

# Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri

Nilgün Köksal\*, Handan Aydoğdu\*\*, Ebru Şentürk\*\*\*, Kadriye Perçin\*\*\*, Hilal Özkan\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, Dr.

Anne sütü tüm bebekler için özellikle prematürel ve hasta yenidoğanlar için ideal bir besindir. Anne sütü içeriği bebeğin yaşına ve fizyolojik özelliklerine göre değişen en uygun besleyicidir. Anneler emzirme konusunda desteklenmelidir (1). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) term ve prematüre bebeklerin emzirilmesini teşvik eden bir politika izlemektedir (2).

Bebeğe ilk besin olarak kolostrum verilmesi çok önemlidir. Bebeklere ilk 6 ay sadece anne sütü verilmeli, altıncı ayda ek gıdalara geçilmelidir. Anne sütü verilmesine yaşamın ilk bir yılı boyunca devam edilmelidir. Anne sütünün temiz bir besin olması ve verilirken biberon gibi bir araç gerektirmemesi nedeniyle de kontaminasyon riski yoktur, yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerde enfeksiyon görülme riski azdır. Term bebekler ve bazı preterm bebekler de doğumdan sonra emebilecek düzeydedir. Çoğu yüksek riskli, çok düşük doğum ağırlıklı bebek anne sütü alamaz. Bebek oral alabilecek düzeye gelene kadar anne sütü sağılarak verilmelidir. Bazı merkezlerde donör anne sütü bankaları, eğer anne sütü verilemeyecekse kullanılmaktadır (1).

Anne sütünün içeriği; gestasyon yaşına, laktasyon sırasında ve annenin diyetine bağlı olarak değişir. Anne sütü, interlökin, laktoferrin, lizozim ve yüksek IgA içeriğine bağlı antienfektif özelliklere sahiptir. Anne sütü diarenin insidansını ve ağırlığını azaltır. Ayrıca antiinflamatuvar ajanlar içerir (3).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü almayanlara göre solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak iltihabı, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit gibi enfeksiyon hastalıkları daha az görülmektedir.

Bir yenidoğanın matür bir immün sistemi yoktur ve efektif bir immün cevap oluşturamaz. Yenidoğanlar doğumdan önce plasenta yoluyla ve doğumdan sonra anne sütüyle aldıkları antikolar vasıtasıyla kendi immün sistemleri gelişene kadar enfeksiyonlardan korunurlar. Bu antikolar annenin dolaşımındaki antikolar ile benzerdir ve annenin maruz kaldığı çevresel antijenlere karşı gelişmiştir. Bu nedenle anne dışındaki kişiler bebeğe mümkün olduğunca az dokunmalıdır. Yenidoğanlar özellikle solunum ve GIS mukozası yoluyla elde edilen enfeksiyonlara karşı hassastır, enfeksiyonların lokalizasyonu zayıftır ve basit enfeksiyonlar kolaylıkla yayılabilir (1).

## Anne Sütünde Bulunan Antimikrobiyal Faktörler

Anne sütünün içerdiği proteinler antimikrobiyal aktivite göstermektedir. İmmunoglobulinler anneden yenidoğana pasif im-

münitenin transferini sağlayan önemli koruyucu proteinlerdir. Kolostrumda immunoglobulinler yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Anne sütünde immunoglobulinlere ek olarak başka proteinlerin de antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim ve N-asetil-β-D-glukozaminidazdır (4).

### İmmunoglobulinler

Bebekler doğumda bazı immunoglobulinlere sahiptir, ancak spesifik antijenlere karşı kazanılmış yanıt yetersizdir. Üç ana immunoglobülin (IgG, IgA, IgM) sadece IgG plasental bariyeri geçebilir. Buda spesifik viral enfeksiyonlara karşı immüniteyi sağlar. Doğumda bebeğin IgG düzeyi anneninkine eşittir veya hafif yüksektir. Bu hayatın ilk birkaç ayında pasif immüniteyi sağlar. IgA ve IgM plasental bariyeri geçemez ancak fetus tarafından yapılabilir. IgM'in erişkin düzeylere ulaşması 2 yaş civarındadır. IgM'in rölatif olarak düşük düzeyleri bebeği enterik enfeksiyonlara daha hassas kılar. Anne sütünde en fazla bulunan immunoglobulin IgA'dır. Bu antikor iki bileşenden oluşmaktadır ve salgısal bileşeni bu antikorun gastrik asit ve sindirim enzimleri tarafından yıkılmasını önlemektedir. Doğumda IgA düzeyleri çok düşüktür ve salgısal IgA tükrük düzeyleri erişkin düzeyine 2 ay civarında ulaşır. Salgısal IgA barsak ve solunum sisteminde büyük oranlarda bulunmaktadır; solunum yolu, GIS ve göz enfeksiyonlarına karşı korur (4).

