

Artikel Review

## Profil Mikrobiota ASI dan Perannya terhadap Saluran Cerna Bayi

Rike Syahniar<sup>1\*</sup>, Auliyani Andam Suri<sup>2</sup>

1) Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta

2) Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta

\*rikesyahniar@gmail.com

### ABSTRACT

**Background:** Breast milk contains large numbers of microbiota that represent commensal, mutualistic, and potentially probiotic bacteria in the infant's digestive tract. **Result:** The most dominant bacterial phyla in breast milk include Proteobacteria and Firmicutes while at the genus level are Staphylococcus, Pseudomonas, Streptococcus and Lactobacillus. Among the various microbiota found in breast milk, Lactobacillus and Bifidobacterium have the potential as probiotics. **Conclusion:** Intestinal microbiota provides useful metabolic functions and protection such as increased digestive capacity, production of short chain fatty acids and vitamins, regulation of mucosal structures and the immune system and resistance to pathogenic colonization.

**Keywords:** Breast milk, microbiota, infant

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Air susu ibu (ASI) mengandung mikrobiota dalam jumlah banyak yang mewakili bakteri komensal, mutualistik, dan bakteri yang berpotensi sebagai probiotik pada saluran cerna bayi. **Hasil:** Filum bakteri yang paling dominan dalam ASI antara lain Proteobacteria dan Firmicutes sedangkan pada tingkat genus yaitu Staphylococcus, Pseudomonas, Streptococcus dan Lactobacillus. Diantara berbagai mikrobiota yang terdapat dalam ASI, Lactobacillus dan Bifidobacterium berpotensi sebagai probiotik. **Kesimpulan:** Mikrobiota usus memberikan fungsi metabolisme, dan proteksi yang bermanfaat seperti peningkatan kapasitas pencernaan, produksi asam lemak rantai pendek dan vitamin, pengaturan struktur mukosa dan sistem kekebalan tubuh serta resistensi kolonisasi terhadap patogen.

**Kata kunci:** ASI, mikrobiota, bayi

### PENDAHULUAN

ASI merupakan sumber bakteri penting bagi bayi yang sedang berkembang, mempengaruhi mikrobiota usus saat dewasa dan kesehatan seumur hidup (1,2). ASI juga mengandung ratusan hingga ribuan molekul bioaktif yang beragam. Molekul bioaktif tersebut melindungi terhadap infeksi, peradangan, perkembangan

organ, kolonisasi mikroba yang sehat dan berkontribusi pada pematangan kekebalan tubuh (3). Komponen ASI seperti oligosakarida berperan dalam mendorong pertumbuhan beberapa mikroba. Selain itu lisozim, laktoferin, dan peptida antimikroba dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen (4).

Transmisi bakteri melalui ASI memiliki potensi untuk memodulasi kolonisasi dan pengembangan saluran cerna bayi baru lahir yang belum matang (5). Tidak seperti susu formula bayi yang distandarisasi dalam kisaran komposisi yang sangat sedikit, komposisi ASI bersifat dinamis dan bervariasi dalam pemberian makan secara harian (3). Mikrobiota yang terdapat di sekitar areolar dapat ditransmisikan ke bayi melalui ASI. Studi molekuler menunjukkan kesamaan strain tertentu dari bakteri kulit yang ditransmisi melalui proses menyusui dari ibu ke bayi. Dalam sebuah penelitian, ibu yang tidak membersihkan payudaranya sebelum menyusui, menyebabkan puting susu dan daerah areolar sekitarnya berada di mulut bayi memperkenalkan bakteri yang berhubungan dengan kulit ibu ke rongga mulut dan saluran enterik bayi (6,7).

