IUG Journal of Natural and Engineering Studies
Vol.21, No.2, pp 103- 121 **2013**, ISSN 1726-6807, http://www.iugaza.edu.ps/ar/periodical/

الإعجاز العلمي في بكتيريا الجهاز الهضمي لدى الأطفال حديثي الولادة

أ. إعتماد محمد العطار

محاضر بكلية العلوم – قسم الأحياء

الجامعة الإسلامية - غزة

ملخص: إن البكتيريا التي تقطن داخل الجهاز الهضمي لدى الأطفال حديثي الولادة تلعب دوراً أساسياً في صحة الإنسان ، فهي تساعد في نمو وتمايز الخلايا الطلائية وتحصين الحاجز المخاطي المبطن للقناة الهضمية، ونضج وتطور الجهاز المناعي ، واستبعاد العلاقات الممرضة وحث العلاقات التكافلية فيها، كما وتساعد في التمثيل الأيضي للمواد الغذائية والمسببة للسرطان وأن دورها هذا يعتمد على التشكيل السكاني لها، وهي تستعمر القناة الهضمية منذ اللحظات الأولى للولادة، والمستعمرون الأوائل من هذه البكتيريا هم الذين يحددون ذلك التشكيل السكاني، وأن العامل المهم لصحة الإنسان هو التوازن في أعداد هذه البكتيريا فارتفاع أعدادها أو إنخفاضها يؤديان إلى ضرر الإنسان ، ومن الإعجاز العلمي أن وضعت القدرة الإلهية قواعداً لضبط هذه البكتيريا منها 1- أكل الرطب عند المخاض والرضاعة من حليب الأم يقللان من نسبة البكتيريا الضارة بين المستعمرين الأوائل 2- والرضاعة الطبيعية وطمأنينة الطفل وهو بجوار أمه يعملان على تواجد البكتيريا النافعة وسيادتها في أمعائه 3- وإتمام الرضاعة من حليب الأم لسنتين يضم التوازن البكتيري في أمعاء الإنسان والفطام بعد السنتين له قليل الأثر في هذا التوازن. 4- والتحنيك بالتمر يزود الفم بالبكتيريا اللازمة.

The scientific miracle of the bacteria residing the gastrointestinal tract of the neonates

Abstract: Bacteria residing the gastrointestinal tract of neonates have a crucial role in man's health. These bacteria's role includes various functions such as helping the growth and differentiation of epithelial cells, strengthening the mucous membrane lining the tract, supporting the maturity and development of the immune system, inhibition of the pathogenic and promoting beneficial relations, nutrient assimilation especially carcinogenic substances, and inhibition of cancer. These bacteria colonize the gastrointestinal gut at the moment of birth, and their role depends on their composition in the intestine. The first bacteria to colonize the gut are important in determining the person's lifelong gut flora makeup, and imbalance in the composition of the gut microbiota results in diseases.

Teachings of the Quran and Sunna related to neonates constitute a scientific miracle as they give rules by God to ensure the normal bacterial composition: 1 eating date during labor and feeding with mother's milk minimize the percentage of pathogenic bacteria among the pioneer colonizers 2 the security the infant enjoys when he is with his mother during breastfeeding promotes the presence and dominance of beneficial bacteria in

the gut. 3 the completion of breastfeeding for two years ensures bacterial balance in the gut and leaves insignificant effect for weaning after the two years 4 tahneek (made the palate) with dates provides the infant's with needed helpful bacteria.

مقدمة:

يقوم الجهاز الهضمي بهضم وامتصاص الغذاء كي يستفيد منه الجسم إما في بناء مركبات جديدة anabolism يحتاجها الجسم لنموه وتطوره، أو يستخلص ما به من طاقة catabolism يُدير بها الجسم عملياته الحيوية المختلفة، كما ويدافع الجهاز الهضمي عن الجسم ضد الميكروبات الضارة والمواد السامة التي قد تصاحب ما يدخله من الطعام والشراب والهواء ، ولعظم دور هذا الجهاز فلابد أن يكون في أحسن تركيب، ومزوداً بكل الوسائل التي تحقق له أعلى إنجاز وظيفي وأدقه.

ومن الإعجازات العلمية التي اكتشفت حديثاً أن هذا الجهاز الذي تعتمد عليه صحة الإنسان لا يعمل مستقلاً ولا ينفرد بوظيفة، بل تساعده كائنات من أدق المخلوقات هي البكتيريا القاطنة في القناة الهضمية Resident microbiota.

وقد عُرف المصطلح microbiota على أنه مجتمعات من البكتيريا تجمعت على السطوح المخاطية للكائن[1]. والبكتيريا هي كائنات دقيقة أحادية الخلية، تحتوي على نواة غير حقيقية، لذلك تسمى ببدائيات النواة Prokaryotes، وهي توجد ضمن خليط من كائنات موجودة في الجسم تعرف بالفلورا الدقيقة الطبيعية Normal microflora[2].

الجسم والبكتيريا:

تتكون الفلورا الدقيقة الطبيعية التي يحتويها جسم الإنسان الصحي من قليل من الفطريات ذات النواة الحقيقية Eukaryotic fungi ، والأوليات Protozoa ، وأنواع من الفيروسات والكثير من البكتيريا ، ولهذا ينسب مصطلح Microbiota للبكتيريا ، ولا تتواجد البكتيريا في أنسجة الجسم الداخلية مثل الدم والمخ والعضلات ، أما الأنسجة التي تمثل أسطح الجسم مثل الجلد والأغشية المخاطية تكون دائما مستعمرة بأنواع مختلفة من هذه الكائنات وذلك لاتصالها المباشر بالكائنات الدقيقة للبيئة التي يعيش فيها الإنسان، وقد وجد أن حوالي 10^{12} من البكتيريا يسكن في مساحة جلد الإنسان البالغ ، ويحتوي فمه على 10^{10} من البكتيريا ، بينما تحتوي القناة الهضمية على 10^{14} من البكتيريا وهذا العدد يتجاوز كثيراً عدد الخلايا الحقيقية التي تتكون منها أنسجة وأعضاء الإنسان المحتوي لها[2] والذي يبلغ 10 تريليون خلية[3]. وإذا قارنا عدد خلايا الإنسان مع خلايا البكتيريا التي يحتويها نجد أن خلايا الإنسان تمثل 10% من مجموع الخلايا التي يتكون منها

جسمنا بينما تمثل الخلايا البكتيرية 90% ، وتمثل الجينات البكتيرية ما نسبته 99% من مجموع الجينات الموجودة في أجسامنا[4].

البكتريا والأمعاء:

تنتمي معظم بكتيريا الأمعاء إلى شعب قليلة منها Firmicutes (79.4%) وBacteroidetes (16.9 %) [5]. وهذه البكتيريا موجودة في 15,000 -36,000 نوع[6]، إلا أن 99% من هذه البكتيريا ينتمي إلى 30 أو 40 نوع [7].

