



Yenidoğan mikrobiyotasının gelişimi ve pediatri hemşiresinin rolü

The development of neonatal microbiota and the role of pediatric nurses

Özlem Selime MERTER^{a*}, Naime ALTAY^b

^a Firat Üniversitesi Sağlık Biliimleri Fakültesi, Elazığ, Türkiye

^b Gazi Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bedenimiz içinde yaşayan milyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. Mikrobiyaya, insan vücudunda yaşayan mikroorganizmaların tamamını ifade etmektedir. Doğumdan sonraki ilk ayda yenidoğanın bağırsaklarında anne sütünden ve annenin cilt florasından gelen bakteriler baskındır. Mikrobiyal kolonizasyon fetüste başlamakla birlikte bebeğin bağırsak mikrobiyotası doğumdan sonra şekillenmektedir. Yenidoğan döneminden erken bebekliğe kadar bağırsak mikrobiyotasının gelişimini etkileyen faktörler arasında annenin vajinal ve bağırsak mikrobiyotası, doğum şekli, antibiyotik kullanımı, beslenme tipi, gebelik yaşı, antibakteriyel ajan kullanımı ve kültürel farklılıklar yer almaktadır. Bunlardan yenidoğanın mikrobiyotası üzerinde en etkili olanı doğum şekli ve beslenme şeklidir. Yenidoğan mikrobiyotasının sağlığı nasıl etkilendiğine dair artan kanıtlar göz önüne alındığında pediatri hemşirelerinin mikrobiyaya hakkında temel bir bilgi birikimine sahip olmaları çok önemlidir. Yapılan çalışmalarla elde edilen kanıtlar sağlığı geliştirmek ve hastalıkları tedavi etmek için daha etkili müdahalelerin nasıl fayda sağlayacağını göstermektedir. Pediatri hemşireleri araştırmalara katkıda bulunabilmeli ve güncel kanıtları bakımlarına dahil edebilmelidirler. Bu makalede yenidoğan döneminde sağlıklı mikrobiyatanın gelişimi ve sağlıklı mikrobiyaya gelişiminde pediatri hemşirelerinin rolleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik; mikrobiyaya; yenidoğan

ABSTRACT

Our body is home to millions of microorganisms. Microbiota refers to all microorganisms in the human body. Bacteria from mother's milk and skin are most prominent in the neonatal gut in the first month of life. Microbial colonization begins in utero, but neonatal gut microbiota is formed after birth. Mother's vaginal and intestinal microbiota, mode of delivery, antibiotic use, dietary habits, gestational age, antibacterial agent use, and cultural differences affect gut microbiota development from the neonatal period to early infancy. Of those factors, mode of delivery and dietary habits affect neonatal microbiota the most. Given the growing evidence on how the neonatal microbiota affects health, it is crucial for pediatric nurses to have a basic knowledge of the microbiota. Evidence from studies shows how more effective interventions to promote health and treat disease can benefit. Pediatric nurses should contribute to research and integrate current evidence into care. This article addressed the development of healthy neonatal microbiota and the role of pediatric nurses in the process.

Keywords: Nursing; microbiota; neonate

Giriş

Mikrobiyota, belirli bir konakçı bireyle ilişkili tüm mikroorganizmaların toplamıdır. Mikroorganizmalar tüm vücut yüzeylerinde (kesin olarak dış dünyaya ait olan mide-bağırsak organlarının lümeni dahil) ve cilt, burun, kulaklar ve cinsel organlar gibi boşluklarda bulunmaktadır (Stilling, Dinan & Cryan, 2014). İnsan vücudunda 100 trilyondan fazla mikrobiyal hücre ve tahmini 1 katrilyon virüsü barındırmaktadır. Bu mikroorganizmaların vücudumuzun "steril" olarak kabul edilen ortamlarında da kolonize olduğu artık yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Bu düşünce aynı şekilde fetüsün içinde bulunduğu ortam için de geçerlidir. Birçok çalışma fetüsün, plasentanın ve amniyotik sıvısının steril olmadığını mikrobiyal kolonizasyonun uterus başladığını ileri sürmektedir. Plasenta yakın zamana kadar maternal toksinler ve mikroorganizmalar tarafından fetal kontaminasyonu önleyen, fetüsü koruyan ve uygun fetal gelişimi sağlayan bir bariyer olarak düşünülmekteydi. Bu düşüncenin aksine, son 10 yılda yapılmış araştırmalar

* Corresponding author.

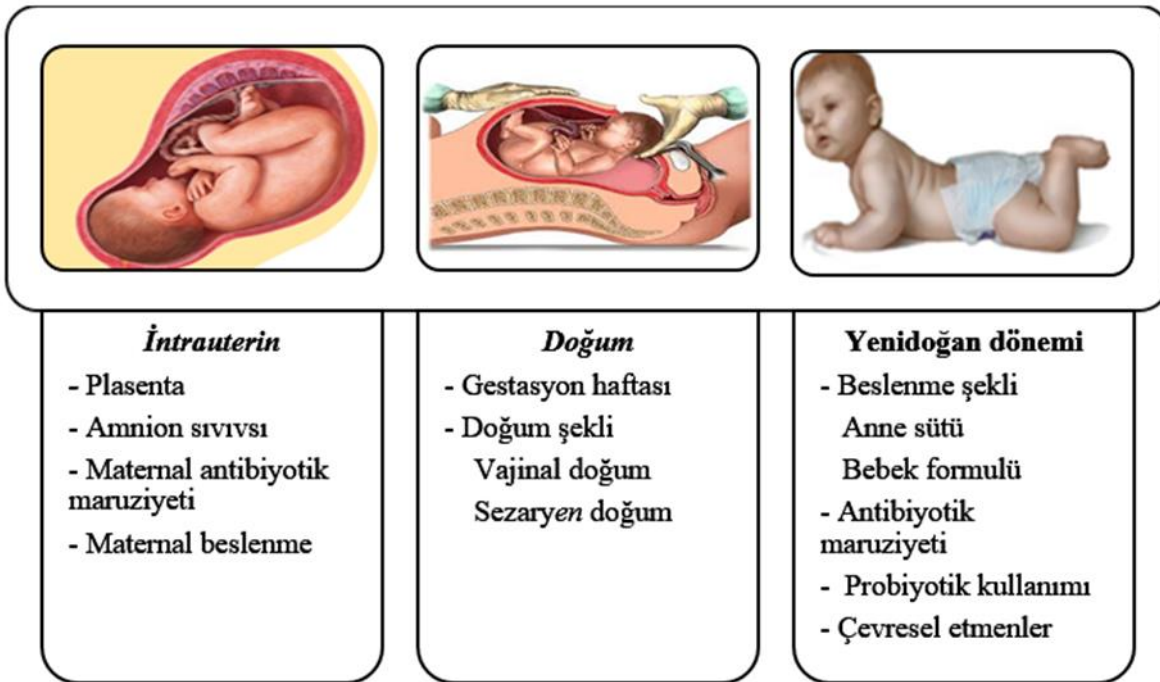
E-mail address: osmerter@firat.edu.tr (Ö. S. M)

