

COVID-19, pregnancy, human milk and microbiota: An overview

 Aysu Yıldız Karaahmet

Department of Midwifery, Halic University Faculty of Health Sciences, İstanbul, Turkey;
Department of Midwifery, İstanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Health Sciences, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory virus 2 (SARS-CoV-2), is a new public health problem facing the world today. In patients with COVID-19, severe cases of respiratory, hepatic, gastrointestinal and neurological complications and a complex clinical picture that eventually turns into death are observed. Although SARS-Cov-2 primarily causes lung infection in infected patients, it has recently been reported that SARS-CoV-2 RNA is also found in the feces of patients infected with this disease. Studies conducted in line with stool analysis show that patients with COVID-19 are more prone to the dysbiosis profile of the intestinal microbiota. The composition of the intestinal flora affected by COVID-19 is highly dynamic from birth while it begins in pregnancy and is shaped by different environmental factors and results in various microbial-host functions. The component most affecting microbial colonization after birth is breast milk. Breast milk plays a vital role in vaccinating the baby's gut with bacteria after birth. It is also well known that viral transmission through breast milk can occur, while breast milk is known to prevent contamination. However, while the latest data do not provide data to prove the transmission status, antibodies from COVID-19 have been found in breast milk, newborn results, as well as in babies born to mothers who were vaccinated during pregnancy. In this context, what are the potential role that breastfeeding can play in the vertical transition of COVID-19 from women to babies through breast milk and what are the potential protective effects of breast milk against COVID-19? and how is the intestinal and milk microbial colonization of mothers infected or exposed with COVID-19 affected? In the article, we aim to provide a comprehensive overview of the effect of COVID-19 on mothers' intestinal microbiol colonization, breast milk microbial content, and the protective mechanism of breast milk against COVID-19.

Keywords: COVID-19; human milk; lactoferrin; microbiota; pregnancy; vaccine.

Cite this article as: Karaahmet AY. COVID-19; pregnancy, human milk and microbiota: An overview. Jour Umraniye PEDIATR 2021;1(2):29–38.

ORCID ID

A.Y.K.: 0000-0003-1134-9016

Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye;
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru tarihi): 02.03.2021 **Accepted (Kabul tarihi):** 09.05.2021 **Online (Online yayınlanma tarihi):** 19.06.2021

Correspondence (İletişim): Dr. Aysu Yıldız Karaahmet. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye;
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 541 467 96 20 **e-mail (e-posta):** aysuyildiz@halic.edu.tr

© Copyright 2021 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

COVID-19, gebelik, anne sütü ve mikrobiyotası: Genel bir bakış

ÖZET

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum yolu virüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu, bugün dünyanın karşı karşıya kaldığı yeni bir halk sağlığı sorunudur. COVID-19'a yakalanan hastalarda, ciddi olgularda solunum, hepatik, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonlar ve sonunda ölüme dönüşen karmaşık bir klinik tablo görülmektedir. SARS-Cov-2, enfekte hastalarda öncelikle akciğer enfeksiyonuna neden olmasına rağmen, yakın zamanda SARS-CoV-2 RNA'larının bu hastalık ile enfekte hastaların dışısında da bulunduğu bildirilmiştir. Dışkı analizleri doğrultusunda yapılan çalışmalar COVID-19 geçiren hastaların bağırsak mikrobiyotasının disbiyoz profiline daha yatkın olduğunu göstermektedir. COVID-19'un etkilediği bağırsak florasının bileşimi gebelikte başlarken doğumdan itibaren oldukça dinamik ve farklı çevresel faktörlerle şekillenir ve çeşitli mikrobiyal-konakçı işlevleriyle sonuçlanır. Mikrobiyal kolonizasyonun doğumdan sonraki en fazla etkileyen bileşen anne sütüdür. Anne sütü, bebeğin bağırsağının doğumdan sonra bakterilerle aşılmasında hayati bir rol oynar. Aynı zamanda, anne sütü (AS) yoluyla viral bulaşmanın gerçekleşebileceği iyi bilinirken, anne sütünün bulaş durumunu engellediği de bilinmektedir. Ancak, son veriler bulaş durumunu kanıtlayacak veriler sunmazken, COVID-19 kaynaklı antikorlara anne sütü, yenidoğan sonuçlarında ve aynı zamanda, gebeliğinde aşılardan doğan bebeklerde de antikorlara rastlanmıştır. Bu bağlamda özellikle ilgi çekici olan AS yoluyla kadınlardan bebeklere COVID-19'un dikey geçişinde emzirmenin oynayabileceği potansiyel rol ve bağışıklık koruyucu bileşenlerine sahip anne sütünün COVID-19'a karşı potansiyel koruyucu etkileri nelerdir? ve COVID-19 ile enfekte veya maruz kalan annelerin bağırsak ve süt mikrobiyal kolonizasyonu nasıl etkilenmektedir? Makalede, COVID-19'un annelerin bağırsak mikrobiyotik kolonizasyonuna, AS mikrobiyal içeriğine olan etkisi ve anne sütünün COVID-19'a karşı koruyucu mekanizmasına kapsamlı bir bakış yapmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; anne sütü; laktoferrin; mikrobiyota; gebelik; aşı.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum yolu virüsü 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu, insanlığı tehdit eden yeni bir halk sağlığı sorunudur. 2019'un sonlarında Çin'in Hubei eyaletinde ortaya çıkmasına rağmen, dünyadaki birçok ülkeye oldukça hızlı bir şekilde yayılmıştır (1). COVID-19'a yakalanan hastalarda, ciddi vakalarda solunum, hepatik, gastrointestinal, nörolojik komplikasyonlar ve sonunda ölüme dönüşen karmaşık bir klinik tablo görülmektedir (2). Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar karmaşık, çok faktörlü ve enflamatuvar/sitokin fırtınasına neden olan bağışıklık sisteminin bir hiper yanıtı olarak özetlenmiştir. SARS-CoV-2, hastalarda öncelikle akciğer enfeksiyonuna neden olurken, enfekte hastaların dışkılarında SARS-CoV-2 RNA'larının bulunduğu bildirilmiştir (3). Bu durum, gastrointestinal sistem ile akciğer eksenindeki yakın bir ilişki olduğu ve yapılan çalışmalarda, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların GIS ile akciğer eksenindeki bakteri benzerliğinin olduğunun gösterilmiştir (1). Ayrıca, SARS-CoV-2 hastaların, gastrointestinal florasında disbiyotik oluşturarak bir dizi patolojik semptom meydana getirdiği bulunmuştur. Bu nedenle, koronavirüsler ve mikrobiyotanın karşılıklı etkileşimlerinin bulunduğu bildirilmektedir (4–6).

