

Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi

Breastmilk and Development of Microbiota

Rabiye GÜNEY¹, Nursan ÇINAR²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Sakarya

Güney R, Çınar N. Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):17-24

Özet

Sağlıklı mikrobiyotanın etkisine yönelik yapılan çalışmalarda, çocukların gelecekteki sağlığı için mikrobiyota gelişiminin büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Astım, şeker hastalığı, obezite gibi birçok hastalığın zarar görmüş ya da gelişmemiş bağırsak mikrobiyotası ile yakın ilişkisi bulunmaktadır. Anne sütü, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının gelişmesi için bebeğe aktarılan çok sayıda non-patojen bakteriyi içinde barındırmaktadır. Bununla birlikte, anne sütündeki mikroorganizmaların nereden geldiği hala tartışmalıdır. "Entero mammary pathway" adı verilen ve anne sütündeki mikroorganizmaların kaynağını açıklamak üzere geliştirilmiş olan teörinin ispatlanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu teoriye göre, annenin bağırsak mikrobiyotası dendritik hücreler aracılığıyla süt kanallarına iletilmektedir. İçerdiği çeşitli mikrobiyal sistemleri ile yenidoğanlar için en önemli probiyotik olan anne sütü, Bifido bakteriler tarafından tercih edilen oligosakkaritleri içermesi nedeniyle de bebek bağırsak mikrobiyotası için önemli bir prebiyotiktir. Sonuç olarak, anne sütü özellikle yaşamın ilk aylarında sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının oluşumu için kritik önem taşır. Ülkemizde emzirme oranlarını iyileştirmeye yönelik politikalara devam edilmesi güçlü bir şekilde tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, mikrobiyota, probiyotik, prebiyotik

Abstract

Findings of the studies on the effect of the healthy microbiota development have a lot of implication for future healthy life in children. Many non-communicable diseases, such as asthma, diabetes, obeseite, have a close relationship with a damaged or underdeveloped gut microbiota. Human milk is a source of huge non-pathogenic bacterial community which is transferred to infant for establishing a healthy gut microbiota. Nevertheless, the source of these breast milk's microbes is still controversial. An explanative theory, which is called "entero-mammary pathway", needs more research to be proven. According to this theory, gut microbiota of the mother is transferred to the mammary ducts by means of dendritic cells. Being the most important probiotic for newborn with diverse microbial system, breast milk is also an important prebiotic for infant gut microbiota containing oligosaccharides specifically preferred by Bifido bacteria. As a conclusion, breast milk is critical for establishment of healthy gut microbiota particularly during the first months of life. Progressing the policies to improve breastfeeding rates in our country is strongly recommended.

Keywords: Breast milk, microbiota, probiotic, prebiotic



Geliş Tarihi / Received : 21.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 18.09.2017

*Corresponding Author:

Prof. Dr. Nursan ÇINAR

Sakarya Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD,

Sakarya

E-mail: ndede@sakarya.edu.tr

Giriş

Mikroorganizmaların hastalıkların gelişmesinde nedensel bir rolü olduğunun anlaşılması hem tıp tarihi hem insanlık tarihi için bir dönüm noktası niteliği taşımaktadır. Ancak bu durum araştırmacılar tarafından mikroorganizmaların hastalıklardan korunmada etkisinin incelenmesini uzun süre arka planda bırakmıştır. Gerçekte mikroorganizmaların hastalıkların önlenmesindeki etkisi uzun yıllar önce bazı yazarlar tarafından gündeme getirilmiştir ancak bu konu son yirmi yılda daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. Bunun sonucunda insan vücudunda daha önce steril olduğu düşünülen pek çok sıvı ve alan da dahil olmak üzere yoğun bir non-patojen mikroorganizma varlığının bulunduğu anlaşılmıştır. Bu mikroorganizmalar vücut hücreleri ile kommensal ve mutualist bir ilişki içerisinde yaşamını sürdürmekte ve yerine getirdikleri görevler ile adeta bir organ görevini üstlenmektedir.