Geliş Tarihi / Received: 15.12.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2023

mikroorganizmaların amniyotik sıvıda, göbek kordonunda ve plasentada kolonileştiğini göstermektedir (D'Argenio, 2018). Başlangıçta uterusun steril olduğu düşünülse de mekonyum analizleri, doğum öncesi bebek bağırsağının *Staphylococcus*, *Enterobacteria*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* gibi fakültatif anaeroblarla minimal kolonize olduğunu göstermiştir (Martin ve ark., 2016).

Sağlıklı bir mikrobiyatanın bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Doğumdan itibaren bağırsak mikrobiyotasının koruyucu, metabolik ve trofik olmak üzere üç önemli rolü bulunmaktadır. Bağırsak mikroorganizmaları patojenik organizmaların çoğalmasına karşı bir bariyer görevi görerek koruyuculuk etkisi yapmaktadır. Metabolik fonksiyonlar; kolostrumun sindirimini ve metabolizmasını, toksik maddelerin ve ilaçların atılımını, vitamin sentezini ve iyon emilimini içermektedir. Trofik fonksiyonlar; bağırsak lümenini kaplayan epitel hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını, gıda antijenlerine tolerans dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin homeostatik bakımını içermektedir (Yang ve ark., 2016). Yenidoğan döneminden erken bebekliğe kadar bağırsak mikrobiyotasının gelişimini etkileyen faktörler arasında annenin vajinal ve bağırsak mikrobiyotası, doğum şekli, beslenme tipi, gebelik yaşı, büyük kardeşler ya da ev hayvanları, antibakteriyel ajan kullanımı ve kültürel farklılıklar yer almaktadır. Bunlardan mikrobiyata üzerinde en etkili olanların doğum şekli ve beslenme şekli olduğu belirtilmektedir (Akagawa ve ark., 2019). Bunun yanı sıra antibiyotik kullanımı da mikrobiyata gelişimine etki eden önemli faktörlerden biridir (Milani et al., 2017). Yenidoğan mikrobiyotasının gelişimine etki eden intrauterin, doğum sırası ve yenidoğan dönemine yönelik etmenler Şekil 1'de verilmiştir.

Sağlıklı bir yenidoğan bağırsak mikrobiyotasının gelişimini desteklemek için pediatri hemşirelerinin dikkate almaları gereken önemli konular bulunmaktadır (Yang ve ark., 2016). Bu makale, yenidoğan mikrobiyotasının gelişimine etki eden intrauterin etmenler, doğuma yönelik etmenler, doğum sonrasına yönelik etmenler ve yenidoğanda sağlıklı mikrobiyata gelişimine yönelik hemşirelik uygulamaları olarak dört alt başlık olarak ele alınmıştır.



Şekil 1. Yenidoğan Mikrobiyotasına Etki Eden Etmenler

Yenidoğan Mikrobiyotasının Gelişimine Etki Eden İntrauterin Etmenler

Yenidoğan mikrobiyotasını etkileyen etmenlerin başında maternal mikrobiyota gelmektedir. Gebelikle birlikte maternal mikrobiyata dahil annenin tüm vücut sistemleri etkilenmektedir. Gebelikte değişen vajinal ve bağırsak mikrobiyotası özellikle önemlidir. Çünkü bu bölgelerden vajinal doğum sırasında yenidoğana dikey mikrobiyal geçiş olmaktadır. Dikey mikrobiyal geçiş doğum sırasında, doğumdan hemen önce ve sonraki dönemde patojen bir mikroorganizmanın anneden bebeğe geçişidir. Bu geçiş plasentadan doğum anında veya doğum sonrasında doğrudan temas yoluyla ve anne sütünden gerçekleşmektedir (Mueller, Bakacs, Combellick, Grigoryan & Dominguez-Bello, 2015). Maternal kaynaklı mikrobiyata gelişiminde maternal beslenme şekli, antibiyotik kullanımı ve doğum şekli önemli yer tutmaktadır.

Maternal Beslenme Şekli

Maternal mikrobiyotadan kaynaklanan moleküler sinyaller, gebelik sırasında bebeğe plasenta yoluyla, doğumdan sonra ise anne sütü ile ulaşabilmektedir (Macpherson, de Agüero & Ganai-Vonarburg, 2017). Son zamanlarda annenin beslenme şekli ile yenidoğanın gastrointestinal mikrobiyal çeşitliliği arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Annenin beslenme şekli anne sütündeki bazı maddelerin (örn. yağ asitleri) konsantrasyonunu etkilediği için, dolaylı olarak mikrobiyal çeşitliliği şekillendirmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (Williams ve ark., 2017). Padilha ve diğerleri (2019) annenin beslenme şeklinin anne sütü mikrobiyotasını etkilediğini ve bu etkilerin hamilelik ve emzirme dönemi için farklı olduğunu göstermişlerdir. Annenin gebelikte beslenme şeklinin, emzirmenin ilk ayındakine kıyasla mikrobiyal topluluğun yapısı üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Padilha ve ark., 2019). Lundgren ve diğerleri (2018) annenin doğum öncesi ve doğum sonrası beslenme şeklinin bebek bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini ve bu etkilerin doğum şekline göre farklılık gösterdiğini belirlemişlerdir (Lundgren ve ark., 2018). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada gebelik sırasında annenin diyeti, özellikle doymuş yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitleri alımının neonatal mikrobiyatayı etkilediği görülmüş. Neonatal mikrobiyotadaki *Firmicutes* üyeleri, annenin yağ alımı ile pozitif olarak ilişkili bulunmuş ve lif, bitkisel kaynaklardan elde edilen proteinler ve vitaminlerle negatif olarak ilişkili olarak belirlenmiş (Selma-Royo et al., 2021).