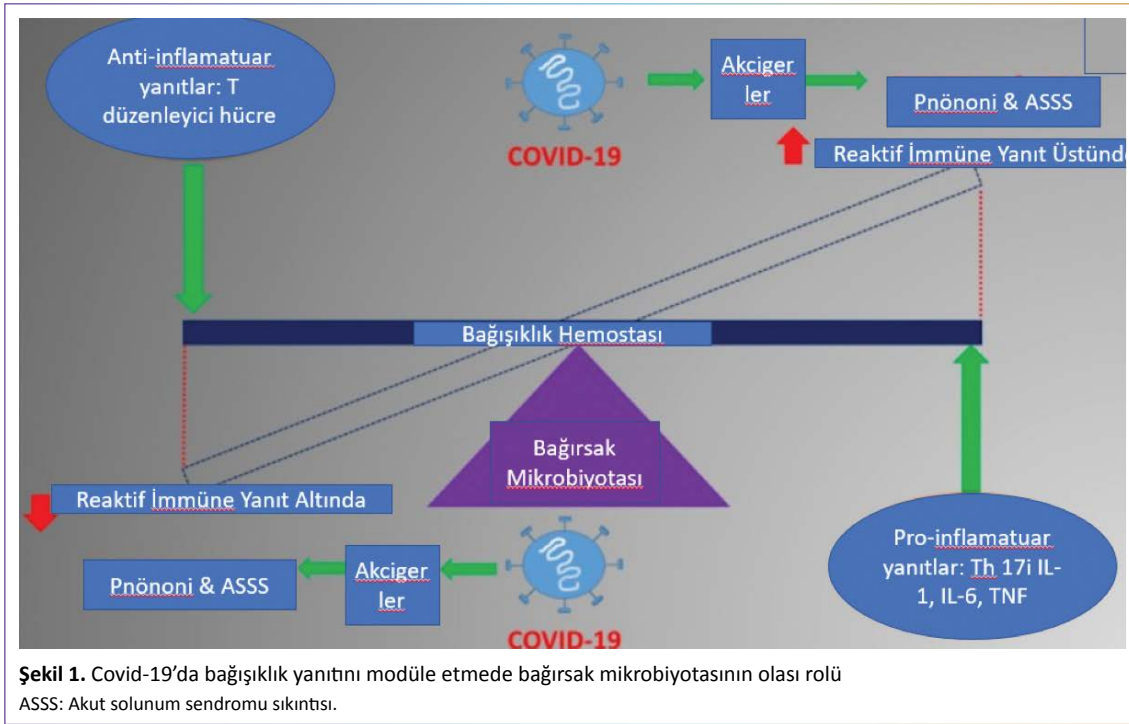
COVID-19'un genel etkisine ek olarak riskli gruplarda yer alan anne ve bebekler için ise oldukça fazla soru işareti yer almaktadır. Ayrıca, COVID-19'un küresel yayılımı, emzirme de dahil olmak üzere anneden çocuğa bulaşma konusundaki belirsizlikleri endişelere yol açmıştır (7, 8). Bazı çalışmalar, anne sütündeki (AS) SARS-CoV-2 RNA'nın varlığını rapor ederken; kanıtların yetersiz ve çalışmalardaki AS alımı veya analiz konusundaki soru işaretleri sebebiyle AS'nin SARS-CoV-2'yi anneden bebeğe geçirip geçiremeyeceğine ilişkin önemli belirsizlik sürmektedir (9). COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda

viral RNA tespitinin tutarsızlığı ile birleşen metodolojilerdeki yetersizlik nedeniyle bebeklerin COVID-19'lu annelerden geçici olarak ayrılmasına ve bebeklerin doğrudan memede mi emzirmeleri veya bir biberondan sağlanmış süt mü almalarına ilişkin çelişkili ve değişen tavsiyelere yol açmıştır (10–13).

COVID-19 bağlamında emzirmenin riskleri konusundaki belirsizliğin yanı sıra, emzirmenin sayısız kısa ve uzun dönem faydaları ve bulaşıcı hastalıklara karşı riskleri azalttığı iyi bilinmektedir (14). Dahası, kısa bir gecikme bile emzirmenin başlaması ve emzirmenin oluşumunu engelleyebilirken, bebek morbidite ve mortalite risklerini artırabilmektedir (15–18). Emzirmenin sağlığı geliştirici etkilerinin çoğu, immüno-globülinler (Ig) ve diğer biyoaktif faktörler (örneğin, laktoferrin) yoluyla pasif bağışıklığın sağlanmasından kaynaklanmaktadır. Önceki çalışmalar, süt kaynaklı antikorların viral enfeksiyona yanıt olarak üretildiğini göstermiştir (19–22). Bununla birlikte, az sayıda çalışma, insan sütündeki SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığını incelemiştir (23, 24). Yakın tarihli bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile daha önce enfekte olmuş 15 kadından 12'sinden alınan süt örnekleri, IgA, IgG ve IgM antikorları içermekteydi (24).

Bu bağlamda özellikle ilgi çekici olan AS yoluyla kadınlardan bebeklere COVID-19'un dikey geçişinde emzirmenin oynayabileceği potansiyel rol ve insanlarda hedeflenen antikorların ve diğer bağışıklık koruyucu bileşenlere sahip AS'nün COVID-19'a karşı potansiyel koruyucu etkileri ve AS mikrobiyotasında oluşabilecek bir disbiyotik varlığının durumudur (22). Literatürde bu konuda yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Makalede, COVID-19'un annelerin, bağırsak mikrobiyotik kolonizasyonuna, AS içeriğine olan etkisine kapsamlı bir bakış yapmayı amaçlıyoruz.



Şekil 1. Covid-19'da bağışıklık yanıtını modüle etmede bağırsak mikrobiyotasının olası rolü
ASSS: Akut solunum sendromu sıkıntısı.

COVID-19 VE MICROBIYOTA İLİŞKİSİ

İnsan, mikrobiyota adı verilen bakteri, arkeler, mantarlar, protozoa, helmintler ve virüsleri içine alan bir grup mikroorganizma tarafından kolonize olmaktadır. Birçok makale, mikrobiyal kolonizasyonun doğumdan hemen sonra başladığını öne sürse de (23) son kanıtlar mikrobiyota oluşumunun konsepsiyonun başlangıcı olduğunu bize göstermektedir. Konsepsiyon öncesi genetik ve epigenetik faktörler, gebelikte kilo alımı, metabolik veya hormonal değişiklikler (23), doğum (24), doğum sonrası dönemde AS ve emzirme dönemi mikrobiyal kolonizasyonda rol oynayan önemli faktörlerdir.

Şu an dünyayı etkisi altına alan, COVID-19 olarak bilinen atipik viral pnömoni, hem insanları hem de hayvanları enfekte edebilen zarflı, pozitif tek sarmallı RNA virüsleridir. COVID-19, pnömoneye ek olarak, bir dizi gastrointestinal semptomları meydana getirmektedir (25). Bu nedenle, koronavirüsler ve mikrobiyotanın karşılıklı etkileşimlerinin bulunduğu bildirilmektedir. Mikrobiyota, insan metabolizmasında ve viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynadığından, vücudumuz mikrobiyota aracılı mekanizmaları koronavirüse karşı modüle edebilmektedir (26).