Periode neonatal merupakan tahap kritis untuk kolonisasi mikroba di saluran cerna (7). Kolonisasi awal mikroba dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang terkait dengan cara persalinan (melalui vagina vs seksio sesarea), praktik pemberian makan, dan komposisi mikrobiota usus berbeda pada bayi yang diberi ASI dan susu formula (6,8). Secara global, komposisi ASI yang kompleks dan dinamis mendorong pertumbuhan dan perkembangan bayi yang sehat. Oleh karena itu, WHO merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan pertama kehidupan (9). Sejumlah besar mikroba diketahui berkolonisasi di usus bayi pada hari-hari dan minggu-minggu pertama kehidupan (10). Dalam ulasan literatur ini, profil mikrobiota yang dipengaruhi ASI dan peranannya pada perkembangan saluran cerna bayi akan dibahas lebih lanjut.

## TINJAUAN LITERATUR

### Prebiotik dan Molekul Bioaktif ASI

Istilah prebiotik merujuk pada bahan makanan yang secara menguntungkan mempengaruhi inang dengan cara selektif merangsang

pertumbuhan aktivitas sejumlah bakteri dalam usus yang meningkatkan kesehatan inang. Sebagian besar prebiotik berkaitan dengan penggunaan oligosakarida seperti disakarida dan laktulosa (11). Oligosakarida dan mikrobiota yang terdapat pada ASI memiliki efek sinergis dalam membentuk mikrobiota usus bayi. Komponen ASI yang paling melimpah adalah laktosa (70 g / L), diikuti oleh lipid (40 g / L), oligosakarida (5-15 g / L), dan protein (8 g / L). Laktosa dan lipid merupakan sumber nutrisi utama bagi bayi. Oligosakarida ASI adalah glycans bebas yang menampilkan beberapa fungsi biologis bersama dengan banyak glikoprotein dan glikolipid, yang mewakili total glikokonjugasi dalam susu. Diperkirakan bahwa lebih dari 70% protein ASI terglykosilasi, mengandung gugus-gugus glycan terkait-N dan O. Mayoritas glikoprotein susu ditemukan dalam susu skim (whey dan kasein), tetapi membran globul lemak susu mengandung jumlah total glikoprotein yang representatif. Glikoprotein ASI yang paling banyak adalah  $\alpha$ -laktalbumin (17% dari total protein), laktoferin (17%), dan sekretori IgA (sIgA) (11%), yang termasuk dalam fraksi whey dan  $\kappa$ -kasein, dari fraksi kasein (9%) (12). Oligosakarida bertindak sebagai prebiotik yang mendukung proliferasi bakteri tertentu seperti *Bifidobacterium*. Berbagai penelitian telah menyimpulkan bahwa ASI dan feses bayi memiliki jenis mikroba spesifik seperti *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, dan *Staphylococcus*. Hal ini menunjukkan bahwa mikrobiota pada bayi yang diberi ASI memiliki pola yang berbeda yang dapat bertahan hingga dewasa (13).

Komponen bioaktif didefinisikan sebagai elemen yang mempengaruhi proses atau substrat biologis yang berdampak pada fungsi atau kondisi tubuh terhadap kesehatan. Komponen bioaktif dalam ASI berasal dari berbagai sumber yaitu beberapa diproduksi dan disekresikan oleh epitel mammae, sel-sel yang dibawa dalam ASI, dan serum ibu yang dibawa melintasi epitel

mammae dengan transportasi yang dimediasi reseptor (3). ASI yang dikeluarkan beberapa hari setelah kelahiran mengandung konsentrasi tertinggi protein susu bioaktif, seperti imunoglobulin dan antimikroba. Fluiditas komposisi susu yang luar biasa selama menyusui mencerminkan penyesuaian terhadap kebutuhan bayi, serta peran evolusi ASI sebagai satu-satunya sumber nutrisi dan kekebalan untuk mendukung perkembangan bayi baru lahir (14).

