

Anne Sütüyle Beslenmenin Erişkin Sağlığı Üzerindeki Etkileri Bebek Beslenmesiyle Programlanma-II

Effect of Breastfeeding on Adulthood Health Programming of Infant Feeding-II: Review

Dr. Zarife KULOĞLU^a

^aÇocuk Gastroenteroloji BD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 07.01.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zarife KULOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenteroloji BD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
zarifekuloglu@yahoo.com

ÖZET Son 30 yılda, anne sütüyle beslenmenin bebek sağlığı üzerindeki olumlu etkileri hakkındaki kanıtlar giderek artmaktadır. Anne sütüyle beslenmenin en belirgin yararı, enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisidir. Son yıllarda beslenmeyle programlanma tıp araştırmalarının anahtar kelimesi haline gelmiştir. İnsan gelişiminin kritik, erken bir dönemindeki beslenmenin erişkin sağlığını programlayabileceği ileri sürülmüştür. Bu görüş çeşitli epidemiyolojik, hayvan modeli ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Anne sütüyle beslenmenin daha sonraki bilişsel işlevler üzerinde olumlu ve önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenmenin Tip 1 diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kanser ve romatoid artrit gibi immunolojik bazı hastalıklara karşı da koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Allerjik hastalıklar üzerine etkisi tartışmalıdır. Ayrıca, anne sütüyle beslenen bebeklerin erişkin dönemde kan basınçlarının ve serum kolesterol düzeylerinin mamayla beslenen bebeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Meta-analizler anne sütüyle beslenmenin erişkin şişmanlığına ve Tip 2 diabetes mellitusa karşı da koruyucu etkileri olduğunu bildirmiştir. Bu etkilerin bireysel düzeyde güçlü olmadığı, ancak toplumsal düzeyde önemli olduğu düşünülmektedir. Beslenmeyle programlanmanın etkilerinin ve altında yatan mekanizmaların anlaşılmasının bazı önemli sağlık sorunlarının önlenmesine önemli katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada bebeklik dönemi beslenmesinin allerjik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve romatoid artrit üzerine uzun süreli etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütüyle beslenme; erişkin sağlığı

ABSTRACT During the last three decades, evidence for positive health effects of breast feeding during the breast-feeding period has been increasing. The clearest benefit is protection against infectious diseases. Nutritional programming have become important key words in medical research. Nutritional exposure during critical periods of early human development can have long-term programming effect on health in adulthood. This is supported by evidence from epidemiological studies, numerous animal models and clinical intervention trials. Evidence from many studies has suggested that breastfeeding has beneficial long-term effects. These are positive effect on cognitive function, protection against some immune-related diseases in later life, such as type 1 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, cancer and rheumatoid arthritis. The evidence for an effect on allergic diseases is controversial. Furthermore, breast-feeding seems to be associated with a lower blood pressure and serum cholesterol level. Metaanalyses show a protective effect against adult obesity. These effects are especially important at the population level. An improved understanding of mechanisms and effects of nutritional programming has the potential to contribute significantly to the prevention of some major health risks. This paper reviews long-term effect of infant feeding on allergic diseases, cardiovascular diseases, cancer, *Helicobacter pylori* infection, celiac disease, inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis.

Key Words: Breast feding; adult health

Derlemenin ikinci kısmında bebeklik dönemi beslenmesinin allerjik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve romatoid artirit üzerine etkileri tartışılacaktır.

KARDİYOVASKÜLER RİSK ETMENLERİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Anne sütüyle beslenmeyle kardiyovasküler hastalık risk etmenleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır. Erişkin dönem kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyi kardiyovasküler hastalıklar için geri dönüşümlü ve güçlü bir risk etmenidir. Kardiyovasküler hastalık riskinin erişkin dönemden çok önce ortaya çıktığına dair güçlü kanıtlar vardır. Otopsi çalışmaları koroner aterosklerozun gençlik döneminde oluştuğunu ortaya koymuştur.¹ Erişkin dönem kolesterol ve DDL düzeyini, esas olarak erişkin diyeti belirler, ancak erişkin dönem kolesterol düzeyi erken çocukluk döneminden de etkilenir.² Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, bebeklik döneminde mamayla beslenme ve uzun süreli anne sütü almayla erişkin dönemdeki yüksek kolesterol ve DDL düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{3,4} Anne sütünün kolesterol düzeyi mamalara göre yüksek olduğu için anne sütüyle beslenen bebeklerin kolesterol düzeyleri daha yüksektir. Bu durumun erişkin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturabileceği öne sürülmüş, ancak bu farklılığın yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalıcı olmadığı daha sonra yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.^{3,5} Owen ve ark.nın yaptığı son meta-analizde mamayla beslenenlere göre, anne sütüyle beslenen bebeklerin erişkin yaşlarda daha düşük kolesterol düzeylerine sahip olduğu ortaya konulmuştur.² Hayvanlarda yapılan çalışmalarda da yaşamın erken döneminde anne sütüyle beslenmenin erişkin dönem lipid düzeyinin normale yakın olmasını sağladığı bildirilmiştir.⁶ Anne sütüyle beslenenlerde erişkin dönem kolesterol düzeyinin daha düşük olmasının "beslenmeyle programlanmaya" bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Programlayıcı uyarımın ne olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber, üzerinde en fazla durulan olasılık anne sütünün içeriğidir. Bebeklik döneminde yüksek kolesterol içeren besin

