεμβατικές διαδικασίες ή και ακόμη να κάνει προσπάθεια αποκατάστασης της σύνθεσης του μικροβιώματος ύστερα από τις πρακτικές αυτές [30].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- [1] Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- [2] Redondo-Lopez, V., Cook, R. L., & Sobel, J. D. (1990). Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Reviews of infectious diseases*, 12(5), 856–872. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.856>
- [3] Mohr, J.L. (1952). Protozoa as Indicators of Pollution. *The Scientific monthly*, 74, 7.
- [4] <https://www.oed.com/>
- [5] Moffatt, M. F., & Cookson, W. O. (2017). The lung microbiome in health and disease. *Clinical medicine (London, England)*, 17(6), 525–529. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-525>
- [6] Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *Genealogical Treasury of Words. Scientist*. 2001;15(7):8.
- [7] Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome medicine*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
- [8] Δραγούμης, Θεόδωρος. Μικροβίωμα και αυτοανοσία. MS thesis. 2019.
- [9] Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 17(4), 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>
- [10] Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., Clemente, J. C., Knight, R., Heath, A. C., Leibel, R. L., Rosenbaum, M., & Gordon, J. I. (2013). The long-term stability of the human gut microbiota.

Science (New York, N.Y.), 341(6141), 1237439.
<https://doi.org/10.1126/science.1237439>

- [11] Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(4), 435–454. <https://doi.org/10.1586/eri.10.14>
- [12] Nunn, K. L., & Forney, L. J. (2016). Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(3), 331–337.
- [13] Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- [14] Stumpf, R. M., Wilson, B. A., Rivera, A., Yildirim, S., Yeoman, C. J., Polk, J. D., White, B. A., & Leigh, S. R. (2013). The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. *American journal of physical anthropology*, 152 Suppl 57, 119–134. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22395>
- [15] Anahtar, M. N., Gootenberg, D. B., Mitchell, C. M., & Kwon, D. S. (2018). Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell host & microbe*, 23(2), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013>
- [16] van de Wijkert, J. H., Borgdorff, H., Verhelst, R., Crucitti, T., Francis, S., Verstraelen, H., & Jaspers, V. (2014). The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization?. *PloS one*, 9(8), e105998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105998>
- [17] Chen, C., Song, X., Wei, W. *et al.* The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 8, 875 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>

- [18] Gut Microbiota for Health. (2017). Gut Microbiota Info - Gut Microbiota for Health. [online] Available at: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/about-gut-microbiota-info/>
- [19] Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M. F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology*, 21(4), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>
- [20] Γύπας, Φ., και Μεντής, Φ. Α. (2013, Μάρτιος). Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου: Ο ρόλος του στην υγεία και στη νόσο. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, Τόμος 30, σελ. 272-288.
- [21] <https://www.galinos.gr/>
- [22] Εισαγωγή στην Μικροβιολογία, “Microbiology , An introduction” by Gerard J.Tortora, Berdell R. Funke, Christine L.Case, 12th ed. 2016
- [23] Voreades, N., Kozil, A., & Weir, T. L. (2014). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in microbiology*, 5, 494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00494>
- [24] Beckmann CR, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WNP, Intrapartum Care. In: *Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- [25] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin, No.17. Washington, DC: ACOG. June 2000.
- [26] Van Esterik P. (2009). Core Curriculum for Lactation Consultant Practice, Second Edition. *Maternal & Child Nutrition*, 5(2), 192–193. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2008.00160.x>
- [27] Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., Sears, M. R., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozylskyj, A. L., & CHILD Study Investigators (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185(5), 385–394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>

- [28] Young V. B. (2012). The intestinal microbiota in health and disease. *Current opinion in gastroenterology*, 28(1), 63–69. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32834d61e9>
- [29] Maynard, C. L., Elson, C. O., Hatton, R. D., & Weaver, C. T. (2012). Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*, 489(7415), 231–241. <https://doi.org/10.1038/nature11551>
- [30] Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*, 21(2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>
- [31] Hyde MJ, Modi N. The long-term effects of birth by caesarean section: the case for a randomised controlled trial. *Early Human Development*. 2012 Dec;88(12):943-949. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.09.006. PMID: 23036493.
- [32] Sears C. L. (2005). A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe*, 11(5), 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.05.001>
- [33] Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., & Bach, J. F. (2010). The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and experimental immunology*, 160(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x>
- [34] Bach J. F. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine*, 347(12), 911–920. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020100>
- [35] Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J., Theriaque, D., Li, N., & Mai, V. (2010). Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *The Journal of pediatrics*, 156(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.063>