Mikrobiyota, belirgin bir ekolojik yer veya çevre içerisinde bulunan mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyotayı insan vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Sıklıkla Mikrobiyota kelimesi yerine kullanılmakta olan mikrobiom kelimesi ise belirli bir yerde yaşayan mikrobiyotanın genetik havuzunu ve bunların çevre ile ilişkisini ifade etmektedir^{1,2}. Son yıllarda vücuttaki mikrobiyota ve mikrobiyomların tespit edilmesi özellikle kültürden bağımsız moleküler yöntemler sayesinde oldukça kolaylaşmıştır³. Yapılan araştırmalar sonucunda insan vücudunda insanın kendi hücre sayısının en az on katı kadar, yani yaklaşık 1014 mikroorganizma olduğu, bunların yüzde yetmişinden fazlasının kolonda bulunduğu ve gastrointestinal sistemde 35.000'den fazla bakteri türünün yaşadığı tahmin edilmektedir^{4,5,6}.

Yetişkinlerde kişiye özel ancak sabit bir intestinal mikrobiyota bulunmaktadır. Çoğunlukla Bacteroides ve Firmicutes'ların yer aldığı anaerob bakterilerden oluşan intestinal mikrobiyota, beslenme başta olmak üzere vücuttaki fizyolojik, metabolik, immünolojik ve nöral işlevlerde görev almaktadır^{1,7}. Mikrobiyota içeriğindeki değişiklikler insan sağlığını ciddi ölçüde etkilemektedir. Günümüzde obezite, tip 2 diyabet, astım, alerji ve atopik hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik sendrom, nekrozitan enterokolit ve ateroskleroz gibi pek çok bulaşıcı olmayan hastalığın intestinal Mikrobiyota ile yakın ilişkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır^{1,3,4,6,8,9,10}.

Özellikle bebeklik dönemi mikrobiyotası gastrointestinal sistem mukozasının gelişimine ve olgunlaşmasına önemli bir katkı sağlamaktadır¹¹. Ayrıca, anne sütüne atfedilen pek çok yararın özellikle Bifido bakteri başta olmak üzere, içerdiği mikrobiyotadan kaynaklandığı anlaşılmıştır¹². Süt oryante mikrobiyom adı da verilen Bifido bakteri bebeklikte enfeksiyonlardan, yetişkinlikte belirli kronik hastalıklardan korunmada rol oynar. Tuzun ve ark.¹³ anne sütü mikrobiyotasında bulunan Bifido bakterilerin anne sütü sarılığına karşı bebeği koruyabileceğini ifade etmektedir. Ancak 20-30 türü bulunan Bifido bakterilerin bütün türlerinin yararlı olduğu söylenemez¹⁰.

Yakın zamana kadar steril olduğu düşünülen anne sütünün aslında içinde bakterileri de barındırdığı on yedinci yüzyıldan bu yana bilinen bir gerçektir^{14,15}. Geleneksel olarak anne sütünde bakteri varlığı enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte, anne sütünde non-patojen mikroorganizmaların bulunduğu kabul edilmesinin üzerinden henüz on beş yıl bile geçmemiştir⁵. Geçmişte anne sütünde bakteri analizi genellikle enfeksiyon durumlarında yapıldığından non-patojen bakterilerin varlığı anlaşılabilmiştir. Bugün ise bakterilerin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin gelişmesi, özellikle kültürden bağımsız teknikler ve -omic yaklaşımı anne sütünün sanılandan daha fazla bakteri çeşitliliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur¹⁴.

İnsan vücudunda mikrobiyotanın oluşumu doğum öncesi dönemde başlamakla birlikte temel olarak yaşamın ilk üç yılında şekillenmekte ve beslenme şekli bebeğin sağlıklı bir mikrobiyota geliştirmesinde önemli rol oynamaktadır³. Daha sonra mikrobiyota büyük ölçüde sabit kalmakta, yaşlılıkta ise tekrar bir miktar değişim yaşamaktadır⁷. Doğumda basit bir mikroorganizma topluluğu olarak gelişmeye başlayan insan mikrobiyotası, yetişkin dönemde devasa bir mikroorganizma ekosistemine dönüşmektedir¹⁶. Yaşamın ilk yıllarında mikroorganizmalar ile temasın önemi özellikle son yirmi yılda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Çalışmalarda mikrobiyota gelişiminin çocuğun gelecekteki sağlık durumu için önemli bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir^{1,17,18}.