ويختلف تواجد البكتيريا في الأجزاء المختلفة للقناة الهضمية، فمريء الإنسان البالغ لا يحتوي إلا على البكتيريا التي تُبلع مع اللعاب والطعام، أما المعدة - نظراً لحموضتها العالية - يتواجد فيها القليل جداً من البكتيريا وبالذات التي تتحمل الحمض acid tolerant lactobacilli ، وتختفي منها البكتيريا اللاهوائية ، وتزداد نسبة البكتيريا اللاهوائية تدريجياً من المناطق القريبة إلى المناطق البعيدة في الأمعاء [8]، حيث يحتوي الاثني عشر على بكتيريا موجبة الجرام منها Lactobacilli، *Enterococcus faecalis* وذلك بمعدل $10^5 - 10^7$ بكتيريا لكل مليليتر من السائل، ويحتوي اللفائفي على Coliforms (*E. coli* وأمثالها) وأيضاً Bacteroides إضافة إلى Lactobacilli و Enterococci بمعدل 10^8 بكتيريا / مل، ويوجد العدد الأكبر من البكتيريا في القولون، إذ يصل تقدير البكتيريا إلى حوالي 10^{11} بكتيريا/ جرام لمحتوياته. وتمثل البكتيريا اللاهوائية 99% من البكتيريا الموجودة في القولون [10,9] ، وتعتبر بكتيريا Coliforms أكثر البكتيريا بروزاً، كما وتوجد بانتظام كل من البكتيريا Enterococci ، Clostridia ، Lactobacilli ، ولكن البكتيريا الغالبة هي bacteroides اللاهوائية وBifidobacterium (*Bifidobacterium ifidium*) وعدد هذه البكتيريا يفوق بكتيريا *E. coli* بنسبة 1,000:1 إلى 10,000:1 وأحياناً تتواجد في قولون الإنسان أعداد ملحوظة من البكتيريا اللاهوائية المنتجة للميثان وقد تصل إلى 10^{10} / جرام [2]. وتختلف أنواع هذه البكتيريا من إنسان إلى آخر تبعاً للوراثة والعمر والغذاء واستخدام المضادات الحيوية [11].

كيف تتواجد البكتيريا في الأمعاء؟

هناك علاقة قوية جداً بين البكتيريا والبيئة المعوية ونوع النسيج المعوي، فمن البكتيريا ما يتواجد في تجويف الأمعاء، ومنها ما هو متصل بالخلايا الطلائية [2]، أو في الأغشية المخاطية المبطنة للطلائية [12]، أو داخل كهوف ليبركين Leiberkuhen crypts [8].

ويُعتقد أن البكتيريا من نوع موجبة الجرام مثل Strepococci وأيضاً Lactobacilli تلتصق بطلائية القناة الهضمية مستخدمة حافظة من الكربوهيدرات أو حمض التيكويك Teichoic acid

والتي توجد على جدارها الخلوي كي تمسك ببعض المستقبلات على الخلايا الطلائية، أما بكتيريا سالبة الجرام مثل Enterics فتمسك بزوائد خاصة ترتبط بالبروتينات الكربوهيدراتية الموجودة على الخلية الطلائية [2].

كيف يتعرف الجسم على البكتيريا القاطنة للأمعاء والبكتيريا غير المرغوب بها؟

تمتلك أمعاء الإنسان جهازاً متطوراً للتمييز بين الميكروبات يعرف بـــ pattern recognition receptors يتعرف على تراكيب جزئية تخص الميكروبات، وقد وجد أن الميكروبات الممرضة لديها تراكيب جزئية تسمى pathogen associated molecular patterns تتعرف عليها الخلايا المناعية الموجودة في الطبقة الطلائية لأمعاء الإنسان وتنشط ضد هذه البكتيريا للتخلص منها، أما البكتيريا القاطنة في الأمعاء Endogenous bacteria تشترك جميعها في تراكيب جزئية يتحملها العائل تعرف ب microbe-associated patterns [13]، حيث تبدي الطبقة المخاطية العادية أقل مظاهر الإلتهاب كرد مناعي على المخلفات الغزيرة التي تفرزها هذه البكتيريا القاطنة، مثل الكربوهيدرات الدهنية lipopolysaccharides التي تفرز من بكتيريا سالبة الجرام، والبروتينات الدهنية lipoproteins والكربوهيدرات الببتيدية Peptidoglycans، التي تفرزها بكتيريا موجبة الجرام [8]، وهي بهذا الرد غير متجاهلة، ولا متجاوزة عن البكتيريا القاطنة بداخلها ولكن متعايشة معها[14].

مصدر بكتيريا الجهاز الهضمي:

تغزو أولى مستعمرات من البكتيريا جسم الإنسان منذ لحظة الولادة، أثناء مروره جنيناً بقناة الولادة [15]، حيث تدخل سلالات من البكتيريا في الجزء العلوي من القناة الهضمية للجنين [16] جاءت من فضلات الأم [17]، لذلك تعتبر فلورا أمعاء الأم هي مصدر للبكتيريا في أمعاء حديث الولادة [19,18]، وبعد الولادة يؤدي التعامل مع الجنين وملامسته لجسم أمه وأبيه وإخوته، وتغذيته إلى إنشاء normal flora على الجلد، وتجويف الفم، وقناة الأمعاء في حوالي 48 ساعة [2].

وتتأثر أنواع البكتيريا التي تستعمر في البداية initial colonizing bacteria بمصدر غذاء المولود[2]. ففي دراسات أجراها الباحثون خلال الأسبوع الأول من الحياة، وجد أن الأطفال الذين رضعوا من ثدي الأم تمثل بكتيريا Bifidobacteria أكثر من 90% من البكتيريا الكلية لأمعائهم، بينما تتواجد بكتيريا Enterobacteriaceae، Enterococci بنسب قليلة، أما البكتيريا Bacteroides، Staphylococci، Lactobacilli وأيضاً Clostridia فهي غائبة تماماً[18] ، وأن أحسن مجتمع بكتيري يستعمر الأمعاء وجد لدى الأطفال في عمر 2-4 أسبوع، فقد أظهرت الدراسات سيادة أنواع Bifidobacterium وبعض أنواع Lactobacillus وكميات أقل من

Bacteroides مثل species *Bacteroides fragilis* وذلك على حساب البكتيريا الممرضة مثل Clostridia [20]. بينما تنوعت بكثرة البكتيريا في أمعاء الأطفال الذين رضعوا حليباً صناعياً formula fed infants ووجد كل من Enterobacteriaceae، Enterococci، Bacateroides، Clostridia بأعداد أكبر ولم تسود فيها Bifidobacteria [18] .