alımının endojen kolesterol yapımını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu değişikliklerin erişkin döneme kadar kalıcı olup olmadığı henüz açık değildir.⁷

Koroner kalp hastalıkları ve inme için önemli bir diğer risk etmeni ise, erişkin kan basıncı yüksekliğidir. Kan basıncı yüksek olan erişkinler tedavi edilse ve kan basıncı yüksekliği kontrol altına alınabile, kan basıncı normal olan erişkinlere göre, sağkalım oranları daha düşük, ölüm riskleri ise daha yüksektir.⁸ Bu durum, yaşamın erken dönemlerinden itibaren kan basıncı yüksekliğini önleyen etmenlerin belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erişkin kan basıncının bebeklik döneminde sodyum alımı, mama ya da anne sütü alımıyla etkilendiği ve bebek beslenmesinin erişkin kan basıncını programlayabileceği ileri sürülmektedir. 2003 ve 2005 yıllarında yapılan iki meta-analizde, anne sütüyle beslenmenin erişkin sistolik kan basıncında 1.0 ve 1.4 mmHg'lık bir düşüklüğe neden olduğu gösterilmiştir. Her iki çalışmada da yayınlama ön yargısını gösteren bulgular bulunmuş, anne sütünün kan basıncındaki azalmaya etkisinin büyük çalışmalarda daha az olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Erken doğmuş bebeklerin anne sütü, term ya da besin öğeleri zenginleştirilmiş preterm mamasıyla beslendiği ve 7-8 yaşına kadar izlendiği rastgele kontrollü bir çalışmada, beslenmenin kan basıncı üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ancak çalışma ergenlik dönemine kadar (13-16 yaş) devam edince, anne sütünün kan basıncı ve lipid profili üzerinde yararlı etkileri olduğu doğrulanmıştır.¹¹ Kan basıncının beslenmeyle programlanmasının ergenlik dönemine kadar belirgin olmayacağı, anne sütünün kan basıncı üzerindeki etkisinin yaşla arttığı ileri sürülmüştür. Tek başına anne sütü alımı kadar, kısmen anne sütü alımının da kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir. Tüketilen mama miktarıyla kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğu, bebeklik döneminde daha fazla mama tüketen çocukların az mama tüketenlere göre kan basıncının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca anne sütüyle beslenme süresinin kan basıncına etkisi incelenmiş, anne sütüyle beslenme süresi arttıkça kan basıncında azalma olduğu gösterilmiştir.^{12,13}

Anne sütüyle beslenme ve erişkin kan basıncı ilişkisinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. An-

ne sütünün; bebeklik döneminde sodyum alımını azaltarak, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi alımını artırarak, bebeklik döneminde hiperinsülinemi, çocukluk, ergenlik ve erişkin döneminde ise insülin direncini önleyerek, yiyecek tercihleri ya da beslenme öğeleri için tat eşiklerini belirleyerek kan basıncını düşürdüğü ileri sürülmüştür.¹⁴⁻¹⁶