Bu derlemede, anne sütünün mikrobiyota gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen literatür gözden geçirilerek konuya ilişkin sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Doğum Öncesi Mikrobiyota Gelişimi

Anne sütünde olduğu gibi, daha önceleri amniyos sıvısının, anne karnındaki ortamın ve fetüsün de tamamen steril olduğu, ilk bakteriyal kolonizasyonunun bebeğin doğum kanalından geçmesi esnasında gerçekleştiği düşünülmektedir^{1,11}. Ancak amniyos sıvısında, göbek kordonunda ve mekonyumda bazı bakterilerin izole edilmesi bu yaklaşımda değişikliklere yol açmıştır. Araştırmalar bebeğin annenin gastrointestinal mikrobiyotası ile karşılaşmasının ve kolonizasyonun fetal dönemde başladığına; mikroorganizmaların plasental olarak transfer edilerek intestinal Mikrobiyotanın gelişiminde rol oynadığına işaret etmektedir^{3,9,11}.

Gebeliğin başlangıcından itibaren annenin vücudunda meydana gelen çeşitli değişikliklerle birlikte, mikrobiyotasında da farklılaşma ortaya çıkmaktadır. Özellikle intestinal ve süt bezlerindeki Mikrobiyotanın değiştiği, gebeliğin son dönemlerindeki anne sütünde bazı bakterilerin yer aldığı bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda, gebelik ve laktasyon döneminde annenin intestinal mikrobiyotasında yer alan bakterilerin intestinal immün hücreler ile ilişkili bir mekanizma ile süt bezlerine ulaştığı ileri sürülmektedir^{15,19}. Anne mikrobiyotasının bebeğe geçişi ile ilgili bilgiler bugün için sınırlı olmakla birlikte annenin intestinal mikrobiyotasındaki bakterilerin dendritik hücreler yoluyla meme dokusuna taşındığı düşünülmektedir⁵.

Annenin diyeti gastrointestinal, vajinal ve anne sütü mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahiptir¹¹. Gebeliği süresince antibiyotik ve probiyotik kullanan annenin intestinal mikrobiyotası, dolayısıyla bebeğinin Mikrobiyotası etkilenmektedir^{6,20}. Ayrıca bebeğin elektif sezaryen ile doğmasının, fizyolojik stres ve bazı hormonların olmaması nedeniyle anne sütüne mikrobiyota geçişini olumsuz etkilediği ileri sürülmüştür²¹. Sezaryen doğumun ayrıca bebeğin normal doğumda doğum kanalından geçerken maruz kaldığı vajinal ve intestinal bakteriler ile temas etmemesi sonucunda mikrobiyota gelişimi üzerinde olumsuz etki yaptığı araştırma sonuçları arasındadır^{12,22}. Bu durumda bebeğe yalnız annenin cilt mikrobiyotasının aktarılması söz konusudur. Sezaryen ile doğan bebeklerde daha fazla görülen astım ve alerjinin gelişimi de bu bağlamda açıklanmaktadır.

Anne Sütü Mikrobiyotası

Bilindiği üzere anne sütü temel olarak bebeğin büyümesi ve ge-

lişmesi için gerekli olan karbonhidrat, protein, yağlar, vitaminler, su ve mineralleri içerir. Ancak bunun ötesinde bebeğin sağlığı için gerekli çeşitli biyoaktif bileşenleri de barındırır¹⁹. Pek çok farklı mikroorganizmanın meydana getirdiği anne sütü mikrobiyotası en önemli biyoaktif bileşenlerden biridir^{8,15}. Son yıllarda yapılan çalışmalar anne sütünün 200'den fazla bakteri filotipi içerdiğini göstermiştir^{19,23,24,25,26}. Coğrafi yerleşim ve kullanılan analiz tekniğinden bağımsız olarak anne sütünde genellikle en çok Stafilokok ve Streptokoklara rastlandığı bildirilmiştir²⁷. Anne sütünün temel mikrobiyotası denilebilecek sınırlı türdeki mikroorganizma tüm mikrobiyotanın %50'sini oluştururken, kalan %50 anneye özgüdür ve çevresel koşullara bağlı olarak değişmektedir¹⁹.

