

Bacheloroppgave

Tarmbakterier: en litteraturstudie
av

101630/101825
29.04.2016

VF200

Osteopati

Antall ord: 10752

04, 2016

Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for Helsefag - Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

Vi har valgt å ta for oss tarmbakterier ved vaginalfødsel og keisersnitt for å få en bedre forståelse av utviklingen av tarmbakteriene til et nyfødt barn og betydningen de forskjellige fødslene har for dette.

Denne bacheloroppgaven belyser noe av forskning som er gjort på temaet, og hva forfatterne av de utvalgte artiklene har kommet frem til. Artiklene som har blitt plukket ut har måttet passe til inklusjonskriteriene vi har beskrevet i oppgaven.

For å få en grunnforståelse og en utvidet kunnskap har vi tatt med en del fakta om tarmbakterier, hva dette er og kompleksiteten og betydningen av dette.

Vi vil takke Christian Fossum D.O for veiledning under oppgaveskrivingen, sine foreldre, søsken og venner for støtte og hjelp. En stor takk går også til bibliotekaren på Høyskolen Kristiania, Ingeborg Teigland, for god hjelp med søkestrategi.

Sammendrag

Tittel: Tarmbakterier; en litteraturstudie

Problemstilling: ***Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?***

Metode: Denne bacheloroppgaven baserer seg på allerede kjent kunnskap og litteratur. Det er derfor en litteraturstudie. Det er tatt i bruk kjente søkedatabaser for å finne aktuelle artikler og studier. Skolens bibliotek er også tatt i bruk og pensumbøker er blitt benyttet.

Resultater: I kapittel tre vil de ulike artiklene bli presentert i en skjematisk tabell, der studentene har sammenfattet kort formål, populasjon, fremgangsmåte, metode og resultater.

Konklusjon: Ved å sammenfatte resultatene av de ulike forskningsartiklene har studentene vist hvilke betydning vaginalfødsel kontra keisersnitt kan ha for barnets tarmflora. Studentene har dermed svart på problemstillingen; ***Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?***

En gjennomgang av de syv artiklene viser at barnets tarmflora er ulik hos vaginalfødte barn kontra barn født med keisersnitt. Blant barn født vaginalt, er det for eksempel flere Bifidobacterium arter som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Ulikhetene i tarmfloraen kan vare fra seks uker, seks måneder, og til og med syv år før den jevner seg ut. Forskningen studentene har sammenfattet i oppgaven tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og barnets tarmflora.

Det er i artiklene undersøkt om det er en sammenheng mellom utvikling av ulike sykdommer som astma, type 1 diabetes og forskjellige type allergier i forhold til hvordan barnet blir født. Andre faktorer som dårlig ernæring, unødvendig bruk av antibiotika, overdreven renslighet eller for mange møter med uheldige bakterier kan også ha en innvirkning. På bakgrunn av disse resultatene så fremkommer det ikke entydige svar, til det er design og forskningsspørsmål i artiklene for ulike.

Nøkkelord: Vaginalfødsel, keisersnitt, tarmbakterier, kvinner, barn.

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Innholdsfortegnelse..... | 4 |
| Kapittel 1. Innledning..... | 5 |
| 1.1 Problemstilling..... | 7 |
| 1.2 Avgrensning av problemstilling..... | 7 |
| 1.3 Førforståelse..... | 8 |
| 1.4 Oppgavens oppbygning..... | 8 |
| 1.5 Begrepsdefinisjoner..... | 9 |
| Kapittel 2. Metode og design..... | 12 |
| 2.1 Litteraturstudie..... | 12 |
| 2.2 Søkestrategi..... | 12 |
| 2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier..... | 15 |
| 2.3 Metodekritikk..... | 16 |
| 2.4 Etske betraktninger..... | 17 |
| 2.5 Kildekritikk..... | 17 |
| Kapittel 3. Presentasjon av funn og resultater..... | 19 |
| 3.1 Introduksjon..... | 19 |
| 3.2 Oversikt over artiklene..... | 20 |
| 3.3 Vurdering av kvalitet på artiklene..... | 22 |
| 3.3.1 Ulike laboratoriums analyser/målemetoder for å kartlegge tarmbakterier..... | 23 |
| 3.3.2 Vurdering av utvalg..... | 24 |
| 3.3.3 Vurdering av etiske refleksjoner i forhold til utvalg og søknader om godkjenninger..... | 24 |
| 3.4 Artiklenes resultater..... | 26 |
| Kapittel 4. Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?..... | 29 |
| 4.1 Hvordan kan ulike tarmkoloniseringer hos nyfødte påvirke sykdomsutvikling?..... | 29 |
| 4.2 Ulike årsaker til valg av keisersnitt fremfor vaginale fødsler blant fødende..... | 31 |
| 4.2.1 Helsepersonells frykt for rettsforfølgelse kontra mors ønske om keisersnitt..... | 32 |
| 4.2.2 Medisinske eller ikke-medisinske grunner for valg av keisersnitt eller vaginal fødsel..... | 32 |
| 4.2.3 Hvordan kan sosioøkonomiske forskjeller spille inn på valg av type fødsel?..... | 34 |
| 4.3 Mulig betydning for Osteopati..... | 35 |
| Kapittel 5. Refleksjoner på bacheloroppgaven, i et helhetsperspektiv..... | 38 |
| 5.1 Svakheter ved oppgaven..... | 38 |
| 5.2 Videre arbeid som bør gjøres..... | 39 |
| Kapittel 6. Oppsummering og konklusjon..... | 40 |
| 6.1 Oppsummering..... | 40 |
| 6.2 Konklusjon..... | 42 |
| Referanseliste..... | 43 |

Kapittel 1. Innledning

Gjennom historien kan tanken om at helseproblemer stammer fra fordøyelsen vår spores tilbake til det gamle Egypt. Denne ideen ble senere videreutviklet av grekerne. Da mikrobiologien vokste frem på 1800-tallet fikk hypotesen en vitenskapelig støtte og autointoksikasjon ble anerkjent av medisinen. Dette var en ny æra for mikrobeforskerne, og bakteriene ble ansett som roten til sykdom(1).

Behandlingene som legene foreskrev ble meget overdrevet. Mennesker med psykiske lidelser fikk for eksempel operert bort tykktarmen, forteller Jørgen Valeur, assistentlege ved Klinikk for medisin ved Lovisenberg Diakonale Sykehus i artikkelen ”Forgiftet innenfra” (1).

Allerede på begynnelsen av 1900-tallet ble det klart at tarmbehandlingene ikke virket. Vitenskapen kunne heller ikke bekrefte hypotesen om autointoksikasjon. Denne ideen ble forkastet, og tarmfloraen ble viet minimal oppmerksomhet, forteller Midtvedt, professor emeritus ved Karolinska Institutet i Stockholm.

I artikkelen ”Forgiftet innenfra” (1), forteller professor Midtvedt, at da han studerte stod det én setning om tarmfloraen i pensum litteraturen. Den lød som følger: *”Tarmbakteriene kan utgjøre inntil 50 prosent av massen av feces (avføring) og kan være av betydning for dens konsistens”*(36,s.3).

Dog den lave interessen for tarmen skyldtes både historien og mangelen på metoder og utstyr til å undersøke mikrobene. Men de siste årene har teknologiske nyvinninger gjort det lettere å undersøke bakteriene og forskningsfeltet eksploderer (1).

”Mikrobenes fartstid på jorden overgår menneskenes med flere millioner år. Vi har ti ganger flere bakterier i tarmen enn celler i kroppen, og vi vet at mikrobene kommuniserer i utstrakt grad – både seg imellom og med verten. Spørsmålet er derfor ikke lenger om tarmfloraen påvirker oss, men på hvilken måte: Mulighetene er mange og konsekvensene kan være store. Tarmfloraen kan utgjøre et viktig terapeutisk angrepspunkt, og skreddersydd behandling av ulike dysbioser kan bli fremtidens medisin” (2).

Forteller Jørgen Valeur, assistentlege ved Klinikk for medisin ved Lovisenberg Diakonale Sykehus som har vært med på å skrive artikkelen (2).

Tarmen vår inneholder et komplekst økosystem, nemlig tarmbakteriene våre. Mikrobiotaen i tarmen vår veier opptil to kilo og den omfatter omtrent 100 billioner bakterier. I et gram avføring er det flere bakterier enn det fins mennesker på jorden(3). Tarmbakteriene har en omfattende metabolsk aktivitet, som består av mer enn 1000 bakterielle arter. Tarmbakteriene spiller en viktig rolle i forhold til menneskets helse ved å fremme intestinal homeostase, stimulere utviklingen og modningen av immunsystemet, beskytte mot patogener, bearbeide fiberrik mat gjennom gjæring, og opptak av næringsstoffer(4).

I løpet av fødselsprosessen og umiddelbart etter fødsel, får spedbarnet mikrober fra moren og omgivelsene som koloniserer mage- og tarmkanalen til barnet. Dette fører til utviklingen av en tett sammensatt bakterieflora. Måten barnet blir født på, vaginalt eller med keisersnitt har vist seg å ha en sterk innflytelse på tidlig kolonisering av tarmen. Barn født ved keisersnitt er også utsatt for morens bakterieflora, men den første eksponering har hovedvekt på ikke-maternelle miljøer som utstyr fra isolater, luft og andre spedbarn, med pleiepersonell som fungerer som vektorer for overføring(4).

I svangerskapet er det ingen andre enn mor som kommer i kontakt med fosteret. Mors lunger og tarm filtrer alt før det kommer i kontakt med fosteret. Fosteret er omgitt av fostersekken og omsluttet av livmoren. Ingen parasitter, virus, bakterier, sopp og mennesker kan komme i kontakt med fosteret. Fosteret er mer sterilt enn et operasjonsbord etter desinfisering. Straks det kommer i kontakt med omverdenen begynner koloniseringen av tarmen. Før fødsel besto fosteret av 100 prosent menneskelige celler (5).

Studentene kom frem til problemstillingen; ”**Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?**” på grunn av stor interesse for tarmen. Studentene ønsket å få svar på hvor selve utgangspunktet for ”god helse” i tarmen startet og fant ut at det var helt i begynnelsen av livet, nemlig ved fødselen.

Det å bli født, eller pådra seg en sykdom tidlig i livet kan være en påkjenning for personen som får sykdommen, familie og samfunnet. For samfunnet kan konsekvensene være kostnader for medikamenter, lønnet helsepersonell ved innleggelse eller operasjoner, mulig sykefravær for familie som må ta hånd om barnet sitt, og når barnet selv blir voksent og skal ut i jobb.

Forskning viser at keisersnitt kan være grunnen til fedme, astma, diabetes, svekket immunforsvar og andre sykdommer (6),(7),(4). Derfor mener studentene det er viktig å forske på tarmbakterier og påvirkningen bakteriene har på den fremtidige helsen til barnet.

Studentene lurer også på om det kun er tarmbakteriene knyttet til fødsel som kan utgjøre sykdommer, eller om det er andre faktorer som spiller inn som ernæring, sosioøkonomiske forhold eller bruk av antibiotika. Studentene ser også betydning av osteopati i forhold til denne problemstillingen, den dagen osteopati blir godkjent som helseprofesjon og får innpass på norske sykehus, kan vi bruke vår kompetanse om tarmbakterier til å informere og veilede både før og etter fødsel.

1.1 Problemstilling

Med utgangspunkt i nyere forskning og aktuell litteratur, vil studentene se nærmere på følgende problemstilling:

Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?

Denne studien skal sammenfatte syv forskningsartikler som tar for seg hvordan keisersnitt og vaginalfødte barns tarmbakterier blir påvirket av de ulike fødslene.