وظائف البكتيريا:

من خلال مقارنة الحيوانات خالية الجراثيم (germ free animals) والتي لم تُستعمر بأي من الميكروبات بالحيوانات المستعمرة بالفلورا الطبيعية وجد أن التنوع البكتيري الواسع الذي يستعمر الأمعاء يقوم بوظائف هامة للعائل، فجميعها يساعد الأمعاء في تطوير وظائفها النوعية ولها أثرها على الوظائف الحيوية للإنسان وتغذيته وصحته كما وتلعب دوراً أساسياً في حياته [11]. ومن الآليات التي تؤثر بها هذه البكتيريا على الأمعاء:

أولاً: البكتيريا وخلايا الأمعاء:

1- للبكتيريا *Bacteroides thetaiotaomicron* القدرة على إتمام نمو الأمعاء بعد الولادة postnatal intestinal maturation وتعديل التعبير عن الجينات التي لها دور هام في وظائف الأمعاء مثل: امتصاص المواد الغذائية nutrient absorption، [21]. حيث تحول البكتيريا الكربوهيدرات بعد تخميرها إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) [22]، وهذه الأحماض تساعد الأمعاء في امتصاص الماء وتزيد من نمو الخلايا البكتيرية القاطنة [23]. ومن هذه الأحماض حمض الخليك acetic acid الذي يستخدم في العضلات، وحمض propionic acid الذي يساعد الكبد في إنتاج ATP، ويزود حمض butyric acid خلايا الأمعاء بالطاقة [24]. كما وتساعد الأحماض SCFAs في امتصاص الكالسيوم والمغنيسيوم والحديد [23]. وتزيد SCFAs من نمو الخلايا الطلائية للأمعاء وتنظم تمايزها[25] وذلك بتغيير إنتاج بروتينات سطح الخلية مثل ناقلات الصوديوم والجلوكوز Na^+ / glucose transporters [3] وتمنع هذه التغيرات إصابات الخلية من الحدوث [26].

2- تساعد البكتيريا في امتصاص وتخزين الدهون lipids [3] وفي إنتاج العديد من الفيتامينات مثل فيتامين K وفيتامينات B مثل Biotin وFolate [23].

3- وأن البكتيريا القاطنة في تجويف الأمعاء intraluminal microbiota تؤثر على إفراز الأمعاء للبروتينات النشطة بيولوجياً، وتساهم البكتيريا بجهد مشترك في تنظيم نشاط الخلايا المنتجة للهرمونات في القناة الهضمية gastrointestinal endocrine cells [27].

4- كما وأُثبت أن لهذه الميكروبات دوراً في تحصين الحاجز المخاطي، حيث وجد أن لها القدرة على تغيير عملية الإرتباط الكربوهيدراتي galactosylation process في مزرعة لخلايا بشرية منتجة للمخاط [28].

5- وتحث البكتيريا الخلايا الطلائية للأمعاء على انتاج C-type lectin وهو نوع من البروتين مضاد للبكتيريا ويعتبر الصورة البدائية للكتين الذي يتوسط الرد المناعي الطبيعي [29].

ثانياً: البكتيريا ودورها المناعي:

1- نظراً لقدرة بعض أعضاء من البكتيريا على تصنيع تراكيب كربوهيدراتية متنوعة فإنّه يمكن لها المشاركة في استبعاد العلاقات الممرضة وحث العلاقات التكافلية التي نحتاجها مع الميكروبات غير الممرضة القاطنة بداخلنا [30].

2- تحمي البكتيريا المعوية من جنس Lactobacillus وBifidobacterium القناة الهضمية من الميكروبات الممرضة التي قد تغزوها سواء كانت موجبة الجرام أم سالبة الجرام [31] وذلك بإنتاج مضادات البكتيريا Bacteriocides وهي مضادات متخصصة جداً وأيضاً بالتنافس معها على الغذاء والمكان [32].

3- تدافع سلالات من *E. coli* التي تقطن الأمعاء ضد الميكروبات بإنتاج مضادات تسمى colicins وmicrocins [33] متخصصة للبكتيريا من جنس Enterobacteraceae وبالذات ضد أنواع من Echerichia [34] وSalmonella [36,35] وتمنع اختراق هذه البكتيريا للخلايا الطلائية المعوية [37].

4- يزيد الميكروب *B. thetaiotaomicron* من إنتاج matrilysin [38] وهي المادة الأساسية لإنزيم ميتالوبروتين metaloprotein، الذي يُكون في خلايا بانثPaneth cells في الأمعاء، و له دور فعال في مناعة العائل الطبيعية [39].

5- كما وتؤثر البكتيريا على تطور ونمو المناعة الخاصة بالبطانة المخاطية لأمعاء الطفل حديث الولادة وقدرتها على تكوين الأجسام المضادة mucosal immune system ، وتحافظ على أن يبقى الرد الالتهابي للقناة الهضمية ثابتاً بطريقة فسيولوجية طبيعية على طول حياة الإنسان بعد ذلك [41, 40]. وذلك بالعمل على تطور الأنسجة اللمفاوية في القناة الهضمية مثل Peyre's patches. وأن بكتيريا *Bacteroides fragilis* هي المسئولة عن تنظيم نضوج الخلايا اللمفاوية CD4+T وهي الخطوة الحرجة في نمو الجهاز المناعي ذلك لأهميتها في تنظيم العملية المناعية؛ حيث تفرز هذه البكتيريا جزيئات عديدة السكر (PSA) التي تتوسط التعديل المناعي [42].

6- وللبكتيريا دورها في إظهار المستقبلات التي تسمى Toll-like receptors في الأمعاء؛ هذه الجزيئات التي تساعد في إصلاح التلف الناتج عن الإصابات مثل التلف الناتج عن الإشعاع[3]، وهي واحدة من زوجي مستقبلات التعارف التي من خلالها تستطيع الأمعاء التميز بين البكتيريا المتعايشة والبكتيريا الممرضة فتتعرف هذه المستقبلات على البكتيريا الممرضة التي تقتحم الحواجز المخاطية وتقدح زناد سلسة من الاستجابات المناعية ضدها[26].

ثالثاً: البكتيريا ومرض السرطان:

لقد عُرفت أجناس من البكتيريا مثل Lactobacillus وBifidobacteria بأنها تمنع تكون الأورام[24]. ومن آلية ذلك أن حمض butyric acid وهو ضمن الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة التي تنتج من تخمير البكتيريا للكربوهيدرات يزود الأمعاء بالطاقة ومن المحتمل أن يمنع حدوث السرطان[25]، كما وتلعب بكتيريا الأمعاء دوراً رئيساً في التمثيل الأيضي للمواد الغذائية المسببة للسرطان والتخلص منها[26] والتي منها المركبات الكبيرة macrocomponents التي تتكون من التناول المفرط للدهون وتحث على تكون الأورام في الثدي والقولون، وملح الطعام الذي يشجع تكوين السرطان المعدي[43]، ومركبات دقيقة microcomponents من أهمها الأمينات مختلفة الحلقات heterocyclic amines التي تنتج بطهي الطعام البروتيني مثل السمك واللحم وتسبب الأورام في أعضاء الجسم مثل الثدي والقولون والبروستاتا. وقد توجهت الأبحاث لاستخدام أنواع من هذه البكتيريا لتنشيط الجهاز المناعي للعائل لمنع حدوث سرطان القولون[44].