Collado ve ark.²⁸ moleküler mikrobiyoloji tekniği ile (quantitative real-time PCR) 50 annenin sütü ile gerçekleştirdikleri çalışmada; tüm örneklerde infant barsak mikrobiyotası için önemli bir kaynak oluşturan Streptokok, Stafilokok, Bifido bakterisi ve Laktobasil DNA'larını tespit etmiştir. Aynı çalışmada örneklerin çoğunda clostridium XIVa–XIVb ve enterekokların bulunduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde, Urbaniak ve ark.'nın^{29,39} annenin süt örneklerini inceledikleri çalışmada Stafilokok, Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Streptokok ve Laktobasil'in anne sütünde en sık rastlanan bakteri türleri olduğu, anne sütündeki bakteri profilinin preterm veya term doğumlarda, sezaryen ve vajinal doğumlarda ya da bebeğin kız ya da erkek olmasına göre anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir.

Diğer bir çalışmada Boix-Amoros ve ark.³⁰ laktasyon dönemindeki 21 sağlıklı anneden doğumdan sonraki ilk bir ay içinde topladıkları süt örneklerini incelemişler ve anne sütü mikrobiyotasının çoğunlukla Stafilokok, Pseudomonas, Streptokok ve Acinetobacter'den oluştuğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada ayrıca, anneler arasında bakteri kompozisyonu ve sayısı yönünden büyük bir çeşitlilik bulunduğu, hatta bazı durumlarda aynı annenin farklı zamanlardaki sütünde de değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmacılar, moleküler yöntemler kullanarak bakteri yükünü tespit etmeye yönelik hesaplamaları sonucunda günde 800 ml anne sütü alan bir bebeğin yaklaşık 107-108 bakteri hücresi alabileceği tahmin etmişlerdir.

Khodayar-Pardo ve ark.³¹ 32 annenin 96 adet süt örneğini kantitatif

PCR yöntemi ile inceledikleri longitudinal çalışmada tüm örneklerde Laktobasil, Streptokok ve Enterokokların baskın bakteri grupları olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca laktasyon süresince Bifido bakteri, Enterokok ve toplam bakteri miktarında artış meydana gelmiştir. Term bebek annelerinin sütlerinde Bifido bakteri konsantrasyonu, laktasyonun tüm aşamalarında prematüre bebeklerinkinden yüksek bulunmuştur. Son olarak, bu çalışmada anne sütünde Bifido bakteri oranının vajinal doğumlarda sezaryen doğumlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anne sütündeki mikroorganizmaları inceleyen çalışmaları gözden geçiren LaTuga ve ark.³² anne sütünde en yaygın olarak Stafilokok, Streptokok, Veillonella, Gemella, Enterokok, Clostridia, Bifido bakteri, Laktobasil, Propioni bakteri, Actinomyces, Corynebacterium, Pseudomonas, Sphingomonas, Serratia, Escherichia, Enterobakter, Ralstonia, Bradyrhizobium ve Prevotella bakterilerinin saptandığını ifade etmektedir. Yaşanılan çevre, annenin sağlık durumu, obezite, atopi, diyet, immünolojik durum, doğum şekli, gestasyonel yaş, antibiyotik kullanımı ve laktasyon aşaması anne sütü Mikrobiyotasının yapısını etkileyen en önemli etmenlerdir^{6,21,30,31,32}. (Resim 1)



Resim 1: Erken mikrobik teması düzenleyen faktörler ve bağırsak kolonizasyonu¹

Anne Sütünün İnfant Mikrobiyotasının Gelişimi Üzerindeki Etkisi Bebeğe sağlıklı Mikrobiyota gelişimi, annenin mikrobiyotasının sağlıklı olması ile ilişkilidir¹⁰. Literatürde anne sütünde yer alan mikroorganizmaların bebeğin mikrobiyotasının gelişmesi üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Çalışmalarda anne sütü ile anne ve bebeğin feçeslerindeki mikroorganizmalar karşılaştırılmış, sonuçta bazı bakteri türlerinin ortak olduğu belirlenmiştir^{33,34}. Solis ve arkadaşlarının³⁵ çalışmasında, vajinal yol ile doğan yirmi