1.2 Avgrensning av problemstilling

Studentene var interessert i tarmen til å begynne med. Det begynte med en problemstilling som inneholdt tarmen og psyken. Studentene innså etter å ha fremført et prøveutkast på bacheloroppgaven i emnet VF100 høsten 2015, at dette temaet ble for stort. Studentene fant også ut at det var gjort lite forskning på området som omhandlet mennesker. Fokuset var og er større på dyr og det er uvisst om denne forskningen er overførbar til mennesker.

Studentenes fokus var å finne ut mer om hvordan de forskjellige fødslene påvirker barnets tarmbakterier. For å få en bedre forståelse av de forskjellige fødslene og tarmbakteriene var det aktuelt å se på kliniske studier som har forsket på dette.

Ettersom studentene kom frem til den endelige problemstillingen og fant faglig vitenskapelige artikler, la studentene merke til at emnet hadde mange studier på barnets helse i oppveksten. Studentene fant ut at tarmbakterier var av større interesse, siden dette kan ha med opphavet til menneskers helse generelt. Det var også mange studier på langtids- og korttidseffekter som

omhandler barnets helse i oppveksten, dette blir nevnt som digresjoner, og faglig påfyll til diskusjon og drøfting. For å ikke gjøre studien for bred, ble problemstillingen begrenset til hvordan keisersnitt versus vaginal fødsel påvirker barnets tarmbakterier.

1.3 Førforståelse

Det gastrointestinale systemet med dets anatomi, topografi, funksjon, samt fysiologiske og anatomiske relasjoner til resten av kroppen er en del av undervisningen ved osteopatistudiet. Her forventes det også at studentene har forståelse for hvordan de nervale, sirkulatoriske og lymfatiske forbindelsene til tarmen og relaterte strukturer kan påvirke dets funksjon. I tillegg skal dette sees i kontekst av pasientens biomekaniske og posturale funksjon, respiratoriske og sirkulatoriske funksjon, nevrologiske (autonome og nevroendokrine mekanismer), metabolske og biopsykososiale modeller(8).

På osteopatistudiet savner vi fokus på hvor viktig nettopp bakteriene som finnes i tarmen er. Studentene forsto etter og ha undersøkt hva slags forskning og litteratur det fantes på temaet at dette var absolutt noe studentene trengte og ville ha mer kunnskap om. Studentene undersøkte og leste seg opp. De fant diverse artikler og dokumentarer på hvordan nettopp tarmbakteriene kan bestemme forutsetningene til et barns helse i forhold til hvordan det blir født, enten ved keisersnitt eller vaginalt. Studentene forsto at det fantes lite kunnskap om dette i samfunnet og at informasjonen til gravide var minimal. Dette var noe som var oppsiktsvekkende og vekket studentenes lyst til og dykke dypere.

1.4 Oppgavens oppbygning

I neste avsnitt vil vi kort forklare fremmedord og definisjoner. Metode og design for oppgaven vil bli beskrevet, samt metodekritikk og kildekritikk i kapittel to. Deretter i kapittel tre vil studentene ta for seg oppsummering av artiklene satt i system. Dette er for å gi leseren en kort og systematisk oppsummering av hovedinnholdet. Resultatene vil også bli lagt frem i kapittel tre, og blir presentert så objektivt og informativt som mulig. Deretter følger drøftingen av funnene og kildekritikk. I avslutningen vil oppsummering og konklusjon bli lagt frem.

1.5 Begrepsdefinisjoner

Det tas høyde for at leseren har kjennskap til alminnelige begreper innen forskning og generell anatomi. Det vil derfor ikke bli forklart.

| | |
|---|--|
| Bifidobacterium: | <i>Bifidobacteria</i> , er probiotika, som er en naturlig del av tarmfloraen i menneskekroppen. Bifidobacteria er i en symbiose med mennesker(9). |
| Bifidobacterium menneskelig opprinnelse: | B.adolescentis B.angulatum B.bifidum B. Breve B.catenulatum B.denticolens B. Dentium B.gallicum B.infantis (også kjent som B.iberorum og B.lactentis)B.Inopinatum B.longumB. Pseudocatenulatum(10). |
| Bifidobacterium i miljø og mat: | B. lactis B. Minimum B. Subtile B. Thermacidophilum(10). |
| Bifidobacterium opprinnelse fra dyr: | B.animalis B.Asteroides B.Boum B. choerium B.coryneforme B.cuniculi B. gallinarum B.indicum B.magnumB. merycicum B.pseudolongum subsp. Pseudolongum B.pseudolongum subsp. Globosum B.pullorum B.ruminatium B. Saeculare B.Suis B.thermophilum (også kjent som B. ruminale)(10). |
| Genotype: | Genotype, anleggspreg, betegnelse på alle arveanleggene til det befruktete egget. Ordet brukes også om arveanlegg for |

enkeltegenskaper(11).

Mekonium:

Mekonium eller barnebek er det nyfødte barns avføring, altså tarminnholdet hos barnet ved fødselen, inneholder det som har samlet seg i fostertiden av tarmsekret og nedsvelget fostervann. Fargen er svartgrønn, og det er en seig, nærmest luktfri, homogen masse. Mekonium kan også komme før eller under fødselen (mekonium holdig fostervann)(12).

Postnatal modning

Perioden etter fødsel(13).

Prenatal periode:

Prenatal betyr "forut for fødselen" (14).

Nasopharynxes:

Svelget deles i tre «etasjer», øverst en nesedel, nesesvelgrommet (*nasopharynx, epipharynx*), i midten en munndel (*oropharynx, mesopharynx*) og nederst/bakerst en strupedel (*laryngopharynx, hypopharynx*) bak strupehodet(15).

Phylum bacteroidetes:

Gruppene av de ulike Phylum bacteroidetes har kolonisert nesten alle typer habitater på jorden. De er blant de viktigste medlemmene av bakterieflora til dyr, spesielt i mage-tarmkanalen, kan fungere som patogener og er ofte funnet i jord, hav og ferskvann (16).

PCR- Polymerasekjedereaksjon en metode for enzymatisk amplifikasjon, dvs. mangfoldiggjøring av DNA, som gjør at spesifikke DNA-fragmenter kan fremstilles i laboratoriet i store mengder(17).

TGGE: Temperatur Gradient Gele Elektroforese, måleapparat for å måle tarmbakterier med hjelp av temperatur gradient(18).

DGGE: Denaturerende Gradient Gele Elektroforese, måleapparat for å måle tarmbakterier ved hjelp av kjemisk gradient(19).

DRG: Diagnoserelaterte grupper er et pasientklassifiseringssystem hvor sykehusopphold eller polikliniske konsultasjoner i somatiske institusjoner klassifiseres i grupper som er medisinsk meningsfulle og ressursmessig tilnærmet homogene(20).

Autointoksikasjon: Selvforgiftning. Forgiftningstilstand som skyldes at kroppen ikke klarer å kvitte seg med sine avfallsstoffer, slik at disse hopper opp(21).

Kapittel 2. Metode og design

2.1 Litteraturstudie

Bacheloroppgaven baserer seg på allerede kjent kunnskap og litteratur og er derfor en litteraturstudie i følge Dalland (2012). Hensikten er derfor ikke å fremlegge ny kunnskap, men å benytte seg av kunnskap som allerede finnes. Dette for å få en bedre forståelse og oversikt over tarmbakterier som felt.

Bakgrunnen for valg av litteraturstudie er fordi det ikke var mulighet for å gjennomføre noen kliniske undersøkelser på tarmbakterier. Studentene har ikke kunnskapen til å benytte seg av slike kliniske metoder og Høyskolen Kristiania har verken kapasitet eller midlene som trengs til dette. Med dette utgangspunktet valgte studentene å se på forskning som allerede var gjort. Studentene så også andre muligheter og forbedringspotensialer i dataene som ble funnet som vil bli belyst i diskusjonsdelen.

2.2 Søkestrategi

For at studentene skulle danne seg et inntrykk av aktuell litteratur ble det gjennomført bevisst tilfeldig søkning. Første søkerunde ble gjennomført 30. september 2015. Denne informasjonen ble utgangspunktet for søkeord og hvilke inklusjonskriterier som skulle bli tatt i bruk for å få best treffresultater.

Det ble benyttet kjente databaser som biblioteket på Høyskolen Kristiania anbefaler gjennom sin hjemmeside. Studentene brukte søkeord på engelsk og kjente søke databaser: Som Medline, PubMed og Embase. I søkestrategien brukte studentene kombinasjoner som AND, OR og TW for å kombinere muligheter og for å få mest relevante resultater. Studentene valgte søkeord ut ifra problemstillingen for å finne de mest relevante artiklene. Søkeordene som ble benyttet var knyttet til hovedord som vaginal fødsel, keisersnitt og tarmbakterier. Disse ble brukt i kombinasjon med AND mellom alle tre fordi studentene ville at forskningsartiklene de skulle analysere skulle minst ha med disse tre ordene. Ut ifra disse tre sentrale ordene ble det kombinert synonymer eller ord med lik betydning eller utdypning som navn på spesifikke tarmbakterier. Mellom disse brukte studentene OR, dette fordi artiklene kunne inneholde en

av synonymene, men trengte ikke ha begge med i artikkelen. Tabellene under viser forskjellige søk i Embase og Medline.

| Search History (13 searches) (close) | | | | | | View Saved |
|--------------------------------------|-----|---|---------|-------------|---------|------------|
| <input type="checkbox"/> | # ▲ | Searches | Results | Search Type | Actions | |
| <input type="checkbox"/> | 1 | vaginal delivery/ | 20723 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 2 | vaginal birth.tw. | 2680 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 3 | 1 or 2 | 21572 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 4 | cesarean section/ | 70016 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 5 | (caesarean birth or caesarean delivery).tw. | 2532 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 6 | 4 or 5 | 70569 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 7 | intestine flora/ | 22370 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 8 | (gut microbiota or gastrointestinal microbiota or intestin* microbiota).tw. | 9309 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 9 | Bifidobacterium infantis/ or Bifidobacterium adolescentis/ or Bifidobacterium breve/ or Bifidobacterium/ or Bifidobacterium bifidum/ or Bifidobacterium longum/ | 7233 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 10 | 7 or 8 or 9 | 29469 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 11 | 3 and 6 and 10 | 87 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 12 | limit 11 to yr="2006 -Current" | 81 | Advanced | Display | More > |
| <input type="checkbox"/> | 13 | limit 12 to human | 75 | Advanced | Display | More > |

Tabell 1: Søkestrategi Embase. Sist oppdatert 11. Februar 2016

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|---|-----------------------|----------|
| #14 | Add | Search (((vaginal delivery) OR vaginal birth)) AND ((cesarean section) OR #5) AND (((bifidumbacterinum infants) OR (((gut microbiota OR gastrointestinal microbiota OR intestin* microbiota) t.w.))) OR intestinal flora) Filters: published in the last 10 years; Humans | 5 | 07:23:54 |
| #13 | Add | Search (((vaginal delivery) OR vaginal birth)) AND ((cesarean section) OR #5) AND (((bifidumbacterinum infants) OR (((gut microbiota OR gastrointestinal microbiota OR intestin* microbiota) t.w.))) OR intestinal flora) Filters: published in the last 10 years | 7 | 07:23:48 |
| #12 | Add | Search (((vaginal delivery) OR vaginal birth)) AND ((cesarean section) OR #5) AND (((bifidumbacterinum infants) OR (((gut microbiota OR gastrointestinal microbiota OR intestin* microbiota) t.w.))) OR intestinal flora) | 10 | 07:23:21 |
| #11 | Add | Search ((bifidumbacterinum infants) OR (((gut microbiota OR gastrointestinal microbiota OR intestin* microbiota) t.w.))) OR intestinal flora | 6737 | 07:21:57 |
| #10 | Add | Search ((bifidumbakterium infantis) OR (((gut microbiota or gastrointestinal microbiota or intestin* microbiota). t.w.))) OR intestinal flora | 7768 | 07:21:56 |
| #9 | Add | Search bifidumbakterium infantis | 1064 | 07:20:04 |
| #8 | Add | Search ((gut microbiota or gastrointestinal microbiota or intestin* microbiota). t.w.) | 1 | 07:13:46 |
| #7 | Add | Search intestinal flora | 6736 | 07:09:42 |
| #6 | Add | Search (cesarean section) OR #5 | 52216 | 07:09:24 |
| #5 | Add | Search cesarean birth Schema: syn | 12 | 07:08:40 |
| #4 | Add | Search cesarean section | 52212 | 07:08:05 |
| #3 | Add | Search (vaginal delivery) OR vaginal birth | 21756 | 07:07:38 |
| #2 | Add | Search vaginal birth | 10331 | 07:07:13 |
| #1 | Add | Search vaginal delivery | 18775 | 07:06:57 |

Tabell 2: søkestrategi i Medline. Sist oppdatert 11. Februar 2016

| | Embase | Medline |
|----------------|--------|---------|
| Vaginal fødsel | 21572 | 21756 |
| Keisersnitt | 70569 | 52216 |
| Tarmbakterier | 29469 | 6737 |
| Relevante | 75 | 5 |

Tabell 3: Oversikt over antall aktuelle artikler ut i fra søkeordene.