### Laktoferrin

Demir bağlayan bir glikoproteindir, ilk olarak inek sütünde daha sonra da anne sütünde izole edilmiştir. Sekresyonlarda (anne sütü, gözyaşı, tükrük, semen) ve lökositlerde yüksek oranlarda saptanmıştır. İnek sütünde ki konsantrasyonu yaklaşık 0.2 gr/lit iken kolostrumda 0,5-1 gr/lit. kadar yüksek oranda saptanmıştır. Bir çok biyolojik olayda rol oynamaktadır, antibakteriyel ve antiinflamatuvar aktivite gösterir.

GIS enfeksiyonları üzerine koruyucudur. İmmunoglobulin ve diğer koruyucu proteinlerle sinerjik olarak lokal, salgısal immün sistem içerisinde rol almaktadır. Dokularda demir bağlayarak antioksidan etkisi gösterir. Bir çok mikroorganizma büyüme ve gelişmeleri için demire ihtiyaç gösterir ve laktoferrin demir kullanımını engelleyerek bakterilerin büyümesini baskılar. Laktoferrin bakteriyostatik aktivite gösterir. Özellikle Gram negatif bakterilerden yüksek oranda demire ihtiyacı olanlara (örneğin koliform bakteriler); mastitin major patojeni ve bazı Gram pozitif mik-

roorganizmalara antimikrobiyal etki gösterir. Streptokok ve Vibrio cholerae'ya karşı demir kullanımını engellemeden bağımsız etkili bakterisidal etkinliği vardır. Enterik demirin emilimini sağlar, bu nedenle yaşamları için demire ihtiyaç gösteren enteropatojenik E.coli'nin oluşturduğu enfeksiyonları önler (5).

### Laktoperoksidaz

Peroksidaz enzimleri oksidatif mekanizmalara bağlı olarak bakterileri öldürür. Peroksidaz aktivitesi bir çok ekzokrin bez salgılarında (tükürük, göz yaşı, bronşiyal sekresyonlar, intestinal sekresyonlar ve süt) mevcuttur. Süt peroksidazı laktoperoksidaz olarak adlandırılmaktadır ve anne sütünde bulunan immunoglobulin dışı koruyucu proteinlerden birisidir, meme bezinde mikrobiyal invazyon üzerine de koruyucu rolü olan bir enzimdir. İnek sütüyle karşılaştırıldığında anne sütü daha yüksek laktoferrin ve lizozim içerirken, laktoperoksidaz aktivitesi 20 kat daha düşüktür (4).

### Lizozim

Özellikle anne sütü olmak üzere bir çok türün sütünde bulunmaktadır. C-lizozim ve g-lizozim olmak üzere iki tipi vardır. Anne sütünde c tipi bulunmaktadır. İnek sütü her iki tipi de içermektedir, bu iki tip bir çok vücut sıvısında ve midesinde bulunmaktadır. Lizozim bakteri hücre duvarının bir parçası olan peptidoglikanın iki bileşeni arasındaki glikosidik bağın oluşumunu önleyerek bakterileri öldürür. İnek sütünde lizozim aktivitesi belirlenmemektedir ve ısıya dayanıksızdır, anne sütünde ise bu aktivite yüksektir. Kolostrumda ise lizozim konsantrasyonu çok yüksektir. Bu enzimin fonksiyonları laktoferrin ve IgA ile ilişkilidir. Özellikle lizozimin E. coli üzerindeki etkisi IgA ile birlikte olmaktadır. Sütte düşük oranda bulunan askorbat ve peroksit ile birlikte bazı salmonella türlerine lizis etkisi gösterir. Sütün ısıtılması E. coli üzerine lizozimin aktivitesini azaltmaktadır. Lizozim aynı zamanda hasar gören dokuya nötrofillerin göçünü sınırlandırarak anti-inflamatuar bir ajan gibi fonksiyon göstermektedir (5).

### İmmün hücreler

Anne sütünde immün hücreler de bol miktarda bulunmaktadır, bunlar lökositlerdir.