الإعجاز العلمي:

كل ما ذكر من قدرات للبكتيريا القاطنة في أمعاء الإنسان لا يتم إلا إذا وجدت بأنواع معينة، وبأعداد مناسبة حددتها القدرة الإلهية بأن وضعت لتحقيقها قواعد أُسس عليها بناء جسم الإنسان وصلاحيته، منها:

أولاً: الرُطَب عند المخاض:

هو أول قاعدة للتحكم في المستعمرات الميكروبية الغازية لجسم الوليد المعقم أثناء خروجه من رحم أمه، فقد أخبر القرآن عن مناداة مريم عليها السلام بأن تأكل الرطب عندما ألجأها واضطرها المخاض إلى جذع النخلة:﴿ فَأَجَاءَهَا الْمَخَاضُ إِلَىٰ جِذْعِ النَّخْلَةِ قَالَتْ يَا لَيْتَنِي مِتُّ قَبْلَ هَٰذَا وَكُنْتُ نَسْيًا مَنْسِيًّا ﴿23﴾ فَنَادَاهَا مِنْ تَحْتِهَا أَلَّا تَحْزَنِي قَدْ جَعَلَ رَبُّكِ تَحْتَكِ سَرِيًّا ﴿24﴾ وَهُزِّي إِلَيْكِ بِجِذْعِ النَّخْلَةِ تُسَاقِطْ عَلَيْكِ رُطَبًا جَنِيًّا ﴿25﴾ فَكُلِي وَاشْرَبِي وَقَرِّي عَيْنًا... ﴿26﴾ (مريم: 23- 26).

يعتبر الرطب إضافة إلي كونه مساعداً في عملية الولادة منظفاً وقابضاً للأمعاء لاحتوائه على كمية عالية من حمض الطنطاليك tannin[45] كما وينظم الرطب الحركة الدودية للأمعاء [46] وهو مضاد للبكتيريا الممرضة[47] مما يؤدي لتقليل احتمالية غزو الجنين بالبكتيريا الممرضة أثناء خروجه من رحم أمه، ويزيد من نسبة البكتيريا النافعة التي قد تستعمره، وقد ثبت أن البكتيريا التي تستوطن في البداية قادرة على التأثير على الاستجابة المناعية، وتجعلها أكثر ملاءمة لمعيشتها وأقل ملاءمة لمنافسيها من أنواع البكتيريا الأخرى [24,3] ولهذا تعتبر البكتيريا الأولى التي تستعمر القناة الهضمية مهمة جداً في تحديد فلورا الأمعاء على مدى حياة الإنسان [48]، كما وستؤثر على الردود المستقبلية لجهازه المناعي [49].

ثانياً: تحنيك الوليد بالتمر:

نُشر أن الطفل يولد معقماً 100% فيحتاج إلى بكتيريا للفم ووجد أن تحنيك الوليد بالتمر يمنح الطفل البكتيريا اللازمة لفمه، وأن جراثيم الفم للعائلة الواحدة - والتي يحمل الطفل في دمه أجسام مضادة للبكتيريا الممرضة منها اكتسبها من أمه (مناعة طبيعية)- تُحدَّد بهذا التحنيك، وكذلك فإن الطفل بعد تحنيكه من فم الأسرة يُمنع من الحصول على جراثيم غريبة عن جراثيم فم الأسرة الواحدة لأنه لو كشفنا عن جراثيم الفم للأسرة الواحدة نجدها متشابهة وتختلف عن الأُسر الأخرى وبذلك يحصل الطفل على أنواع البكتيريا التي يحتوي جسمه على أجسام مضادة للضار منها والتي اكتسبها وراثيا[50].

ثالثاً: البكتيريا والرضاعة الطبيعية من ثدي الأم:

قال تعالى:﴿ وَالْوَالِدَاتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنِ كَامِلَيْنِ لِمَنْ أَرَادَ أَنْ يُتِمَّ الرَّضَاعَةَ ﴾ (البقرة: 233). أستخلصُ منه:

والوالدات يرضعن:

هذا أمر إلهي لكل أُم جاء منذ أربعة عشر قرناً ليتم بناء جسم الوليد وليقيه ما قد يواجه من ميكروبات وأضرار وسموم، فقد ثبت أن للرضاعة الطبيعية القدرة على تحديد السلالات البكتيرية التي تستعمر القناة الهضمية، لأن حليب الأم يتميز باحتوائه على عوامل متعددة منها الذي يشجع استعمار البكتيريا النافعة، ومنها ما يمنع استعمار البكتيريا الضارة ومن أهم ما نشر[51] :

1- يحتوي حليب الأم على الأجسام المضادة المختلفة (IgM, IgA, IgG, IgE, IgD)، وتكون الجلوبينات المناعية الإفرازية (sIgA) هي الأكثر غزارة حيث تمثل حوالي 85% من إجمالي الأجسام المضادة. وبافتراض تشابه الأم ووليدها القريب منها في الفلورا العامة common flora، تكون التخصصية الدفاعية ضد الميكروبات الغريبة antigen specificity للأجسام

المضادة sIgA في حليب الأم موجهة ضد نفس الميكروبات الغريبة عند الطفل حديث الولادة، كما وتُكَون الأجسام المضادة sIgA غلافاً حيوياً رقيقاً على سطح الخلايا الطلائية للأمعاء الذي بدوره يحث الإستعمار الميكروبي الطبيعي لأمعاء الطفل، ومن الإعجاز الإلهي أن هذه الأجسام المضادة منشأها الخلايا المناعية الموجودة في أمعاء الأم وجهازها التنفسي، وتنتقل إلى الغدة الثديية Entero-mammary circulation، حيث تُغلَّف حتى تتحمل حمض معدة الطفل، وبذلك تصل أمعاءه بسلام لتقوم بدورها.

2- ويحتوي حليب الأم أيضاً على مركبات مناعية مثل lactoferrin، الذي يرتبط مع الحديد فيصبح غير مناسب للبكتيريا الممرضة، وبذلك يمنع استعمارها لأمعاء الطفل، وأيضاً إنزيم lysozyme الذي ينشط الأجسام المضادة sIgA في قتلها للبكتيريا سالبة جرام.

3- كما ويحتوي حليب الأم على كربوهيدرات قليلة التسكر oligosaccharides تعترض البكتيريا فتتكون مركبات غير ضارة يخرجها الطفل، وعلى دهون lipids تتلف أغشية الفيروسات المغلفة enveloped viruses.

4- أما المخاطيات mucins الموجودة في حليب الأم فإنها تلتصق بالبكتيريا الممرضة والفيروسات فتساعد جسم الطفل في التخلص منها.

5- إضافة إلى interferon وfibronecton مضادات الفيروسات ومشجعات للصفات التحليلية lytic propertis لكرات الدم البيضاء الموجودة في حليب الأم.

6- كرات الدم البيضاء الأكولة macrophags الموجودة في حليب الأم والتي تلتهم الميكروبات الغريبة، تكون نسبتها 40% -60% من الخلايا الموجودة في اللبأ، والباقي هو خلايا لمفاوية ومتعددة شكل النواة polymorphonucleocytes، وهي تتحمل الحموضة الشديدة والحرارة والأزموزية، وقد ثبت أنها تستطيع العيش مدة تصل إلى الأسبوع في البابونات papoons والغنم lambs، وعند انتقال اللبأ إلى الحليب الناضج أي بين 7 – 10 أيام تزداد نسبة هذه الخلايا الأكولة إلى 80% -90%.