I tabellen over har studentene lagd en skjematisk fremstilling av de ulike søkstreffene fra Embase og Medline. Studentene endte opp med 75 relevante fra Embase og 5 fra Medline. I bunn har studentene oppsummert antall artikler som alle hadde med de tre relevante ordene; vaginalfødsel, keisersnitt og tarmbakterier. Artikkene har blitt gjennomgått ved å se på resultatene i forhold til problemstilling. Studentene var mest interessert i de kliniske studiene som omhandlet tarmbakterier og hva det hadde å si for barnets helse. Embase hadde et større treff på relevante artikler enn Medline. Embase ble brukt som hoved database, studentene mestrer denne databasen bra i forhold til avanserte søk. Embase spesialiserte seg på

Biomedisin, farmakologi, toksikologi og kvalitativ forskning. Alle 80 artiklene studentene satt igjen med ble sortert ut ifra inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Treffene ble systematisk gjennomgått ved å lese abstrakt i hver artikkel, og studentene plukket ut de som ikke var relevant. De artiklene som var mest relevant og som oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene, ble analysert grundig og oversatt til norsk. Ikke alle kunne brukes, men studentene ble sittende igjen med syv som var mest relevant for å svare på problemstillingen; *Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?*

Studentene refererer til kilder med metoden ”Vancouver”, eller nummerert stil som følger regler som ble etablert av ”International Committee of Medical Journal Editors”. Stilen er også kjent som ”Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”. Dette er skrevet i retningslinje for skriving av Bacheloroppgave. Studentene benyttet seg av ”Zotero” for sortering av kildene.

2.2.1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å begrense utvalget og for å gjøre funnene reproduksjonsbare, ble det valgt følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier.

| Inklusjonskriterier | Eksklusjonskriterier |
|------------------------------|-----------------------------|
| Nordiske eller engelsk språk | Andre språk |
| Forskning gjort på mennesker | Forskning gjort på dyr |
| Utgitt i 2006 eller senere | Utgitt før 2006 |

Tabell 4: inklusjons- og eksklusjonskriterier

Begrunnelse for å ekskludere dyr, var fordi det ikke er relevant for vår problemstilling. Under u-spesifikke søk var det mange studier på dyr, men disse var ikke overførbare til mennesker. Siden det var tilstrekkelig litteratur på mennesker valgte studentene derfor å ekskludere dyr.

Kravet om at forskning må ha blitt publisert i 2006 eller senere er på bakgrunn av å begrense litteratur for studentene. Gjennom de u-spesifikke søkene fant studentene flere tusen treff, grunnet tid og kapasitet bestemte studentene seg for å sette kravet til 2006. Studentene er også opptatt av at studiene skulle ha nyere forskning siden temaet er sterkt i vinden og mye forskning har skjedd det siste tiåret.

For å kunne beskrive teorier og begrepsavklaring har studentene benyttet seg av artikler, bøker og litterære oppslagsverk. Disse havner utenfor inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Artikler innenfor og utenfor inklusjons- og eksklusjonskriterier var gratis å laste ned.

2.3 Metodekritikk

Da det ble gjennomført flere u- spesifikke søk for å danne et bilde av hva som finnes av forskning i nyere tid, kan søkeordene fremstå som forutinntatt. Studentene fant artikler der de fleste konkluderte med at det trengtes mer forskning på emnet. Dette kan bidra til at resultatene fremstår som skjevfordelt. Dette gjelder også konklusjonen.

Flere gode artikler kan ha blitt ekskludert siden studentene ikke ville ha med artikler publisert før 2006. Hadde disse blitt inkludert ville kanskje konklusjonen sett annerledes ut. Ved at det kun ble benyttet to databaser og på grunn av studentenes begrensede erfaring og kunnskap om databasesøk, er det mulig at relevante artikler ikke har blitt funnet. På grunn av tidsbegrensningen og relevans for oppgaven har det blitt tatt et valg om å ikke inkludere all informasjon beskrevet i forskningsartiklene.

Studentene har valgt å oppsummere forskningsartiklene i en score-tabell, dette var for å kvalitetssikre dem. Her stiller studentene fem sentrale spørsmål som skal være gode nok for kvalitetssikring. Studentene har kun brukt den ene kilden for kvalitetssikring, noe som kan være en svakhet i forhold til andre score-tabeller som kan inneholde andre sentrale spørsmål for kvalitetssikring. Det kan hende at dette ikke gir leseren tilstrekkelig informasjon ut ifra disse spørsmålene siden artiklene ikke er representert i fulltekst og kun abstrakt i denne bacheloroppgaven.

2.4 Etiske betraktninger

Studentene har skrevet en litteraturstudie som baserer seg på allerede eksisterende kunnskap, det er dog ikke et krav om å søke til Regional Etisk Komité (REK) for godkjenning.

Studentene kom frem til problemstillingen; ”**Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?**” på grunn av stor interesse for tarmen. Studentene ønsket å få svar på hvor selve utgangspunktet for ”god helse” i tarmen startet og fant ut at det var helt i begynnelsen av livet, nemlig ved fødselen.

Andre forsknings og fagmiljøer vil kunne mene at det er uetisk og kun presentere de artikler som støtter egen hensikt med oppgaven. Dette gjelder i hovedsak systematiske litteraturstudier/reviews. Dette er en tilfeldig litteraturstudie baserte på en kartlegging av kunnskap studentene mente de som osteopater har behov for. Artikkene ble valgt ut ifra dette ståstedet og de har blitt presentert så ærlig som mulig for å kunne svare faglig og korrekt på problemstillingen.

2.5 Kildekritikk

Studentene har selv oversatt artikkene fra engelsk til norsk, dette kan være en feilkilde. Det meste har vært uproblematisk å tolke, men det er sannsynlig å anta at studentene kan ha mistolket eller gått glipp av vesentlige poeng på grunn av avansert språk. Slike feilkilder unngås ved å skrive på samme språk som artikkene. Under søkeprosessen fant studentene mange relevante artikler som passet til problemstillingen, men flere måtte ekskluderes grunnet annet språk enn engelsk og skandinavisk. Dette kan ha vært relevante artikler for problemstillingen. En annen feilkilde kan være at noen av studiene forfatterne har brukt refererer til andre artikler. I disse studiene blir de originale artikkene gjenfortalt og omformulert, noe som gjør disse kildene til sekundære kilder(22).

Bacheloroppgaven er skrevet av to studenter i henhold til retningslinjene ved Høyskolen Kristiania. Det ble foretatt litteratursøk som studentene gjorde sammen, etter litteratursøket satt studentene igjen med 80 relevante artikler. Artikkene ble fordelt mellom studentene og gjennomgått ved å lese abstrakt. Det kan ikke utelukkes at studentene har hatt forskjellig fokus når de har lest i gjennom artikkene og det kan derfor være relevant informasjon som kan

ha blitt utelukket. Artikkene som ble plukket ut ble gjennomgått sammen av studentene, og de som var igjen var relevante for problemstillingen(23).

Kapittel 3. Presentasjon av funn og resultater

3.1 Introduksjon

Her presenterer studentene en oppsummering av de forskjellige artiklene skjematisk i en tabell. Dette er for å få en litteraturoversikt, som gjør det lettere for leseren å orientere seg. Tabellen tar for seg formålet med artiklene, populasjon, fremgangsmåte, metode og resultater.

3.2 Oversikt over artiklene

| Formål | Populasjon | Fremgangsmåte/Metode | Resultater | Kilde |
|---|---|--|---|-----------------------------|
| Korttid og langtids effekter for barn født med keisersnitt | Data ble brukt fra 3 fødsels- kohortstudier startet i 1982, 1993 og 2004 i det sørlige Brasil. | Alle babyer som ble med i forsøket ble veid og målt med barnelege tilstede. Subscapularis og triceps hud-brette tykkelser ble også målt 3 ganger med Cescorf calipers, og verdiene ble anvendt i analysene. | Det ser ikke ut som barn født med keisersnitt har noe økt utvikling for fedme i de tre fødselskohortene; barndommen, ungdomsårene eller tidlig voksen alder. | Barros et al. 2012 (24). |
| Hvordan påvirkning fødselsmåten har for sammensetningen av tarmbakterier for barnet. | Tarmbakteriene til 24 spedbarn ble undersøkt, 15 født vaginal og 9 med keisersnitt. | Tarmfloraen ble undersøkt ved hjelp av pyrosequensering av 16s rRNA gener i uke 1 og 1,3,6,12 og 24 måned etter fødsel. Veneblodnivå av Th1- og Th2- assosierte chemokiner ble målt på 6, 12 og 24 måned etter fødsel. | Spedbarn født med keisersnitt hadde totalt lavere mangfold av microbiota de første 2 årene av livet. De hadde også et lavere mangfold av Bacteroidetes phylum. Spedbarn født med keisersnitt hadde signifikant lavere nivåer av Th1 og tilhørende kjemokiner CXCL 10 og CXCL 11 i blodet. | Jakobsson et al. 2013 (25). |
| Evaluere bevis for opprinnelsen til Mekonium Mikrobiomer. Sammensetning og påvirkning på spedbarns helse. | Det ble brukt resultater fra andre artikler om Mekonium Mikrobiomer for å finne resultater og betydning i utvikling av mage og tarmfunksjonen til fosteret. | Ulike metoder ble benyttet i de ulike forskningsartiklene. | Resultatene er basert på de ulike artiklene: Studiet på Mekonium Microbiota gir en ny innsikt i hvordan den første koloniseringen former sammensetningen av ulike former for mikrober i mangel-tarmkanalen til fosteret og videre utvikling av helse og sykdom senere i livet. Det er blitt bevist i studien, eksistensen av mikrober som kan samhandle med immunsystemet til fosteret. Det vises også en endring i Mekonium sammensetningen ut ifra mors immune og metabolske status under graviditeten. | Koleva et al. 2015 (26). |