En fazla kolostrumda bulunmaktadır, bunların çoğu nötrofildir. Bebeklerin barsaklarında bu nötrofiller fagosit gibi davranmaya devam etmektedir. Doğumdan 6 hafta sonra kaybolurlar. Bunların aynı zamanda memeyi enfeksiyondan korumak gibi fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. İkinci sıklıkta makrofajlar bulunmaktadır, kolostrumdaki lökositlerin %40'ını oluşturmaktadır. Anne sütünde bulunan nötrofillerden daha aktiftir. Aynı zamanda lizozim üretir ve bu şekilde GIS'deki miktarını artırır. Lenfositler anne sütündeki lökositlerin %10'unu oluşturur, bunlarında %20'si antikör üreten B lenfositlerdir. Geri kalanı ise enfekte hücreleri direkt öldüren ya da immün sistemin diğer komponentlerinin göçünü sağlayan kimyasal uyarıları gönderen T lenfositlerdir. Anne sütündeki lenfositler E. coli enfeksiyonu varlığında çoğalır (6).

### Diğer Anti-Enfektif Faktörler

Anne sütündeki bazı hormonlar (örneğin kortizol ve bazı proteinler örneğin epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, insülin-benzeri büyüme faktörü ve somatomedin C) mukozal bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların invazyonunu engeller (3).

İnterferon anne sütünde bulunan ve lökositler tarafından üretilen en önemli antiinfektif ajandır, güçlü bir antiviral etkinliği vardır (4).

Bifidus faktör anne sütünde bulunur ve barsak florasında bulunan Gr(+) basillerin özellikle Lactobacillus bifidus'un büyümesini tetikleyerek patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller (5).

Anne sütünde bulunan ve musin olarak adlandırılan, protein ve karbonhidratlardan oluşan büyük bir molekül bulunmaktadır. Bunlar bakteri ve virüsleri bağlama kapasitesine sahiptir (3).

B12 bağlayıcı protein mikroorganizmaları B12 vitamininden yoksun bırakarak, büyümelerini engelleyerek antibakteriyel etkinlik gösterir (4).

Serbest yağ asitleri, suçiçeği virüsü gibi zarflı virüslerin membranlarını hasarlayarak mikroorganizmanın ölümüne neden olur (3).

Fibronektin, kendisine karşı spesifik antikoru bulunmayan mikroorganizmaların fagositler tarafından fagositozunu artırır. Salgısal IgA gibi fibronektin de inflamasyonu azaltır, inflamasyon nedeniyle hasarlanmış dokuların tamirine yardım eder (3).

Anne sütünde bulunduğu düşünülen ve henüz tanımlanmayan bazı maddelerin bebeğin lizozim, laktoferrin ve salgısal IgA'yı kendisinin üretmesini stimüle ettiği düşünülmektedir. Bu üç madde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarlarında yüksek oranda bulunmuştur ve bebeğin üriner sistem mukozasında ürettiği düşüncesine varılmıştır (4).

Anne sütünde bulunan ancak bilinmeyen bazı maddelerin de bebeklerin kendi fibronektinin üretimine yol açtığını bazı kanıtlar göstermektedir (7).

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) lökosit üretimi için başlıca uyarıcıdır. Anne sütü önemli miktarda G-CSF içerir. Term ve preterm bebeklerin annelerinin sütlerinde G-CSF doğumda ve 6 hafta sonrasına kadar saptanabilir. Zamanında doğum yapan annelerin sütlerinde prematüre doğum yapan annelerin sütlerine göre 2 kat daha fazla miktarda G-CSF bulunmuştur, bu da G-CSF'ün gestasyon boyunca üretiminin giderek arttığını düşündürür. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde anne sütündeki G-CSF düzeyleri diğer günlere göre daha yüksek saptanmıştır. Formula mamalara eklenen G-CSF'in sadece %5'i sindirim sonrasında barsaklarda kalırken, anne sütündeki G-CSF'in %85' inden fazlası sindirim sonrasında barsaklarda kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda anne sütündeki G-CSF' in sindirim esnasında korunmasını sağlayan bazı özellikleri belirlenmeye çalışılmış ve bebeklerin bu proteini absorbe etmiş olabilecekleri düşünülmüştür (8). Bazı araştırmacılarda barsaklarda G-CSF reseptörlerini saptanmıştır (9).

G-CSF reseptörleri enterosit villuslarında bol miktarda bulunmaktadır ve bu reseptör ile ilişkili spesifik proteinler (Janus Tirozin kinaz I, Janus Tirozin kinaz II ve Tirozin kinaz II) bu hücrelerin sitoplazmalarında bulunmaktadır (9).