وفوق ذلك كله فإن لبن الأم سهل الهضم لاحتوائه على خمائر تساعد خمائر معدة الطفل في الهضم وتستطيع إفراغ محتواها من اللبن بعد ساعة ونصف وبذلك تبقى حموضة المعدة طبيعية ومناسبة للقضاء على الجراثيم التي تصلها، مخالفاً في ذلك لبن البقر الذي يتأخر هضم خثرات الجبن فيه لثلاث أو أربع ساعات وتُعَدِّ ل الأملاح الكثيرة الموجودة فيه حموضة المعدة وتنقصها، مما يسمح للجراثيم وخاصة القولونية بالتكاثر، وهذا يؤدي للإسهال والإقياء[52] وذلك يؤثر على

أ. إعتماد العطار

التنوع السكاني لميكروبات الأمعاء، والاضطراب في بكتيريا الأمعاء التي تنمو بدائياً أثناء فترة الرضاعة فيكون سبباً لزمرة متنوعة من الأمراض [53].

وقد ثبت حديثاً أن حليب الأم يُنمي بكتيريا أمعاء الطفل من جنس Bifidobacteria لاحتوائه على السكريات قليلة التسكر oligosaccharides التي هي عامل النمو لهذه البكتيريا النافعة Bifidobacterial growth factor [54,2] ، وليس هذا فحسب بل وقد أعلنت الأبحاث عن وجود هذه البكتيريا في الحليب الأم واعتباره مصدراً لهذه البكتيريا الحية في أمعاء الطفل [55] وهكذا تسود هذه البكتيريا التي تلعب دوراً هاماً في منع استعمار قناة الطفل الهضمية بأي نوع من البكتيريا غير القاطنة (non indigenous) أو أي نوعٍ ممرض pathogenic species[2].

حولين كاملين:

وحتى تتم صنعة الخالق، ويصبح الجسم قوياً ومنيعاً، أكد القرآن الكريم أن كمال الرضاعة لا يكون إلا بعد أن يبلغ الرضيع العامين من عمره لما لهذه الفترة من أثر على حياة الإنسان صغيراً وكبيراً، فهي فترة حرجة فيها يشتد جسم الإنسان، وفيها ينضج جهازه الهضمي الذي عليه تعتمد أجهزة جسمه كلها، ويكتمل نمو جهازه المناعي وتطوره وبعدها يصبح كامل التهيئة لعمله. وقد أُعلن أن السنتين الأوليين من حياة الطفل هما نافذة حرجة يتم خلالها بناء التأسيسات للنمو والتطور الصحي، وأن تغذية الطفل الرضيع هي بُعدٌ جوهري للغاية خلال هذه الفترة، وأن المدة المثالية للإرضاع هي سنتان لأن الطفل يكون بحاجة ماسة للأجسام المضادة المناعية وهذه الأجسام لا يجدها إلا في حليب الأم[56].

كما ونُشر أن المراحل الحرجة في استعمار الأمعاء بالبكتيريا هي بعد الولادة وأثناء الفطام وأن التشكيل السكاني للفلورا الدقيقة قليلاً ما يتنوع قبل وبعد الفطام، وللغذاء عظيم الأثر على الفلورا في الطفل[57]. ومما أكده الأطباء أن جميع أنواع الأغذية لا يمكن أن تكون كافية للطفل بمفردها خلال السنتين الأوليين من عمره، لأن الطفل يتعرض للكثير من العوامل التي يصاب نتيجتها بالعديد من الأمراض، هذا وقد ذُكر أنه عندما يبلغ الطفل من العمر السنتين تصبح العوامل ذاتها غير مؤثرة كما كانت من قبل، لذلك فإن عمر السنتين حرج وحساس للطفل وينبغي الاعتماد على حليب الأم خلاله لدرء هذه الأخطار[56]، وقد أُعلن حديثاً أن التشكيل السكاني للبكتيريا والتي تسوده بكتيريا Bifidobacteria يستقر خلال السنتين إلى ثلاث سنوات الأُول من عمر المولود[58].

طمأنينة الطفل:

أما الطمأنينة التي يشعر بها الطفل وهو بجوار أمه فإن أثرها ينعكس على التجمعات البكتيرية الموجودة في أمعائه، ولاسيما المشارِكة في تكوين الحاجز المخاطي للأمعاء، فقد ثبت أن فصل الأبناء عن الأمهات يغير من وظيفة هذا الحاجز، ويزيد من التفاعلات بين البكتيريا والنسيج الطلائي للأمعاء وخاصة القولون البعيد لما يسببه الفصل من ضغط stress للصغير يؤدي إلى ارتفاع مستوى هرمون corticosteron في دمه ويشجع تحرر acetylcholine من الأعصاب المعوية وينتج عنه زيادة في نفاذية الطبقة المخاطية، ومن هنا تظهر الأمراض مثل Irritable bowel syndromes [59]. كما وتبين أنه في حال الرضاعة من الثدي تُمَكِّن بكتيريا موجودة على جلد الأم البكتيريا من نوع Bifidobacteria أن تسود في أمعاء الطفل [61,60].

لمن أراد أن يتم الرضاعة:

الله سبحانه وتعالى عليم بعباده، فهم بين باحث عن الأمثل، أو قانع بالقليل، أو بين هذا وذاك، فتمام الرضاعة هو الأمثل ويؤدي إلى كمال العمل وإتقانه لمن أراد الصحة ووفرتها، فكان تمام الحولين اختيارياً.

وقد ثبت أنه عندما تحول التغذية من الرضاعة من ثدي الأم إلى حليب البقر أو الغذاء الصلب (العادي) فإن التشكيل السكاني للبكتيريا من جنس Bifidobacteria يتغير بصورة تدريجية وتصبح هذه البكتيريا مشتركة مع السلالات Enterics، Bacteroides، Enterococci، Lactobacilli وأيضاً Clostridia [2]. والتغير في الوضع الطبيعي لبكتيريا القناة الهضمية ينتج عنه الأمراض، ومن آليات ذلك ما يرجع إلى أن تغير أعداد وأنواع البكتيريا المعوية يقلل من قدرة الجسم على تخمير المواد الكربوهيدراتية والتمثيل الغذائي لأحماض العصارة الصفراوية، فالكربوهيدرات التي لا تجد البكتيريا اللازمة لتكسيرها تمتص الكثير من الماء ويصبح البراز كثير الارتشاح، أو فقد SCFAs الناتجة من التخمر تؤدي إلى الإسهال. كما ويقلل التغير في العدد من قدرة البكتيريا النافغة على منع نمو الأنواع الضارة مثل *C. difficile* وبكتيريا *Salmonella kedougou* [7]. ونُشر أن التغير في التشكيل السكاني الميكروبي في القناة الهضمية مع العمر يمكن أن يغير القدرة الأيضية metabolic capacity لهذه الميكروبات، وهذا له تأثيره ومردوداته على حدوث الأمراض [62]. وأن العامل المهم لصحة الإنسان هو التوازن في أعداد البكتيريا؛ إذ أن ارتفاع الأعداد أو انخفاضها يؤدي إلى ضرر الإنسان[22].