- [36] Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- [37] DiGiulio, D. B., Romero, R., Amogan, H. P., Kusanovic, J. P., Bik, E. M., Gotsch, F., Kim, C. J., Erez, O., Edwin, S., & Relman, D. A. (2008). Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one*, 3(8), e3056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003056>
- [38] Neu, J., & Rushing, J. (2011). Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clinics in perinatology*, 38(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.03.008>
- [39] Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., & Boehm, G. (2008). Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition*, 138(9), 1796S–1800S. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1796S>
- [40] Grönlund, M. M., Lehtonen, O. P., Eerola, E., & Kero, P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28(1), 19–25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199901000-00007>
- [41] Decker, E., Engelmann, G., Findeisen, A., Gerner, P., Laass, M., Ney, D., Posovszky, C., Hoy, L., & Hornef, M. W. (2010). Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*, 125(6), e1433–e1440. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2260>
- [42] Ip, S., Chung, M., Raman, G., Chew, P., Magula, N., DeVine, D., Trikalinos, T., & Lau, J. (2007). Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evidence report/technology assessment*, (153), 1–186.
- [43] Hällström, M., Eerola, E., Vuento, R., Janas, M., & Tammela, O. (2004). Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm

infants. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 23(6), 463–470. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1146-0>

- [44] Davis, C. P. (1996). Normal Flora. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston.
- [45] Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., D Lieber, A., Wu, F., Perez-Perez, G. I., Chen, Y., Schweizer, W., Zheng, X., Contreras, M., Dominguez-Bello, M. G., & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*, 8(343), 343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
- [46] Cabrera-Rubio, R., Collado, M. C., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E., & Mira, A. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American journal of clinical nutrition*, 96(3), 544–551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>
- [47] Chassin, C., Kocur, M., Pott, J., Duerr, C. U., Gütle, D., Lotz, M., & Hornef, M. W. (2010). miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell host & microbe*, 8(4), 358–368. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.09.005>
- [48] Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*, 6, 23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- [49] Stout, M. J., Conlon, B., Landeau, M., Lee, I., Bower, C., Zhao, Q., Roehl, K. A., Nelson, D. M., Macones, G. A., & Mysorekar, I. U. (2013). Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(3), 226.e1–226.e2267. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>

- [50] Ιωάννα Αντωνιάδου-Κουμάτου και συν., επιμέλεια: Ιωάννα Αντωνιάδου-Κουμάτου, Αικατερίνη Σοφιανού, *Μητρικός Θηλασμός: Οδηγός για επαγγελματίες υγείας*. Αθήνα, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, 2015.
- [51] Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Nueno-Palop, C., Narbad, A., Olivares, M., Xaus, J., & Rodríguez, J. M. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology*, *51*(4), 270–274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>
- [52] Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J., Theriaque, D., Li, N., & Mai, V. (2010). Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *The Journal of pediatrics*, *156*(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.063>
- [53] Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- [54] Gosalbes, M. J., Llop, S., Vallès, Y., Moya, A., Ballester, F., & Francino, M. P. (2013). Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *43*(2), 198–211. <https://doi.org/10.1111/cea.12063>
- [55] Γύπας Φ, Μεντής Α.-Φ.Α. Τεχνικές μελέτης των φυσιολογικών μικροχλωρίδων του ανθρώπου - μεταγονιδιωματική. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία 2014, *59*(2).
- [56] Ubeda, C., & Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends in immunology*, *33*(9), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>

- [57] Clarke, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y., & Weiser, J. N. (2010). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nature medicine*, *16*(2), 228–231. <https://doi.org/10.1038/nm.2087>
- [58] Cerf-Bensussan, N., & Gaboriau-Routhiau, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: friends or foes?. *Nature reviews. Immunology*, *10*(10), 735–744. <https://doi.org/10.1038/nri2850>
- [59] Salminen, S., Gibson, G. R., McCartney, A. L., & Isolauri, E. (2004). Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, *53*(9), 1388–1389. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041640>
- [60] Negele, K., Heinrich, J., Borte, M., von Berg, A., Schaaf, B., Lehmann, I., Wichmann, H. E., Bolte, G., & LISA Study Group (2004). Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, *15*(1), 48–54. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00101.x>
- [61] Debley, J. S., Smith, J. M., Redding, G. J., & Critchlow, C. W. (2005). Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *94*(2), 228–233. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61300-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61300-2)
- [62] Laubereau, B., Filipiak-Pittroff, B., von Berg, A., Grübl, A., Reinhardt, D., Wichmann, H. E., Koletzko, S., & GINI Study Group (2004). Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Archives of disease in childhood*, *89*(11), 993–997. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.043265>
- [63] Eggesbø, M., Botten, G., Stigum, H., Nafstad, P., & Magnus, P. (2003). Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *112*(2), 420–426. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1610>