Anne sütü özellikle kolostral fazda önemli miktarlarda oligosakkarit içermektedir. Hayatın ilk ayı içerisinde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarında yüksek oranda oligosakkarit tespit edilmiştir. Hamileliğin son trimestri, emziren anneler ve bazı metabolik hastalığı olan kişiler dışında diğer insanlarda idrarda eser miktarda bulunur. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterirler, bakteriyel adezyonun inhibisyonu yoluyla enfeksiyonlara, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki göstermektedirler (10). Anne sütündeki oligosakkaritler farenks ve yanak epitel hücrelerine Streptococcus pneumoniae'nın adezyonunu engeller.

Anne sütü çok miktarda ksantin oksidaz içermektedir. Ksantin oksidaz ve nitritler birlikte yenidoğan gastrointestinal sisteminde nitrikoksitin oluşumuna yol açar, oluşan nitrik oksitin *Enterobactericia*, *E. coli* ve *Salmonella enteritidis*'in metabolizmasını baskıladığı gösterilmiştir (11).

## Anne Sütü ve Enfeksiyon

Bebeklerin anne sütü aldığı dönemde daha az ciddi solunum enfeksiyonu ve ishal olduğu ve hastalandıklarında da daha az dehidrate kaldıkları ve daha az hastaneye yatma ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Anne sütünün enfeksiyonlar üzerine koruyucu etkisini göstermek için 1992-1993 yılları arasında 212 çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebek üzerinde yapılmış bir çalışmada enfeksiyon insidansı, anne sütü alanlarda %29.3, formula ile beslenenlerde %47.2, sepsis insidansı anne sütü alanlarda %19.5, formula ile beslenenlerde %32.6 bulunmuştur (12).

### Akut Otitis Media

Anne sütünün orta kulak enfeksiyonlarından 4 mekanizmayla koruduğu gösterilmiştir:

- 1) Anne sütünde bir çok antibakteriyel madde vardır
- 2) Anne sütü alan bebekler daha dik pozisyonda beslenir, bu sayede sütün üstteki borusuna kaçması önlenir, aynı zamanda kaçan anne sütü formulaya göre orta kulağı daha az irrite eder.
- 3) Anne sütü alan bebekler daha az sıklıkta ve daha az ciddi soğuk algınlığı geçirir, bu da daha az akut otitis media demektir.
- 4) Anne sütü alan bebeklerde daha az allerji oluşur. Orta kulakta oluşan effüzyon daha azdır, bu da bakteriel çoğalmayı engeller.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tekrarlayan akut otitis media ve solunum yolu enfeksiyonlarının risk faktörlerini araştırmak için 1990'da yapılan bir çalışmada, kısa süreli anne sütü ile beslenmenin en önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir (13). Akut otitis media risklerini araştıran 1989'da yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyet, kardeş öyküsü ve emzirmemenin en önemli faktörler olduğu saptanmıştır (14).

İsveç'te 1994'de yapılan bir çalışmada anne sütü almayan 2, 6 ve 10 aylık çocukların, anne sütü alan aynı yaştaki çocuklara göre daha yüksek oranda orta kulak enfeksiyonu epizodu bulunmuştur (15).

### Haemophilus influenza tip B enfeksiyonları

Haemophilus influenza tip B enfeksiyonlarında risk faktörleri üzerine yapılan bir çalışmada, 6 aydan küçük bebeklerde emzirmenin koruyucu rolü olduğu saptanmıştır (16).

Anne sütünde bulunan salgısal IgA'nın Haemophilus influenza'nın nasofarengeal kolonizasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. (17)

### Diyare

Anne sütü ile beslenen bebeklerde rotavirüs enfeksiyonlarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır (18). Bir yaşın altındaki çocukların anne sütü ile beslendikleri dönemlerde formula mama ile beslenenlere göre akut diyare insidansı daha düşük saptanmıştır (19-21). Endüstrileşmiş toplumlarda formula ile beslenen bebeklerde ishal riskinde 3-4 kat artmış bulunmaktadır. Orta ve ağır rotavirüs enfeksiyonları formula ile beslenen bebeklerde 5 kat daha yaygındır (22).