| | | | | |
|--|---|--|--|----------------------------------|
| <p>Denne gjennomgangen vil oppsummere noen av de viktigste faktorene (pre- og postnatalt) som ligger til grunn for etableringen av neonatal tarmbakterier og identifisere dens mulige innvirkning på noen av de immune-, intestinal-, og metabolske relaterte sykdommer i barndommen eller i voksen alder.</p> | <p>Forskjellige forskningsartikler som belyser spørsmålene og temaene.</p> | <p>Forskjellige forskningsartikler som belyser spørsmålene og temaene.</p> | <p>Denne artikkelen argumenterer for at det burde gjøres mer fremtidig forskning som bør inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen.</p> | <p>Munyaka et al. 2014 (4).</p> |
| <p>Bifidobacterium arten er en stor del av et nyfødt barns tarmbakterier. Det er viktig og ha kontakt med disse bakteriene helt fra første stund, siden de påvirker hvordan du kan ha det helsemessig resten av livet. Men det er enda mye forskning som gjenstår for og finne ut av eksakt kilde til disse bakteriene. I denne artikkelen har Makino et al. (2013) utforsket hvilke typer Bifidobacterium som overføres fra mor sin tarmflora til spedbarnet.</p> | <p>Deltakerne ble rekruttert fra et større prosjekt gjennomført i Belgia.</p> <p>Inklusjons- og eksklusjonskriterier: Alle de 17 parene med mødre var friske, hadde fullbårne svangerskap og spedbarna var ammet i minst 2 måneder.</p> | <p>Materialene og metodene de brukte var fekale prøver som ble samlet fra 17 friske mødre og barn (Vaginal fødsel: 12; Keisersnitt levering: 5).</p> <p>Metoder: Bifidobacterium isolert fra avføring ble genotypet ved "Multilocus sequencing typing", og mengden av Bifidobacterium i baby avføring ble analysert ved hjelp av en kvantitativ real-time polymerasekjedereaksjon (PCR).</p> | <p>Blant barn født vaginalt, er det flere Bifidobacterium stamme som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Dataene tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og dets tarmflora.</p> | <p>Makino et al. 2013 (27).</p> |
| <p>I dette studiet har Biasucci et al. konstruert en studie for å undersøke innflytelsen av leveringsmåte (keisersnitt vs. vaginal levering) på tarm mikrobiell sammensetning på dag 3 av liv.</p> | <p>Totalt 46 fullbårne barn ble inkludert i studien, det ble fortløpende rekruttert keisersnitt babyer (n = 23; 8 hanner og 15 hunner) og umiddelbart etter spontant levert babyer (n = 23; 11 menn og 12 kvinner).</p> | <p>Det ble brukt PCR-denaturerende gradient-gelelektroforese (DGGE) og PCR-temperaturgradient gelelektroforese (TGGE). Både DGGE og TGGE analyser er blitt brukt, sammen med de spesifikke amplifikasjoner av 10 Bifidobacterium arter., 3 Ruminococcus arter og Bacteroides. Alle hadde en svært relevant fysiologisk rolle i det intestinale økosystemet i den nyfødte.</p> | <p>Basert på forskernes funn, ser det ut til at nyfødtes tarmbakterier de første 3 dagene er sterkt påvirket av måten de blir født på (keisersnitt vs vaginal-fødsel). Tarmfloraen til keisersnitt-babyer og babyer født vaginalt viste seg å være svært forskjellige; spesielt i forhold til Bifidobacterium arten. Den sistnevnte karakterisert ved faglige mikrobielle profiler, selv om dominerende grupper slik som B. longum og B. catenulatum kunne</p> | <p>Biasucci et al. 2008 (6).</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---|---------------------------|
| | | | identifiseres. | |
| Studiet ble brukt til å vurdere ved hjelp av molekylær biologi forholdet mellom det intestinale økosystemet til barnet og fødselsmåten (keisersnitt vs. Vaginalt). | Tarmbakteriesammensetningen på dag 3 av liv ble undersøkt hos 23 barn født ved vaginal fødsel og i 23 spedbarn levert med keisersnitt. | PCR-denaturerende gradient-gel elektroforese og PCR-temperaturgradient gel elektroforese er blitt anvendt, sammen med de spesifikke amplifikasjonene i 10 Bifidobacterium arter, 3 Ruminococcus arter, og Bacteroides. | Tarmfloraen til nyfødte født med keisersnitt synes å være mindre mangfoldig i form av bakteriearter, enn tarmfloraen til vaginalt leverte spedbarn. Tarmfloraen demmes er etter keisersnitt preget av et fravær av Bifidobacterium arten. Vaginalt levert nyfødte, selv om de viste individuelle mikrobielle profiler, ble karakterisert med overveiende grupper av Bifidobacterium slik som B. longum og B. catenulatum. Dataene viser at leveringsmåte har en stor innvirkning på sammensetningen av tarmfloraen helt i begynnelsen av menneskelivet. | Biasucci et al. 2010 (7). |

Tabell 5: Oppsummering av artiklene

3.3 Vurdering av kvalitet på artiklene

I følge Forskningsprosessen er tabell en god måte å fremstille artiklene på, og plasshensyn gjør at studentene har komprimert svarene(22). Tabell seks er brukt for å kvalitetssikre studiene som studentene satt igjen med etter en systematisk gjennomgang. Tabellen tar for seg fem sentrale spørsmål for å kunne se på kvalitet/svakheter i studiene. Tabellen gir også en god oversikt for leseren å se variasjoner i kildene. Studentene har grundig analysert artiklene og gitt hver av dem poeng ut fra om de har svart godt for seg på de ulike spørsmålene. I bunn av tabellen er det en oversikt over total sum score, der alle artiklene får en score ut ifra poeng fra spørsmålene. Scoren går fra 0-5, og hvis artikkelen har tilstrekkelig innhold som tilsier poeng i score tabellen, vil ruten ha en grønn hake. Hvis artiklene ikke har tilstrekkelig innhold vil ruten ha et rødt kryss.

| Artiklene | Barros et al.2012.(24) | Jakobsson et al. 2013.(25) | Koleva et al.2015.(26) | Munyaka et al. 2014. (4) | Makino et al. 2013 . (27) | Biasucci et al. 2008. (6) | Biasucci et al. 2010 (7). |
|---|------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 Er den utvalgte metodologien tilstrekkelig for studien? | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 Har forfatterne begrunnet godt valget av metodologi? | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 3 Blir du gitt tilstrekkelig informasjon om studiedesign og datainnsamling? | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 Hva sier forfatterne selv om reliabiliteten og validiteten til metoden? | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ | ✓ |
| 5 Kan denne Studien reproduseres av andre ut ifra de metodologiske beskrivelsene? | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ |
| SUM | 4 | 4 | 3 | 1 | 5 | 4 | 5 |

Tabell 6: Kvalitets score av artiklene(28).

3.3.1 Ulike laboratoriums analyser/målemetoder for å kartlegge tarmbakterier

Forskerne har brukt ulike laboratoriums analyser og målemetoder for å komme frem til resultatene. De aller fleste brukte fekale prøver for å måle tarmbakteriene (6),(27),(25) og (10). Biasucci et al. 2008 (6), Makino et al. 2013(27) og Biasucci et al. 2010 (7), brukt to typer instrumenter: PCR og DGGE. Jakobsson et al. 2013,(25) brukte i tillegg til fekale prøver veneblod, dette tappet etter fødsel. Jakobsson et al var den eneste som brukte denne formen for testing. Barros et al.2012, veide og målte alle spebarna med barnelege tilstede. Subscapular og triceps hudbrett tykkelse ble også målt tre ganger med Cescorf vitenskapelige calipers(24). Studentene ser her at det er vanskelig å sammenlikne forskningsartiklene på grunn av store variasjoner i måten de har kommet frem til sine resultater. På bakgrunn av disse resultatene så fremkommer det ikke entydige svar, til det er design og forskningsspørsmål i artiklene for ulike.

3.3.2 Vurdering av utvalg

Et bra gjennomført forskningsprosjekt skal ha et representativt utvalg av forsøkspersonene gjort på vitenskapelig vis. Norsk forskningskomite har prinsipper som må følges for utvalget av forsøkspersoner (22). I metoden forfatterne har brukt varierer forsøkspersonene fra 17 personer i Makino et al.2013 (27), til flere tusen spedbarns sykehusjournaler i Barros et al.2012 noe som er mer generaliserbart i forhold til resultatene(24). De fleste artiklene hadde under 50 forsøkspersoner, noe som gjør dem til små pilotprosjekter for å vise tendenser som gjør at det kan forskes videre på. De fleste av artiklene mente at det var relevant å forske videre på resultatene de hadde fått. Det lave antall forsøkspersoner gjør at resultatene blir mindre valide og generaliserbare. Det fremkommer ikke i alle studiene hvordan forfatterne har kommet frem til antall deltakere som burde være med for å kunne generalisere funnene, det blir heller ikke brukt kontrollgrupper.

3.3.3 Vurdering av etiske refleksjoner i forhold til utvalg og søknader om godkjenninger

Informasjonsskriv skal utdeles til alle forsøkspersonene som er involvert i forsøket(22). Det skal komme tydelig frem hva formålet med forsøket er og hvordan det er lagt opp. Ingenting skal hemmeligholdes for forsøkspersonene og alle detaljer om metode skal fremlegges. Alle forsøkspersonene kan når som helst trekke seg fra forsøket hvis de ønsker det, prosjektleder har ikke lov til å tvinge noen til å fortsette om de ikke vil være med(22). Deltakerne som er med i de ulike studiene skal skriftlig og muntlig samtykke i god tid før de blir med på studiet(22). De ulike forskningsartiklene har sendt ut Informasjonsskriv på ulike måter. I Barros et al.2012(24) ble alle mødre intervjuet med forhåndstestet strukturerte spørreskjema, dette øker validiteten til spørreskjemaet enda mer siden det er forhåndstestet. Biasucci et al. 2008, (6) sendte ut skiftelig samtykke til foreldre før forskningen, det står ingen ting om muntlig samtykke i forskningsartikkelen. I artikkelen til Makino et al. 2013, benytter de seg av deltakere som ble rekruttert fra et større prosjekt gjennomført i Belgia. Det kommer ikke frem om deltakerne har samtykket på noen som helst måte(27).

Både Koleva et al. 2015 (26) og Munyaka et al. 2014 (4) baserer sin forskning på andre forskningsartikler. Det kommer ikke klart nok frem i forskningen de har brukt om godkjenninger eller samtykke fra forsøkspersonene som har deltatt.

Biasucci et al. 2010 (7) er den eneste forskningsartikkelen som har fulgt alle krav helt etter boken og det kommer tydelig frem om Informasjonsskriv, godkjenning og samtykke fra forsøkspersonene(22).

Studiene beskriver forskjellige inklusjons- og eksklusjonskriterier som er avgjørende for hvilke personer som får bli med i studiet eller ikke. Det er viktig at det settes tydelige rammer for definisjonen på populasjonene som inkluderes i studiene (22). Eksempler på dette i studiene er at kvinner som fikk antibiotika under svangerskapet ble ekskludert fra flere studier (25) og (6) grunnet påvirkning av resultatene. Noen studier inkluderte kun kvinner som ammet barnet etter fødsel for å kunne få svar på deres problemstilling (27),(6). Noen få studier Munyaka et al. 2014 (4) og Koleva et al.2015, (26) satt ikke klare rammer for inklusjon- og eksklusjonskriterier.

Nesten alle artiklene konkluderer med at det trengs utdypende forskning på emnet. Munyaka et al. 2014, argumenterer for at det burde gjøres mer fremtidig forskning som bør inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernæringsvurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen(4). Biasucci et al. 2010, understreker forfatteren viktigheten av tilstrekkelig mikrobiologiske verktøy som kan brukes til å støtte klinisk relevante studier om tarmfloraen, hvis dette temaet er ansett som et studie utfall(7).

Studentene tok høyde for at forskningen brukt i oppgaven har fått godkjenning av REK. Forskningen er på barn og trenger samtykke fra de som er med i studiet. Det kommer ikke godt nok frem i alle artiklene om godkjenning fra ulike etiske komiteer(22).

For medisinsk forskning på mennesker kreves godkjenning av Helsinki deklarasjonen(22). De regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk (REK) og den nasjonale forskningsetiske komité for medisin (NEM) bygger på denne deklarasjonen(22). Artiklene som studentene har brukt har fått godkjenning fra ulike komiteer. Biasucci et al. 2008 (6), ble studie protokollen godkjent av den lokale Medical Etiske Komité. Makino et al. 2013 (27) er gjennomført i samråd med etiske prinsipper etter Helsinkideklarasjonen, retningslinjer for god

klinisk praksis og gjeldende regelverk. Den etiske komiteen ved sykehuset i Antwerpen (Ziekenhuisnetwerk Antwerpen) godkjente studien, og informert skriftlig samtykke ble innhentet fra mødrene. Det kommer derimot ikke frem godkjenning i forskningsartikkelen til Barros et al.2012 (24). Dette er en svakhet ved studiene.