Anne sütünün bu yararları yanı sıra son yapılan bir çalışmada, uzun süreli anne sütü alan çocuklarda arter duvarı sertleşmesinin mamayla beslenen çocuklara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bu durumun uzun sürede nasıl bir etkisi olacağı henüz bilinmemektedir. Arter duvar sertleşmesi erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler için önemli bir öngörü belirticidir. Daha önce yapılan çalışmalarda, uzun süre anne sütü alanlarda damar duvarı sertliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur.^{7,18,19} Ergenlerde yapılan ölüm sonrası bir çalışma, anne sütüyle beslenenlerde daha fazla damar lezyonu olduğunu göstermiştir.¹⁸ Caerphilly'nin çalışmasında (45-59 yaşlarında erkeklerden oluşan) ise, anne sütüyle beslenen erkeklerde gerek koroner kalp hastalığı riskinin gerekse koroner kalp hastalığından ölme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Olası mekanizmanın damar duvarının yüksek kolesterol düzeyi ile uzun süre temas etmesi olduğu öne sürülmüştür. Anne sütü alanlarda çoğu damar lezyonunun başlangıçta gerilediği, ancak anne sütünden sonra alınan diyet (özellikle Batı tipi diyet) bu lezyonların gerilemesini engelse bu erken damar değişikliklerinin yaşamın daha sonraki dönemlerinde kalıcı olabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^{6,7} Bu bulgular anne sütüyle beslenen bebeklerde kardiyovasküler hastalık riskinin daha fazla olabileceğini akla getirmektedir, ancak diğer çalışmalarda bu desteklenmemiştir. Boyd-Orr uzun süreli izlem çalışmasında ultrasonografi (USG) ile intima-media kalınlığı ölçülerek 65 yaşındaki bireylerde ateroskleroz derecesi incelenmiş, intima-media kalınlığının anne sütüyle beslenen bireylerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada doz-yanıt ilişkisi saptanmamıştır.²⁰ Ayrıca, daha fazla katılımcının olduğu aynı uzun süreli izlem çalışmasından önce yayınlanan bir çalışmada da anne sütüyle beslenmenin kardiyovasküler ve iskemik kalp hastalıkları riskini artırmadığı gösterilmiştir.²¹

Otuz-elli beş yaş arasındaki kadınların dahil edildiği uzun süreli bir başka izlem çalışmasında, anne sütüyle beslenmenin koroner kalp hastalığı riskini %8 oranında azalttığı bildirilmiştir.²²

Bu çalışmaların en önemli kısıtlamaları, anne sütüyle beslenme ile ilgili verilerin geriye dönük toplanmış olması ve yanıltıcı etmenlerin (sosyo-ekonomik etmenler, anneye ait etmenler vs.) kontrolünün yetersiz olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmalar anne sütüyle beslenmenin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde toplum sağlığı açısından çok az bir etkisi olduğunu işaret etmektedir. Ancak kardiyovasküler hastalıklar için risk etmenlerinde çok küçük azalmalar bile toplum sağlığı açısından çok büyük bir öneme sahiptir. Örneğin; erişkinlerde diyastolik kan basıncında 3 mmHg'lık bir azalmanın yüksek kan basıncı sıklığını ve koroner kalp hastalığı riskini %17, inme ve geçici iskemik inme riskini ise %15 oranında azaltacağı, bu azalmanın yüksek kan basıncı tedavisiyle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda 34 bin inme veya geçici inme atağını, yılda 67 bin koroner kalp hastalığı vakasını önleyebileceği tahmin edilmektedir.²³ Sonuç olarak, anne sütüyle beslenmenin büyük analizlerin ortaya koyduğu ilaç dışı kan basıncını düşüren etkenlerden (kilo kaybı, tuz kısıtlaması veya egzersiz) daha fazla yararlı olabileceği sürülmektedir.²⁴

ALLERJİK HASTALIKLAR

1930'lu yıllarda yapılan büyük bir izlem çalışmasında, anne sütüyle beslenmenin egzema üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.²⁵ Anne sütüyle beslenme ile allerjik hastalıklar arasındaki ilişki o zamandan beri araştırılmaktadır. Allerjik hastalıklarla anne sütü arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Uzun süreli (> 4 ay) anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit riskini azaltıp azaltmadığı belli değildir. Bu çalışmaların bir kısmında anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit riskini artırdığı, bazı çalışmalarda ise azalttığı ya da etkilemediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, ailede atopi öyküsü varsa uzun süreli anne sütüyle beslenmenin atopik hastalık gelişme riskini artırdığını bildirmişlerdir.^{26,27} Al-