### Solunum yolu enfeksiyonları

Anne sütü almayan bebeklerde alanlara göre yılda 2 veya da-

ha fazla solunum yolu enfeksiyonu atağı geçirme riski iki kat daha fazla bulunmuştur (23). Sigara içen annelerin bebeklerinde yapılan bir çalışmada, anne sütü almayanlarda solunum yolu enfeksiyonları 7 kat daha fazla saptanmıştır. Emzirmenin sigaranın olumsuz etkilerini azalttığı saptanmıştır (24). Hayatın ilk yılı içerisinde emzirme ile daha düşük RSV enfeksiyonu insidansı arasında ilişkili bulunmuştur (23).

### İdrar yolu enfeksiyonu

Enfeksiyon gelişimi için epitel yüzeyine bakteriyel adezyon olmalıdır. Adezyon bakterinin konak hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmasıdır. Bir çok reseptör hücre membranı üzerinde yer alan, yapısında oligosakkarit bulunan glikoprotein ve glikolipidlerden oluşur. Hayatın ilk ayı içerisinde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarında yüksek oranda oligosakkarit tespit edilmiştir. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterir ve bakteriyel adezyonun baskılanması yoluyla enfeksiyonlara karşı özellikle üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkiye sahiptir (25,26).

Lizozim, laktoferrin ve salgısal IgA, anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarlarında da yüksek oranda bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde bu moleküllerin emilememesine bağlı olarak üriner sistem mukozasında üretildiği düşüncesine ve sonuç olarak anne sütünün lokal olarak immüniteyi artırdığı sonucuna varılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin daha düşük edinilmiş idrar yolu enfeksiyonuna sahip olduğu görülmüştür (25).

### Herpes virus enfeksiyonları

Anne sütünün herpes virus Tip II kontaminasyonuna karşı yenidoğanları korumada rol oynadığı saptanmıştır (27).

### Prematürelde anne sütünün enfeksiyonlardan koruyucu etkisi

Prematür bebekler için anne sütünün diğer bir avantajı, nekrotizan enterokolit (NEK) ve geç sepsis gelişimini önlemesidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin beslenmeyi daha iyi tolere ettiği saptanmıştır (12). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, formula ile beslenenler anne sütü alanlarla karşılaştırıldığında, NEK insidansının 20 kat arttığı görülmüştür (28).

Otuz dört haftanın altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, 34. haftadan sonra aneden transplasental olarak geçen Ig'lerden yararlanamazlar (29). Bu bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında patojenik mikroorganizmalarla karşı karşıya kalırlar ve bu dönemde anne sütüyle aldıkları defans faktörlerinden yarar sağlayabilirler (30-31).

Preterm bebeklerin annelerinin sütündeki, salgısal IgA, lizozim, laktoferrin, interferon konsantrasyonları term bebeklerin annelerinin sütleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (32-35).

Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde sepsis insidansı ve mortalitesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca anne sütü ile erken enteral beslenmenin geç sepsis riskini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (36).

Preterm çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütünün, enfeksiyonlar üzerine koruyucu etkisini değerlendirmek için yapılan iki çalışmada doz ile ilişkisi değerlendirilmiş ve çalışmaların birinde 50 ml/kg/gün ve daha fazla anne sütü ile beslenen bebeklerde sepsis oranları daha düşük bulunmuştur (37).

### Aşı yanıtını artırma

İmmunize bebeklerde antikör düzeyleri anne sütü alanlarda formula mama ile beslenenlere göre daha fazla bulunmuştur. Bu

bulgular emzirmenin ilk bir yılda aktif humoral immün yanıtı artırdığını gösteren güçlü kanıtlardır (38). Anne sütü ile beslenen bebeklerde, formula mama ile beslenen gruba göre antikor düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklerde peroral ve parenteral aşılarla serum ve salgısal yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir (39).