Maternal Antibiyotik Kullanımı

Gebelik hali fizyolojide meydana getirdiği değişiklikler sebebi ile anne adayını üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle gebelikte antibiyotikler kullanılmaktadır. Gebelikte annelerin %40'ından fazlasının doğumdan önce antibiyotik aldığı tahmin edilmektedir. Gebelikte antibiyotik kullanımının yüksek sıklığının çocuklarda alerjik hastalıkların prevalansını etkilediği görüşü yaygınlaşmıştır (Zhong, Zhang, Wang & Huang, 2021). Bazı çalışmalar, gebelik sırasında annenin antibiyotik maruziyetinin, çocuklukta daha sonra gelişen alerjik rahatsızlıkları ve obeziteyi tetikleyecek bir bebek bağırsak mikrobiyom bileşimi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Tapiainen ve ark., 2019).

Doğum sırasında bebeğin annenin vajinal mikrobiyasından mikroorganizmaları aldığı ve bebeklerin bağırsak florasının yaşamın ilk yıllarında kurulduğu bilinmektedir. Gebelikte alınan antibiyotiklerin doğum sırasında vajinal bakteri florasını etkilediği düşünülmektedir. Maternal antibiyotik kullanımının erken mikrobiyal kolonizasyonu iki yoldan etkilediği düşünülmektedir. Bunlardan biri, gebelikte anne tarafından kullanılan antibiyotiklerin umbilikal kord yoluyla yenidoğan kan dolaşımına ulaştığı ve en az on saate kadar antibiyotik etkisinin devam ettiği ve bebekte oluşacak erken kolonizasyonun bu şekilde etkilendiği görüşüdür. İkinci olarak, anne tarafından alınan antibiyotiklerin annenin vajinal ve bağırsak mikrobiyomunu

değiştirdiği ve sonuç olarak dikey mikrobiyal bulaşma sürecini olumsuz etkilediği görüşüdür (Dierikx ve ark., 2020).

Yenidoğan Mikrobiyotasının Gelişimine Etki Eden Doğuma Yönelik Etmenler

Doğum Şekli

Yenidoğan mikrobiyotasının doğum sırasında gelişimini etkileyen en önemli etmen doğumun şeklidir. Mikroorganizmalar özellikle tükürük, ter, idrar, burun akıntısı, vajinal mukus ve kan gibi insan vücudu sıvılarının olduğu yerlerde bol miktarda bulunup ve çoğalmaktadırlar. Vajina, insan vücudunda kendine özgü florasından dolayı mikrobiyata oluşumuna elverişli ortamlardan biridir. Vajinal mikrobiyotanın tür çeşitliliği annenin yaşı, yaşadığı coğrafya, hijyen uygulamalarının kalitesi ve sıklığı, kullanılan ilaçlar (antibiyotikler, steroidler, immünosupresanlar), hormon seviyeleri, gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sağlıklı kadınların vajinasında kolonileşen baskın bakteri grubu *Lactobacillus*'un kollarıdır. Doğum şekli, yenidoğanlarda mikrobiyota bileşiminin önemli bir belirleyicisidir (Pytka, Kordowska-Wiater & Jarocki, 2019).

Yenidoğanın ilk mikrobiyal maruziyeti vaginal doğum ile doğum kanalından geçişi sırasında annelerinin mikrobiyotasıyla gerçekleşmektedir (Dunn, Jordan, Baker & Carlson, 2017). Doğum şekline bağlı mikrobiyal çeşitlilikteki artışın sebebinin vajinal doğum ile doğan bebeklerin doğum kanalı ile fiziksel temasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Collado ve ark., 2015). Bu teori, *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Sneathia* gibi yaygın vajinal mikroorganizmaların normal doğum ile doğan bebeklerin mikrobiyal topluluklarının çoğunu oluşturduğu doğrulanmaktadır. Sezaryen doğumlarda mikrobiyal maruziyet çevresel faktörler ve cilt teması ile gerçekleşmektedir. Sezaryen doğum uygulamalarında, yenidoğanlar doğumdan birkaç saat sonra anneleriyle cilt temasında bulunmaktadırlar, bu süre zarfında yenidoğan, sağlık personellerinin tıbbi girişimlerine ve ameliyathane ortamının yüzeylerine maruz kalmaktadır (Dunn ve ark., 2017). Sezaryenle doğan bebeklerde, vajinal mikrobiyota ile temas olmamaktadır ve ilk mikrobiyal temas *Clostridium* türleri gibi fakültatif anaerobların varlığı ile karakterizedir. Bu durum doğum şeklinin erken mikrobiyal kolonizasyonun gelişimindeki rolünü göstermektedir (Rutayisire, Huang, Liu & Tao, 2016).

Vajinal yolla doğan bebekler, anne vajinasına benzeyen bakteri topluluklarını barındırırken, sezaryen ile doğan bebekler cilt mikrobiyotası bakımından zenginleştirilmiştir (Dominguez-Bello ve ark., 2016). Genel olarak, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi faydalı bakteriler, bebeklerde sağlıklı mikrobiyota oluşumunda *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella* ve *Candida* gibi patojenik bakterilerden daha etkilidir (Xu ve ark., 2018). Araştırmalar, erken doğmuş bebeklerin farklı bağırsak mikrobiyota topluluklarının doğum modlarından kaynaklandığını ve sezaryenle doğan bebeklere göre vajinal yolla doğan bebeklerde daha çeşitli bağırsak mikrobiyotasının gözlemlendiğini göstermiştir (Li ve ark., 2020). Bu çalışmaların çoğunda, vajinal yolla doğan bebeklere kıyasla sezaryen ile doğan bebeklerde genel mikrobiyal çeşitliliğinde azalma, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Lactobacillus* oranlarında düşme gözlenmiştir (Kim, Sitarik, Woodcroft, Johnson & Zoratti, 2019).

Vajinal yolla doğan bebeklerin ilk bakteri kolonizatörleri, annelerin doğum kanalını kolonize eden mikroorganizmalar iken, sezaryenle doğan bebekler ilk olarak ebeveynlerin ve sağlık personelinin cilt mikrobiyotasına maruz kalmaktadır (Rutayisire ve ark., 2016). Sezaryenle doğan bebekler, vajinal yoldan doğan bebeklerin aksine, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* gibi deri mikrobiyal çeşitliliğe benzeyen bakteri toplulukları barındırmaktadırlar. Sezaryenle doğan bebeklerde doğal ilk maruziyet olmaması, gastrointestinal sistem kanallarında bakteri topluluğunun gelişimini etkilemektedir; ayrıca vajinal yolla doğan bebeklere kıyasla belirli patojenlere karşı duyarlılıklarında artış olmaktadır.