الفطام:

ورغم ما أثبتته التجارب سابقاً أنه بعد إدخال الطعام الصلب، وفطام الطفل يصبح التنوع البكتيري لديه مشابه لأولئك الذين تمت رضاعتهم صناعياً، ومع السنة الثانية للعمر تصبح الفلورا في براز الطفل مشابه للبالغ [63]، إلا أن هذا التغير في التنوع والتشكيل السكاني البكتيري في هذه الفترة أي بعد مضي السنتين وفطام الطفل هو قليل الأثر على صحة الطفل في حاضره ومستقبله، ذلك لأنه بعد أن يبلغ الطفل سنتين من العمر من الصعب جداً أن ينعكس العامل المعيق للنمو والذي كان ممكن الحصول قبل هذه المدة [64].

المناقشة:

نظراً لأن بكتيريا أمعاء الإنسان هي جزء تكاملي لوظائف الإنسان العادي، وأن الاضطرابات في هده الميكروبات يكمن وراء الكثير مما ذكر عن الصحة والمرض، وأن الطفل حديث الولادة يكون معقما وبكتيريا أمه هي المصدر الرئيس لما يقطن جسمه من البكتيريا ويجب أن تتواجد لديه الميكروبات الخاصة به منذ أول أيام حياته، وهذه الميكروبات تلعب دوراً هاماً في نمو النظام البيئي لأمعائه وتعكس التشكيل طويل المدى للميكروبات ونشاطها في أمعاء الإنسان وأن المستعمرين الأوائل من هذه الميكروبات ينموا ويتكاثروا معتمدين على العائل وغذائه [58] وأن التشكيل السكاني لبكتيريا الناس الأصحاء هو فريد في نوعه ومحدد بين الأفراد [65] ورغم هذا التنوع إلا أن هناك أنواع من الميكروبات توجد في غالبية الناس، ولا تتأثر بالمؤثرات الخارجية ولا تتغير على طول الوقت والذي يتغير هم الركاب passengers of bacteria والمحمولون transients of bacteria وهذا يعتمد على الغذاء والوراثة والتفاعلات الميكروبية ويختلف بين الأفراد[11] إذن... فمن يحدد هذا التشكيل؟! قواعدٌ أرساها الله جلّ في علاه.

ولنا أن نتصور الخطر وضراوته إذا غابت هذه البكتيريا عن أمعائنا إذا علمنا أن القناة الهضمية هي من أكبر أعضاء المناعة في الجسم وهي المقر الرئيس للجهاز المناعي لوجود النسيج اللمفاوي المصاحب لها Gut – associated lymphoid tissue (GALT) ضمن الطبقة المخاطية للأمعاء[66]، ويمثل هذا النسج 70% - 80% من الأنسجة المناعية الكلية للجسم [67]، وهذا شيء بديهي إذا علمنا أن ما يعادل 90% من الميكروبات الممرضة تدخل الجسم من خلال القناة الهضمية [63]، وعلى القناة الهضمية أن توفر حاجزاً ميكانيكياً ومناعياً أمام غزو الكائنات الدقيقة والسموم [68]، إذ تتحول القناة الهضمية خلال الأشهر القليلة الأولى من حياة الطفل infant من معقمة تماماً إلى مستعمرة بالمئات، بل وربما بالآلاف من الأنواع المختلفة من الأحياء الدقيقة، وهذه المستعمرات من الكائنات الدقيقة تؤثر على نمو الجهاز المناعي، وعلى العمليات البيولوجية

الأساسية مثل الهضم وتمثيل الغذاء nutrition assimilation، كما وتؤثر علي إزالة السمومية [63]، حيث يخلق التواجد المتزامن لأعظم تجمع للخلايا المناعية في الجسم والتكاثف البكتيري في الأمعاء القدرة على الالتهاب المعوي [69].

أما الأخطر فهو غول العصر -السرطان- ومسبباته ومنها المركبات الدقيقة microcomponents وأهمها الأمينات مختلفة الحلقات heterocyclic amines التي تنتج بطهي الطعام البروتيني مثل السمك واللحم، ورغم أثرها السام على الجينات، إلا أننا لا نستطيع تجنب هذه المواد أو استبعادها بصورة قطعية حتى وإن اجتهدنا في البحث والدراسة، فهو جهد غير عملي ذلك لأنها تتواجد طبيعياً [43]. ولنا أن نتخيل عِظَم هذا الأثر إذا علمنا أن الخلية المعوية تولد وتعيش وتموت في 48 ساعة وتتجدد الخلايا المعوية باستمرار ولا يتبع هذا النظام في الجسم إلا الدم مع العلم أن طول الأمعاء حوالي 8 أمتار، وتفرش مساحة 40 متراً مربعاً هذا للامتصاص بزغابيات معوية تبلغ المليارات حيث يتم امتصاص كافة أنواع الأغذية والماء والأملاح والفيتامينات، بل وحتى المواد الضارة أحياناً[70]. فمع تتابع انقسامات هذه الخلايا الهائلة العدد تصبح ضراوة هذه المواد على الجينات جُلَّ خطيرة، فالحمد لله أن كفانا عناء هذه المهمة وفوض للبكتيريا الصديقة القدرة على تمثيل هذه المواد والتخلص من سموميتها ووكّلها بحماية أجسامنا من خطرها، وحدد أنواعها وتشكيلها بقواعد وتعليمات علينا أن نتبعها.

وما أحظانا بتلك القواعد إذا علمنا أن زيادة الوعي - بأن الفلورا في أمعاء الإنسان هي عامل رئيس في الصحة والمرض- قادت إلى استراتيجيات مختلفة للتعامل مع هذه الفلورا لتعزيز صحة الإنسان، وحيث أن الفلورا الدقيقة المعقدة في الإنسان البالغ من الصعب تغيرها على المدى الطويل، وأن المراحل الحرجة لاستعمار البكتيريا للقناة الهضمية هي بعد الولادة وأثناء الفطام، فقد توجهت الأنظار إلي فلورا الطفل دون السنة من العمر لفتح آفاق جديدة للتخلص من الأمراض الكثيرة التي قد يواجهها الإنسان في حياة البلوغ، وقد أُعلن أنه قبل محاولة التغير في فلورا هؤلاء الأطفال بصفة عامة لابد من الفهم الدقيق للاستعمار البكتيري للأمعاء [57]، كما ونُشر أن العالم بدأ محاولة استخدام أنواع من البكتيريا النافعة وتسمى Probiotic _ وهي بكتيريا حية تعطى عن طريق الفم لتستعمر في الأمعاء_ في معالجة الأمراض مثل مرض Crohn والحساسية والتهاب البنكرياس الحاد acute pancreatitis والالتهاب البولي Urethritis وأمراض الالتهابات، إلا أنهم أجمعوا أنه لازال الوقت مبكراً ولازال المشوار طويلاً لمعرفة أي السلالات من هذه البكتيريا قد تكون نوعية لمرض معين، ولتحديد أفضل وقت لبداية العلاج، والمدة الزمنية اللازمة، والجرعة الصحيحة، كل هذا يحتاج إلي جهد عظيم

للتوصل إليه، وعلى الأطباء والمستشفيات انتظار نتائج دراسات عملية واكلينيكية جمة في البحث والتنقيب[71] .