Bağırsak mikroflorası, bağışıklık sistemini enfeksiyonlarla savaşmak için eğitmek ve güçlendirmek de dahil olmak üzere, konakçının birçok metabolik ve bağışıklık işlevinde, yani virüsün patojenik kolonizasyonuna karşı koruyucu bir rol oynamaktadır. Özellikle, son çalışmalar COVID-19 geçiren hastaların bağırsak mikrobiyotasının disbiyoz profiline daha yatkın olduğunu hatta disbiyozus olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde, aynı tür popülasyonlar ve hastalıklar, bağırsak mikroflorasının bozulmuş çeşitliliği veya işlevi ile karakterize, bağırsak mikrobiyota disbiyozu olarak bilinen bir durumla ilişkilendirilmiştir (Şekil 1) (5,

6). Ayrıca, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin düzensiz bağırsak mikrobiyota içeriği sunduğuna dair kanıtlar vardır (7, 8). Bu düzensiz mikrobiyal kolonizasyonun ise kardiyovasküler, metabolik ve böbrek bozukluklarında kötü sonuçlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (9).

Mikrobiyal kolonizasyonun sürecine baktığımızda, bağırsak florasının bileşiminden bahsetmemiz gerekmektedir. Bağırsak florasının bileşimi doğumdan itibaren oldukça dinamiktir ve farklı çevresel faktörlerle (örneğin diyet, pre-/probiyotikler, ilaçlar) şekillenir ve çeşitli mikrobiyal-konakçı işlevleriyle sonuçlanır (10, 11). İnsan gastrointestinal sistemi (GIS), en yaygın (>%90) *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes* filumları olmak üzere 12 farklı filumda sınıflandırılmış 2000 kadar bakteri türü içerir (27, 28). Hem prokaryotik hem de ökaryotik virüslerden oluşan insan bağırsak viromunun tüm mikrobiyal bileşenlerle önemli bilgileri paylaştığına ve bağırsak topluluğu yapısını ve işlevini şekillendirerek genel insan sağlığını etkileyebileceğine inanılmaktadır (29, 30). Örneğin, bakteriyofajlar (bağırsak viromunun yaklaşık %90'ını oluşturur) ve enfekte bakteriler arasında ortaklaşa gen aktarımı, konağın oksidatif stres ve antibiyotik kullanımına dayanmasına yardımcı olabilir (26, 30). Bağırsak virom bileşiminin doğumdan sonra da son derece dinamik olduğu artık kabul edilmektedir. Bağırsak prokaryotik virüsleri ile karşılaştırıldığında, bağırsak ökaryotik virüsleri çok düşük miktarda bulunur, ancak neredeyse her yerde bulunmaları, konakta önemli fonksiyonel önemlere işaret eder (31). İlginç bir şekilde, erken çocukluk döneminde edinilen iyi huylu bağırsak ökaryotik virüslerinin konakçı immün olgunlaşmasında ve çeşitli metabolik gelişmelerde rol oynadığı öne sürülmüştür (32). Yine de, bağırsak ökaryotik virüslerin varlığı esas olarak Rotavirüsler, Enterovirüsler (insanda gastroenteritin iyi bilinen ajanları) ve

daha yakın zamanda SARS-CoV-2 enterik enfeksiyonu gibi viral gastrointestinal enfeksiyonlar sırasında belgelenmiştir (26).

Güncel verilerde, SARS-CoV-2'nin enfekte insan bağırsak epitel hücrelerinde ve dışkılarında viral RNA tespit edilmiştir (33, 34). Buna göre, yüksek verimli 16S rRNA geni ve shotgun MGS analizleri, hastaneye yatırılan COVID-19 geçiren hastalarının bağırsak bakteriyomunda önemli değişiklikler göstermiştir. Bu değişiklikler, enfeksiyonun akut fazının gastrointestinal şikayetleriyle (örn. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal) ilişkili olarak bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde önemli bir azalma, faydalı bakteriyel simbiyonların tükenmesi ve fırsatçı patojenlerin zenginleşmesi ile karakterize edilmiştir (örn. *Streptococcus*, *Rot-hia*, *Actinomyces*) (7, 9).

COVID-19 VE GEBELİK

SARS-CoV-2 bulaşına karşı yaşlılar, hamile ve gebeler tehlikeli olarak bildirilmekte iken son güncel veriler hamile hastalar, bebekler ve çocukların normal popülasyon ile benzer tehlike oranına sahip olduğunu ve semptomlarının yoğunluğu konusunda benzerlik gösterdiğini bildirmektedir. Ancak, gebeliği etkilemesi, bebeğe bulaşması gibi birçok konuda soru işaretleri bulunmaktadır (24).

Gebelik, bir kadının bağışıklık sistemini değiştiren ve onları enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getiren önemli bir dönem iken gebelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler, bağışıklık sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler fonksiyon ve pıhtılaşma üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (10). Önceki pandemiler ve mevsimsel gripten elde edilen veriler, hamile kadınların enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Bunların COVID-19'un ilerlemesi üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri olabilir. Bunun yanı sıra, asemptomatik enfeksiyon, hizmet sağlama, önleme ve yönetim açısından başka bir zorluk teşkil etmektedir. Hastalığın doğrudan etkilerinin yanı sıra, pandeminin çok sayıda dolaylı sonucu, üreme sağlığı hizmetlerine erişimin azalması, akıl sağlığı yükünün artması ve artan sosyoekonomik yoksunluk dahil olmak üzere anne sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu konuda sağlık çalışanlarının da dikkatle konuyu ele alması gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 25 Nisan 2020 itibarıyla dünya çapında 184.681 ölüm dahil olmak üzere 2.686.785 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur (35). Kadınlardan daha çok etkilenen erkekler iken, 0–19 yaş grubunda (%1 ile %5 arasında) COVID-19 enfeksiyonundan etkilenme ve bu grupta da hamile kadınlarda ve bebeklerde ölüm oranı nadiren bildirilmektedir (36, 37). Çocukların yaklaşık %90'ında enfeksiyon asemptomatik iken, çoğunlukla bebeklerin %6.7'si ciddi vakaları oluşturabilmektedir (37). COVID-19 pozitif 385 gebe kadının yer aldığı 33 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik literatür taramasında, 368 (%95,6) gebe kadının hafif, 14'ünde (%3,6) şiddetli ve 3'ünde (%0,8) kritik enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (38). Doğum yapan 252 kadından 175'ine (%69,4) sezaryen, 77'si (%30,6) vajinal doğum yaptığı bildirilmiştir (38). Yazarlar, hamile kadınlarda COVID-19 enfeksiyonunun, hamile olmayan yetişkin popülasyondaki enfeksiyona benzediği sonucuna varmışlardır ve olumsuz maternal

veya perinatal sonuç olasılığı düşük olduğu bulunmuştur (38). Gebeliğin üçüncü trimesterinde COVID-19 pnömonisi olan do-kuz kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, amniyotik sıvıda, kordon kanında veya annenin anne sütünde SARS-CoV-2 saptanmadığı; dahası, altı yenidoğanın faringeal sürüntüsünün, gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu ile SARS-CoV-2 RNA için negatif olduğu da gösterilmiştir. Aynı çalışmada sezaryen (CS) öncesinde COVID-19 geçiren kadınların plasentasında patolojik değişiklik yoktu ve SARS-CoV-2 RNA için negatifti (39). Son iki makale, COVID-19 geçiren 3 annenin bebeğinde, SARS-CoV-2'ye karşı IgM antikorlarının yükseldiğini ve COVID-19 enfeksiyonu olasılığını artırdığını bildirdi (40–42). Çalışmalardan bazıları, COVID-19'un anneden fetüse dikey geçişinin olmadığı bildirirken, bazı çalışmalar da bu tür bir aktarımın olduğunu göstermiştir, ancak şu anki kanıtlar ikna edici değildir (43, 44).