Örneğin, yenidoğanlarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ile cilt enfeksiyonu vakalarının %64 - %82'si sezaryen ile doğan bebeklerde görülmektedir (Dominguez-Bello, Blaser, Ley & Knight, 2011).

Sezaryen ile doğan bebeklerde, doğum sırasında maternal mikrobiyata maruziyetinin azalması nedeniyle astım, alerji, tip 1 diyabet ve obezite gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir (Bokulich ve ark., 2016). Dominguez-Bello ve diğerleri (2016) yapmış oldukları pilot çalışmada 7'si vajinal olarak doğmuş ve 11'i planlanmış sezaryen ile doğmuş olmak üzere 18 bebek ve annelerinden örnekler toplanmış ve sezaryen ile doğan bebeklerden 4'ü doğumda maternal vajinal sıvılara maruz bırakılmıştır. Maternal vajinal sıvılarla slime yöntemi ile maruz bırakılan bebeklerin mikrobiyotaya kompozisyonunun vajinal yolla doğan bebeklere daha benzer şekilde geliştiği gözlemlenmiştir (Dominguez-Bello ve ark., 2016).

Yenidoğan Mikrobiyotasının Gelişimine Etki Eden Doğum Sonrası Etmenler

Yenidoğan mikrobiyotasının gelişimi ve şekillenmesi doğumdan sonra devam etmektedir. Bu etmenler arasında bebeğin gestasyon yaşı, antibiyotik maruziyeti ve beslenme şekli yer almaktadır.

Gestasyon Yaşı

Gestasyon yaşı yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasını etkileyen faktörlerden biridir. Preterm olarak doğmak bebek morbiditesi ve mortalitesi açısından büyük risk oluşturmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, bağırsaklar bariyer işlevi için yeterince olgunlaşmamıştır ve peristaltizm gelişmemiştir. Bu durum preterm bebeklerde beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit ve sepsis gelişmesi açısından yüksek risk taşımaktadırlar (Li ve ark., 2020).

Preterm bebeklerin bağırsak mikrobiyotaya çeşitliliğinin sağlıklı term bebeklerden farklı olduğu bildirilmiştir (Tauchi ve ark., 2019). Mikrobiyal kompozisyonadaki bu farklılıklar genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatan bebeklerin beslenme türlerinden, kullanılan antibiyotiklerden, mekanik ventilasyondan ve ten tene temas gibi gerekli bakım uygulamalarından kaynaklanmaktadır (Rodríguez ve ark., 2015). Korpela ve diğerleri (2018) anne sütüyle beslenen, çok düşük doğum ağırlıklı (doğum ağırlığı <1500 g) 45 preterm bebek ile yapmış oldukları çalışmada, bebekler doğumdan 60 gün sonrasına kadar takip edilmiş ve bebeklerin gaita örnekleri mikrobiyotaya çeşitliliği açısından analiz edilmiştir. Hastanede yatan anne sütü alan preterm bebeklerin term bebeklerinkine benzer normal bir mikrobiyotaya geliştirebileceğini göstermişlerdir (Korpela ve ark., 2018). Jia ve diğerleri (2022) doğumdan sonraki 1 yıla kadar farklı gestasyon yaşlarındaki preterm bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının özelliklerini belirlemek için farklı gebelik yaşlarındaki yenidoğanlardan 622 dışkı örneği toplamışlar. Örnekleri gestasyon yaşlarına göre aşırı preterm, çok preterm, orta-geç preterm ve term grubu olmak üzere dört gruba ayırmışlar. Doğumdan sonraki 14. günden 120. güne kadar term ve orta-geç preterm grubunun mikrobiyotaya çeşitliliğinin, diğer iki preterm grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (Jia ve ark., 2022).

Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik tedavisinin hem yetişkin hem de bebek mikrobiyotaya bileşimlerini dramatik bir şekilde değiştirdiği gösterilmiştir. Mikrobiyotadaki bu değişiklikler, mikrobiyal dengesizlik olan disbiyoz olarak adlandırılmaktadır. Disbiyoz, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, malnütrisyon ve birçok hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir (Neuman, Forsythe, Uzan, Avni & Koren, 2018). Bebeklerde antibiyotik kullanımına ilişkin araştırmalar, antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşimi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini kanıtlamıştır. Yaşamın ilk zamanlarında antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşimi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini anlamak, ortaya çıkan riskleri belirlemede kritik öneme sahiptir (Vangay, Ward, Gerber & Knights, 2015).

Erken çocukluk dönemi antibiyotik maruziyetinin obezite, astım, alerji ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (Bokulich ve ark., 2016). Neonatal geç başlangıçlı sepsisi önlemek amacıyla doğumdan sonraki ilk zamanlarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması yenidoğan mikrobiyatasında tür zenginliğinin azalmasına ve yenidoğanda *Bifidobacteria* kolonizasyonunun gecikmesine neden olmaktadır (Van Belkum, Mendoza Alvarez & Neu, 2020).

1989'da Strachan, 1989'da "Saman nezlesi, hijyen ve ev büyüklüğü" başlıklı kısa bir makale, kalabalık ailelerden gelen İngiliz çocukların saman nezlesine yakalanma olasılığının daha düşük olduğunu gözlemledi ve bunun, enfeksiyona erken maruz kalmanın alerjiyi önlemesi nedeniyle olabileceğini öne sürmüştür. u makale, "hijyen hipotezinin" tarihsel köklerini gözden geçirmekte ve 30 yılı aşkın bir süredir gelişimini göstermektedir (Strachan, 1989). Salminen, Endo, Isolauri ve Scalabrin (2016) *Lactobacillus* ve *Staphylococcus* cinslerinin erken bebeklik dönemindeki bağırsak kolonizasyonundaki rolünün hijyen hipotezi ile ilgili olduğunu öne sürmüştür (Salminen, Endo, Isolauri & Scalabrin, 2016). Bu hipotez, hijyen uygulamalarının ve antibiyotiklerin artan kullanımı gibi birçok faktör nedeniyle erken yaşamda mikrobiyal maruziyetteki değişikliklerin, bebeklerin ekstra uterin yaşamda hastalıklara karşı bağışıklık sağlamalarında farklılıklara yol açtığını öne sürmektedir (Stiemsma, Reynolds, Turvey & Finlay, 2015).