### **Profil Mikrobiota ASI dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi**

Mikroorganisme merupakan komponen bioaktif dari ASI. Kehadirannya dalam ASI pertama kali diakui pada pertengahan abad yang lalu ketika mempelajari potensi penularan infeksi melalui menyusui. Seiring berlalunya waktu, beberapa penelitian menggambarkan adanya bakteri komensal, mutualistik, atau berpotensi probiotik yang terdapat dalam ASI yang sehat dan pengaruhnya terhadap kesehatan ibu dan bayi (15). Di antara mikroorganisme yang terdapat dalam susu, beberapa strain dari spesies *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*, dan *Bifidobacterium longum subsp. infantis* telah menunjukkan potensi untuk meningkatkan kesehatan ibu dan bayi, termasuk pencegahan atau pengobatan mastitis laktasional, meningkatkan kolonisasi bakteri usus normal pada bayi prematur, atau perbaikan diare pada pasien Irritable Bowel Syndrome (16–18). *Bifidobacterium* terdapat 0,1 hingga 3% dan *Lactobacillus* berkisar 0,1 hingga 0,3% dari sampel ASI yang diambil 1 bulan setelah persalinan pervaginam (1,19).

Penelitian menggunakan kultur menunjukkan bahwa ASI sehat mengandung  $10^3$ - $10^5$  cfu/ml bakteri hidup. ASI merupakan salah satu sumber utama bakteri ke usus bayi, karena bayi mengonsumsi sekitar 800 ml / hari ASI yang terdapat  $1 \times 10^5$  dan  $1 \times 10^7$  bakteri setiap hari (20). Dengan pH lambung yang relatif rendah dan waktu transit

yang cepat, bakteri ini diharapkan mampu bertahan di saluran cerna dan mencapai usus bayi. Beberapa studi yang dilakukan dengan menggunakan qPCR mendeteksi *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* yaitu  $10^3$ - $10^4$  sel/ml dan  $10^2$ - $10^5$  sel/ml.<sup>23</sup> Studi yang dilakukan oleh Yoshioka dkk., menggunakan teknik kultur standar membandingkan mikrobiota dari bayi yang diberi ASI dan susu formula selama 3 minggu pertama mengalami peningkatan yang signifikan pada spesies *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* dibandingkan dengan bayi yang diberi susu formula memiliki pola mikrobiota seperti *Enterobacteria* dan *Enterococci*. Studi tersebut merekomendasikan bahwa menyusui menciptakan lingkungan usus yang kondusif untuk pertumbuhan bifidogenetik (21).

Baru-baru ini teknik pyrosequencing berdasarkan gen ribosomal RNA (16S rRNA) telah digunakan untuk menganalisis seluruh mikrobiota usus. Teknik ini memberikan informasi mengenai mikrobiota kompleks, yang sebelumnya tidak terdeteksi oleh metode kultur. Sekuensing generasi berikutnya juga memungkinkan pendeteksian genus terkait anaerob usus, seperti *Bacteroides*, *Blautia*, *Dorea*, dan *Faecalibacterium*. Bakteri ini dapat bertindak sebagai pelopor dalam usus bayi untuk membangun mikrobiota usus dewasa yang akan mulai menetap pada penyapihan (22). Proteobacteria dan Firmicutes termasuk dalam filum terbanyak yang ditemukan di ASI selain Actinobacteria dan Bacteroidetes. Lima famili bakteri yang paling dominan terdapat dalam ASI antara lain *Streptococcaceae* (24,4%), *Pseudomonadaceae* (14,0%), *Staphylococcaceae* (12,2%), *Lactobacillaceae* (6,2%), dan *Oxalobacteraceae* (4,8%) (1). Pada tingkat genus, *Staphylococcus* dan *Streptococcus* paling dominan ditemukan dalam ASI. Studi yang dilakukan oleh Padilha dkk. pada tingkat genus juga diperoleh *Rothia Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Halomonas*, *Herbaspirillum* dan *Pseudomona*. (19).

Studi yang membandingkan komposisi mikrobiota dari ibu yang telah melakukan seksio sesarea dibandingkan persalinan pervaginam mendapatkan *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae* dan *Pseudomonadaceae* merupakan famili bakteri paling dominan (22). Studi lain oleh Rubio dkk menemukan *Staphylococcus* spp lebih banyak dari ibu yang telah melakukan seksio sesarea, sedangkan *Bifidobacterium* pada persalinan melalui vagina (6). Perbedaan cara persalinan menyebabkan komunitas bakteri yang berbeda dari sampel ASI individu disebabkan tidak adanya tekanan fisiologis atau sinyal hormonal yang dapat memengaruhi proses transmisi mikroba ke ASI (6).