3.4 Artiklenes resultater

DGGE-analyse utført med Bifidobacterium-spesifikke primere avslørte tilstedeværelsen av denne bakteriearten i 13 av 23 (56,5%) prøver tatt fra vaginalt-levert nyfødte, men ikke i noen av prøvene fra nyfødte levert med keisersnitt. PCR-analyse med Bifidobacterium-spesifikke primere viste at vaginalt- leverte spedbarn hadde et stort antall av Bifidobacterium arter, mens det var bare to prøver (8,7%) som ga positive resultater, en for *B. longum* og en annen for *B. gallicum* i keisersnitt-leverte babyer . I alle spedbarn registrert var mikroorganismer fra *Ruminococcus* artene fraværende og *Bacteroides* ble kun funnet hos 8,7% av de spontant levert babyene. Basert på forfatterens funn, ser det ut til at nyfødtes tarmbakterier de første tre dagene er sterkt påvirket av måten de blir født på enten ved keisersnitt eller vaginal-fødsel. Tarmfloraen til keisersnitt-babyer og babyer født vaginalt viste seg å være svært forskjellige, spesielt i forhold til Bifidobacterium arten. Den sistnevnte karakterisert ved faglige mikrobielle profiler, selv om dominerende grupper slik som *B. longum* og *B. catenulatum* kunne identifiseres (6),(7).

For å oppsummere, betyr det at måten barnet blir født på påvirker det tidlige stadium av tarmbakteriekolonisering, som er forskjellige fra barn født med keisersnitt og barn født vaginalt. Det viste seg også at keisersnitt ikke bare hadde utfall på mangler av visse tarmbakterier, men også at spedbarn levert med keisersnitt har en økt risiko for å utvikle allergier senere i barndommen. Forfatterne konkluderte med at dette er en åpning for videre forskning på hvordan sammensetningen av tarmbakteriene kan påvirke barnet ved ulike fødsler. Forfatterne understreker også viktigheten av tilstrekkelige mikrobiologiske verktøy som brukes i de forskjellige kliniske relevante studiene på tarmbakterier (6),(7).

Peris Mumbi Munyaka et al, belyser i sin oversiktsartikkel eksponeringen som i løpet av den pre- og postnatale tidsperioden er nøkkelen til koloniseringen og utviklingen av tarmbakterier til spedbarnet. Samt noen av sykdommene eller lidelsene som oppstår på grunn av den første

koloniseringen av bakterier i tarmen. De argumenterer også for at det må gjøres enda mer fremtidig forskning på området, som også burde inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen (4).

Som analysene gjort av Biasucci et al, så konkluderer også Makino H et al med at blant barn født vaginalt, er det flere Bifidobacterium stammer som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Forfatterne konkluderer også med at antall Bifidobacterium arter var signifikant lavere hos keisersnitt babyer inntil den syvende dagen av liv. Makino H et al data tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og dets tarmflora (27).

I løpet av fødselsprosessen og umiddelbart etter fødsel, får spedbarnet mikrober fra moren og omgivelsene som koloniserer mage- og tarmkanalen til barnet. Dette fører til utviklingen av en tett sammensatt bakterieflora. Måten barnet blir født på vaginalt eller med keisersnitt har vist seg å ha en sterk innflytelse på tidlig kolonisering av tarmen. En analyse gjort av Mackie et al, viste at i tilfeller ved vaginal fødsel, har en lengre fødselsprosess blitt assosiert med tilstedeværelse av levedyktige mikrober i magen og munnen til barnet, og de samme E. coli-serotypene ble funnet i både munnen på babyer og i morens avføring umiddelbart etter fødselen. Dette innebærer at nærhet til fødselskanalen og anus spille en viktig rolle i overføring av mikrober fra moren til barnet. I tillegg ble bakterier som var tilstede i mors vagina umiddelbart før fødselen rapportert i nasopharynxes på over 50% av barn født vaginalt (4).

Barn født ved keisersnitt er også utsatt for morens bakterieflora, men den første eksponering har hovedvekt på ikke-maternelle miljøer som utstyr fra isolater, luft og andre spedbarn, med pleiepersonell som fungerer som vektorer for overføring. En rekke studier har beskrevet at endrede avførings eller tarmflora profiler i keisersnitt barn begynner på dag en etter fødselen og kan vedvare opptil seks uker, seks måneder, og til og med syv år(4).

Spedbarn levert med keisersnitt har lavere mikrobiell diversitet i løpet av de første to leveårene. Dette er i forbindelse med en mindre overflod og mangfold av phylum bacteroidetes. Barna er også sjeldnere kolonisert av Bifidobacteria, Bacteroides, og E. coli, men er oftere kolonisert av både Clostridium klynge I og Clostridium difficile. Det har også

vist seg at hudrelaterte mikrober inkludert *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, og *Propionibacterium* dominerer tarmbakteriefloraen til keisersnitt-leverte spedbarn, mens vaginalt levert spedbarn har en høyere prevalens av vaginal-relaterte mikrober som for eksempel *Lactobacillus*, *Prevotella*, og *Sneathia* (4),(27).

Vanligvis har barn født med keisersnitt en endret sammensetning og mikrobiell kolonisering. Studier har fremhevet at dette kan være forbundet med en påfølgende økt risiko for utvikling av forskjellige sykdommer som inkluderer astma og / eller type 1 diabetes. Dette kan være på grunn av dårlig utvikling av immunsystemet, siden barn født ved keisersnitt også har blitt rapportert å ha bemerkelsesverdig lavere nivåer av Th1-relaterte chemokiner CXL10 og CXL11 i blodet, som kan bety mindre beskyttelse.

I en Meta-analyse som viste sammenhengen mellom keisersnitt og astma ble det involvert studier med forskjellig design, utført i ulike land og det ble rapportert en økt risiko for astma etter keisersnitt. En 20 % økning i risikoen fra barndommen av T1D ble rapportert i en annen Meta-analyse gjort på barn levert med keisersnitt. Det ble også undersøkt forekomsten av antibiotika hos spedbarn og rapporterte at bruk av antibiotika i barndommen ble assosiert med astma og å være tungpustet (4).

Jakobsson et al, kom frem til i sine analyser at spedbarn født med keisersnitt hadde totalt lavere mangfold av microbiota i tarmen i de to første leveår. Det viste seg også at de hadde et lavere mangfold av Bacteroidetes Phylum. Spedbarn født med keisersnitt hadde også signifikant lavere nivåer av Th1 og tilhørende kjemokiner i blodet. Alt i alt hadde spedbarn født med keisersnitt lavere total mikrobielt mangfold. De hadde også en forsinkelse av Bacteroidetes Phylum og redusert Th 1 i løpet av de to første leveårene (25).

Koleva et al studie på Mekonium Microbiota gir en ny innsikt i hvordan den første koloniseringen av tarmen til den nyfødte foregår. Sammensetningen og ulike former for mikrober i mage-tarm kanalen har betydningen for fosterets fremtidige utvikling, helse og sykdom senere i livet. Det kom også frem i studien mikrober som kan samhandle med immunsystemet til fosteret. Det vises også en endring i Mekonium sammensetningen ut ifra mors immun og metabolske status under graviditeten. Mors helse har en stor innvirkning på fosterets mikrober. En av studiene tok også for seg hvor lett påvirkelige mikrobene er hvis mor får antibiotikabehandling (26).

Kapittel 4. Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?

4.1 Hvordan kan ulike tarmkoloniseringer hos nyfødte påvirke sykdomsutvikling?

Forårsaker mikrobiomer sykdom eller er det sykdom som påvirker mikrobiomene. For nyfødte er det mulig å hevde at de første kolonistene spiller en viktig rolle i utviklingen av sykdommer. Hvis dette ikke er tilfelle, hvorfor er noen plager/sykdomstilstander mer vanlig hos spedbarn født med keisersnitt sammenlignet med barn født vaginalt. Og hvorfor har spedbarn som får morsmelkerstatning oftere metabolske forstyrrelser i motsetning til barn som ammes(4).

Andre spørsmål er hvorfor flertallet av potensielt kjente patogene mikrober ble funnet hos barn utsatt for antibiotika, født ved keisersnitt, eller oppvokst under meget hygieniske forhold, mens de gunstige mikrobene ble funnet hos de født vaginalt (4).

Et eksempel kan være Bifidobacterium arten, Bifidobacterium er en gruppe bakterier som normalt lever i tarmen. De kan dyrkes utenfor kroppen og deretter tas gjennom munnen som medisin. Bifidobacterium hører til en gruppe av bakterier som kalles melkesyrebakterier. Melkesyrebakterier finnes i fermentert mat som yoghurt og ost. Bifidobacterium brukes også i behandling som såkalte "probiotika", det motsatte av antibiotika. De regnes som "vennlige" bakterier og vokser og formerer seg i områder av kroppen hvor de normalt ville oppstått(29).

Menneskekroppen har et system som regner med at de normale bakteriene som finnes der utfører flere jobber, inkludert det å bryte ned mat, hjelpe kroppen å absorbere næringsstoffer, og hindrer overtakelse av "slemme" bakterier. Probiotika som Bifidobacterium brukes vanligvis i tilfeller når en sykdom oppstår eller når den naturlige tarmfloraen er svekket. For eksempel, kan behandling med antibiotika ødelegge sykdomsfremkallende bakterier, men også normale bakterier som finnes i tarmen og urinveiene. Å ta Bifidobacterium probiotika under antibiotikabehandling kan forebygge og redusere død av de gode bakteriene som finnes i tarmen og hindre "slemme" bakterier i å ta over (9).

Bifidobacterium brukes til mange forhold som påvirker tarmen, inkludert i å hindre diaré hos spedbarn og barn; samt reisediaré hos voksne. Noen mennesker tar Bifidobacterium for å gjenopprette de "gode bakteriene" i tarmen som har blitt drept eller fjernet av diaré, stråling, kjemoterapi, antibiotika, eller andre årsaker. Bifidobacterium blir også brukt til å behandle en tarmsykdom kalt ulcerøs kolitt, så vel som en tilstand som kalles pouchitt, som oftest utvikler seg etter kirurgi for ulcerøs kolitt. Noen mennesker bruker Bifidobacterium for å hindre en tarminfeksjon kalt nekrotiserende enterokolitt som opptrer hos nyfødte(29).

Andre bruksområder for Bifidobacterium inkluderer behandling av en hudtilstand hos spedbarn som kalles atopisk eksem, soppinfeksjon (candida), forkjølelse, influensa, redusere influensalignende symptomer hos barn, brystmerter (mastitt), hepatitt, laktoseintoleranse, krusma, lymfesykdom og kreft. Disse bakteriene er også brukt til å styrke immunforsvaret og redusere kolesterolet(29).

Som analysene gjort av Biasucci et al, så konkluderer også Makino H et al med at blant barn født vaginalt, er det flere Bifidobacterium stammer som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Forfatterne konkluderer også med at antall Bifidobacterium arter var signifikant lavere hos keisersnitt babyer inntil den syvende dagen etter fødsel. Makino H et al data tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og dets tarmflora (27).