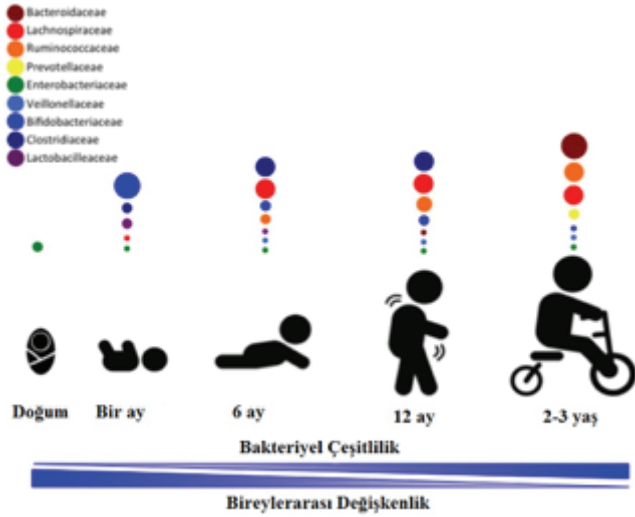
term bebeğin fekal örnekleri ve annelerinin sütü 1,10, 30 ve 90. günlerde alınarak incelenmiş ve ilk gün yenidoğanda Enterokok ve Streptokok en çok saptanan bakteriler iken, 10. günden sonraki örneklerde Bifido bakterilerin daha baskın olduğu tespit edilmiştir. Anne sütünde en çok bulunan bakteri Streptokok olup Laktobasil ve Bifido bakteriye de rastlanmıştır. RAPD analizi sonucunda bir bebeğin fekal örneği ile annesinin sütündeki Bifido bakteri türünün genetik olarak aynı profile sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle yenidoğanda ilk mikrobiyotanın gelişiminde anne sütünün katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca farklı bebeklerdeki Bifido bakteri profilinin de farklı olduğu, yani Bifido bakteri popülasyonunun her bebeğin kendine özgü olduğu saptanmıştır.

Martin ve ark.³⁶ anne sütünün ve vajinanın yenidoğanın intestinal kolonizasyonu üzerindeki etkisini incelemek amacıyla beş annenin sütü, vajinal sürüntüleri ve bebeklerinin feçeslerindeki Laktobasil gruplarını karşılaştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda vajinal örneklerde tespit edilen bakteri türlerinin hiç birine anne sütü örneklerinde rastlanmazken, feçeste bulunan birkaç türün anne sütünde de bulunduğu belirlenmiştir. Murphy ve ark.²⁶, ilk üç ayda ve onuncu ayda anne sütü ile bebeğin feçeslerini karşılaştırmışlar ve her ikisinde de ortak bakteri türlerinin olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmalar anneden bebeğe emzirme yoluyla dikey bir bakteri transferi olduğunu, bu durumda bebeğin intestinal Mikrobiyotasının gelişimini etkilediği tezini desteklemektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde de, anne sütündeki bakterilerin bebeğin bağırsaklarında kolonize olma potansiyeli bulunduğu saptanmıştır³⁷.

Anne sütü mikrobiyotasının bebeğe geçişi oldukça kompleks ve gelişmiş süreçler sonucunda meydana gelmektedir³². Özellikle ilk 3-4 ay mikrobiyota gelişiminde kritik bir öneme sahiptir¹². Annenin vajinal, fekal ve cilt mikrobiyotasından geçen bakteriler yenidoğanın bağırsağında kolonize olan ilk mikroorganizmalardır^{3,6}. Normal doğum ile dünyaya gelen bir bebeğin mikrobiyotası başlangıçta doğum kanalından geçerken bebeğe aktarılan E. coli, Stafilokok, Streptokok gibi bakterilerden oluşmaktadır. Fakültatif anaerob olan bu bakteriler çoğalarak birkaç gün sonra anaerob bir ortam oluştururlar. Bu ortam anne sütünden bebeğe geçen ve yalnız anaerob ortamda üreyen Bacteroides ve Bifido bakterilerin kolonizasyonuna ve baskın hale gelmesine olanak sağlar^{5,10,18}. Anne sütü almayan

yenidoğanlarda ise bağırsaklarındaki bakteri çeşitliliği daha fazladır ve Bifido bakterilerin miktarı daha azdır^{12,22}.