## Kaynaklar

1. Spear HJ. Breastfeeding & support. AWHONN Lifelines. 2005; 9:181-3.
2. American Academy of Pediatrics, Work group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of Human milk, Pediatrics 1997; 100:1035-9.
3. Kelleher SL, Lonnerdal B. Immunological activities associated with milk. Adv Nutr Res. 2001; 10:39-65.
4. Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulating properties. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12:664-71.
5. Tat'yana GK, Svetlana EB, Dmitry VS, et al. Multiple enzymic activities of human milk lactoferrin. Eur J Biochem 2003; 270:3353-61.
6. Filteau SM. Role of breast-feeding in managing malnutrition and infectious disease. Proc Nutr Soc 2000; 59:565-72.
7. Fukushima N, Nagashima K, Kuroume T. Fibronectin synthesis bioactivity in human breast milk. Biol Neonate 1994; 65:77-84.
8. Calhoun DA, Lunøe M, Du Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor serum and urine concentrations in neutropenic neonates before and after the intravenous administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor. Pediatrics 2000; 105:392-7.
9. Darlene AC, Mathilde L, Yan D, Robert DC. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Is Present in Human Milk and Its Receptor Is present In Human Fetal Intestine. Pediatrics 2000; 105:p.e.7.
10. Giovanni VC, Orazio G, Pierluigi G. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. Lancet 1990; 335:569-1.
11. Hancock JT, Salisbury V, Cristina M, et al. 'Antimicrobial Properties of Milk: Dependence on Presence of Xanthine Oxidase and Nitrite'. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002;46:3308-10.
12. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection Among Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 1998; 102:p.e.38.
13. Alho O. Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infancy. Int J Ped otorhinolaryngology 1990; 19:151-61.
14. Teele DW. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in Greater Boston: A prospective, cohort study. J Infect Dis 1989; 160:83-94.
15. Aniansson G, Alm B, Andersson B, et al. A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:183-8.
16. Cochi, SL. "Primary Invasive Haemophilus Influenza Type B Disease, A Population Based Assessment of Risk Factors". Journal of Pediatrics 1986; 108:997-89.
17. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al. Nasopharyngeal colonization with nontypeable Haemophilus influenzae and recurrent otitis media. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis 1994; 170:862-6.
18. Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. J Hosp Infect 2002; 50:13-17.
19. Lerman Y, Slepion R, Cohen D. Epidemiology of acute diarrheal diseases in children in a high standard of living rural settlement in Israel. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:116-22.
20. Huffman S, Combest C. Role of breastfeeding in the prevention and treatment of diarrhoe. J Diarrhoeal Dis Res. 1990; 8:68-81.
21. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, et al. Infant feeding and deaths due to diarrhea. A case-control study. Am J Epidemiol 1989; 129:1032-41.
22. Kvistgaard AS, Pallesen LT, Arias CF, et al. Inhibitory effects of human and bovine milk constituents on rotavirus infections. J Dairy Sci. 2004; 87:4088-96.
23. Holberg CJ. Risk factors of RSV associated lower respiratory illnesses in the first year of life. AMJ Epidemiol 1991; 133:135-51.
24. Wood war A. 'Acute Respiratory Illnesses in Adelaide Children: Breast feeding modifies the effect of Passive Smoking'. J Epidemiol in Comm Health 1990; 44:224-30.
25. Giovanni VC, Orazio G, Pierluigi G. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. The Lancet 1990; 335:569-71.
26. Hanson LA. Protective effects of breastfeeding against urinary tract infection. Acta Paediatr 2004; 93:164-8.
27. Lopez I. Neutralising activity against herpes simplex virus in Human milk' Breast Feeding REV 1990; 11:56-8.
28. Lucas A, Cole TJ. Breastmilk and Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Lancet 1990; 336:1519-23.
29. Goldman AS, Chheda S, Keeney SE, et al. Immunologic protection of the premature newborn by human milk. Semin Perinatol 1994; 18:495-501.
30. Groer M, Walker WA. What is the role of preterm breast milk supplementation in the host defenses of preterm infants? Science vs fiction Adv Pediatr 1996; 43:335-58.
31. Schanler RJ, Hurst NM, Human milk for the hospitalized preterm infant. Semin Perinatol 1994; 18:476-84.
32. Schanler RJ. Suitability of human milk for the low birth infant. Clin Perinatol 1995; 22:207-22.
33. Goldman AS, Garza C, Nichols B, Effect of prematurity on the immunologic system in human milk. J Pediatr 1982; 101:901-5.
34. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. J Pediatr 1981; 99:389-393.
35. Murphy JF, Neale ML, Mathews N. Antimicrobial properties of preterm breast milk cells. Arch Dis Child 1983; 58:198-200.
36. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. Pediatrics 2005; 115:269-76.
37. Furman L, Taylor G, Minich N, et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low birth weight infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:66-71.
38. Pabst HF, Spady DW. Effect of Breast Feeding on Antibody Response to Conjugate Vaccine. Lancet 1990; 336:269-70.
39. Van-Coric, M. Antibody Responses to Parental & Oral Vaccines Where Impaired by Conventional and Low-Protein Formulas as Compared to Breast Feeding. Acta Paediatr Scand 1990; 79:1137-42.