Beslenme Şekli

Anne sütü bebeğin bağırsak mikrobiyatasının erken gelişimine katkıda bulunan en etkili faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Genellikle anne sütü bebeklik döneminde sindirim sistemine tanıtılan ilk besindir (Xu ve ark., 2018). Birçok yapılmış mikrobiyal analiz yöntemleri ile anne sütündeki aerobik ve anaerobik bakteri türleri tanımlanmıştır. Anne sütündeki bu bakteri türlerinin kaynağı genellikle deri, areolar ve bebeğin oral mukozası olduğu ileri sürülmektedir (Kordy ve ark., 2020). Fitzstevens ve diğerleri (2017) yapmış oldukları sistematik derlemede tanımlanan bakteri cinsleri dikkate alındığında, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* sağlıklı kadınlar tarafından üretilen anne sütünde baskın cinsler olarak belirtilmiştir (Fitzstevens ve ark., 2017).

Anne sütündeki glikanlar yenidoğan için besin ve enerji sağlamanın yanı sıra patojen mikroorganizmaların yapışmasını önleyebilmekte, bağırsak kolonizasyonunu ve probiyotiklerin büyümesini teşvik edebilmekte, bu da emzirilen bebeklerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* ile zenginleştirilmiş bağırsak mikro ekosistemine neden olabilmektedir. Bu erken yaşamda şekillenen mikrobiyata, bağışıklık sistemlerinin gelişimini düzenleyerek bebeklerin sağlık sonuçlarına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Emzirilen bebekler, faydası iyi bilinen bir cins olan *Bifidobacterium* türleri açısından zengin bir bağırsak mikrobiyatası ile karakterize olmaktadır (Li ve ark., 2019).

Anne sütü ve anne derisinin detaylı incelenmesi, anne sütünde tanımlanan *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'nin anne areolar derisinde bulunmadığını ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle anne derisinin, anne sütü bakterilerinin tek kaynağı olduğu düşünülmektedir. *Bifidobakterilerin* anaerobik bakteriler olduğu da göz önüne alındığında, kaynağın deri olma olasılığını oldukça düşük kılmaktadır (Demmelair, Jiménez, Collado, Salminen & McGuire, 2020).

Bağırsaklarda yaşayan yararlı mikroorganizmalara probiyotik; bu yararlı mikroorganizmaları besleyen, sindirilemeyen bileşiklere ise prebiyotik denmektedir (Akhter, Wu, Memon & Mohsin, 2015). *Bifidobakteriler* probiyotik olarak yaygın olarak kullanılan gram pozitif anaerofilik bakterilerdir ve bebekler için birçok faydası bulunmaktadır. Gastrointestinal sisteminde *Bifidobakteri* baskın olan bebekler patojenler tarafından kolonizasyona karşı daha dirençli olamakla birlikte, bazı aşılara karşı daha iyi yanıt vermekte ve daha sağlıklı bağırsak bariyerlerine sahip olmaktadır. Anne sütündeki karbonhidratlar bebeğin ince bağırsağından sindirilmemiş olarak geçmektedir ve kolonda *Bifidobakterilerin* oluşumunu destekleyen

prebiyotikler olarak hareket etmektedirler (Lewis & Mills, 2017). Anne sütü, bebekler için temel beslenme kaynağıdır ve formül mama, bebeklerde mikrobiyota gelişimi üzerinde bozulmalara yol açmaktadır. Bebeklik döneminde, özellikle preterm yenidoğanlarda birincil enteral beslenme kaynağı olarak anne sütü tercih edilmelidir. Bebek formülü anne sütünün yeterince üretilmediği durumlarda tercih edilen alternatif bir beslenme türüdür (Wang, Neupane, Vo, White, Wang & Marzano, 2020).

Yapılan çalışmalarda *Clostridia*, *Klebsiella*, *Veillonella* ve *Bacteroides* gibi potansiyel olarak patojenik olarak kabul edilen türler formül mama ile beslenen term bebeklerin bağırsaklarında anne sütü ile beslenen bebeklerinkinden daha iyi kolonileştiği gözlenmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin gaitalarında *Bifidobacteria* baskın tür olarak gözlenirken, formül mama ile beslenen bebeklerin gaitalarında *Enterococci* ve *Clostridia* görülmektedir (Demmelair ve ark., 2020). Eor ve diğerleri (2023) probiyotiklerle zenginleştirilmiş bebek formülünün takviyesinin, anne sütünü taklit ederek bebek bağırsak ortamını, mikrobiyal bileşimi ve mikrobiyotanın metabolik aktivitesini optimize etmeye yardımcı olabileceği belirlenmiştir (Eor ve ark., 2023).

Yenidoğanda Sağlıklı Mikrobiyata Gelişimine Yönelik Hemşirelik Uygulamaları

İnsan mikrobiyotasının sağlık üzerindeki etkisi, hemşirelerin çeşitli mikrobiyal toplulukların temel yapılarını ve işlevlerini anlamalarını zorunlu kılmaktadır. Gastrointestinal ve vajinal mikrobiyotanın yapıları ve işlevleri hakkında artan bilgimiz, hemşirelerin çeşitli popülasyonlar için hedefe yönelik, kanıta dayalı eğitim ve bakım sağlamasına olanak tanımaktadır. Bir zamanlar kesin olarak tehlikeli istilacılar olarak görülen mikroorganizmaların çoğu zaman organizmada kritik işlevler sağlayan bütünsel yoldaşlar olarak hizmet ettikleri kabul edilmiştir (McElroy, Chung & Regan, 2017). Yenidoğan mikrobiyotasının sağlığı nasıl etkilediğine dair artan kanıtlar göz önüne alındığında, hemşirelerin mikrobiyata hakkında temel bir anlayışa sahip olmaları ve bakım sağlarken bunu uygulayabilmeleri çok önemlidir. Yapılan çalışmalarla elde edilen kanıtlar hastalıkları tedavi etmek ve sağlığı geliştirmek için daha etkili müdahalelerin nasıl oluşturulacağına dair fayda sağlayabilir. Hemşireler hem bu tür araştırmalara katkıda bulunabilmeli hem de en son bulguları hasta bakımına dahil edebilmelidirler.