Anne sütünün kesilmesi ve/veya ek besinlere başlanması bebeğin bağırsağındaki bakteri kolonizasyonunda yine dramatik bir değişikliğin meydana gelmesine neden olur. Bu aşamada Bifido bakterisi ve Enterobacteriaceae'de azalma meydana gelirken, Bacteroides, Clostridium, Ruminococcus bakterilerinde artış meydana gelir. 12-30 ay arasında da giderek yetişkin bağırsağındaki kolonizasyona benzer bir mikrobiyotaya ulaşılır. 3 yaş civarında bağırsak mikrobiyotası artık yetişkininkine benzer^{3,18} (Resim 2).



Resim 2: Bebek ve çocuk bağırsağındaki mikrobiyal kolonizasyon aşamaları³

Anne sütünde mikroorganizmaların bulunması ve bu mikroorganizmaların bebek için yararlı özellikler taşıması "Anne sütü probiyotik midir?" sorusunu akla getirmektedir. Bode ve ark.'na¹⁹ göre bu sorunun cevabı evettir. Bu yazarlar çıkış noktası olarak Dünya Sağlık Örgütü ile Gıda ve Tarım Örgütü'nün 2001 yılında ortaklaşa yaptıkları "Yeterli miktarda verildiğinde konakçıya bir sağlık yararı kazandıran canlı mikroorganizma" şeklindeki probiyotik tanımından daha çok, Nobel ödüllü bilim insanı Dr. Ilya Mechnikov'un yüz yıl önce probiyotik gıdalar kullanarak gastrointestinal mikrobik toplulukların manipüle edilmesiyle sağlığın geliştirilebileceği ve yaşam süresinin uzatılabileceği yönündeki savını temel almışlardır.

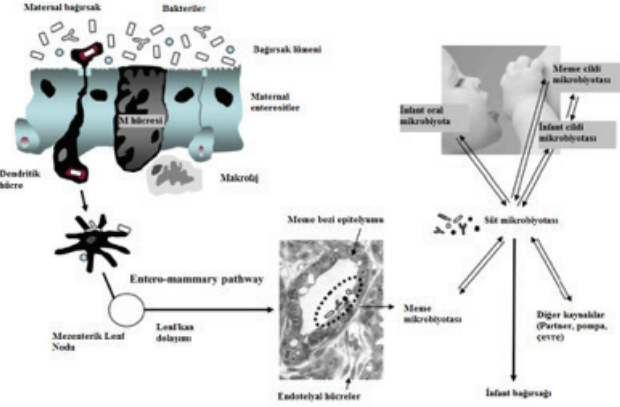
Anne Sütü Mikrobiyotasının Kaynağı

Anne sütünde bakteri varlığının anlaşılması bu bakterilerin nereden geldiği sorularını da beraberinde getirmiştir. İlk çalışmalarda bu durumun meme cildindeki mikroorganizmaların emme esnasında süte geçmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar ise bebeğin oral mukozasındaki bakterilerin süte geçtiğini savunmuştur³². Bu yazarlar bebeğin oral mukozasındaki bu mikropların ise doğum kanalından geçerken bebeğe geçtiğini ileri sürmekteydi. Emme sırasında bir miktar sütün süt kanallarına geri döndüğünün bilinmesi, bu görüşün doğru kabul edilmesine katkıda bulunmuştur^{12,14,32}. Bununla birlikte, anne sütünde genellikle bağırsak ortamıyla ilgili olan ve aerobik bölgelerde hayatta kalamayan anaerobik türlerden canlı bakteri hücrelerinin ve/veya DNA'nın saptanması, süt ile ilişkili bakterilerin kökeni hakkında farklı bir görüşün ortaya çıkmasına yol açmıştır. Çünkü anaerob özellikteki Bifido bakterilerin oksijen stresine rağmen bebeğin ağızından annenin meme cildine taşınması olası görülmemektedir¹⁴. Bu yeni görüşe göre bakteriler entero-mammary pathway adı verilen endojen bir yol ile anne bağırsağından meme dokusuna ulaşmaktadır³⁸ (Resim 3).