lerjik olan ve olmayan annelerin süt içeriğinin farklı olmasının, özellikle belli yağ asidi oranlarındaki değişikliğin bu risk artışına neden olabileceği öne sürülmüştür.²⁶ 2001 yılında yayınlanan meta-analizde atopi öyküsü olan çocuklarda ilk 3 ay tek başına anne sütüyle beslenme ile atopik dermatit arasında ters bir ilişki olduğu, bu etkinin ailede atopi öyküsü olmayanlarda çok az olduğu bildirilmiştir.²⁷ Anne sütüyle beslenmenin atopik dermatite karşı olası koruyucu etkisi üzerine yapılan son birkaç çalışmada da birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bir Danimarka çalışmasında en az 4 ay süre ile tek başına anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit riskini artırdığı, aile öyküsü olanlarda ise atopik dermatit riskini azalttığı gösterilmiştir.²⁸ "Global Integrated Network of IEEE (GINI)" çalışması tek başına anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit gelişimi için bir risk etmeni olduğu varsayımını doğrulamamıştır. Her iki ebeveynde allerjik hastalık öyküsü varsa, anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit riskini azalttığı gösterilmiştir.²⁹ İsveç'ten den yapılan 8347 çocuğun dahil edildiği büyük bir çalışmada, 4 ay ya da daha uzun süre tek başına anne sütüyle beslenmenin çocuklarda atopik dermatit gelişimini etkilemediği bildirilmiştir.³⁰ Yeni Zelanda'dan yapılan bir çalışmada ise ebeveyn allerjisi ile ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra, anne sütüyle beslenme süresi ile 3.5 yaşında allerjik hastalık riskinin artışı arasında bir ilişki bulunmuştur.³¹ İsveç toplumunda anne sütüyle beslenmenin değişik egzama tipleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise 4 ay ve daha uzun süre anne sütüyle beslenmenin 4 yaşına kadar egzama riskini %20 azalttığı gösterilmiştir Aynı zamanda, 4 ay ya da daha fazla anne sütüyle beslenmenin 4 yaşında astım riskini de azalttığı saptanmıştır.²⁶ Son yayınlanan bir çalışmada ise anne sütüyle beslenme süresi arttıkça atopik dermatit riskinin azaldığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.³²

Anne sütüyle beslenmenin atopik dermatite karşı koruyucu etkisi için net bir açıklama yoktur, ancak anne sütünün yağ asidi bileşiminin etkili olabileceği düşünülmektedir. Finlandiya'da yapılan küçük bir çalışmada, atopik dermatitli annelerde anne sütünde doymuş yağ asitlerinin daha yüksek,

n-3 yağ asitlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuş ve bu kadınların çocuklarında da atopik dermatit geliştiği gösterilmiştir.³³

Anne sütünün astım -özellikle enfeksiyonun uyardığı astım- riskini azaltıp azaltmayacağı tartışılmaktadır. Anne sütüyle beslenmenin astım riskini azalttığını düşündüren çalışmalar vardır. Astım ve anne sütü arasındaki ilişkiyi araştıran ileri dönük (prospektif) 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz, doğumdan sonra ilk aylarda tek başına anne sütünün çocukluk çağı astımına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.³⁴ Aynı sonuçlar, sistematik derlemede (systematic review) de alınmıştır.³⁵ Daha sonra yapılan büyük bir çalışmada ilk 4 ay anne sütü alan çocuklarda yaşamın ilk 2 yılında astım riskinin azalmış olduğu ve bunun 4 yaşına kadar devam ettiği, anne sütünün koruyucu etkisinin ailesinde atopi öyküsü olmayanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, anne sütüyle beslenmenin astım riskini %50 oranında azalttığı saptanmıştır.³⁶ Shaukat ve ark.nın yaptığı çalışma anne sütüyle beslenme ile erişkin akciğer işlevleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran ilk çalışmadır.³⁷ Bu çalışmada anne sütüyle beslenmenin akciğer işlevleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, ancak sigara içme durumuna göre tabakalandırılıp tekrar analiz edildiğinde zorlu vital kapasite gibi akciğer işlevleri üzerinde etkisi olmamasına rağmen zorlu ekspiratuar volüm üzerinde anne sütüyle beslenmenin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlaması, anne sütüyle beslenme öyküsünün kişilerin bizzat kendilerinden alınması ve beslenme ile ilgili verilerin çalışmaya dahil edildikleri 35-79 yaşa kadar toplanmamış olmasıdır.

Allerjik rinit-anne sütüyle beslenme ilişkisi 2002 yılında 6 ileri dönük (prospektif) 6 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde incelenmiş, ilk 3 ay anne sütüyle beslenmenin ailede atopi öyküsü olsun ya da olmasın çocuklarda allerjik rinite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.³⁸

Çalışmalar arasında bu farklılıkların nedeni anne sütüyle beslenme süresinin farklı tanımlanması, anne sütüyle ilgili verilerin geriye dönük toplanması ve izlem yaşıyla ilgilidir. Genelde çalışmalar çocuklar okul çağına gelinceye kadar yapılmıştır.

Çocukluk döneminde maruz kalınan çevresel etmenler de sonuçları etkileyebilir. Ayrıca, tüm olası yanıltıcı etmenlerin kontrol edilmesi güçtür.