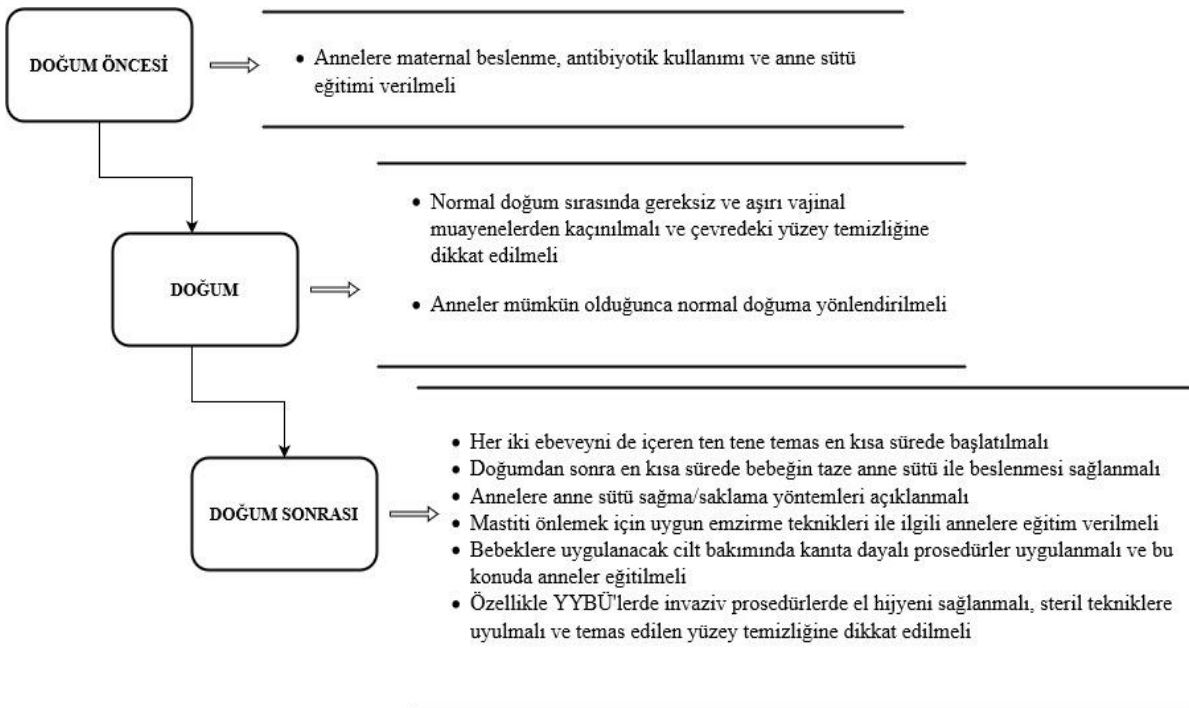
Vajinal doğumun bir bebeğin gastrointestinal sistem mikrobiyotasının şekillenmesindeki rolü ve sezaryenle doğan bebeklerin vajinal olarak doğan bebeklerden farklı gastrointestinal sistem kolonizasyon modellerine sahip olduğu perinatal hemşireleri tarafından bilinmelidir (Bäckhed ve ark., 2015). Hemşire tarafından gerçekleştirilen doğum ve doğum ortamındaki çeşitli rutin uygulamaların mikrobiyatayı etkileme potansiyeli vardır. Bu yüzden doğumda bulunan hemşirenin en önemli görevlerinden biri fetal kalp hızı ve uterus kontraksiyonu izlemenin yanı sıra servikal muayenelerin de güvenli uygulanmasını sağlamaktır. Vajinal mikrobiyal ortamı bozmamak için enfeksiyona yol açabilecek ve onu kolaylaştırabilecek gereksiz veya aşırı servikal muayenelerden kaçınılmalıdır (Dunn ve ark., 2017).

Bebeklerin banyo şekli değerlendirildiğinde günlük banyo ve vernix caseosa'nın çıkarılması gerekli değildir. Su, proteinler, bariyer lipitleri ve antimikrobiyal maddelerden oluşan Vernix caseosa, cilt hidrasyonuna, daha düşük pH'a ve patojenlere karşı korumaya katkıda bulunmaktadır. Ciltte amonyak birikmesini zararlı fekal bakterileri önlemek için kirli bezler sık sık (her 1-3 saatte bir) değiştirmeye teşvik edilmelidir. Normal cilt pH'ını bozabilen ve daha fazla tahrişe, cilt bozulmasına veya kimyasal yanıklara neden olabilecek metilizotiazolinon gibi sert koruyucu kimyasallara sahip olan bebek bezlerinden kaçınılması gereklidir. Hemşireler, bebekler için kullanılan ürünlerin içeriklerini okumaları ve bebeklerin cilt bütünlüğünü, mikrobiyomunu ve nihayetinde sağlıklarını etkileyebilecek uygulamalar hakkında bilinçli seçimler yapmaları konusunda ebeveynleri desteklemelidir (Mutic ve ark., 2017).

Yenidoğan hemşirelerinin, kanıta dayalı bilgiler ışığında anne sütünü ve emzirmeyi teşvik etme sorumluluğu vardır. Bebeğin mümkünse en kısa sürede kendi annesinin taze sütü ile beslenmesinin

sağlanması ve her iki ebeveyni de içeren ten tene temasın başlatılması önemlidir (Rodriguez, Jordan, Mutic & Thul, 2017).

Mastitis genellikle çok sayıda farklı faktörlerden kaynaklanabilen ve doğum sonrası dönemde en sık görülen meme iltihabı olarak tanımlanmaktadır. Mastitis, emziren kadınların % 3–33'ünde, özellikle emzirmenin erken evrelerinde görülmektedir (Mutic ve ark., 2017). Bakteriyel mastitin, meme bezindeki *Staphylococcus spp.*, *Grup B Streptococci* ve diğer bakterilerin patojenik suşlarının aşırı çoğalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Maldonado-Lobón ve ark., 2015). Mastitis, ağrı, ateş ve genel halsizlik yapması nedeniyle emzirmeye karşı bir engel oluşturmaktadır. Anneler genellikle enfeksiyonun bebeğe bulaşabileceği endişesi ile tedavi sırasında emzirmeye devam etme konusunda endişelidirler. Bakteriyel mastit için birinci basamak tedavi antibiyotiklerdir, bu durum annelerin bebeklerini emzirmeyi bırakmalarında önemli bir etkidir (Mutic ve ark., 2017). Doğum sonrası hemşireler, mastiti önleme çabalarına yoğunlaşmalıdır. Emzirmeyi optimize etmek için birincil strateji, meme başı travmasını önlemek için uygun emzirme tekniklerinin öğretilmesidir. Emzirme üzerine annenin eğitilmesi ve anne-bebek arasındaki ten tene temasın sağlanması önemlidir. Tıkanmış meme kanallarını önlemek için annenin ılık kompresler yapması ve memelere nazikçe masaj yapması önerilebilir (Boran, 2020). Hemşireler ayrıca yenidoğanları etkisiz beslenmeye neden olabilecek problemler açısından değerlendirmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için stratejiler kullanmak emziren annelerde bakteriyel mastitis riskini azaltarak etkili emzirmenin sağlanması hedeflenmelidir (Cusack & Brennan, 2011). Yenidoğanda sağlıklı mikrobiyata gelişimine yönelik hemşirelik uygulamaları Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Yenidoğanda Sağlıklı Mikrobiyata Gelişimine Yönelik Bazı Hemşirelik Uygulamaları