I spørsmålene som blir belyst er det forskjeller i sammensetningen av tarmfloraen mellom spedbarn som blir født i land med høye og lave forekomster av allergier og mellom friske og allergiske spedbarn. Dette er rapportert svært tidlig i livet før utviklingen av kliniske symptomer på sykdom, noe som tyder på at bakteriefloraen i tarmen har en stor innvirkning på utviklingen av sykdomstilstander. Artiklene studentene har analysert har undersøkt ulike sykdomstilstander, men de har alle konkludert med at barn født med keisersnitt har en endret sammensetning og mikrobiell kolonisering. Studier har fremhevet at dette kan være forbundet med en påfølgende økt risiko for utvikling av forskjellige sykdommer. Noen inkluderer forskning på astma og / eller type 1 diabetes. Dette kan være på grunn av dårlig utvikling av immunsystemet, siden barn født ved keisersnitt også har blitt rapportert å ha

bemerkelsesverdig lavere nivåer av Th1-relaterte chemokiner CXL10 og CXL11 i blodet, som kan bety mindre beskyttelse(4).

Det ble også undersøkt forekomsten av antibiotika hos spedbarn og rapporterte at bruk av antibiotika i barndommen ble assosiert med astma og å være tungpustet (4). Koleva et al studie på Mekonium Microbiota gir en ny innsikt i mikrober som kan samhandle med immunsystemet til fosteret. Det vises også en endring i Mekonium sammensetningen ut ifra mors immun og metabolske status under graviditeten. Mors helse har en stor innvirkning på fosterets mikrober. En av studiene tok for seg hvor lett påvirkelige mikrobenes er hvis mor får antibiotikabehandling (26). Studiet til Barros et al. 2012 tok for seg korttids og langtidseffekter av fedme av barn født med keisersnitt. Studiet konkluderte med at det ikke forekom økt utvikling av fedme(24). Det viste seg også at keisersnitt ikke bare hadde utfall på mangler av visse tarmbakterier, men også at spedbarn levert med keisersnitt har en økt risiko for å utvikle allergier senere i barndommen (6),(7).

Alle artiklene studentene har analysert har konkludert med at keisersnitt fødte barn har en endret tarmbakterieflora. De artiklene studentene har tatt for seg har ulike størrelser på materialet sitt og har undersøkt ulike sykdomstilstander, så studentene finner det vanskelig å kunne sammenligne de og diskutere de opp mot hverandre. Dette temaet er fremdeles åpent for diskusjon og svar på spørsmålene ovenfor vil kaste mer lys over denne debatten; fremtidig forskning bør inkludere utvidet microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsgående målinger av sykdomstilstander i hele barndommen.

4.2 Ulike årsaker til valg av keisersnitt fremfor vaginale fødsler blant fødende

Det viser seg å være en forekomst i økning av keisersnitt som knyttes til medisinske og ikke – medisinske faktorer. De faktorene som er knyttet til det medisinske, er en økt gjennomsnittsalder for å føde barn, høyere kroppsmasseindeks hos gravide og teknologisk fremgang. De ikke-medisinske faktorene er hva mor selv ønsker, helsepersonells frykt, rettsforfølgelse og dårlig organisering av helsevesenet (30), (31),(32). Studentene har også funnet forskning som tar for seg sosioøkonomiske forhold, kosmetiske årsaker, utdanning og geografiske forskjeller som har påvirkning på om mor ønsker keisersnitt. Det er de ikke-medisinske faktorene som studentene finner interessant, da resultater indikerer at feilvurderinger fra helsepersonell kan bli besluttet ut ifra dette. Studentene diskuterer også i

dette kapitlet betydningen av Osteopati på sykehus, hvor relevant osteopati er og hva en osteopat kan hjelpe til med både før og etter fødsel.

4.2.1 Helsepersonells frykt for rettsforfølgelse kontra mors ønske om keisersnitt

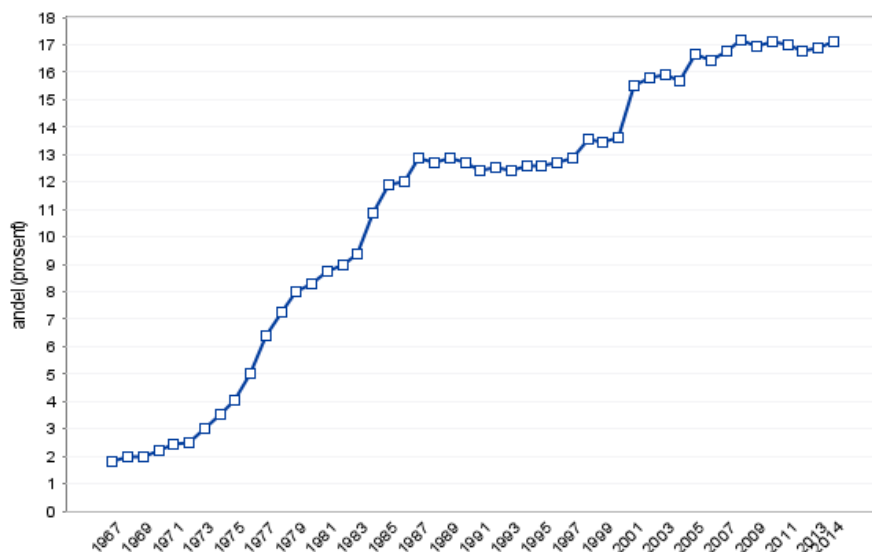
Dødsraten for kvinner som føder med keisersnitt er høyere enn de som føder vaginalt. Er det da riktig å utsette en mor for dette bare fordi helsepersonell er bekymret for å bli saksøk?(33).

Obstetrikere fra Norge og andre europeiske land oppgir i nyere forskning at deres avgjørelser om kvinner skal føde vaginalt eller med keisersnitt er påvirket av frykten for rettsforfølgelse. Dette er avgjørelser som blir tatt selv om kvinnen ikke har noen form for medisinske faktorer til stede. Helsevesenet i Norge er i dag delt inn i private og offentlige helsetjenester, det er fremdeles slik at mange privatklinikker får bedre økonomisk uttelling ved keisersnitt enn vaginalfødsler (31).

For samfunnet krever keisersnitt større ressurser enn vaginalfødsler. Dette grunnet lengre opphold på sykehus for mor og barn, noe som fører til okkupering av sengeplasser over flere døgn. Dette kan igjen forskyve andre operasjoner på grunn av mangel på sengeplasser for andre pasienter og eventuelle komplikasjoner som kan oppstå (34).

4.2.2 Medisinske eller ikke-medisinske grunner for valg av keisersnitt eller vaginal fødsel

Tabellen under viser utviklingen av antall keisersnitt i Norge fra 1967- 2014. 1967 fødte bare to prosent av norske kvinner med keisersnitt. I 2014 er tallet på keisersnittfødte barn hele 17 prosent. Dette er en økning på 15 prosent, og sier noe om i hvilken retning utviklingen går (35). Hva er egentlig grunnen til dette?



Tabell 7: Keisersnitt rate (35).

Fuglenes et al. 2009 som har avlagt doktorgrad om keisersnitt, mener det er flere faktorer som spiller inn. Den største faktoren er at kvinner føder i senere aldre nå en før, noe som fører til større sjanse for komplikasjoner ved svangerskapet og fødsel. Ved høyere alder øker også sykdommer, overvekt, tvillingfødsler og økt sjanse for at fosteret blir liggende i seteleie. Dette er medisinske forklaringer som øker keisersnitt raten i Norge. Fuglenes nevner også ikke-medisinske faktorer som blant annet har bidratt til økning av keisersnitt. Dette omhandler legene og helsepersonellens holdninger og kvinnenes ønsker (31).

Det er lite forskning som tilsier at mors ønske, altså ikke medisinske keisersnitt er grunnen til økningen. Når vet vi om det er mors ønske som blir påvirket av andre faktorer som fødselsangst, eller kosmetiske grunner. I Norge har vi retningslinjer for keisersnitt (36). Dette vil si at kvinner ikke kan kreve keisersnitt, men mors ønsker vil bli tatt med i betraktning.

Statistikk hentet fra Folkehelseinstituttet peker også på regionale forskjeller, der sør-øst Norge har høyest andel keisersnitt (35). En annen artikkel tar for seg *Oslofenomenet*, som illustrerer at jo nærmere Oslo sentrum du bor, jo større er sjansen for at du tar keisersnitt (37). Både Haager og Ellingsen sier at typisk for disse kvinnene er at de er høyt utdannet, har kunnskap om graviditet, de setter krav til lengene og ser på seg selv som eksperter på egen kropp (37).

Kvinner er også blitt opptatt av hvordan underlivet ser ut etter fødsel, og det skal helst se helt likt ut som før fødsel. Dette sier Ellingsen er en betydelig stor grunn til at kvinner vil kreve keisersnitt i dagens samfunn (37). Hun stiller seg kritisk til denne problemstillingen og konstaterer at dette ikke ville vært et tema for et par tiårsiden.

Denne holdningen kan vise til hvor egosentrisk samfunnet har blitt, slik vi ser det. Det er naturens gang å føde barn gjennom vagina, og underlivet kan selvsagt bli påvirket av dette. Når ble kvinnene som skal føde ekspertene og legene satt på sidelinjen? Og *”Er det en myte at Norske kvinner velger keisersnitt grunnet ikke medisinske årsaker?”* (32, s.1). Legenes eget synspunkt burde ikke komme i veien for deres kompetanse, og objektiviteten er noe som burde bli satt høyt når det kommer til mor og barnets beste.

4.2.3 Hvordan kan sosioøkonomiske forskjeller spille inn på valg av type fødsel?

Keisersnittstatistikken har i mange land utviklet seg drastisk, der det er store sosioøkonomiske forskjeller. For ti år siden var prosenten på offentlige sykehus i Colombia og Chile ca. 30% og på private sykehus 60%. Det tilsier dobbelt så mange keisersnitt i det private i forhold til det offentlige. I 2006 publiserte Roonsmans, Holtz & Stanton en omfattende analyse av keisersnitthypighet i 42 land der den økonomiske statusen var relativt lav. En representativ gruppe kvinner ble intervjuet om forløsningsform og familiens sosioøkonomiske forhold (39).

Resultatene viste at de med lavest sosioøkonomisk forhold sjeldent forløste med keisersnitt, hos de med høyere sosioøkonomiske forhold var dette vanligere. De med lavere sosioøkonomiske forhold har muligens ikke råd til å betale for å avløse med keisersnitt på private klinikker, men blir ”tvunget” til å føde offentlig på den naturlige måten. Altså den riktige måten etter studiet til Makino et al. 2013 (27). Familier med lavere økonomisk utgangspunkt og som har et medisinsk behov for å avløse med keisersnitt kan risikerer dårligere helsemessige oppvekstvilkår for barna sine. Dette kan føre til sykdom senere i livet. Når en økonomisk sterk familie får et barn med keisersnitt har de kapasitet til å betale for senkomplikasjoner som kan oppstå. Det kan derfor tenkes at familiene betaler seg til friskere barn gjennom andre helsetjenester. I studien gjennomført av Roonsmans, Holtz & Stanton, kan det tenkes at det har oppstått feilkilder i forhold til langtidseffekten av tarmbakteriene som igjen kan kobles til de sosioøkonomiske forholdene (35).

Sør-øst Norge har det største gjennomsnittet av keisersnitt i Norge. Det viser seg også at sannsynligheten for at et keisersnitt blir utført er større nærmere Oslo sentrum (37). Hvis det ikke er de sosioøkonomiske grunnene til at ressurssterke mennesker i Norge betaler seg til keisersnitt, hva er da grunnen. Studentene stiller seg spørsmålet om status i forhold til utdanning kan være svaret.

Sjur Lehmann et al, har sammenlignet mødre som har utdannet seg som leger eller jordmødre, med andre kvinner med høy utdanning. Lehmann har ved hjelp av data fra 1969 til 1998 fra Medisinsk fødselsregister kommet frem til at kvinner som er leger og jordmødre oftere blir forløst med keisersnitt enn andre kvinner. Justert for alder og tidligere fødsler var det 22 prosent høyere forekomst av keisersnitt blant leger og for jordmødre var det 14 prosent høyere forekomst. Dette studiet kan tyde på at utdanning har en betydning for valg av type fødsel (40).