Anne sütünün allerjik hastalıklara karşı koruyucu etkisi hakkında net bir açıklama yoktur. Altta yatan neden tam olarak anlaşılacakla birlikte son 30 yılda allerjik hastalıkların sıklığı artmıştır. Allerjik hastalıkların artışını açıklamada “hijyen varsayımı” öne sürülmüştür. “Hijyen varsayımı” hijyenin düzelmesi ve enfeksiyonlarla temasın azalmasının gelişmiş ülkelerde allerjik hastalık gelişimine neden olduğunu ileri sürer. Bebeklik döneminde enfeksiyonlara maruz kalınmayınca immün sistemin allerjik yanıtta allerjik olmayan yanıtta kayması önlenir.³⁹ Anne sütünün bağırsak florasını bakterilerden zengin hale getirerek sitokin yanıtını allerjik olmayan T-hücre yanıtına doğru kaydırır, bu da olasılıkla oral toleransı ve allerjik hastalıklara karşı korumayı sağlar.⁴⁰ Anne sütünün içerdiği immünolojik maddelerin barsağın allerjenlerle temasını önleyerek allerjik hastalıklara karşı koruyucu olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca, anne sütüyle anneden aktarılan yabancı protein içeriğinin daha az olması duyarlanma riskini azaltmaktadır. Diğer uygun olabilecek bir açıklama ise, anne sütünün allerjik hastalıkların gelişiminde önemli bir uyarıcı olan enfeksiyonlara karşı bebeği korumasıdır.⁴¹

Sonuç olarak, anne sütüyle beslenmenin astım ve diğer allerjik hastalıklara karşı koruyucu etkisi ile ilgili kanıtlar ikna edici değildir, hatta bazı çalışmalarda anne sütüyle beslenmenin riski artırdığı gösterilmiştir.

KANSER

Anne sütüyle beslenme ve lösemi, lenfoma ve diğer çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. 1999 yılında yapılan büyük bir çalışmada, anne sütüyle beslenmenin çocukluk çağı akut lösemi riskini %21 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁴² Kaliforniya’da yapılan 311 vakanın dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) riski ile anne sütüyle beslenme arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.⁴³ Son yapılan vaka-kontrol çalışmalarında ise anne sütüyle beslenmenin çocuklarda ALL gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş-

tir. Bener ve ark.nın yaptığı çalışmada 6 aydan daha uzun süre anne sütü almanın lösemi ve lenfoma riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁴ Ülkemizden yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır, 6 aydan uzun süreli anne sütüyle beslenmenin çocukluk dönemi lenfoid kanserlerine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır.⁴⁵ Anne sütüyle çocukluk çağı lösemileri arasındaki ilişkiyi araştıran 14 vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği 2004 yılında yayınlanan bir meta-analizde de, gerek kısa süreli (< 6 ay) gerekse uzun süreli anne sütüyle beslenmenin ALL’ye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır.⁴⁶

2005 yılında çocukluk ve erişkin dönemdeki kanser ve anne sütüyle beslenme ilişkisinin incelendiği iki sistematik derleme (systematic review) yayınlanmıştır. İlk derlemede, anne sütüyle beslenmenin tüm çocukluk çağı kanserler riskini %22 azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada anne sütüyle beslenmenin ALL riskini %9, Hodgkin lenfoma riskini %24 ve nöroblastoma riskini %41 azalttığı saptanmıştır. Araştırmacılar İngiltere’de yıllık kanser vakalarının sayısı ve etkinin büyüklüğü göz önünde bulundurulduğu zaman anne sütüyle beslenmenin halk sağlığına etkisinin sınırlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴⁷ Diğer derlemede daha kısıtlı dahil edilme kriterleri kullanılmış ve anne sütüyle beslenme ile lösemi arasındaki ilişkinin daha zayıf hale geldiği gösterilmiştir. Lösemiye karşı koruyucu etki, yayın kalitesinin yeterli olduğu düşünülen 4 çalışmanın sadece 2’sinde görülmüştür.⁴⁸

Erişkin kanserleri ile anne sütüyle beslenme arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 11 çalışmanın meta regresyon analizinde anne sütüyle beslenmenin premenopozal meme kanserine karşı koruyucu olduğu, ancak postmenopozal meme kanserine karşı koruyucu olmadığı gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen çoğu çalışmada ana kısıtlama, anne sütüyle beslenme öyküsünün geriyeye dönük toplanmış olmasıdır.⁴⁹

Anne sütüyle beslenmenin, enfeksiyonlardan koruyarak, immün sistemin gelişimini uyararak, modüle ederek ya da olgunlaşmasını ilerleterek kansere karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, anne sütünün içerdiği çeşitli sitokinlerin lökomogenezi etkileyebileceği düşünülmektedir.