Sonuç

Sonuç olarak yenidoğan döneminde sağlıklı mikrobiyata gelişimi için hemşirelere önemli roller düşmektedir. Hemşirelik bakımının her aşamasında kanıta dayalı bilgiler doğrultusunda mikrobiyatayı olumlu yönde etkileyebilecek tüm girişimlerde hemşirelere önemli sorumluluklar düşmektedir. Sağlıklı mikrobiyata gelişimi için normal doğumun teşvik edilip yenidoğanın en kısa sürede anne sütü ile

beslenmesininin sağlanmasında hemşireler öncü olmalıdırlar. Yenidoğan bakımı konusunda deneyimli hemşirelerin diğer hemşireler ve annelere yönelik eğitimler ile sağlıklı mikrobiyatanın gelişiminde önemli olan unsurları aktarabilecek yetkinlik kazanmaları önerilmektedir.

Kaynaklar

- Akagawa, S., Tsuji, S., Onuma, C., Akagawa, Y., Yamaguchi, T., Yamagishi, M., Yamanouchi, S., Kimata, T., Sekiya, S.-i., & Ohashi, A. (2019). Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 132-139. <https://doi.org/10.1159/000496427>.
- Akhter, N., Wu, B., Memon, A. M., & Mohsin, M. (2015). Probiotics and prebiotics associated with aquaculture: a review. *Fish & Shellfish Immunology*, 45(2), 733-741. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.038>.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., & Zhong, H. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 17(5), 690-703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>.
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., Lieber, A. D., Wu, F., Perez-Perez, G. I., & Chen, Y. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine*, 8(343), 343ra382-343ra382. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
- Boran, P. (2020). Emzirme sorunlarına kanıta dayalı yaklaşım. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 35-40. <https://doi.org/10.20515/otd.681551>
- Collado, M. C., Cernada, M., Neu, J., Pérez-Martínez, G., Gormaz, M., & Vento, M. (2015). Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatric Research*, 77(6), 726-731. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.54>.
- Cusack, L., & Brennan, M. (2011). Lactational mastitis and breast abscess: Ddiagnosis and management in general practice. *Australian Family Physician*, 40(12), 976-979.
- D'Argenio, V. (2018). The prenatal microbiome: a new player for human health. *High-throughput*, 7(4), 38. <https://doi.org/10.3390/ht7040038>.
- Demmelmair, H., Jiménez, E., Collado, M. C., Salminen, S., & McGuire, M. K. (2020). Maternal and perinatal factors associated with the human milk microbiome. *Current Developments in Nutrition*, 4(4), nzaa027. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa027>.
- Dierikx, T., Visser, D., Benninga, M., van Kaam, A., De Boer, N., De Vries, R., Van Limbergen, J., & de Meij, T. (2020). The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *Journal of Infection*, 81(2), 190-204. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.002>.
- Dominguez-Bello, M. G., Blaser, M. J., Ley, R. E., & Knight, R. (2011). Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*, 140(6), 1713-1719. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.011>.
- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N. A., Song, S. J., Hoashi, M., & Rivera-Vinas, J. I. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*, 22(3), 250. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>.
- Dunn, A. B., Jordan, S., Baker, B. J., & Carlson, N. S. (2017). The maternal infant microbiome: considerations for labor and birth. *MCN The American Journal Of Maternal Child Nursing*, 42(6), 318. <https://doi.org/10.1097/nmc.0000000000000373>.
- Eor, J. Y., Lee, C. S., Moon, S. H., Cheon, J. Y., Pathiraja, D., Park, B., ... & Kim, S. H. (2023). Effect of probiotic-fortified infant formula on infant gut health and microbiota modulation. *Food Science of Animal Resources*, 43(4), 659. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2023.e26>.
- Fitzstevens, J. L., Smith, K. C., Hagadorn, J. I., Caimano, M. J., Matson, A. P., & Brownell, E. A. (2017). Systematic review of the human milk microbiota. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(3), 354-364. <https://doi.org/10.1177/0884533616670150>.
- Francino, M. P. (2018). Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(3), 12-16. <https://doi.org/10.1159/000490842>.
- Jia, Q., Yu, X., Chang, Y., You, Y., Chen, Z., Wang, Y., ... & Tong, X. (2022). Dynamic changes of the gut microbiota in preterm infants with different gestational age. *Frontiers in Microbiology*, 13, 923273. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.923273>.
- Kim, H., Sitarik, A. R., Woodcroft, K., Johnson, C. C., & Zoratti, E. (2019). Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: Aassociations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current Allergy And Asthma Reports*, 19(4), 22. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0851-9>.