- [64] Malamitsi-Puchner, A., Protonotariou, E., Boutsikou, T., Makrakis, E., Sarandakou, A., & Creatsas, G. (2005). The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early human development*, 81(4), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.017>
- [65] Dewey, K. G., Nommsen-Rivers, L. A., Heinig, M. J., & Cohen, R. J. (2003). Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*, 112(3 Pt 1), 607–619. <https://doi.org/10.1542/peds.112.3.607>
- [66] Evans, K. C., Evans, R. G., Royal, R., Esterman, A. J., & James, S. L. (2003). Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 88(5), F380–F382. <https://doi.org/10.1136/fn.88.5.f380>
- [67] Mårild, K., Stephansson, O., Montgomery, S., Murray, J. A., & Ludvigsson, J. F. (2012). Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*, 142(1), 39–45.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.047>
- [68] Kero, J., Gissler, M., Grönlund, M. M., Kero, P., Koskinen, P., Hemminki, E., & Isolauri, E. (2002). Mode of delivery and asthma -- is there a connection?. *Pediatric research*, 52(1), 6–11. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00004>
- [69] Roduit, C., Scholtens, S., de Jongste, J. C., Wijga, A. H., Gerritsen, J., Postma, D. S., Brunekreef, B., Hoekstra, M. O., Aalberse, R., & Smit, H. A. (2009). Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*, 64(2), 107–113. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.100875>
- [70] Couzin-Frankel J. (2010). Bacteria and asthma: untangling the links. *Science (New York, N.Y.)*, 330(6008), 1168–1169. <https://doi.org/10.1126/science.330.6008.1168>

- [71] Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A. C., Genuneit, J., Cookson, W. O., Braun-Fahrländer, C., Heederik, D., Piarroux, R., von Mutius, E., & GABRIELA Transregio 22 Study Group (2011). Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine*, 364(8), 701–709. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>
- [72] Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L. J., Kaila, M., Gissler, M., & Virtanen, S. M. (2015). Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/cea.12356>
- [73] Algert, C. S., McElduff, A., Morris, J. M., & Roberts, C. L. (2009). Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 26(12), 1193–1197. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02878.x>
- [74] Aumeunier, A., Grela, F., Ramadan, A., Pham Van, L., Bardel, E., Gomez Alcala, A., Jeannin, P., Akira, S., Bach, J. F., & Thieblemont, N. (2010). Systemic Toll-like receptor stimulation suppresses experimental allergic asthma and autoimmune diabetes in NOD mice. *PloS one*, 5(7), e11484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011484>
- [75] Huh, S. Y., Rifas-Shiman, S. L., Zera, C. A., Edwards, J. W., Oken, E., Weiss, S. T., & Gillman, M. W. (2012). Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Archives of disease in childhood*, 97(7), 610–616. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301141>
- [76] Blustein, J., Attina, T., Liu, M., Ryan, A. M., Cox, L. M., Blaser, M. J., & Trasande, L. (2013). Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *International journal of obesity (2005)*, 37(7), 900–906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.49>
- [77] Mueller, N. T., Whyatt, R., Hoepner, L., Oberfield, S., Dominguez-Bello, M. G., Widen, E. M., Hassoun, A., Perera, F., & Rundle, A. (2015). Prenatal exposure to

antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International journal of obesity* (2005), 39(4), 665–670. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.180>

- [78] Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, 5(7), e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
- [79] Knol, J., Scholtens, P., Kafka, C., Steenbakkers, J., Gro, S., Helm, K., Klarczyk, M., Schöpfer, H., Böckler, H. M., & Wells, J. (2005). Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 36–42. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00007>
- [80] Innis S. M. (2007). Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 66(3), 397–404. <https://doi.org/10.1017/S0029665107005666>
- [81] Gale, C., Logan, K. M., Santhakumaran, S., Parkinson, J. R., Hyde, M. J., & Modi, N. (2012). Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 95(3), 656–669. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027284>
- [82] Biasucci, G., Rubini, M., Riboni, S., Morelli, L., Bessi, E., & Retetangos, C. (2010). Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*, 86 Suppl 1, 13–15. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004>
- [83] Pantoja-Feliciano, I. G., Clemente, J. C., Costello, E. K., Perez, M. E., Blaser, M. J., Knight, R., & Dominguez-Bello, M. G. (2013). Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. *The ISME journal*, 7(6), 1112–1115. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.15>
- [84] Pandey, P. K., Verma, P., Kumar, H., Bavdekar, A., Patole, M. S., & Shouche, Y. S. (2012). Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian

infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *Journal of biosciences*, 37(6), 989–998. <https://doi.org/10.1007/s12038-012-9268-5>