ونستخلص من دراستنا هذه أن إتباع شرع الله العلّي العليم وسنة رسوله الكريم؛ له عظيم الأثر في تحديد من الذي سيستعمر هذا الوليد، فللّه جلّ في علاه الحمد والمنة أن مهد للوليد خروجه من بطن أمه وألزمها إرضاعه وسن لنا تحنيكه بالتمر ليبعد الغريب من البكتيريا عن عائلته ولكي يضمن له تواجد البكتيريا الصديقة بالأنواع والنسب التي قدرها له لكمال صحته، ولتُغنيه عن كل إضافة لمحاولة رأب صدع قد يحدث في أيامه اللاحقة، وتوفر على الباحثين عناء الخوض في هذا المغمار الذي جنبهم إياه رب العزة منذ أكثر من أربعة عشر قرناً.

ولا نملك أمام عظمة الله إلا أن نسجد إيماناً بقدرته وشكراً لرعايته وحرصاً على اتباع شريعته

References:

1- Savage, D.C., *Microbial ecology of the gastrointestinal tract.* Annu. Rev. Microbiol. 31:107-133 (1977).

2- Todar, K., *Todar's online textbook of bacteriology.* www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html (2012).

3- Sears, C.L., *A dynamic partnership: celebrating our gut flora.* Anaerobe 11 (5): 247–51 (2005).

4- Qin J, Li, R., Raes, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*, Nature (464): 59–65 (2010).

5- Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J., Ugarte, E., Muñoz-Tamayo, R., Paslier, D., Nalin, R., Dore, J., Leclerc, M. *Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core.* Environ Microbiol 11:2574–2584 (2009).

6- Walk, S.T., Young, V.B., *Review Article Emerging Insights into Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infection through the Lens of Microbial Ecology.* Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume 2008 ،Article ID 125081, 7 pages (2008).

7- Beaugerie, L., Petit, J.C., *Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 18 (2): 337–52 (2004).

8- Lievin-Le Moal, V., Servin, A.L., *The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: Mucins, antimicrobial peptides, and microbiota*, Clinical microbiology reviews: 315-337 (2006).

9- Hao, W.L., Lee, Y.K., *Microflora of the gastrointestinal tract: a review*. Methods Mol. Biol. 268:491-502 (2004).

10- Lupp, C., Finlay, B.B., *Intestinal microbiota*. Curr. Biol. 15:R235-R236 (2005).

11- Ottman, N., Smidt, H., de Vos, W.M., Belzer, C., *The function of our microbiota: who is out there and what do they do?* Front Cell Infect Microbiol.; 2: 104 (2012).

12- Savage, D.C., *Mucosal microbiota. In: Mucosal Immunology* (ogra, PL. Mestecky, J. Lamm, M.E., Strober, W., Bienenstock, J. & McGhee, J.R., eds.) pp.19-30 Academic Press, San Diego, CA, (1999).

13- Aldridge, P. D., Gray, M.A., Hirst, B.H. and Anjam Khan, C.M., *Who's talking to whom? Epithelial-bacterial pathogen interactions.* Mol. Microbiol. 55:655-663 (2005).

14- McFall-Ngai, M., *The development of cooperative associations between animals and bacteria: establishing détente among domains.* Am. Zool. 38: 593-608 (1998).

15- Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, et al. *Microbes on the human vaginal epithelium.* Proc Natl Acad Sci U S A, 102:7952–7957 (2005).

16- Schwiertz, A., Gruhl, B., Löbnitz, M., Michel, P., Radke, M., Blaut, M., *Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants.* Pediatr. Res. 54 (3): 393–9 (2003).

17- Bettelheim, K.A., Breadon, A., Faiers, M.C., O'Farrell, S.M., Shooter, R.A., *The origin of O serotypes of Escherichia coli in babies after normal delivery*. J Hyg (Lond) 72 (1): 67–70 (1974).

18- Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., Vigi, V., *Intestinal microflora in early infancy: composition and development.* Acta Paediatr Suppl 91 (441): 48–55 (2003).

19- Santacruz, A., Collado, M. C., García-Valdés, L., Segura, M. T., Martín-Lagos, J. A., Anjos, T., Martí-Romero, M., Lopez, R. M., Florido, J., Campoy, C., and Sanz, Y., *Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women.* Br. J. Nutr. 104, 83–92 (2010).

20- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P. A., and Stobberingh, E. E., *Factors influencing the compositionof the intestinal microbiota in early infancy*. Pediatrics; 118:511–521 (2006).

21- Hooper, L.V., Wong, M.H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P.G., Gordon, J.I., *Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine.* Science, 291:881-884 (2001).

22- University of Glasgow (2005): *The normal gut flora. Available through web archive.* Accessed May 22, (2008).
23- Guarner, F., Malagelada, J.R., *Gut flora in health and disease.* Lancet, 361 (9356): 512–9 (2003).
24- Gibson, R.G., *Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept).* Clinical Nutrition Supplements 1 (2): 25–31 (2004).
25- O'Hara, A.M., Shanahan, F., *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Rep. 7 (7): 688–93 (2006).
26- Keeley, J., *Good bacteria trigger proteins to protect the gut.* Anaerobe, 11 (5): 247–51 (2004).
27- Uribe, A., Alam, M., Johansson, O., Midtvedt, T., Theodorsson, E., *Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat.* Gastroenterology 107:1259-1269 (1994).
28- Freitas, M.L., Axelsson, G., Cayuela, C., Midtvedt, T., Trugnan, G., *Microbial-host interactions specifically control the glycosylation pattern in intestinal mouse mucosa.* Histochem. Cell Biol. 118:149-161 (2002).
29- Cash, H.L., Whitham, C.V., Behrendt, C.L., Hooper, L.V., *Symbiotic Bacteria Direct Expression of an Intestinal Bactericidal Lectin.* Science. 313 (5790): 1126-1130 (2006).
30- Hooper, L.V., Gordon, J.I., *Glycans as legislators of host-microbial interactions: spanning the spectrum from symbiosis to pathogenicity.* Glycobiology, 11:1R-10R (2001).
31- Servin, A.L., *Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens.* FEMS Microbiol. Rev. 28:405-440 (2004).
32- Kleerebezem, M., Hols, P., Bernard, E., Rolain, T., Zhou, M., Siezen, R.J., Bron, P.A. The *extracellular biology of the lactobacilli*. FEMS Microbiol. Rev., 34, 199–230 (2010).
33- Destoumieux-Garzon, D., Peduzzi, J., Rebuffat, S., *Focus on modified microcins: structural features and mechanisms of action.* Biochimie 84:511-519 (2002).
34- Sable, S., Pons, A.M., Gendron-Gaillard, S., Cottenceau, G., *Antibacterial activity evaluation of microcin J25 against diarrheagenic Escherichia coli.* Appl. Environ. Microbiol. 66:4595-4597 (2000).
35- Portrait, V., Gendron-Gaillard, S., Cottenceau, G., Pons, A.M, *Inhibition of pathogenic Salmonella enteritidis growth mediated by Escherichia coli microcin J25 producing strains.* Can. J. Microbiol. 45:988-994 (1999).