COVID-19 ile gebe kadınların klinik tablosunu etkileme durumuna baktığımızda, normal gebelikteki fizyolojik değişiklikler ve yüksek riskli gebeliklerdeki metabolik ve vasküler değişiklikler, COVID-19'un patogenezi etkileyebilir veya klinik sunumunu şiddetlendirebilir. Spesifik olarak SARS-CoV-2, hücreye normal gebelikte yukarı regüle edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla girer. ACE2'nin yukarı regülasyonu, anjiyotensin II'nin (vazokonstriktör) anjiyotensin- (1–7) (vazodilatör)'e dönüşümüne aracılık eder ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin diğer bileşenlerinin yukarı regülasyonuna rağmen nispeten düşük kan basınçlarına katkıda bulunur. Daha yüksek ACE2 ekspresyonunun bir sonucu olarak, hamile kadınlar SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olabilir. ACE2'ye bağlandıktan sonra SARS-CoV-2, aşağı regülasyonuna neden olur, böylece anjiyotensin- (1–7) seviyelerini düşürür, bu da vazokonstriksiyon, inflamasyon ve preeklampside meydana gelen pro-koagülopatik etkileri taklit edebilir, kötüleştirilebilir (45, 46).

COVID-19 VE ANNE SÜTÜ İLİŞKİSİ

Süt mikrobiyotasını incelemeye yönelik yaklaşımlar mikrobiyal çalışmalar içerisinde nispeten yenidir. Bununla birlikte, insan sütündeki mikropları incelemek ve anlamak, kaynaklarını belirlemek, anne ve bebek sağlığındaki rollerini mekanik olarak incelemek, sağlığı geliştirme ve hastalıkların önlenmesi için yeni mikrobiyom hedefli stratejilere bilgi vermek için fırsatlar sunar.

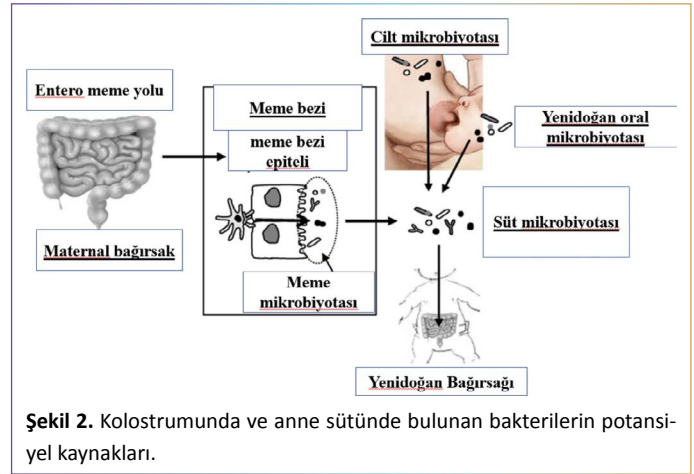
Son on yılda yapılan araştırmalar, insan sütündeki çeşitli bakteri türleri topluluğunu göstermiştir (47). İlk öncü çalışmalar, çeşitliliğini ve bileşimini etkileyen anne, bebek, süt ve emzirme faktörlerini anlamaktan ziyade esas olarak süt mikrobiyotasını tanımlamaya odaklanmıştır. AS'nin steril olduğu düşünülen görüşün aksine yapılan büyük örneklemli kohort çalışmalarında süt mikrobiyotası taksonomik kompozisyonunun bireyler arasında oldukça değişken olduğunu ve annenin gastrointestinal sisteminden köken alarak, annenin oral mukozası ve AS besleme modunun (doğrudan memeden emzirme ve bir biberondan anne sütünü pompalama ve AS ile besleme) süt mikrobiyotası bileşimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunarken; bu bulgular, süt bakterileri, kökenleri ve bebek sağ-

lığı üzerindeki potansiyel etkileri konusundaki anlayışımızı geliştirdi ve daha fazla araştırılması gereken birçok yeni soruyu gündeme getirdi (48).

AS'nin mikrobiyal kolonizasyonu için birçok farklı hipotez ortaya atılmıştır. İlk hipotezlerden biri "entero-meme translokasyonu" yolu ile başlayan kolonizasyondur. Burada, annenin gastrointestinal sisteminden meme bezine immün hücre aracılı bakteriyel translokasyonun bağırsak sistemindeki sıkı bağlantı düzenlemesinin değişmesi nedeniyle, gebeliğin geç dönemlerinde daha sık meydana geldiği ve anne bağırsak mikrobiyotasının AS yoluyla bebeğe dikey olarak aktarıldığı şeklindeki yaygın hipotez için bir mekanizma sağladığı düşünülmektedir. Entero-meme yolu için destekleyici kanıtlar arasında hem insan hem hayvan çalışmalarında ilk bebek beslenmesinden önce toplanan kolostrumda bir mikrobiyal topluluğun varlığı, 11 patojenik bakteri ve virüslerin emzirme yoluyla dikey geçişi, emziren annelerin sütünde ağızdan uygulanan probiyotik suşların varlığı yer alır (49, 50). Öyle ki, yapılan bir çalışmada anne bağırsak kolonizasyonunda baskın olan *Proteobacteria* (Gram-negatif), *Firmicutes* (Gram-pozitif), *Actinobacteria* (Gram-pozitif) ve *Bacteroidetes* (Gram-negatif) filumlarının, AS mikropları arasında da *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria*'nin en yoğun olduğu ve bu durumda anne sütünün anne gastrointestinal sisteminden köken aldığını kanıtlamış olarak görülmektedir (51). Çoğu araştırma, bu süt bakterilerinin kaynağı olarak maternal bağırsak bakterilerine odaklanmış olsa da, annenin ağız boşluğundan bakteriyel translokasyonların da meme bezine bakterilere katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Anne oral ve süt mikrobiyotası arasındaki benzerlik, bu "oro-meme translokasyonu" hipotezini desteklemektedir (52, 53) (Şekil 2).

Entero-meme veya oro-meme yollarının biyolojik olasılığına ilişkin birçok cevaplanmamış soru vardır. Örneğin, bakteriyel translokasyon bağışıklık hücrelerinin kolonizasyonu (54) veya diğer mekanizmalar (55) yoluyla mı meydana gelir? Meme bezine aktarılan bakteriler canlı kalıyor mu? Bu bakteriler meme bezine ulaştıktan sonra salgılanacak mı yoksa bağışıklık hücrelerinde mi kalacak? Translokasyon için bağırsaktan veya oral mikrobiyotadan belirli bakteriler seçilir mi ve bu nasıl gerçekleşir? Bu süreç özellikle hamilelik ve doğum sonrası dönemde uyarılır veya düzenlenir mi? Varsa, bu süreç nasıl düzenlenir? Bu bakteriler meme bezini kalıcı olarak kolonize ediyor mu ve laktasyondan bağımsız olarak canlı kalıyor mu? Bu belirsizliklere rağmen, anne bağırsağından (veya ağızdan) kaynaklanan bir alt topluluk varsa, maternal mikrobiyotayı etkileyen faktörlerin süt mikrobiyotası bileşimi ile ilişkilendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Nitekim vücut kitle indeksi (BMI), atopi gibi maternal özelliklerin ve sigara içmek süt mikrobiyotası bileşimi ile ilişkilendirilmiştir (56). Bununla birlikte, bu faktörlerin annenin cilt mikrobiyotasını veya bebeğin süt bakterilerinin harici kaynakları olarak hizmet edebilecek oral mikrobiyotasını etkilemesi de aynı derecede ilişkilidir ki bu durum anne sütü, areola ve bebek oral mikrobiyal bileşimleri arasında yüksek benzerlik gösteren diğer çalışmalarla desteklenmiştir (57, 58).