Pada wanita dengan tekanan psikososial yang tinggi, keragaman mikrobiota ASI 3 bulan pasca melahirkan lebih rendah dibandingkan pada ibu dengan gangguan psikososial yang rendah. Pada wanita dengan gangguan psikososial rendah, kelimpahan *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, dan *Lactobacillus* meningkat secara signifikan selama bulan-bulan pertama setelah kelahiran. Sebaliknya, kelimpahan relatif dari bakteri pada kelompok gangguan psikososial tinggi tidak meningkat kecuali untuk *Staphylococcus* (23). Tekanan psikososial mungkin telah mengubah mikrobiota usus ibu melalui *microbiota-gut-brain axis* dan *hypothalamicpituitary-adrenal (HPA) axis*. Mengingat bahwa beberapa bakteri komensal dari saluran cerna ibu dapat bertranslokasi ke kelenjar mammae, hal tersebut yang menyebabkan perbedaan dalam keanekaragaman mikroba pada ASI setelah 3 bulan pasca melahirkan. *Microbiota-gut-brain axis* adalah jalur

pensinyalan dua arah antara mikrobiota usus dengan sistem saraf pusat, termasuk beberapa rute humoral, kekebalan dan saraf (24). HPA axis berperan dalam sistem kontrol stress termasuk dalam jaringan yang kompleks melibatkan interaksi hormonal antara tiga kelenjar endokrin yaitu hipotalamus, kelenjar pituitari, dan kelenjar adrenal (25).

Selain itu, diet dari ibu dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota dalam kehamilan. Asupan asam lemak tak jenuh ganda korelasi positif (PUFA) dan asam linoleat ditemukan berkorelasi positif dengan *Bifidobacterium* (19). PUFA sebagai prebiotik memiliki mekanisme yang terlibat dalam prebiotik PUFA terkait dengan konversi menjadi asam linoleat terkonjugasi (CLA) dan asam linolenat terkonjugasi (CLnA). Konversi PUFA menjadi CLA sejalan dengan pertumbuhan *Bifidobacterium*. Selain asam lemak tak jenuh, vitamin B kompleks diketahui berkorelasi positif dengan *Enterococcus* karena sebagian besar *Enterococci* membutuhkan vitamin tersebut dalam metabolisme untuk pertumbuhan maksimal (19). Bakteri *Ruminococcus bromii*, *Roseburia*, dan *Eubacterium rectale* dari phylum *Firmicutes* banyak terkandung pada individu dengan asupan tinggi serat dari buah dan sayuran (26). Bakteri usus ibu akan dapat mencapai situs ekstraintestinal melalui jalur entero-mammae. Selama akhir kehamilan dan menyusui, bakteri pertama-tama akan mentranslokasi melalui mukosa usus ibu yang utuh dengan internalisasi dalam sel dendritik dan CD18+ dan kemudian bersirkulasi ke kelenjar susu melalui sirkulasi limfatik dan darah (27).