Bu görüşün ortaya atılmasında Martin ve ark.³⁹ tarafından yapılan çalışmada anne sütünde bulunan bakterilerin meme cildindeki bakteriler ile değil, annenin ve bebeğin fekal Mikrobiyotası ile aynı olduğunun saptanması da etkili olmuştur. Bu araştırmacılar anne sütü alan sekiz bebeğin ağız sürüntüleri ve feçesleri ile bu bebeklerin annelerinin sütünden, meme areolası ve cildinden aldıkları örnekleri inceledikleri çalışmada tüm örneklerde laktik asit bakterisi izole etmişlerdir. Ancak meme cildindeki laktik asit bakterilerinin RAPD (Rastgele Arttırılmış Polimorfik DNA) profilinin, diğer örneklerinden farklı olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda anne sütündeki laktik asit varlığının sütün meme cildi çevresi ile kontamine olmasından kaynaklanmayabileceği, endojen bir orijine sahip olabileceği ileri sürülmüştür.

Entero-mammary pathway adı verilen mekanizmada, dendritik hücreler önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. Çünkü bu görüşe göre dendritik hücreler örnek bakteri numunesi almak için doğrudan lümeninden bağırsak epiteline nüfuz edebilmektedir. Ayrıca bağırsak epitel hücreleri arasında sıkı bağlantı noktalarını açabil-

mekte, epitelin ötesine dendritler yoluyla uzanarak epitel bütünlüğü bozulmadan doğrudan bakteri örnekleyebilmektedir. Bakteriler Dendritik hücrelere bağlandıktan sonra, mukozayla ilişkili lenfoid sistem içindeki monosit dolaşımı yoluyla süt bezleri de dahil başka bölgelere gidebilmektedir¹⁹.



Resim 3- Anne sütündeki bakterilerin kaynakları³⁸

Anne Sütü Oligosakkaritleri

Anne sütü bebek Mikrobiyotasına yalnızca bakteri sağlamakla kalmaz, intestinal Mikrobiyotasının gelişimi için de bakterilere besin sağlar. Anne sütünde en çok bulunan üçüncü molekül grubu olan oligosakkaritler bebeğin sindirim sistemindeki bakterilerin çoğalmasında önemli bir katkı sağlamaktadır. Bebekler süt glikanı sindiriminde gerekli olan enzimlere sahip olmadığından, bu karbonhidrat grupları bağırsakların alt kısmında sindirilmeyen ve burada bebeğin bağırsak mikrobiyotasının belirli üyeleri tarafından tüketilebilirler. Bazı Bifido bakteri türlerinin anne sütü oligosakkaritlerini etkin bir şekilde kullanabilme kabiliyeti, anne tarafından süt oligosakkaritlerinin üretilmesinin bebek bağırsağında bu grup bakterilerin varlığını garantilemek için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir^{12,22,40}.

De Loez ve ark.'nın⁴¹ çalışmasında, anne sütünde yer alan oligosakkaritlerin, prebiyotik etki göstererek infant mikrobiyotasının oluşmasında kilit rol oynadığı saptanmıştır. Anne sütü alan iki yenidoğanın fekal örnek serilerinin incelendiği bu çalışmada, yaşamın ilk haftasında fekal bakteri popülasyonunun başlangıçta anne sütü oligosakkaritlerini tüketmeyen bakterilerden (Enterobacteri-

aceae and Staphylococcaeae) oluşmakta iken, ilerleyen günlerde anne sütü oligosakkaritlerini tüketen bakterilerin (Bacteroidaceae and Bifidobacteriaceae) yoğunluk kazandığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, fekal örneklerdeki anne sütü oligosakkaritlerinin miktarı başlangıçta artış eğilimindeyken, daha sonra azalma göstermiştir. Benzer şekilde Coppa ve ark.⁴² bir aylık laktasyon süresi sonunda inceledikleri infant feçeslerindeki Bifido bakteri sayısının, anne süütünün oligosakkarit içeriğiyle tam bir korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Bu özelliğiyle anne süütünün ilk ve en önemli prebiyotik olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca, anne sütünde bulunan laktoferrin ve nükleotitlerin de anne sütü mikrobiyotasının gelişiminde prebiyotik etkisi olabileceği bildirilmektedir^{43,44}.

Sonuç

Anne sütü non-patojen mikroorganizmaları içeren ve yaşamın ilk yıllarında bebeğin Mikrobiyota gelişimine katkı sağlayan önemli bir besindir. Erken yaşlardaki mikrobiyota gelişimi gelecek yıllardaki sağlık durumu için belirleyici niteliktedir. Bu nedenle, TNSA 2013'e45 göre sadece anne sütü ile beslenme oranı yüzde 30'a düşen ülkemizde emzirmeyi teşvik programlarının titiz bir şekilde devam ettirilmesini önermekteyiz.