I Norge benyttes et DRG- system, dette systemet setter pasientene i system. Ved fødeavdelingen blir ukompliserte vaginal fødsler og ukompliserte keisersnitt satt i ulike båser. Dette grunnet at fødeavdelingene tjener mer penger på ukompliserte keisersnitt enn ukompliserte vaginalfødsler. Standard DRG-takst for ukomplisert keisersnitt er i 2007 kr. 17934 og for ukomplisert vaginalfødsler kr. 6498 (20).

Om et barn skal bli født med keisersnitt eller ikke kan skape utfordringer for barnet senere i livet, i forhold til sykdom i mage/tarm. I noen land kan man bestille keisersnitt på privatklinikker. Der man unnviker vaginalfødsel kun for eget behov og ikke tar barnet i betraktning. Spørsmålet er da om kvinnene som velger keisersnitt er informert om konsekvensene dette eventuelt kan medføre i forhold til barnets helse.

4.3 Mulig betydning for Osteopati.

Selv om osteopati er ett relativt nytt helsetilbud i Norge, har det vært praktisert i andre deler av verden siden slutten av det nittende århundret. I USA, hvor osteopater har full praksisrett som medisinere i alle 50 stater, har det vært praktisert på sykehus i mer en hundre år (Gevitz, 2004). Her blir osteopati som et supplement til den standard medisinske behandlingen brukt på pasienter med tilstander som respiratoriske problemer (astma, kronisk obstruktive lungesykdommer, lungebetennelse), ileus, irritabelt tarm syndrom, postoperativt, fødsel (før og etter) og ryggsmarter (Johnson og Kurz, 2002). Den nåværende osteopatiske litteraturen

gjenspeiler slike kliniske betraktninger og perspektiver (Kuchera og Kuchera, 1994, Graham, 2003, Chila, 2010), og det har i Europa i de siste tjue årene langsomt funnet veien til sykehus gjennom legespesialister som interesserer seg for faget og det som det kan tilføre visse sykehuspopulasjoner (41),(42),(43),(44),(45).

Keisersnitt og vaginalfødsel spiller en viktig rolle for utviklingen av tarmbakteriene. Kunne Osteopaten med sin kompetanse undersøkt, behandlet og veiledet gravide og barn til best mulig resultat. Dette forutsetter at Osteopati blir autorisert og får jobbe på offentlige sykehus med nyfødte og mødre i Norge. Studentene har en positiv innstilling til ansettelse av Osteopater på sykehus. Osteopater behandler ikke sykdom, men symptomene til sykdommer. Med vår kunnskap om gravide, ser studentene at osteopater kan bli en naturlig del av helsepersonellet på sykehus som bistår før og etter fødsel.

Før fødsel, i tredje trimester (uke 28 til 40) kan mor oppleve symptomer som halsbrann, hypertensjon, kortpustethet, hevelse i ankler, fingre og ansikt, hemoroider og søvnvansker. Osteopater kan behandle disse symptomene for å gjøre graviditeten bedre for mor. Ved ødemer kan vi bruke en respiratorisk/sirkulatorisk modell for å bedre venolymfatisk tilbakestrømning å redusere symptomene. Osteopatisk behandling av pasienter under svangerskap kan potensielt også bedre pasientens respirasjon, og derigjennom redusere kortpustethet. Videre kan slik behandling ha som følge en fysiologisk avspenningsrespons og stressreducerende effekt via direkte og indirekte fysiologiske og psykofysiologiske mekanismer (Nathan, 1999, Lederman, 2005). Problemer i bekkenringen og bekkengulvet, samt nedsatt respirasjon og venøse staseringer, kan muligens også resultere i smerter knyttet til bekkengulvet og andre symptomer som hemoroider. Osteopatene behandler for å øke sirkulasjon, lymfedrenasje, mekaniske og nevrologiske faktorer. Det autonome nervesystemet er også en del av behandlingen, der stress reduksjon er målet (46),(47).

Osteopaten kan også veilede mor til hjemmeøvelser som kan redusere symptomer i svangerskapet og optimalisere restitusjon etter fødsel. Disse innebærer generell aktivitet, hvile 2X20 min om dagen, svømming/ tur, leggpumpe, støttestrømper og pølsedyne. Trening kan redusere fødsels tiden med 30 minutter (48).

Osteopater kan informere kvinner som velger keisersnitt på grunnlag av ikke- medisinske faktorer, om hvor viktig tarmbakterier er for barnets helse videre i oppveksten. Det kan henne at denne informasjonen vil være med på at noen kvinner ombestemmer seg og heller velger å

føde vaginalt. På denne måten kan osteopatene forhåpentligvis hjelpe mange pasienter tidligere ut av sykesengen og spare helsevesenet for store utgifter. Det å få pasienter ut av sykehuset vil frigjøre sengeplasser, arbeidskraft og forhåpentligvis vil pasientene være tidligere tilbake i jobb. I forhold til de samfunnsøkonomiske faktorene kan det muligens også påvirke sykefraværet, og penger kan bli spart.

Rett før fødsel er det viktig at bekkenet er fritt i alle retninger, ligger fosteret i seteleie er dette medisinske indikasjoner for keisersnitt(37). Med hjelp fra osteopater kan dette endres, fosteret vil ikke bli snudd mekanisk, men gjennom behandling av dysfunksjoner som hindrer barnet i å bli født i den riktige posisjonen. Ved fjerning av disse restriksjonen er det ikke noen biomekaniske årsaker til at fosteret ikke skal snu seg (49),(50).

Under fødsel skal bekkenet gjennom en anstrengelse som krever maksimalt utbytte av all bevegelse i hele bekkenet. Osteopaten kan tilrettelegge for å optimalisere funksjonen til bekkenet før fødsel. Fødselen utsetter mor og kroppen til mor for store påkjenninger, og dette kan ha konsekvenser for både mor og barnets helse. Oppfølging av både mor og barn med osteopatisk behandling og veiledning kan positivt påvirke dette (49),(50).

Ved keisersnitt, er det viktig at mor får råd om amming, dette er grunnet tarmbakteriene fosteret gikk glipp av ved fødsel som finnes i morsmelken. Antibiotika bruk hos barnet kan også skade de gode tarmbakteriene og kan føre til sykdom(4). Osteopater tar seg i gjennomsnittet god tid til sine konsultasjoner med pasienter, hvor kommunikasjon og veiledning er en vesentlig del av oppfølgingen.

Kapittel 5. Refleksjoner på bacheloroppgaven, i et helhetsperspektiv

5.1 Svakheter ved oppgaven

Svakheter ved oppgaven kan være at mange av artiklene studentene har brukt ikke har hatt gode nok inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dette kan ha hatt betydning for resultatene. Biblioteket på Høyskolen Kristiania har retningslinjer studentene måtte forholde seg til, når det gjaldt bestilling av artikler. Biblioteket kan ha hatt begrenset med litteratur noe som kan ha påvirket litteratursøket og resultatene i oppgaven. Artiklene som studentene brukte hadde ingen kvalitetssikringssjekk av forskningen sin, - noe som er en svakhet ved studiene. Studentene ser at valg av metode og tema har begrenset denne muligheten.

Forskningsfeltet på temaet er under stor vekst, det er et relativt nytt felt og tematikken er det mye usikkerhet rundt. Her kan studentene legge til at resultatene på forskningen tar ulike retninger og det er fortsatt mye som har blitt gjort på dyr, som ikke kan videreføres til mennesker enda. Studentene mener selv det kun er snakk om tid før det er overførbart til mennesker. Hvis resultatene gjort på dyr kan overføres til mennesker, vil det ha en stor betydning for problemstilling og andre sykdommer som diabetes type 1, astma og innenfor mage/tarmproblematikk(51).

Dette er en bacheloroppgave, og her må studentene holde seg innenfor retningslinjer for oppgaveskriving til Høyskolen Kristiania, dette kan ha ført til begrensninger(23). Studentene ser at om problemstillingen skulle bli representert på et master- eller doktorgradsnivå, ville naturlig nok kunnskapen vært større innen statistikk og metode, annet forskningsutstyr ville også vært tilgjengelig. Dette er noe studentene tar i betraktningen og ser på som en spennende utfordring for å utvikle problemstillingen til en fremtidig oppgave på master- eller doktorgradsnivå.

5.2 Videre arbeid som bør gjøres

Studentene mener et longitudinelt studie på utviklingen av sykdomstilstander på keisersnitt fødte barn, med veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier ville vært et godt neste skritt i et slikt arbeid. De fleste artikkelen argumenterer for at det burde gjøres mer fremtidig forskning som bør inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen.

Det kan tenkes at resultatene av denne bacheloroppgaven ville sett annerledes ut hvis forfatteren hadde hatt tydeligere inklusjonskriterier. Studentenes konklusjon sier at det knapt nok finnes noen forskjeller i bakteriefloraen til keisersnittbarn kontra vaginalt fødte etter det syvende leveåret. Med utvidet microbiota analyser, videre oppfølging av barnet etter det er født, oppfølging av ernæring og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen kan det tenkes at forskningen kunne gitt flere entydige svar. Hvis forskeren hadde hatt større kunnskap om hva konsekvensene kan være ved en ugunstig bakterieflorasammensetning allerede ved fødselen, kan det tenkes at mye bra forbyggende arbeid kunne vært gjort for å unngå plager og sykdom senere i livet hos barnet.

Man ser allerede at det har blitt et større fokus på tarmbakterier, i Puerto Rico gjennomføres det nå en eksperimentell studie. I eksperimentet undersøker forskere kommende mødres bakterieflora før keisersnittet utføres, etter forløsning tar legene et kompress med sekret fra morens vagina og smører det i ansiktet på den nyfødte. Forskerne tror at dette kan overføre viktige bakterier til barnet. En lignende studie planlegges også i Sverige. Hvis denne eksponeringen forbygger sykdomstilstander for barnet senere i livet kan det ha en stor betydning for barnet og utgangspunktet det får i begynnelsen av livet(25).

Kapittel 6. Oppsummering og konklusjon

6.1 Oppsummering

Biasucci et al. 2008 hadde 46 barn med i studiet, 23 født med keisersnitt og 23 født vaginalt. Studie undersøkte tilstedeværelse av Bifidobacterium-spesifikke primere. En DGGE-analyse avslørte tilstedeværelsen av denne slekten i 13 av 23 (56,5%) prøver avledet fra vaginalt levert nyfødte, men ikke i noen av prøvene oppnådd fra nyfødte levert med keisersnitt. En PCR-analyse med Bifidobacterium artsspesifikke primere viste at vaginalt fødte spedbarn hadde et stort antall av Bifidobacterium arter, mens i keisersnitt levert babyer, ga bare to prøver (8,7%) positive resultater, 1 for B. Longum og den andre for B. Gallicum. Det kom også frem at keisersnitt ikke bare hadde utfall på tarmbakteriene med også på hvordan barn som blir født med keisersnitt har en økt risiko for allergier senere i barndommen. Studiet konkluderer med at mer forskning må til, på hvordan sammensetningen av tarmbakteriene påvirker barnet ved ulike fødsler (6).

Barros et al. 2012 tar for seg korttids og langtids effekter for barn født med keisersnitt. Data ble brukt fra 3 fødsels- kohortstudier startet i 1982, 1993 og 2004 i det sørlige Brasil. Det ser ikke ut som barn født med keisersnitt har noe økt utvikling for fedme i de tre fødselskohortene; barndommen, ungdomsårene eller tidlig voksen alder. Langtidseffektene som kan forekomme utenfor de tre fødselskohortene må forskes videre på (24).

Jakobsson et al. 2013, ser på hvordan fødselsmåten påvirker sammensetningen av tarmbakteriene til barnet. Studiet brukte 24 spedbarn, 15 født vaginalt og 9 med keisersnitt. Spedbarn født med keisersnitt hadde totalt lavere mangfold av microbiota de to første leveårene. De hadde også et lavere mangfold av bacteroidetes phylum. Spedbarn født med keisersnitt hadde signifikant lavere nivåer av Th1 og tilhørende kjemokiner CXCL 10 og CXCL 11 i blodet. Denne artikkelen argumenterer for at det burde gjøres mer fremtidig forskning. Denne bør inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen (25).