**Tabel. 1.** Hasil Studi Profil Mikrobiota ASI menggunakan Metode Sekuensing 16S rRNA

Sampel ASI ( <i>postpartum</i> )	Profil Bakteri	Referensi
3-4 bulan (n=393)	Filum ( <i>Proteobacteria, Firmicutes</i> ); Genus ( <i>Streptococcus, Ralstonia, Staphylococcus</i> )	(28)
1-3 bulan ( $\pm$ 7 hari) (n=394)	Filum ( <i>Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes</i> ) Genus ( <i>Streptococcus, Staphylococcus</i> )	(29)
2, 6, 12 minggu (n=51)	Filum ( <i>Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes</i> ) Genus ( <i>Staphylococcus, Streptococcus, Corynebacterium, Gemella, Propionibacterium, Lactobacillus, Haemophilus, Pseudomonas, and Enhydrobacter</i> )	(23)
30 ( $\pm$ 4) hari (n=94)	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, Rothia, Veillonella, Rubrobacter, Pseudomonas, Halomonas, Trabulsiella, Chelonobacter, Acinetobacter, Actinomyces, Lactobacillus, Bifidobacterium,</i>	(19)
1 bulan (n=133)	Famili ( <i>Streptococcaceae, Pseudomonadaceae, Staphylococcaceae, Lactobacillaceae, Oxalobacteraceae</i> ) Genus ( <i>Staphylococcus, Streptococcus, Rothia Acinetobacter, Bacteroides, Halomonas, Herbaspirillum, Pseudomonas</i> )	(22)
Lebih dari 6 hari (n=39)	Filum ( <i>Proteobacteria, Firmicutes</i> ); Genus, ( <i>Staphylococcus, Pseudomonas, Streptococcus, Lactobacillus</i> )	(1)
12 hari (n=30), 120 hari (n=2), 320 hari (n=1)	( <i>Staphylococcus, Streptococcus, Enhydrobacter, Enterococcus, Rothia</i> ), <i>Lactobacillus</i> (0.6%), <i>Bifidobacterium</i> (<0.01%)	(30)

### Peran Mikrobiota ASI terhadap Saluran Cerna Bayi

Kolonisasi bakteri setelah kelahiran sangat penting untuk perkembangan usus dan pematangan sistem kekebalan tubuh. Selain itu, mikrobiota saluran cerna memainkan peran penting dalam metabolisme dan sistem homeostasis kehidupan awal. Interaksi inang dengan mikrobiota meningkatkan fungsi penghalang, mukosa, dan kekebalan sistemik. Menyusui sangat penting bagi toleransi oral pada bayi baru lahir. Hal tersebut memperkenalkan jaringan limfoid terkait usus yang memungkinkan pembentukan keadaan toleran antara mikrobiota dan sistem kekebalan tubuh (31).

Setiap hari bayi terpapar antigen spesifik. Sebagian berasal langsung dari mikrobiota ASI yang dapat melintasi penghalang usus dan terlibat dalam pengenalan oleh sel-sel penyaji antigen pada limfosit T. Selain itu, bakteri yang terdapat dalam ASI dapat merangsang Peyer's

patches yang meningkatkan jumlah sel plasma penghasil IgA di lingkungan usus bayi baru lahir. Akibatnya, IgA dapat memperangkap antigen yang mendukung eliminasi mereka dengan enzim spesifik, menghindari penempelan virus dan mikroorganisme terhadap mukosa usus serta menangkal proliferasi patogen dan mengerahkan langsung aktivitas imunomodulator (32). Dalam percobaan hewan, *heat shock protein 70* (HSP70) dalam ASI menurunkan translokasi bakteri dari lumen usus. Terdapat kemungkinan bahwa mikrobiota dalam ASI dapat meningkatkan kadar HSP70 dalam lumen usus dan berkontribusi terhadap fungsi penghalang epitel pada neonates (33).

Pada awal kehidupan, bayi yang dilahirkan secara normal melalui vagina dapat mengembangkan mikrobiota yang sehat. Pada bayi prematur, kolonisasi mikrobiota di usus terjadi secara berbeda (34). Imaturitas struktural dan imunologis usus prematur bersama dengan serangkaian kondisi lingkungan (mode

kelahiran, pemberian antibiotik, pengaturan perawatan, dan paparan nutrisi) berkontribusi terhadap kolonisasi bakteri abnormal dan penurunan keragaman mikroba dibandingkan dengan bayi cukup bulan. Disbiosis semacam itu dapat mengakibatkan respons peradangan yang diperburuk oleh respons imun bawaan yang belum matang yang meningkatkan risiko penyakit seperti *necrotizing enterocolitis* (NEC) dan sepsis onset lambat, keduanya merupakan penyebab signifikan mortalitas. Banyak episode sepsis onset lambat disebabkan oleh organisme yang berasal dari usus, dan perubahan pada pembatas usus berkontribusi pada sepsis onset lambat dan NEC. NEC tidak memiliki ciri khusus mikroba spesifik, namun variasi skala besar dalam taksa bakteri pada tingkat filogenetik yang tinggi yaitu kelimpahan diferensial dalam filum *Proteobacteria*, *Firmicutes*, dan *Bacteroidetes* dilaporkan memelopori NEC. Peningkatan proteobakteria bersama dengan peningkatan aktivitas *enterocyte Toll like receptor 4* pada neonatus dengan NEC, menunjukkan respons hiperinflamasi terhadap mikrobioma disbiotik (35).