Bununla birlikte, anne sütünün birçok kommensal bakteriden oluşan kendine özgü mikrobiyomuna sahip olduğu artık yaygın



Şekil 2. Kolostrumunda ve anne sütünde bulunan bakterilerin potansiyel kaynakları.

olarak kabul edilmektedir. Ancak, bilinenlerin aksine AS mikrobiyotasını ve etkilemekte rol oynayan faktörleri yeni yeni keşfedilmekte ve anlaşılmaktadır (59–61). Ayrıca, anne sütündeki belirli bileşenlerin emen bebek üzerindeki etkilerini keşfederken, sonuçları büyük ölçüde etkileyebilecek diğer bileşenlerin (salgın hastalıklar, kötü çevresel koşullar gibi) dinamik durumunu ve etkisini görmezden gelme eğilimindedir. Öyle ki, çıplak gözle göremediğimiz mikrobiyomun bireyleri etkileyebileceği bilinirken, şu an dünyamızı önemli derecede etkileyen COVID-19 ile bu kadar değişebileceği düşünülmemişti. Bu bağlamda akla birçok soru gelmektedir. Örneğin; bulaşma durumu COVID-19 için nasıldır? Ve bu virüs ile enfekte veya maruz kalan gebe ya da emziren anneler tarafından üretilen anne sütünde virüslerin bulunup bulunmadığıdır. Özellikle ilgi çekici olan AS yoluyla kadınlardan bebeklere COVID-19'un dikey geçişinde emzirmenin oynayabileceği potansiyel rol ve insanlarda hedeflenen antikörlerin ve diğer bağışıklık koruyucu bileşenlerine sahip anne sütünün COVID-19'a karşı potansiyel koruyucu etkileri nelerdir? Bize görünmediği için genellikle görmezden geldiğimiz mikrobiyom, sağlığımız ve refahımız üzerinde derin etkileri olan bir dünyayı hatırlatmakta iken bağırsak mikrobiyomunda etkileri olan COVID-19 bu dünyayı ve anne sütünü nasıl etkilemektedir?

Yaklaşık olarak 109 bakteri içeren AS bileşenleri bebeğin kendi mikrobiyomunu ve bağışıklık sistemini etkilediği bilinmektedir (62). AS'nin bakteri içerdiğine dair anlayışımız onlarca yıl öncesine dayanırken, bugün, insan vücudundaki tüm biyolojik sistemler gibi, bakterilerin de virüslere ve mantarlara kadar uzanan insan ekosisteminin büyük bir bölümünü temsil ettiğini biliyoruz. AS'nin yüzyıllardır bilinen en iyi bilinen özelliği iyileştirici olduğu özelliğidir. Ancak özellikle AS'nin iyileştiriciliğindeki etkenler yeni keşfedilmektedir. İnsanlığın başlangıcından bu yana bir nesilden diğerini besleyen AS'nin dinamik oluşumunda, olağanüstü çok sayıda faktör, hücre, besin, prebiyotik, probiyotik ve mikrobiyom ile geçmiş, şimdiki zaman ve gelecek arasında bir bağlantı sağlamaktadır. Anne ile bebek arasında çift yönlü bir alışveriş varken, henüz aşısı yeni bulunan ve aneden bebeğe geçişi konusunda soru işaretleri bulunan yeni bir virüsün olduğu bir zamanda etki mekanizmasını açıklamak oldukça zordur (63, 64).

COVID-19'un esas olarak solunum damlacıkları yoluyla bulaştığı düşünülürken, enterositleri istila ederek semptomlara neden olabilmekte ve bir rezervuar görevi görebilmektedir. İnsan koronavirüslerin gebe, anne ve bebek sağlığına olan etkisi ile ilgili soru işaretleri bulunmaktadır ve bulaşma durumu net değildir. İnsan koronavirüsler, ilk kez 1965'te tanımlanan zarflı, pozitif duyarlı, tek sarmallı RNA virüsleridir (65). İnsanları enfekte ettiği bilinen yedi tanımlanmış suş bulunmaktadır. Suşların dördü (alphacoronaviruses 229E, NL63 ve OC43 ve betacoronavirus HKU1) insanlarda her yerde bulunur ve soğuk algınlığına neden olur. Mekanizma net olmasa da bunlardan birinin (229E) annelerden bebeklere dikey olarak bulaşabileceğine dair sınırlı kanıt vardır. Yenidoğan mide örneklerinde 229E'nin varlığı, enfeksiyon için olası bir mekanizmanın AS yoluyla olduğunu göstermektedir, ancak bu çalışma anne sütünü spesifik olarak değerlendirmemiştir (66). COVID-19 ile ilgili yapılan son çalışmalarda viral RNA tespitinin tutarsızlığı ile birleşen metodolojilerdeki yetersizlik nedeniyle bebeklerin COVID-19'lu annelerden geçici olarak ayrılmasına ve bebeklerin doğrudan memede mi emzirmeleri veya bir biberondan sağlanmış süt almalarına ilişkin çelişkili ve değişen tavsiyelere yol açmıştır (67). COVID-19 bağlamında emzirmenin riskleri konusundaki belirsizliğin yanı sıra, emzirmenin sayısız kısa ve uzun vadeli bulaşıcı ve bulaşıcı hastalıklara karşı riski azalttığı iyi bilinmektedir (68). Dahası, kısa bir gecikme bile emzirmenin başlaması ve emzirmenin oluşumunu engelleyebilirken, bebek morbidite ve mortalite risklerini artırabilir (69).