Anne sütündeki mikroorganizmaların kaynağına ilişkin tartışmalar ise halen devam etmektedir. Bakterilerin annenin bağırsak mikrobiyotasından, süt mikrobiyotasına taşınmasına ilişkin mekanizma tam olarak açıklanamamıştır ve yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca yenidoğan kliniklerinde soğutucuda saklanarak depolanan anne sütündeki non-patojen mikroorganizmaların nasıl etkilendiğinin incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Son olarak, anne sütü mikrobiyotasının geliştirilmesi için gebelik ve laktasyon döneminde anneye uygulanan probiyotik ve prebiyotik takviyesinin anne sütü Mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Ancak bu girişimin bebek Mikrobiyotasının gelişimi ve sağlığı üzerindeki etkisini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

1. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016;7(1):5-14.
2. Aslan NN, Yardımcı H. Anne Sütü ve Mikrobiyota. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2017;3(2): 95-100.
3. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*. 2014;5.
4. Çelebi GA, Uygun A. Intestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Derg*. 2013;17:148-157.
5. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(7):1119-1128.
6. Mueller NT, Bakacs E, Combellic J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21(2):109-117.
7. Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012;2.
8. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(6): 400-405.
9. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*, 2015;78(3): 232.
10. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(3):1-6.
11. Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, Roy NC. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract?. *The Journal of Nutrition*. 2012;142(11):1921-1928.
12. Goldsmith F, O'Sullivan A, Smilowitz JT, Freeman SL. Lactation and intestinal microbiota: how early diet shapes the infant gut. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2015; 20(3-4):149-158.
13. Tuzun, F., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;56(3): 328-332.
14. Jeurink PV, Van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, Knippels LMJ., Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martín R. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*. 2012;4(1):17-30.
15. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1): 1-10.
16. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, Kaetzel CS. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes*. 2014;5(5):663-668.
17. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One*. 2012;7:e44595.
18. Guaraldi F, Guglielmo S. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2012;2:1-4.
19. Bode L, McGuire M, Rodríguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, McGuire, MK. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2014;5(5):571-573.
20. Grönlund MM, Grze kowiak Ł, Isolauri E, Salminen S. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*. 2011;2(4):227-233.
21. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(3):544-551.
22. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. *Digestive and Liver Disease*. 2006;38:291-294.
23. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(7):1253-1262.
24. Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, Altosaar I. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC Microbiology*. 2013;13(1):116.
25. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK., Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *Plos One*. 2011;6(6):e21313.
26. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Ryan CA, Stanton C. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study. *Scientific Reports*. 2017;7:40597.
27. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;32:354-364
28. Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real time PCR. *Letters in Applied Microbiology*. 2009;48(5):523-528.
29. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4(1):2-9.
30. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:492.
31. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*. 2014;34(8): 599.
32. LaTuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(01):068-073.
33. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *Journal of Human Lactation*. 2012;28(1):36-44.
34. Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Øien T, Storø O, Johnsen R, Rudi K. High-resolution analyses of overlap in the microbiota between mothers and their children. *Current Microbiology*. 2015;71(2):283-290.
35. Solís G, de Los Reyes-Gavilan, CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307-310.
36. Martín R, Heilig GHJ, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of

Kaynaklar

- healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;103(6):2638-2644.
37. Wang X, Lu H, Feng Z, Cao J, Fang C, Xu X, Zhao L, Shen J. Development of human breast milk microbiota-associated mice as a method to identify breast milk bacteria capable of colonizing gut. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1242.
 38. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation?. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2014;5(6):779-784.
 39. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(6):754-758.
 40. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(4):12-15.
 41. De Leoz MLA, Kalanetra KM, Bokulich NA, Strum JS, Underwood MA, German JB, Mills DA, Lebrilla CB. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *Journal of Proteome Research*. 2014;14(1):491-502.
 42. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38:80-83.
 43. Castanys-Muñoz E, Martín MJ, Vazquez E. Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016;7(2):323-330.
 44. Kabaran, S. Anne Sütünün İmmün Sistem ve Mikrobiyota Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2016; 2(2):7-11.
 45. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK. 2014; Ankara, Türkiye.