Kolonisasi awal mikroba juga mempengaruhi metabolisme inang termasuk deposit lemak, kadar leptin yang bersirkulasi, dan resistensi insulin pada periode neonatal. Secara khusus, hal ini memungkinkan karbohidrat yang tidak dapat dicerna dan memicu aktivasi lipoprotein lipase. Hal ini menyebabkan penyerapan glukosa dan penyimpanan asam lemak yang menyebabkan penambahan berat badan. Peningkatan jumlah *Firmicutes* dan penurunan *Bacteroidetes* dalam mikrobiota usus telah diamati dalam model hewan coba yang menjadi predisposisi terhadap penyimpanan energi yang berlebihan dan obesitas. Produksi metabolit seperti asam lemak rantai pendek seperti butirat dan asetat oleh mikrobiota usus komensal awal dapat memainkan peran dalam perubahan epigenetik epitel usus dan fungsi kekebalan tubuh yang

rentan terhadap masalah kesehatan seperti obesitas (36).

Dampak keberadaan *Staphylococcus* dan *Streptococcus* pada kesehatan bayi tidak sepenuhnya jelas, tetapi diketahui bahwa genus ini berada di usus bayi terutama selama minggu-minggu pertama kehidupan. Studi menunjukkan bahwa *Staphylococcus* dan *Streptococcus*, serta spesies aerob fakultatif lainnya merupakan bakteri yang berkolonisasi di kehidupan awal. Spesies ini berkontribusi pada konsumsi oksigen dari usus bayi, menyediakan lingkungan yang cocok untuk kolonisasi spesies anaerob seperti *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan *Clostridium*. Spesies *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* yang diisolasi dari ASI berperan terhadap kesehatan bayi. Banyak strain dari *Lactobacillus* maupun *Bifidobacterium spp.* digunakan sebagai probiotik. Beberapa strain dari *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* menunjukkan aktivitas antimikroba, berperan dalam pengembangan fungsi proteksi usus, perlindungan terhadap penyakit menular, metabolisme, imunomodulasi, dan neuromodulasi dalam studi in vitro dan in vivo (23).

## KESIMPULAN

ASI menyediakan berbagai mikroba komensal dan menguntungkan termasuk strain yang berasal dari maternal intestinal. Hal ini berkontribusi pada mikrobiota usus neonatal dan pembentukan rantai trofik sinergis. Dengan peningkatan pemahaman tentang manfaat mikrobiota dalam ASI, hal tersebut dapat digunakan dalam memanipulasi komunitas mikroba untuk meningkatkan kesehatan dan perkembangan neonatal dikemudian hari.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta yang telah mendukung penulisan artikel ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan dalam artikel ini