- [85] Penders, J., Vink, C., Driessen, C., London, N., Thijs, C., & Stobberingh, E. E. (2005). Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS microbiology letters*, 243(1), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.11.052>
- [86] Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011). Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 17(6), 478–482. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.009>
- [87] Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition*, 69(5), 1035S–1045S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.1035s>
- [88] Guaraldi, F., & Salvatori, G. (2012). Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2, 94. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00094>
- [89] Kabeerdoss, J., Ferdous, S., Balamurugan, R., Mechenro, J., Vidya, R., Santhanam, S., Jana, A. K., & Ramakrishna, B. S. (2013). Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *Journal of nutritional science*, 2, e18. <https://doi.org/10.1017/jns.2013.6>
- [90] Tsuji, H., Oozeer, R., Matsuda, K., Matsuki, T., Ohta, T., Nomoto, K., Tanaka, R., Kawashima, M., Kawashima, K., Nagata, S., & Yamashiro, Y. (2012). Molecular monitoring of the development of intestinal microbiota in Japanese infants. *Beneficial microbes*, 3(2), 113–125. <https://doi.org/10.3920/BM2011.0038>

- [91] Renfrew, M. J., McFadden, A., Bastos, M. H., Campbell, J., Channon, A. A., Cheung, N. F., Silva, D. R., Downe, S., Kennedy, H. P., Malata, A., McCormick, F., Wick, L., & Declercq, E. (2014). Midwifery and quality care: findings from a new evidence-informed framework for maternal and newborn care. *Lancet (London, England)*, 384(9948), 1129–1145. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60789-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60789-3)
- [92] Spiby, H., McCormick, F., Wallace, L., Renfrew, M. J., D'Souza, L., & Dyson, L. (2009). A systematic review of education and evidence-based practice interventions with health professionals and breast feeding counsellors on duration of breast feeding. *Midwifery*, 25(1), 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2007.01.006>
- [93] Εθνική Επιτροπή Μητρικού Θηλασμού. (2013). *Υπουργείο Υγείας*. Ανάκτηση από Υπουργείο Υγείας: www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/page78_gr/page78_gr?OpenDocument
- [94] Παγκύπριος Σύνδεσμος Μητρικού Θηλασμού Δώρο Ζωής. (χ.χ.). Παγκύπριος Σύνδεσμος Μητρικού Θηλασμού Δώρο Ζωής. Ανάκτηση από Περί θηλασμού: <https://www.breastfeeding-cyprus.org/>
- [95] Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική. (2015, Ιούλιος 24). *ΙΑΣΩ*. Ανάκτηση από *ΙΑΣΩ* Για ό,τι πιο πολύτιμο έχεις: <https://www.iaso.gr/>
- [96] Dei, M., Di Maggio, F., Di Paolo, G., & Bruni, V. (2010). Vulvovaginitis in childhood. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 24(2), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.09.010>
- [97] Randelović, G., Mladenović, V., Ristić, L., Otašević, S., Branković, S., Mladenović-Antić, S., Bogdanović, M., & Bogdanović, D. (2012). Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *European journal of pediatrics*, 171(8), 1203–1208. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1705-9>
- [98] Yamamoto, T., Zhou, X., Williams, C. J., Hochwalt, A., & Forney, L. J. (2009). Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 22(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.01.073>

- [99] Al-Baghdadi, O., & Ewies, A. A. (2009). Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 12(2), 91–105. <https://doi.org/10.1080/13697130802585576>
- [100] Aagaard, K., Riehle, K., Ma, J., Segata, N., Mistretta, T. A., Coarfa, C., Raza, S., Rosenbaum, S., Van den Veyver, I., Milosavljevic, A., Gevers, D., Huttenhower, C., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2012). A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PloS one*, 7(6), e36466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>
- [101] Deka, N., Hassan, S., Seghal Kiran, G., & Selvin, J. (2021). Insights into the role of vaginal microbiome in women's health. *Journal of basic microbiology*, 61(12), 1071–1084. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100421>
- [102] Marangoni, A., Laghi, L., Zagonari, S., Patuelli, G., Zhu, C., Foschi, C., Morselli, S., Pedna, M. F., & Sambri, V. (2021). New Insights into Vaginal Environment During Pregnancy. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 656844. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.656844>
- [103] Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V., Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific reports*, 5, 16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>
- [104] Neuman, H., & Koren, O. (2017). The Pregnancy Microbiome. *Nestle Nutrition Institute workshop series*, 88, 1–9. <https://doi.org/10.1159/000455207>
- [105] Prince, A. L., Antony, K. M., Ma, J., & Aagaard, K. M. (2014). The microbiome and development: a mother's perspective. *Seminars in reproductive medicine*, 32(1), 14–22. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361818>