Emzirmenin sağlığı geliştirici etkilerinin çoğu, Ig'ler ve diğer biyoaktif faktörler (örneğin, laktoferrin) yoluyla pasif bağışıklığın sağlanmasından kaynaklanmaktadır ve önceki çalışmalar, süt kaynaklı antikorların viral enfeksiyona yanıt olarak ürettiğini göstermiştir (70, 71). Bu üretimi en çok AS yoluyla viral bulaşmanın gerçekleşebileceğinin iyi bilinen kanıtlarından biri olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs ve insan T hücreli lenfotropik virüs tip 1 bulaş durumlarda görmekteyiz (55–57). Ancak, AS yapısı gereği birçok bulaş duruma karşı koruyuculuk sağlayarak bebeği korumaktadır. Öyle ki, emzirme dünya çapında yeni pediatrik HIV-1 enfeksiyonlarının kaynağı olmasına rağmen (72), HIV pozitif kadınların çoğu anne sütüyle beslenen bebekleri, oral ve gastrointestinal mukozal yüzeylerinin virüse tekrar tekrar maruz kalmasına rağmen enfekte olmamaktadır. Bu nedenle AS hem bir bulaşma vektörü hem de viral bulaşlara karşı koruma aracı olarak kabul edilmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, anne sütünden izole edilen toplam 38 bakteri suşu, in vitro HIV-1 enfeksiyonunu inhibe etme yetenekleri açısından araştırılmış ve bazı suşlardan elde edilen bakteriler (*Lactobacillus curvatus* VM25 (%55,5), HIV-1 enfeksiyonunu inhibe ettiği görülmüştür (56). Bunun yanı sıra AS içeriğinde yer alan laktoferrinin viral enfeksiyonlarda artış gösterdiği ve yeni doğanların doğuştan gelen savunmasını güçlendiren mikrobiyotaya gibi yerel bir bağırsak ortamını destekleyebildiği görülmüştür. Laktoferrin, uygun bağırsak mikrobiyotasının büyümesini ve doğrudan anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkilerle enterositlerin çoğalmasını destekler. Laktoferrinin hücre re-

septörleri üzerindeki etki şekli viral zararı, yüzey birikimini ve hücre girişini önler. Bu şekilde mukozal bağışıklığı ve bağırsak epitel bariyerini korur ve güçlendirir. Laktoferrin'in özelliklerine baktığımızda doğal bağışıklıkta rol oynadığı gibi antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, antioksidant, antikanserojen, kemik sağlığını iyileştirici, bağırsakta demir absorpsiyonunu düzenleyici, antienflamatuvar, immünomodülasyon ve hücre gelişiminin kontrollerine sahiptir (73, 74). Laktoferrin ve laktoferrisininin 30'dan fazla patojen bakteriyi ve hatta bazı virüsleri inhibe ettiği (75–77) ve insan ve hayvanları enfekte eden birçok RNA ve DNA virüslerine karşı antiviral etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Zarflı virüslerden herpes simplex 1 ve 2, insan sitomegalovirüs, HIV, hepatit B, hepatit C ile HIV; zarfsız virüslerden ise adenovirüs, rotavirüs, poliovirüs ve enterovirüs (55, 56) karşı antiviral etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Laktoferrin ve laktoferrisin antiviral aktivitelerini genellikle viral enfeksiyonun başlangıç aşamasında göstermektedir. Antiviral aktivitesini virüslere direk bağlanarak veya virüsün konakçı hücreye bağlandığı spesifik ve spesifik olmayan reseptörlere bağlanarak gösterdiği belirtilmektedir (78) Antiviral etkisini ayrıca immün hücreler üzerindeki etkisiyle de ortaya koymaktadır (59). Erken emzirmenin, kolostrom ve anne sütünün yüksek değeri ve laktoferrinin, IgA'nın spesifik rolü nedeniyle viral salgınlar sırasında hayati önleme sağladığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, insan sütündeki SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığını incelemiştir (64, 65). Yakın tarihli bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile daha önce enfekte olmuş 15 kadından 12'sinden alınan süt örneklerinde, artmış IgA ve laktoferrin seviyesi içermekteydi (60). Yapılan bir başka çalışmada COVID-19'lu kadınlardan süt ve göğüslerinden toplanan swablar ile SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından test edilmiştir ve çalışma sonuçları önceki raporların çoğuyla tutarlı olarak, süt örneklerinin hiçbirinde SARS-CoV-2 RNA'sını tespit edilmemiştir. Çalışmada birçok kadının, daha önce HIV ile enfekte kadınlarda süt RNA viral yükü ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilen subklinik mastitis kanıtı olması dikkat çekicidir. Aynı zamanda çalışmada IgA, IgM ve IgG seviyeleri ile SARS-CoV-2 arasında güçlü korelasyonlar kaydedildi. Bu sonuçlara göre, sütün anneden çocuğa SARS CoV-2 bulaşması için bir araç görevi görmeyebileceğini, ancak göğüs derisi yoluyla viral maruziyetin mümkün olduğunu göstermektedir (66). Ancak, kadınların emzirme ve/veya süt ancak koronavirüsler gibi viral enfeksiyonları önlemede ne kadar etkili olduklarının açıklanması için daha fazla klinik kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19 VE GEBELİKTE AŞILANMA

Şimdiye kadar COVID-19 aşılarında olduğu gibi, hamile kişiler geleneksel olarak fetüs üzerindeki etkileriyle ilgili endişeler nedeniyle yeni ilaçlar ve aşılarla ilgili klinik deneylerin dışında tutulmuştur (79). Bununla birlikte, son yıllarda, federal kurumlar bu yaklaşımın zorluklarının farkına vardılar. 2013 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü, gebe kişilerde yürütülen klinik araştırmalar için protokol tasarımı ve güvenlik değerlendirmesi için kılavuzlar

geliştiren bir uzman paneli oluşturdu (80). 2018'de Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi, hamile kişilerin klinik araştırmalara dahil edilmesinin değerlendirilmesi için bir çerçeve sağlayan taslak kılavuz yayınladı (81). Ancak, gebe kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesi gerekliliğinin kabul edilmesine rağmen, COVID-19 aşılarının geliştirilme hızı ve yapılan denemeler gebe kişilerin dahil edilmesini engellemiştir. Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde Acil Kullanım İzni kapsamında kullanım için izin verilen COVID-19 aşılarının güvenli ve etkili olduğunu gösteren büyük klinik araştırmalar yönelik klinik deneyler, gebe ve emziren anneleri ve bebekleri içermemekteydi ve bu, gebelikte COVID-19 aşılmasının etkileri hakkında sınırlı bilgi olduğu anlamına gelmekteydi. Çok az sayıda kadın, bir denemede aşığı aldıktan sonra hamile kaldı. Bu kadınlarda hiçbir sorun belirtisi bulunmamıştır, ancak örneklem sayısının küçük olması sebebiyle kanıt niteliği taşımamaktadır. Bu aşuların vücutta nasıl çalıştığına bağlı olarak, COVID-19 aşılarının emziren anneler veya bebekleri için bir risk oluşturmadığı düşünülmektedir. Son raporlar, COVID-19 mesajcı RNA (mRNA) aşısı almış emziren annelerin anne sütlerinde bebeklerini korumaya yardımcı olabilecek antikorlara sahip olduğunu göstermiştir (82). Yapılan bir çalışmada, 84'ü hamile, 31'i emziren ve 16'sı hamile olmayan 131 üreme çağındaki aşı alıcısı prospektif bir kohort çalışmasına kayıtlıydı. SARS-CoV-2 Spike ve IgG, IgA ve IgM titreleri, başlangıçta, ikinci aşı dozunda, ikinci aşından 2-6 hafta sonra ve doğumda katılımcı serumlarından (n=131) ve anne sütünden (n=31) alınan numune örneklerinde ölçüldü. COVID-19 mRNA aşuları, hamile olmayan kadınlarda gözlenen benzer immünojenite ve reaktogenite ile hamile ve emziren kadınlarda sağlam humoral bağışıklık oluşturdu bulunurken, aşının neden olduğu bağışıklık tepkileri, doğal enfeksiyona verilen tepkiden önemli ölçüde daha büyük olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda yenidoğanlarda meydana gelen bağışıklık transferi plasenta ve AS yoluyla gerçekleştiği görülmüştür (77, 83).