2002 yılında yapılan bir meta-analizde anne sütüyle beslenmenin annelerde meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰ Bu bilgi, son yapılan bir Amerikan çalışmasında da doğrulanmıştır.⁵¹ Altta yatan neden tam açıklanamamıştır.

Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarına karşı anne sütüyle beslenmenin koruyucu etkisi tartışmalıdır. Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, araştırmaların çoğunda daha uzun süreli anne sütü alan çocuklarda kanser sıklığı daha düşük bulunmuştur.

ROMATOİD ARTRİT

Romatooid artrit, nedeni tam olarak bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazla görülür. Kadınlarda daha çok doğum sonrası ya da perimenopozal dönem gibi seks hormon düzeyinin değiştiği dönemlerde görülür.⁵² Anne sütüyle beslenme ve romatooid artrit ilişkisini araştıran vaka kontrol çalışmalarının sonuçları birbiriyle uyumsuzdur.^{53,54} Amerika'da yapılan Kadın Sağlığı Çalışmasında uzun süreli anne sütüyle beslenmenin romatooid artrit riskini azalttığı gösterilmiştir. Anne sütü almamış kadınlara göre en az 12 ay anne sütüyle beslenen kadınlarda romatooid artrit gelişme riskinin %50 oranında azalmış olduğu bulunmuştur.⁵⁵

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) altta yatan nedeni tam olarak bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar genetik yatkınlığın hastalığın gelişmesinde önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Ancak hastalığın sıklığının coğrafi farklılıklar göstermesi ve son yıllarda Crohn hastalığı riskinin giderek artması, altta yatan diğer etmenleri akla getirmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda perinatal ya da çocukluk dönemindeki olayların etiyolojide bir rolü olduğu üzerinde durulmuştur. Gastroenterit gibi özgün olmayan enfeksiyonlar, kızamık enfeksiyonu, kızamık aşısı, apendektomi ve pasif sigara içiciliği gibi etmenler üzerinde durulmuş, yüksek sosyoekonomik düzey ile Crohn hastalığı gelişmesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{56,57} Bu ilişkiyi açıklamak için öne sürülen teori ise; yüksek sosyo-ekonomik düzeyin erken çocukluk dönemi enfeksiyonlarını azaltmasından dolayı Crohn hastalığı riskinin art-

masıdır. Ancak İBH gelişiminde hijyenin olumlu ya da olumsuz bir rolü olduğunu gösterecek kesin bir kanıt henüz yoktur.⁵⁸

Anne sütünde bulunan immünomodulator etkili maddelerden dolayı anne sütünün inflamatuvar bağırsak hastalıklarına karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. İmmün sistem gelişirken anne sütü alan bebeklerde özgün mikroflora da gelişir. Anne sütüyle beslenme oral toleransın gelişmesinde önemli rol oynar. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişiminde oral toleransın önemli rol oynadığı bilinmektedir.⁵⁹ Anne sütünün deney hayvanlarında kolit gelişimini sınırlayıcı etkileri gösterilmiştir.⁶⁰ Bir başka açıklama ise anne sütünde bulunan oligosakkaridlerin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* büyümesini uyararak bağırsak florasının patojenik bakterilerden patojenik olmayan bakterilere kaymasına neden olması ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunda değişiklikler yapmasıdır.⁶¹

2004 yılında yayınlanan ve 17 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde herhangi bir sürede anne sütüyle beslenmenin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit riskini azalttığı gösterilmiştir.⁶² Yayın kalitesi yüksek olan 2005 yılında yayınlanan topluma dayalı bir çalışmada ise anne sütüyle beslenmenin Crohn hastalığı riskini artırdığı, ülseratif kolit riskini etkilemediği gösterilmiştir. Bu sonuçların şaşırtıcı olduğu, çalışmanın yapıldığı bölgenin sanayi bölgesi olması nedeni ile anne sütünün kimyasallarla kirlenmiş olmasıyla ilgili olabileceği bildirilmiştir.⁶³ Bilindiği gibi ilaçlar, kimyasallar ve çevresel kontaminantlar anne sütünde bulunabilir. Çok küçük partiküller antijen aracılı immün yanıt için güçlü bir uyarandır ve yatkın bireylerde inflamasyona neden olabilir. Son yıllarda Crohn hastalığı ile mikropartiküller arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶⁴

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı ya da gluten duyarlı enteropati buğday, çavdar, arpa gibi tahıllarda bulunan glutene karşı kalıcı intolerans olarak tanımlanmaktadır. Çölyak hastalığı bağırsak emilim bozukluğu ile karakterizedir. İnce bağırsak mukozasındaki histolojik bozukluklar glutensiz diyetle düzelir, gluten

içeren diyetle tekrarlar. Hastalığın gelişiminde genetik etmenlerin rolü bilinmektedir, ancak çevresel bazı etmenlerin bebeklerin immün sistemini tetikleyerek daha sonra çölyak hastalığı gelişimi için yatkınlık yarattığına inanılmaktadır.⁶⁵

Son epidemiyolojik çalışmalar erken dönem bebek beslenmesinin daha sonra çölyak hastalığı gelişiminde önemli bir çevresel risk etmeni olabileceğini akla getirmektedir. İsveç'te yapılan, 627 çölyaklı çocukla ve 1254 kontrolden oluşan bir vaka-kontrol çalışmasında, anne sütüyle beslenme ve glutenin diyete giriş zamanının çölyak hastalığı riskini artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Glutenin diyete girdiği zaman da anne sütüyle beslenen bebeklerde çölyak hastalığı riskinin azalmış olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Daha sonra yapılan çeşitli gözlemsel çalışmalarda anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir.⁶⁷⁻⁷¹ 2006 yılında yayınlanan 6 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizi anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.⁷² Ayrıca etkinin doz bağımlı olduğu, glutenin diyete girdiği zamanda anne sütüyle beslenmenin devam etmesinin çocuklarda çölyak hastalığı riskini %52 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁷² Araştırmacıların da vurguladığı gibi, anne sütüyle beslenmenin belirtilerin başlamasını geciktirip geciktirmediği ya da hastalığa karşı kalıcı bir koruma sağlayıp sağlamadığı bu çalışmalarda açıkça belli değildir.

Anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığı gelişimine karşı koruyucu olduğunu gösteren mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamıştır. Öne sürülen mekanizmalardan biri, süttten kesme döneminde anne sütüyle beslenmenin devam etmesi çocuğun alacağı gluten miktarının azalmasına, dolayısıyla çocukta çölyak hastalığı belirtilerinin gelişme şansının azalmasına yol açabileceğidir.⁷² Ivarson ve ark. çölyaklı çocukların kontrol grubuna göre daha fazla miktarda un tükettiğini göstermiştir.⁶⁶

Diğer bir mekanizma ise, anne sütüyle beslenmenin bebeklerde gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonlarını önleyerek çölyak hastalığına karşı koruyucu etki göstermiş olabileceğidir. Anne sü-

tüyle beslenmenin gastroenteritler de dahil olmak üzere çok sayıda enfeksiyona karşı koruyucu olduğu bilinmektedir.⁷³ Yaşamın erken dönemindeki GİS enfeksiyonları, glutenin lamina propriyaya geçmesine olanak veren bağırsak mukoza geçirgenliğini artırabilir. Ayrıca, anne sütündeki immünglobulin A (Ig A) alınan glutene karşı immün yanıtı azaltabilir. Bunu da mukozal yüzeyde immün komplekslerle antijen aglütinasyonunu sağlayarak mukozal emilimi önleyerek sağlar. Anne sütündeki immünmodulator maddelerin T-hücrelere özgün baskılayıcı etkileri olabilir.⁷⁴

Sonuç olarak, anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığı gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Diyete glutenin girmeye başladığı dönem boyunca anne sütüyle beslenme ve uzun süreli anne sütüyle beslenme çölyak hastalığı riskini azaltmaktadır.

■ HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU

H. pylori, enfeksiyonu insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Peptik ülserin ana nedenlerinden biridir. Erişkin dönem gastrik kanseri için önemli bir risk etmenidir. *H. pylori* kolonizasyonu çocuklukta başlar. Hastalığın geçiş ve kolonizasyonu tam olarak açıklanamamıştır. Ancak aile üyeleri ve diğer enfeksiyon kaynakları ile yakın temasın hastalığın bulaşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.⁷⁵

Almanya'da yapılan 946 oyun çocuğunun dahil edildiği bir çalışmada, anne sütüyle beslenmenin *H. pylori* enfeksiyonuna karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir.⁷⁶ Gambia'dan yapılan ileri dönük (prospektif) bir çalışmada anne sütünde bulunan IgA antikorlarının yaşamın ilk yılında *H. pylori* kolonizasyonunu geciktirdiği bulunmuştur.⁷⁷ Malaty ve ark., annenin eğitim durumu gibi olası yanıtıcıardan bağımsız olarak anne sütüyle beslenen çocuklarda *H. pylori* prevalansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.⁷⁸ Japonya'da yapılan bir çalışmada 0-12 yaş grubundaki 484 çocukta *H. pylori* enfeksiyonu araştırılmış ve *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda anne sütüyle beslenme süresinin enfeksiyonu olmayanlara göre daha kısa olduğu bulunmuştur.⁷⁹ Ülkemizden yapılan bir çalışmada da