- Kordy, K., Gaufin, T., Mwangi, M., Li, F., Cerini, C., Lee, D. J., Adisetiyo, H., Woodward, C., Pannaraj, P. S., & Tobin, N. H. (2020). Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS One*, 15(1), e0219633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219633>.
- Korpela, K., Blakstad, E. W., Moltu, S. J., Strømmen, K., Nakstad, B., Rønnestad, A. E., Brække, K., Iversen, P. O., Drevon, C. A., & de Vos, W. (2018). Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Scientific Reports*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>.
- Lewis, Z. T., & Mills, D. A. (2017). Differential establishment of *Bifidobacteria* in the breastfed infant gut. *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease*, 88, 149-159. <https://doi.org/10.1159/000455399>.
- Li, H., Zhang, Y., Xiao, B., Xiao, S., Wu, J., & Huang, W. (2020). Impacts of delivery mode on very low birth weight infants' oral microbiome. *Pediatrics & Neonatology*, 61(2), 201-209. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.10.004>.
- Li, M., Bai, Y., Zhou, J., Huang, W., Yan, J., Tao, J., Fan, Q., Liu, Y., Mei, D., Yan, Q., Yuan, J., Malard, P., Wang, Z., Gu, J., Taniguchi, N., & Li, W. (2019). Core fucosylation of maternal milk n-glycan evokes b cell activation by selectively promoting the l-fucose metabolism of gut bifidobacterium spp. and lactobacillus spp. *Mbio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00128-19>.
- Lundgren, S. N., Madan, J. C., Emond, J. A., Morrison, H. G., Christensen, B. C., Karagas, M. R., & Hoen, A. G. (2018). Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*, 6(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0490-8>.
- Macpherson, A. J., de Agüero, M. G., & Ganai-Vonarburg, S. C. (2017). How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 508. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>.
- Maldonado-Lobón, J. A., Díaz-López, M. A., Carputo, R., Duarte, P., Díaz-Ropero, M. P., Valero, A. D., Sanudo, A., Sempere, L., Ruiz-López, M. D., & Banuelos, O. (2015). *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces *Staphylococcus* load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: A randomized controlled trial. *Breastfeeding Medicine*, 10(9), 425-432. <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0070>.
- Martin, R., Makino, H., Cetinyurek Yavuz, A., Ben-Amor, K., Roelofs, M., Ishikawa, E., Kubota, H., Swinkels, S., Sakai, T., Oishi, K., Kushi, A., & Knol, J. (2016). Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *PLoS One*, 11(6), e0158498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158498>.
- McElroy, K. G., Chung, S.-Y., & Regan, M. (2017). CE: Health and the human microbiome a primer for nurses. *AJN The American Journal of Nursing*, 117(7), 24-30. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000520917.73358.99>.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrioni, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4). <https://doi.org/10.1128/membr.00036-17>.
- 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>.
- Mutic, A. D., Jordan, S., Edwards, S. M., Ferranti, E. P., Thul, T. A., & Yang, I. (2017). The postpartum maternal and newborn microbiomes. *MCN The American Journal of Maternal Child Nursing*, 42(6), 326. <https://doi.org/10.1097/nmc.0000000000000374>.
- Neuman, H., Forsythe, P., Uzan, A., Avni, O., & Koren, O. (2018). Antibiotics in early life: Dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(4), 489-499. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy018>.
- Padilha, M., Danneskiold-Samsøe, N. B., Brejnrod, A., Hoffmann, C., Cabral, V. P., Iaucci, J. d. M., Sales, C. H., Fisberg, R. M., Cortez, R. V., & Brix, S. (2019). The human milk microbiota is modulated by maternal diet. *Microorganisms*, 7(11), 502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110502>.
- Pytka, M., Kordowska-Wiater, M., & Jarocki, P. (2019). Microbiome of the women's genital system. *Advancements of Microbiology*, 58(3), 227-236. <https://doi.org/10.21307/PM-2019.58.3.227>.
- Rodriguez, J., Jordan, S., Mutic, A., & Thul, T. (2017). The neonatal microbiome: Implications for neonatal intensive care unit nurses. *MCN The American Journal of Maternal Child Nursing*, 42(6), 332-337. <https://doi.org/10.1097/nmc.0000000000000375>.
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., & Jenmalm, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26(1), 26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
- Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>.

- Salminen, S., Endo, A., Isolauri, E., & Scalabrin, D. (2016). Early gut colonization with lactobacilli and staphylococcus in infants: The hygiene hypothesis extended. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 62(1), 80-86. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000925>.
- Selma-Royo, M., García-Mantrana, I., Calatayud, M., Parra-Llorca, A., Martínez-Costa, C., & Collado, M. C. (2021). Maternal diet during pregnancy and intestinal markers are associated with early gut microbiota. *European Journal of Nutrition*, 60, 1429-1442. doi: 10.1007/s00394-020-02337-7.
- Stiemsma, L. T., Reynolds, L. A., Turvey, S. E., & Finlay, B. B. (2015). The hygiene hypothesis: Current perspectives and future therapies. *Immunotargets and Therapy*, 4, 143. <https://doi.org/10.2147/itt.s61528>.
- Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour—epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 69-86. <https://doi.org/10.1111/gbb.12109>
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal*, 299(6710), 1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>.
- Tapiainen, T., Koivusaari, P., Brinkac, L., Lorenzi, H. A., Salo, J., Renko, M., Pruikkonen, H., Pokka, T., Li, W., & Nelson, K. (2019). Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46964-5>.
- Tauchi, H., Yahagi, K., Yamauchi, T., Hara, T., Yamaoka, R., Tsukuda, N., Watanabe, Y., Tajima, S., Ochi, F., Iwata, H., Ohta, M., Ishii, E., Matsumoto, S., & Matsuki, T. (2019). Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Beneficial Microbes*, 10(6), 641-651. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0003>.
- Van Belkum, M., Mendoza Alvarez, L., & Neu, J. (2020). Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(7), 1209-1227. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03316-w>.
- Vangay, P., Ward, T., Gerber, J. S., & Knights, D. (2015). Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*, 17(5), 553-564. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.006>.
- Wang, Z., Neupane, A., Vo, R., White, J., Wang, X., & Marzano, S.-Y. L. (2020). Comparing gut microbiome in mothers' own breast milk-and formula-fed moderate-late preterm infants. *Frontiers in Microbiology*, 11, 891. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00891>.
- Williams, J. E., Carrothers, J. M., Lackey, K. A., Beatty, N. F., York, M. A., Brooker, S. L., Shafii, B., Price, W. J., Settles, M. L., & McGuire, M. A. (2017). Human milk microbial community structure is relatively stable and related to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *The Journal of Nutrition*, 147(9), 1739-1748. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248864>.
- Xu, W., Judge, M. P., Maas, K., Hussain, N., McGrath, J. M., Henderson, W. A., & Cong, X. (2018). Systematic review of the effect of enteral feeding on gut microbiota in preterm infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 47(3), 451-463. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2017.08.009>.
- Yang, I., Corwin, E. J., Brennan, P. A., Jordan, S., Murphy, J. R., & Dunlop, A. (2016). The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development. *Nursing Research*, 65(1), 76-88. <https://doi.org/10.1097/nnr.000000000000133>.
- Zhong, Y., Zhang, Y., Wang, Y., & Huang, R. (2021). Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis. *Pediatric Allergy Immunology*, 32(3), 445-456. <https://doi.org/10.1111/pai.13411>.