- [106] Prince, A. L., Chu, D. M., Seferovic, M. D., Antony, K. M., Ma, J., & Aagaard, K. M. (2015). The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(6), a023051. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051>
- [107] Vaughan, E. E., Schut, F., Heilig, H. G., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2000). A molecular view of the intestinal ecosystem. *Current issues in intestinal microbiology*, 1(1), 1–12.
- [108] Mändar, R., & Mikelsaar, M. (1996). Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biology of the neonate*, 69(1), 30–35. <https://doi.org/10.1159/000244275>
- [109] Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., Gonzalez, A., Werner, J. J., Angenent, L. T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., & Ley, R. E. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
- [110] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet (London, England)*, 360(9328), 187–195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0)
- [111] Kim, S. Y., & Yi, D. Y. (2020). Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clinical and experimental pediatrics*, 63(8), 301–309. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00059>
- [112] Van Rossum CT, Buchner FL, Hoekstra J. Quantification of health effects of breastfeeding: review of the literature and model simulation. Bilthoven: RIVM, 2006.

- [113] ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Mihatsch, W., Moreno, L. A., Puntis, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., & van Goudoever, J. (2009). Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 49(1), 112–125. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05>
- [114] World Health Organization; United Nations Children’s Fund. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health organization, 2003.
- [115] Section on Breastfeeding (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129(3), e827–e841. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>
- [116] Cook D. A. (1989). Nutrient levels in infant formulas: technical considerations. *The Journal of nutrition*, 119(12 Suppl), 1773–1778. https://doi.org/10.1093/jn/119.suppl_12.1773
- [117] Riordan J, Wambach K. Breastfeeding and human lactation. 4th ed. Burlington (NJ): Jones & Bartlett Learning, 2016.
- [118] Guo M. Human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology. Cambridge: Elsevier, 2014.
- [119] Kunz, C., Rodriguez-Palmero, M., Koletzko, B., & Jensen, R. (1999). Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clinics in perinatology*, 26(2), 307–333.
- [120] Picciano M. F. (2001). Nutrient composition of human milk. *Pediatric clinics of North America*, 48(1), 53–67. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70285-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70285-6)
- [121] Martin, C. R., Ling, P. R., & Blackburn, G. L. (2016). Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*, 8(5), 279. <https://doi.org/10.3390/nu8050279>

- [122] Togo, A., Dufour, J. C., Lagier, J. C., Dubourg, G., Raoult, D., & Million, M. (2019). Repertoire of human breast and milk microbiota: a systematic review. *Future microbiology*, 14, 623–641. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0317>
- [123] Rodríguez J. M. (2014). The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation?. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 5(6), 779–784. <https://doi.org/10.3945/an.114.007229>
- [124] Civardi, E., Garofoli, F., Tzialla, C., Paolillo, P., Bollani, L., & Stronati, M. (2013). Microorganisms in human milk: lights and shadows. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26 Suppl 2, 30–34. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.829693>
- [125] Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Muylaert, D., Kubota, H., Sakai, T., Oishi, K., Martin, R., Ben Amor, K., Oozeer, R., Knol, J., & Tanaka, R. (2011). Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Applied and environmental microbiology*, 77(19), 6788–6793. <https://doi.org/10.1128/AEM.05346-11>
- [126] General OotS . The Surgeon General's Call to Action to Support Breastfeeding. Rockville, MD: General OotS; 2011.
- [127] Al-Sahab, B., Lanes, A., Feldman, M., & Tamim, H. (2010). Prevalence and predictors of 6-month exclusive breastfeeding among Canadian women: a national survey. *BMC pediatrics*, 10, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-20>
- [128] Dieterich, C. M., Felice, J. P., O'Sullivan, E., & Rasmussen, K. M. (2013). Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatric clinics of North America*, 60(1), 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.09.010>

- [129] Pak-Gorstein, S., Haq, A., & Graham, E. A. (2009). Cultural influences on infant feeding practices. *Pediatrics in review*, 30(3), e11–e21. <https://doi.org/10.1542/pir.30-3-e11>