## REFERENSI

1. 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):1–9.
2. Morelli L. Postnatal Development of Intestinal Microflora as Influenced by Infant Nutrition. *J Nutr*. 2008;138(9):1791S-1795S.
3. Fields DA, Demerath EW. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2013;60(1):49–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586783/pdf/nihms-413874.pdf>
4. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017;8(MAY).
5. Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Oien T, Storro O, Johnsen R, et al. High-Resolution Analyses of Overlap in the Microbiota Between Mothers and Their Children. *Curr Microbiol*. 2015 Aug;71(2):283–90.
6. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado MC. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J Dev Orig Health Dis*. 2015/08/19. 2016;7(1):54–60.
7. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):77–84.
8. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* [Internet]. 2011;17(6):478–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.009>
9. WHO. Global strategy for infant and young child feeding. Fifty-fourth world health assembly. 2001.
10. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–41.
11. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401–12.
12. Peterson R, Cheah WY, Grinyer J, Packer N. Glycoconjugates in human milk: protecting infants from disease. *Glycobiology*. 2013 Dec;23(12):1425–38.
13. Beghetti I, Biagi E, Martini S, Brigidi P, Corvaglia L, Aceti A. Human Milk's Hidden Gift: Implications of the Milk Microbiome for Preterm Infants' Health. *Nutrients*. 2019 Dec;11:2944.
14. Chatterton DEW, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Aug;45(8):1730–47.
15. Ruiz L, Garcia-Carral C, Rodriguez JM. Unfolding the Human Milk Microbiome Landscape in the Omics Era. *Front Microbiol*. 2019;10:1378.
16. Patel SH, Vaidya YH, Patel RJ, Pandit RJ, Joshi CG, Kunjadiya AP. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>
17. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res [Internet]*.2013;69(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.001>
  18. Niegawa T, Kimitaka Takitani RT, Manabu Ishiro, Yuichi Kuroyanagi, Keisuke Okasora YM, Matsuda T, Tamai and H, Department. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, the Society for Free Radical Research Japan 1880 50860912-0009 10.3164/j5cb .17-55 JJCBN Kyj bn17-5 Original Article coto, Japan urnal of Clinical Biochemistry and Nutrition and anthropometric parameters. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(2):179–86.
  19. Padilha M, Samsøe NBD, Brejnrod A, Hoffmann C, Cabral VP, Iaucci J de M, et al. The human milk microbiota is modulated by maternal diet. *Microorganisms*. 2019;7:1–18 art. 502.
  20. Taghizadeh M, Mirlohi M, Poursina F, Madani G, Khoshhali M, Bahreini N, et al. The influence of impact delivery mode, lactation time, infant gender, maternal age and rural or urban life on total number of Lactobacillus in breast milk Isfahan - Iran. *Adv Biomed Res*. 2015 Jan;4(1):141.
  21. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics*. 1983;72(3):317–21.
  22. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(7):1253–62.
  23. Li S-W, Watanabe K, Hsu C-C, Chao S-H, Yang Z-H, Lin Y-J, et al. Bacterial Composition and Diversity in Breast Milk Samples from Mothers Living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol*. 2017 May;8:965.
  24. Browne PD, Aparicio M, Alba C, Hechler C, Beijers R, Rodriguez JM, et al. Human Milk Microbiome and Maternal Postnatal Psychosocial Distress. *Front Microbiol*. 2019;10:2333.
  25. Farzi A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabesity and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Mol Aspects Med [Internet]*. 2019;66(October 2018):80–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.11.003>
  26. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Effects of Work-Related Stress: University of Cambridge. *Nat Rev Neurosci [Internet]*. 2009;10(6):397–409. Available from: <http://www.admin.cam.ac.uk/offices/hr/policy/stress/effect s.html>
  27. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug;21(29):8787–803.
  28. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr*. 2014 Nov;5(6):779–84.
  29. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe [Internet]*. 2019;25(2):324–335.e4. Available from:



- <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>
30. Lackey KA, Williams JE, Meehan CL, Zachek JA, Benda ED, Price WJ, et al. What's normal? Microbiomes in human milk and infant feces are related to each other but vary geographically: The inspire study. *Front Nutr.* 2019;6(April).
  31. Chen PW, Lin YL, Huang MS. Profiles of commensal and opportunistic bacteria in human milk from healthy donors in Taiwan. *J Food Drug Anal [Internet].* 2018;26(4):1235–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.03.004>
  32. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015 Sep;7(307):307ra152.
  33. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol.* 2010 Jul;3(4):326–33.
  34. Liedel JL, Guo Y, Yu Y, Shiou S-R, Chen S, Petrof EO, et al. Mother's milk-induced Hsp70 expression preserves intestinal epithelial barrier function in an immature rat pup model. *Pediatr Res.* 2011 May;69(5 Pt 1):395–400.
  35. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012;79(3):763–72.
  36. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, Smith DP, Nelson A, Abdulkadir B, et al. Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome.* 2016 Dec;4(1):67.