Koleva et al. 2015, evaluerte funn fra opprinnelsen til Mekonium Mikrobiomer. Forfatteren så på sammensetningen og påvirkningen på spedbarnets helse. Det ble brukt resultater fra andre

artikler om Mekonium Mikrobiomer for å finne resultater og betydning i utvikling av mage og tarmfunksjon til fosteret. Spedbarn født med keisersnitt hadde totalt lavere mikrobielt mangfold. De hadde også en forsinkelse av Bacteroidetes Phylum og redusert Th1 i løpet av de to første leveårene (26).

Munyaka et al. 2014, tar for seg forskjellige forskningsartikler som de viktigste faktorene som ligger til grunn for etableringen av neonatale tarmbakterier og å identifisere mulige innvirkning på noen av de immune, intestinale, og metabolske relaterte sykdommer i barndommen eller i voksen alder. Denne artikkelen argumenterer for at det burde gjøres mer fremtidig forskning som bør inkludere utvidede microbiota analyser, detaljerte ernærings vurderinger, og langsiktige målinger av sykdomstilstander i hele barndommen (4).

Makino et al. 2013, omhandler forskning på hvilke Bifidobacterium arter som overføres fra mor sin tarmflora til spedbarnet. Studiet brukte 17 mødre fra et tidligere studie. 11 av 12 vaginal leverte spedbarn fikk tatt en lik bakterieprøve. Bifidobacterium funn av de artene som tilhørte like stammer, økte hovedsakelig i barnets tarm innen tre dager etter fødselen. Blant spedbarn levert med keisersnitt, ble like stammer ikke observert. Videre var Bifidobacterium stammer signifikant lavere hos keisersnitt barna, enn de vaginalt leverte spedbarna inntil syv dagers alder. Artikkelen konkluderer med at barn født vaginalt har flere Bifidobacterium stammer som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Data tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og barnets tarmflora (27).

Biasucci et al. 2010, tarmbakteriesammensetningen på dag tre etter fødsel ble undersøkt hos 23 barn født vaginalt og på 23 barn født med keisersnitt. Tarmfloraen til barn født med keisersnitt synes å være mindre mangfoldig i form av bakteriearter, enn tarmfloraen til vaginalt fødte barn. Det kom frem i studien at tarmfloraen til keisersnitt barn har et mindre antall Bifidobacterium arter. Vaginalt levert nyfødte, selv om de viste individuelle mikrobielle profiler, ble karakterisert med overveiende grupper av Bifidobacterium slik som B. Longum og B. Catenulatum. Denne studien åpner veien til videre undersøkelser for å bekrefte sammenhengen mellom bakterieflora sammensetning og immunsystemets utvikling. Dette for å identifisere verktøy for modulering av tarmfloraen av keisersnitt levert nyfødte. I tillegg understreker de viktigheten av tilstrekkelig mikrobiologiske verktøy som kan brukes til å støtte klinisk relevante studier om tarmfloraen, hvis dette temaet er ansett som et studie utfall (7).

6.2 Konklusjon

Ved å sammenfatte resultatene av de ulike forskningsartiklene har studentene vist hvilke betydning vaginalfødsel kontra keisersnitt kan ha for barnets tarmflora. Studentene har dermed svart på problemstillingen; ***Hvilken betydning har vaginalfødsel kontra keisersnitt for barnets tarmflora?***

En gjennomgang av de syv artiklene viser at barnets tarmflora er ulik hos vaginalfødte barn kontra barn født med keisersnitt. Blant barn født vaginalt, er det for eksempel flere Bifidobacterium arter som overføres fra mor og koloniserer barnets tarm kort tid etter fødselen. Ulikhetene i tarmfloraen kan vare fra seks uker, seks måneder, og til og med syv år før den jevner seg ut. Forskningen studentene har sammenfattet i oppgaven tyder på at mors tarm spiller en viktig rolle for barn født vaginalt og barnets tarmflora.

Det er i artiklene undersøkt om det er en sammenheng mellom utvikling av ulike sykdommer som astma, type 1 diabetes og forskjellige typer allergier i forhold til hvordan barnet blir født. Andre faktorer som dårlig ernæring, unødvendig bruk av antibiotika, overdreven renslighet eller for mange møter med uheldige bakterier kan også ha en innvirkning. På bakgrunn av disse resultatene så fremkommer det ikke entydige svar, til det er design og forskningsspørsmål i artiklene for ulike.

Referanseliste

1. Forgiftet innenfra [Internet]. forskning.no. [cited 2016 Apr 5]. Available from: <http://forskning.no/bakterier-immunforsvaret-sykdommer/2011/11/forgiftet-innenfra>
2. Valeur J, Berstad A, Midtvedt T. Intestinal autointoksikasjon - fortsatt aktuell sykdomsmekanisme? Tidsskr Den Nor Legeforening. 2011;131(19):1875–6.
3. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:104.
4. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia J-E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. Front Pediatr. 2014;2:109.
5. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health [Internet]. [cited 2016 Mar 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X12002132>
6. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J Nutr. 2008 Sep;138(9):1796S – 1800S.
7. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. Early Hum Dev. 2010 Jul;86(1, Supplement):13–5.
8. OST600-Klinisk-Osteopati-i-Praksis-II_V16.pdf [Internet]. [cited 2016 Apr 28]. Available from: http://kristiania.no/content/2015/12/OST600-Klinisk-Osteopati-i-Praksis-II_V16.pdf
9. Bifidobacterium - MicrobeWiki [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Bifidobacterium>
10. Dogra S, Sakwinska O, Soh S-E, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. Gut Microbes. 2015 Sep 3;6(5):321–5.
11. Heiberg A. genotype. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://sml.snl.no/genotype>
12. Lie SO. mekonium. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://sml.snl.no/mekonium>
13. Gjerstad L. cerebral parese. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 29]. Available from: http://sml.snl.no/cerebral_parese
14. Nesheim B-I. fosterdiagnostikk. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://sml.snl.no/fosterdiagnostikk>

15. Holck P. svelg. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://sml.snl.no/svelg>
16. Thomas F, Hehemann J-H, Rebuffet E, Czjzek M, Michel G. Environmental and Gut Bacteroidetes: The Food Connection. *Front Microbiol* [Internet]. 2011 May 30 [cited 2016 Feb 29];2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129010/>
17. Fossum S, Dissen E. polymerasekjedereaksjon. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 30]. Available from: <http://sml.snl.no/polymerasekjedereaksjon>
18. Temperature Gradient Gel Electrophoresis | Viticulture & Enology [Internet]. [cited 2016 Mar 30]. Available from: http://wineserver.ucdavis.edu/industry/enology/methods_and_techniques/techniques/temperature_gradient_gel_electrophoresis.html
19. denaturering gradient gelelektroforese (DGGE) – Termwiki, millions of terms defined by people like you [Internet]. [cited 2016 Mar 30]. Available from: [http://da.termwiki.com/DA/denaturing_gradient_gel_electrophoresis_\(DGGE\)_%E2%82%81](http://da.termwiki.com/DA/denaturing_gradient_gel_electrophoresis_(DGGE)_%E2%82%81)
20. DRG-systemet [Internet]. Helsedirektoratet.no. [cited 2016 Mar 30]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet/drg-systemet>
21. Levy F. autointoksikasjon. In: Store medisinske leksikon [Internet]. 2014 [cited 2016 Apr 5]. Available from: <http://sml.snl.no/autointoksikasjon>
22. Henny Olsson, Stefan Sörensen. *Forskningsprosessen*. 1.utgave, 4 opplag 2009. Gyldendal Norske Forlag AS 2003;
23. NY Bachelorhåndbok 2015 2016 sist oppdatert 17_11_15-2.pdf.
24. Barros FC, Matijasevich A, Hallal PC, Horta BL, Barros AJ, Menezes AB, et al. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):465–70.
25. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2013 Aug 7;gutjnl – 2012–303249.
26. Koleva PT, Kim J-S, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2015 Desember;105(4):265–77.
27. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant’s microbiota. *PloS One*. 2013;8(11):e78331.

28. Microsoft Word - 6_Critically evaluate research literature 2009.doc - 6_Critically_evaluate_research_literature_2009v2.pdf [Internet]. [cited 2016 Apr 7]. Available from: http://www.worcester.ac.uk/documents/6_Critically_evaluate_research_literature_2009v2.pdf
29. Avershina E, Storrø O, Øien T, Johnsen R, Wilson R, Egeland T, et al. Bifidobacterial Succession and Correlation Networks in a Large Unselected Cohort of Mothers and Their Children. *Appl Environ Microbiol*. 2013 Jan;79(2):497–507.
30. Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Colle M-H, Bréart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):541–8.
31. Fuglenes D, Oian P, Kristiansen IS. Obstetricians' choice of cesarean delivery in ambiguous cases: is it influenced by risk attitude or fear of complaints and litigation? *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jan;200(1):48.e1–8.
32. Habiba M, Kaminski M, Da Frè M, Marsal K, Bleker O, Librero J, et al. Caesarean section on request: a comparison of obstetricians' attitudes in eight European countries. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 Jun;113(6):647–56.
33. Hvor mange kvinner dør i svangerskap? [Internet]. ssb.no. [cited 2016 Apr 28]. Available from: <http://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/hvor-mange-kvinner-dor-i-svangerskap>
34. Allen VM, O'Connell CM, Farrell SA, Baskett TF. Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):192–7.
35. Keisersnitt - faktaark med statistikk - FHI [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.fhi.no/tema/svangerskap-fodsels-og-spedbarns-helse/keisersnitt>
36. Tidsskrift for Den norske legeforening - 1552-5.pdf [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://tidsskriftet.no/pdf/pdf2003/1552-5.pdf>
37. Selvbestemt keisersnitt – valg og viten i konflikt [Internet]. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening. [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/824249>
38. Why do some pregnant women prefer cesarean? The influence of parity, delivery experiences, and fear [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937811003814>
39. Ronsmans C, Holtz S, Stanton C. Socioeconomic differentials in caesarean rates in developing countries: a retrospective analysis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Oct 28;368(9546):1516–23.
40. Lehmann S, Børdahl PE, Rasmussen SA, Irgens LM. Norwegian midwives and doctors have increased cesarean section rates. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1087–9.

41. Chila. Foundations of osteopathic medicine. 3. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
42. Johnson SM, Kurtz ME. Conditions and diagnoses for which osteopathic primary care physicians and specialists use osteopathic manipulative treatment. J Am Osteopath Assoc.; 2002.
43. Kuchera ML, Kuchera WA. Osteopathic considerations in systemic dysfunction. Columbus, OH: Greyden Press; 1994.
44. Gevitz N. The DO's. Osteopathic medicine in America. 2. Utgave. Baltimore: The John Hopkins University Press.; 2004.
45. Graham K. Osteopathic manipulative medicine guidelines for the hospitalized patient. 2nd edition. Oklahoma: OSUCOM Graham; 2003.
46. Lederman E. The science and practice of manual therapy. 2 utgave. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.; 2005.
47. Nathan B. Touch and emotions in manual therapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
48. Gravid [Internet]. Helsedirektoratet.no. [cited 2016 Apr 26]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/gravid>
49. Stone C. Visceral and obstetric osteopathy. Edinburg: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
50. Hegben Eric. Visceral manipulation in osteopathy. [Internet]. 2010. Available from: Thieme publishing group.
51. Forskere har funnet 500 nye tarmbakterier [Internet]. forskning.no. [cited 2016 Apr 28]. Available from: <http://forskning.no/bakterier-menneskekroppen/2014/07/forskere-har-funnet-500-nye-tarmbakterier>