36- Vincent, P.A., Delgado, M.A, Farias, R.N., Salomon, R.A., *Inhibition of Salmonella enterica serovars by microcin J25.* FEMS Microbiol. Lett. 236:103-107(2004).

37- Altenhofer, A., Oswald, S., Sonnenborn, U., Enders, C., Schulze, J., Hacker, J., Oelschlaeger, T.A, *The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens.* FEMS Immunol Med Microbiol. Apr 9;40(3):223-9 (2004).

38- Lopez-Boado, Y.S., Wilson, C.L., Hooper, L.V., Gordon, J.I., Hultgren, S.J., Parks, W.C., *Bacterial exposure induces and activates matrilysin in mucosal epithelial cells.* J. Cell Biol. 148:1305-1315 (2000).

39- Wilson, C.L., Ouellette, A.J., Satchell, D.P., Ayabe, T., Lopez-Boado, Y.S, Stratman, J.L, Hultgren, S.J,, Matrisian, L.M., Parks, W.C., *Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense.* Science *286* (5437):113-7 (1999).

40- *Cebra, J.J., Influences of microbiota on intestinal immune system development.* Am. J. Clin. Nutr. 69:1046S-1051S (1999).

41- Talham, G.L., Jiang, H.Q., Bos, N.A., JJ, Cebra, N.A., *Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system.* Infect. Immun. 67:1992-2000 (1999).

42- Troy, E.B., Kasper, D.L., *Beneficial effects of Bacteroides fragilis polysaccharides on the immune system.* Front Biosci. 15: 25–34 (2010).

43- Sugimura, T., *Nutrition and dietary carcinogens.* Carcinogenesis 21 (3): 387–95 (2000).

44- Lee, D.K.**,** Jang, S.**,** Kim, M.J.**,** Kim, J.H.**,** Chung, M.J.**,** Kim, K.J., Ha, N.J., *Anti-proliferative effects of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. BMC Cancer*, ***8***:310 *(2008)*.

45- Al-daihan, S., and Shari.b.r., *Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of phoenix dactylifera.* African Journal of biotechology 11:10021-10025 (2012).

46- El-Sohaimy S.A. and Hafez E.E., *Biochemical and Nutritional Characterizations of Date Palm Fruits(Phoenix dactylifera L.).* Journal of Applied Sciences Research, 6: 1060-1067 (2010).

47- Bhat, R.S., and Al-Daihan, S., *Antibacterial properties of different cultivars of Phoenix dactylifera L and their corresponding protein content.* Annals of Biological Research, 3: 4751-4757 (2012).

48- Mikami, K., Kimura, M., Takahashi, H., *Review Influence of Maternal Bifidobacteria on the Development of Gut Bifidobacteria in Infants.* Pharmaceuticals, 5: 629-642 (2012).

49- Karlsson, C. L., Molin, G., Cilio, C. M., and Ahrné, S., *The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term-a pilot study.* Pediatr. Res. 70, 282–286 (2011).

50- الراوي، أنيس، تحنيك الوليد بالتمر.

http://forum.hawaaworld.com/showthread.php?t=3606418

51- Goldman, A.S., *The Immune System in Human Milk and the Developing Infant.* Breastfeeding Medicine, 2(4):195-204 (2007).

52- دياب،عبد الحميد و قرمز، أحمد، مع الطب في القرءان الكريم / مؤسسة علوم القرءان

53- Vael, Carl, Desager, Kristine, *The importance of the development of intestinal microbiota in infancy.* Ped.21: 794-800 (2009).

54- Kitaoka, M., *Introduction to symposium.* Adv. Nutr. 33: 379S-382S (2012).

55- Martín, R., Jiménez, E., Heilig, H., Fernández, L., Marín, M.L., Zoetendal, E.G., Juan, M., *Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR.* Appl Environ Microbiol. 2009 February; 75: 965–969 (2009).

56- World Health Organization, *Complementary feeding Report of the global consultation Summary of guiding principles*, Geneva, 10-13 December (2001).

57- http://www.who.int /nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf

58- Edwards, C.A., Parrett, A.M., *Intestinal flora during the first months of life: new perspectives.* Br. J. Nutr. 88:S11-S18 (2002).

59- Scholtens, P.A., Oozeer, R., Martin, R., Amor, K.B., Knol, J., *The early settlers: intestinal microbiology in early life*. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 3: 425–447 (2012).

60- Gereau, et al, *Gut microbiota in health and disease.* Report of the 2nd International Workshop in Amsterdam, April 26-28, 2007 (2006).

61- Conroy, M.E., Walker, W.A., *Intestinal immune health.* Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. 62: 111–121; discussion 121–125 (2008).

62- Salminen, S., Isolauri, E., *Opportunities for improving the health and nutrition of the human infant by probiotics.* Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. 62: 223–233; discussion 233–237 (2008).

63- Hopkins, M.J., Sharp, R., Macfarlane, G.T., *Variation in human intestinal microbiota with age.* Digestive and Liver Disease, 34: S12–S18 (2002).

64- Wikipedia, The free encyclopedia, *Gut flora*. http://209.85.129.132/search?q=cache:rTtqtBtOirYJ:en.wikipedia.org/wiki/Gut-flora... (2010).

65- Dewey, K., *guiding principles for complementary feeding of the breastfed child*, Global Consultation on Complementary Feeding, December 10-13 (2001).

66- Dethlefsen, L., Eckburg, P.B., Bik, E.M., Relman, D.A., *Assembly of the human intestinal microbiota.* Trends Ecol Evol, 21: 517-523 (2006).

67- Forchielli, M. L., and Walker, W. A. , *The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence* British Journal of Nutrition, 93: S41–S48 (2005).

68- Cole, L., *Early enteral feeding after surgery.* Crit Care Nurs Clin North Am. 11: 227-231 (1999).

69- Strodtbeck, F., *The role of early enteral nutrition in protecting premature infants from sepsis.* Crit Care Nurs Clin North Am.;15:79-87 (2003).

70- McCracken, Simpson, J.M., Mackie, R.I., Gaskins, H.R., *Molecular ecological analysis of dietary and antibiotic-induced alterations of the mouse intestinal microbiota.* J. Nutr. 131: 1862-1870 (2001).

71- عيد، محمد السقا، جسم الإنسان في أرقام
www.alargam.com/books/8/human_body_in_numbers.htm(2006).

72- 2nd international workshop, *Gut microbiota in health and disease – potential role of probiotics*. Amsterdam, the Netherlands, April 26-28 (2007).