16 Nisan itibarıyla COVID-19 aşısı aşağıdaki hamile kadın gruplarına sunulmaktadır:

- COVID-19'dan ciddi hastalık riski daha yüksek olan yüksek riskli tıbbi durumları olanlar
- COVID-19'a yakalanma riski çok yüksek olan sağlık veya sosyal bakım çalışanları
- Yaş, etnik köken, BMI ve altta yatan sağlık koşullarını içeren sağlık ve kişisel faktörler nedeniyle yüksek COVID-19 riski altında kabul edilen bireyler
- Gebelikte gebelik diyabeti tanısı almış kadınlar veya BMI 40'tan fazla olan hamile kadınlar
- 45 yaş ve üstü gebe kadınlar

Gebelikte COVID-19 aşılmasının yararları ve riskleri bireysel olarak tartışılmalıdır. Tartışma, hamile kadınlara diğer canlı olmayan aşuların verilmesiyle ilişkili bilinen bir risk olmasa da gebelikte COVID-19 aşılmasının güvenliği hakkında henüz belirli bir veri bulunmadığının kabul edilmesini içermelidir. Aşının uygulama zamanına bakıldığında aşı, hamileliğinizin hangi aşamasında olursanız olun işe yaraması gerektiği düşü-

nülmektedir. Ayrıca, önemli dernekler kadınların aşından önce hamilelik testi yaptırmasına gerek olmadığını ve hamilelik planlayan kadınların aşından sonra hamileliği ertelemesine gerek olmadığını tavsiye etmektedir (84).

Bununla birlikte, COVID-19'un hamileliğin ilerleyen dönemlerinde daha ciddi komplikasyonları olduğundan, bazı kadınlar aşılarını ilk 12 haftaya kadar ertelemeyi seçmesi (bu, bebeğin gelişimi ve organogenez dönemi için önemlidir) ve ilk dozu 13. haftadan sonra ve COVID-19 geçirme olasılığına bağlı olarak erken doğum riski düşünüldüğünde 28. haftaya kadar olmayı planlaması öneriler arasında yer almaktadır. Aynı risk durumu, emziren anneler içinde geçerli olmakla birlikte emziren annelere uygun olduklarında aşı yapılabilecektir (85, 86).

Sonuç olarak anne sütü, bebek beslenmesi için altın standarttır. Ancak, SARS-COV-2'nin sütte ve/veya emzirme sırasında dikey olarak bulaşıp bulaşmayacağına dair kesin kanıtların bulunmaması, etkilenen gastrointestinal sistemin AS mikrobiyotasına ve yenidoğan mikrobiyotasına olan etkisi, anne sütünün hem viral bulaşı sağlayan hem de viral bulaşmayı önleyecek özellikleri konusundaki baştaki belirsizliği, dünyanın yeni enfeksiyonu COVID-19 sırasında annenin emzirme konusundaki güvenliği ve en iyi uygulamalarına ilişkin güveni zedelemiştir. Başlangıçtaki bu soru işaretleri sebebiyle bebekler anne yanından ayrılarak, emzirmenin kesilmesi, memeden mi emzirme ya da biberon ile sağılarak mı ver me gibi süreçlerden geçmiştir. Viral bulaşmanın söz konusu olduğu ve anne sütünden bebeğe dikey geçişin olduğu bulaşıcı hastalıkların aksine son güncel verilerde amniyotik mayi, plasenta ya da bebek gaita örneklerinde SARS -CoV- 2'ye rastlanmamıştır. Ancak, COVID-19 geçiren kadınların AS örneklerinde ve bebeklerden alınan gaita örneklerinde IgA, IgG ve IgM gibi antikorlara rastlanmıştır. Bu sonuçlara göre, sütün anneden çocuğa SARS-CoV-2 bulaşması için bir araç görevi görmeyebileceğini, ancak göğüs derisi yoluyla viral maruziyetin mümkün olduğunu göstermektedir. Ancak, kadınların emzirme ve/veya AS'nin koronavirüsler gibi viral enfeksiyonları önlemede ne kadar etkili olduklarının açıklanması için daha fazla klinik kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, gebe kadınların ve onları takip eden sağlık profesyonellerinin, hastanın SARS-CoV-2 maruziyetine ilişkin spesifik riskini hesaba katarak, gebelik sırasında COVID-19 aşısının yararlarını ve risklerini tartmak için mevcut sınırlı verileri kullanmaları ve danışmanlık yapmaları gerekmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte gebe, emziren annelerin ve onların bebeklerinin erken beslenme seçenekleri ve klinik yönetimi ile ilgili politikaları en iyi şekilde bilgilendirmek için bu konuda önemli disiplinler arası araştırmalar gereklidir ve titizlikle ve hızlı bir şekilde yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Mali Destek: Yazar bu çalışma için mali destek almadığını beyan etmiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C)* 2020;2020:2402961.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11.
3. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00483–20.
4. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect* 2020;22:80–5.
5. Fernandes R, Viana SD, Nunes S, Reis F. Diabetic gut microbiota dysbiosis as an inflammaging and immunosenescence condition that fosters progression of retinopathy and nephropathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865:1876–97.
6. Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R, Ganguly R, Kumar Rana H, Gupta A, et al. Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients* 2019;11:2216.
7. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes* 2014;5:411–8.
8. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with Coronavirus Disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020;71:2669–78.
9. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159:944–55.e8.
10. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017;356:eaag2770.
11. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:2959–77.
12. Kang CS, Ban M, Choi EJ, Moon HG, Jeon JS, Kim DK, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially Akkermansia muciniphila, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS One* 2013;8:e76520.
13. Martin, M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet J* 2011;17:10–2.
14. Kwon S, Lee B, Yoon S. CASPER: context-aware scheme for paired-end reads from high-throughput amplicon sequencing. *BMC Bioinformatics* 2014;15(Suppl 9):S10.
15. Bokulich NA, Subramanian S, Faith JJ, Gevers D, Gordon JI, Knight R, et al. Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing. *Nat Methods* 2013;10:57–9.
16. Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Human Breast Milk Bacteriome in Health and Disease. *Nutrients* 2018;10:1643.
17. Jones C, Asensio M. Experiences of assessment: using phenomenography for evaluation. *J Comput Assist Learn* 2001;17:20 December 2001 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1046/j.0266-4909.2001.00186.x>
18. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004;31:501–28.
19. Davis NL, Miller WC, Hudgens MG, Chasela CS, Sichali D, Kayira D, et al; BAN study team. Maternal and breastmilk viral load: impacts of adherence on peripartum HIV infections averted-the breast-feeding, antiretrovirals, and nutrition study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:572–80.
20. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtshali L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999;180:93–8.
21. Willumsen JF, Filteau SM, Coutsooudis A, Newell ML, Rollins NC, Coovadia HM, et al. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 2003;17:407–14.
22. Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T, Fredrikson M, Björkstén B. Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:349–54.
23. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020;20:1849–58.
24. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:11060–5.
25. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1211–9.
26. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al; MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41.
27. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis* 2015;47:1007–12.
28. Garmeaeva S, Sinha T, Kurilshikov A, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A. Studying the gut virome in the metagenomic era: challenges and perspectives. *BMC Biol* 2019;17:84.
29. Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:607–17.
30. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017;81:e00036–17.
31. Lim ES, Zhou Y, Zhao G, Bauer IK, Droit L, Ndao IM, et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nat Med* 2015;21:1228–34.
32. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020;174:722–5.
33. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX, Zeng ZQ, Li L, Li HA, Xiang W. [2019 novel coronavirus infection in a three-month-old baby]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:182–4. [Chinese]
34. WHO. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infections (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guid-

- ance. 13 March, Geneva. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
35. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–23.
 36. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809–15.
 37. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:418–23.
 38. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670–3.
 39. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible vertical transmission of sars-cov-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020;323:1846–8.
 40. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020;323:1848–9.
 41. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA* 2020;323:1788–9.
 42. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol* 2012;5:7–18.
 43. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol* 2018;20:e12966.
 44. Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio* 2020;11:e03236–19.
 45. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020;20:124–7.
 46. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 2016;4:59–72.
 47. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk Microbiota. *Nutr Clin Pract* 2017;32:354–64.
 48. Treven P, Mrak V, Bogovič Matijašić B, Horvat S, Rogelj I. Administration of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus gasseri* K7 during pregnancy and lactation changes mouse mesenteric lymph nodes and mammary gland microbiota. *J Dairy Sci* 2015;98:2114–28.
 49. de Andrés J, Jiménez E, Chico-Calero I, Fresno M, Fernández L, Rodríguez JM. Physiological translocation of lactic acid bacteria during pregnancy contributes to the composition of the milk microbiota in mice. *Nutrients* 2017;10:14
 50. 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* 2013;69:1–10.
 51. Drell T, Štšepetova J, Simm J, Rull K, Aleksejeva A, Antson A, et al. The influence of different maternal microbial communities on the development of infant gut and oral microbiota. *Sci Rep* 2017;7:9940.
 52. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol* 2016;7:455.
 53. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging* 2018;4:267–85.
 54. McGuire W, Henderson G, Fowlie PW. Feeding the preterm infant. *BMJ* 2004;329:1227–30.
 55. 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* 2019;25:324–35.e4.
 56. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, York MA, Brooker SL, et al. Human milk microbial community structure is relatively stable and related to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *J Nutr* 2017;147:1739–48.
 57. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1965;1467–80.
 58. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2008;167:1427–34.
 59. Black RF. Transmission of HIV-1 in the breast-feeding process. *J Am Diet Assoc* 1996;96:267–74; quiz 275–6.
 60. Boostani R, Sadeghi R, Sabouri A, Ghabeli-Juibary A. Human T-lymphotropic virus type I and breastfeeding; systematic review and meta-analysis of the literature. *Iran J Neurol* 2018;17:174–9.
 61. Stagno S, Cloud GA. Working parents: the impact of day care and breast-feeding on cytomegalovirus infections in offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:2384–9.
 62. de Andrés J, Jiménez E, Chico-Calero I, Fresno M, Fernández L, Rodríguez JM. Physiological translocation of lactic acid bacteria during pregnancy contributes to the composition of the milk microbiota in mice. *Nutrients* 2017;10:14.
 63. Johns HM, Forster DA, Amir LH, McLachlan HL. Prevalence and outcomes of breast milk expressing in women with healthy term infants: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:212.
 64. Jones CA. Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk. *J Paediatr Child Health* 2001;37:576–82.
 65. Chollet-Hinton LS, Stuebe AM, Casbas-Hernandez P, Chetwynd E, Troester MA. Temporal trends in the inflammatory cytokine profile of human breastmilk. *Breastfeed Med* 2014;9:530–7.
 66. McGuire MK, Seppo A, Goga A, Buonsenso D, Collado MC, Donovan SM, et al. Best practices for human milk collection for COVID-19 research. *Breastfeed Med* 2021;16:29–38.
 67. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982;100:563–7.
 68. Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, Nagot N, Tylleskär T, Lepage P, et al. HIV-1 reservoirs in breast milk and challenges to elimination of breast-feeding transmission of HIV-1. *Sci Transl Med* 2012;4:143sr3.
 69. Ogra SS, Ogra PL. Immunologic aspects of human colostrum and milk. I. Distribution characteristics and concentrations of immunoglobulins at different times after the onset of lactation. *J Pediatr* 1978;92:546–9.

70. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett* 2017;22:11.
71. Hughes K, Watson CJ. The mammary microenvironment in mastitis in humans, dairy ruminants, rabbits and rodents: a one health focus. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2018;23:27–41.
72. Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Newell ML, Rollins NC, Coovadia HM, et al. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 2003;17:407–14.
73. Morais TC, Honorio-França AC, Silva RR, Fujimori M, Gomes Fagundes DL, Luiza França E. Temporal fluctuations of cytokine concentrations in human milk. *Biol Rhythm Res* 2015;46:811–821
74. Peitersen B, Bohn L, Andersen H. Quantitative determination of immunoglobulins, lysozyme, and certain electrolytes in breast milk during the entire period of lactation, during a 24-hour period, and in milk from the individual mammary gland. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:709–17.
75. Hahn-Holbrook J, Saxbe D, Bixby C, Steele C, Glynn L. Human milk as “chrononutrition”: implications for child health and development. *Pediatr Res* 2019;85:936–42.
76. Alhussien MN, Dang AK. Diurnal rhythm in the counts and types of milk somatic cells, neutrophil phagocytosis and plasma cortisol levels in Karan Fries cows during different seasons and parity. *Biol Rhythm Res* 2018;49:187–99.
77. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, Brooker SL, Peterson HK, et al. Strong multivariate relations exist among milk, oral, and fecal microbiomes in mother-infant dyads during the first six months postpartum. *J Nutr* 2019;149:902–14.
78. Fung TC, Bessman NJ, Hepworth MR, Kumar N, Shibata N, Kobuley D, et al. Lymphoid-tissue-resident commensal bacteria promote members of the IL-10 cytokine family to establish mutualism. *Immunity* 2016;44:634–46.
79. U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization. Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>. Accessed December 13, 2020
80. Munoz FM, Sheffield JS, Beigi RH, Read JS, Swamy GK, Jevaji I, et al. Research on vaccines during pregnancy: protocol design and assessment of safety. *Vaccine* 2013;31:4274–9.
81. 5. U.S. Food and Drug Administration. Pregnant women: scientific and ethical considerations for inclusion in clinical trials guidance for industry—draft guidance. Available at: <https://www.fda.gov/media/112195/download>. Accessed December 13, 2020
82. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al; CDC COVID-19 Response Pregnancy And Infant Linked Outcomes Team. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed sars-cov-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1641–7.
83. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021 Mar 26:S0002-9378(21)00187-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023> [Epub ahead of print].
84. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
85. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635–40. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2
86. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. Accessed December 13, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.