3-12 yaşlarındaki 328 çocukta *H. pylori* enfeksiyonu araştırılmış, anne sütüyle beslenmemenin *H. pylori* enfeksiyonu için önemli risk etmeni olduğu bildirilmiştir.⁸⁰ New Castle'da 1000 aileyi içeren uzun süreli izlem (kohort) çalışmasında uzun süre anne sütüyle beslenmenin 50 yaşında *H. pylori* enfeksiyonu riskini azalttığı gösterilmiştir.⁸¹

Anne sütünün *H. pylori* enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi ile ilgili öne sürülen varsayımlar; in-

san sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu ve *H. pylori* kolonizasyonuna karşı da koruyabileceğidir. Bir diğer görüş de insan sütünün *H. pylori*'nin gastrik mukozal hücrelere bakteri yapışmasını inhibe ederek kolonizasyonu engellemesidir.^{77,78}

Sonuç olarak, farklı toplumlarda çelişkili sonuçlar alınmasına rağmen anne sütünün çocukluk döneminde *H. pylori* enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Das UN. A perinatal strategy to prevent coronary heart disease. *Nutrition* 2003;19: 1022-7.
2. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: A study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002;110:597-608.
3. Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ* 1992;304:801-5.
4. Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 2000; 82:248-52.
5. Wingard DL, Criqui MH, Edelstein SL, Tucker J, Tomlinson-Keasey C, Schwartz JE, et al. Is breast feeding in infancy associated with adult longevity? *Am J Public Health* 1994;84(9): 1458-62.
6. Lewis DS, Mott GE, McMahan CA, Masoro EJ, Carey KD, Mc Gill HC Jr. Deferred effects of preweaning diet on atherosclerosis in adolescent baboons. *Atherosclerosis* 1988;8(3):274-80.
7. Leeson CP, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A. Duration of breast feeding and arterial distensibility in early life: Population based study. *BMJ* 2001;322:643-47.
8. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmson L. Survival in treated hypertension: Follow up study after two decades. *BMJ* 1998;317(7152): 167-71.
9. Owen CG, Whincup PH, Gilg JA, Cook DG. Effect of breast-feeding in infancy on blood pressure in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327: 1189-95.
10. Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: Systematic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;161:15-26.
11. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: Two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357:413-9.
12. Wilson AC, Forsyth SJ, Grene SA, Irvine Li Hau C. Relation of infant diet to childhood health: Seven year follow-up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998;316:21-5.
13. Martin RM, McCarthy A, Smith GD, Davies DP, Ben-Shlomo Y. Infant nutrition and blood pressure in early adulthood: the Barry Caerphilly growth study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1489-97.
14. Lucas A, Morley R, Hudson GJ, Bamford MF, Boon A, Crowle P, et al. Early sodium intake and later blood pressure in preterm infants. *Arc Dis Child* 1988;63(6): 656-67.
15. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emme HP, Davey Smith G, ALSPAC Study Team. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The AVON longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *Circulation* 2004;109(10):1259-66.
16. Forsthyth JS, Willatts C, Agostoni C, Bissenden J, Casae P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant Formula and blood pressure in later childhood: Follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:953-7.
17. Schack-Nielsen L, Molgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelson KF. Arterial stiffness in 10-year-old children: Current and early determinants. *Br J Nutr* 2005;94:1004-11.
18. Burr MI, Beasley WH, Fisher CB. Breast feeding, maternal smoking and early atheroma. *Eur Heart J* 1984 1;5:588-91.
19. Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, Elwood D, Yamell JW, Davey Smith G. Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: The Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(2):121-9.
20. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M, Davey Smith G, Nicolaidis AN, Georgiou N, et al. Breastfeeding and atherosclerosis. Intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr Cohort. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(7):1482-8.
21. Martin RM, Smith GD, Mangtani P, Tilling K, Frankel S, Gunnell D. Breastfeeding and cardiovascular mortality: The Boyd Orr cohort and systematic review with metaanalysis. *Eur Heart J* 2004;25:778-86.
22. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in childhood. *Epidemiology* 2004;15:550-6.
23. Cook NR, Cohen J, Herbert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701-9.
24. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998;20:441-8.
25. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936;9:2233-25.
26. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershogen G, Wickman M. Breastfeeding reduces the risk of childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):657-66.
27. Gladevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
28. Benn CS, Wohlfahrt J, Aabay P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004;160(3):217-23.
29. Lauberau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, Von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-results from the GINI-Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2004;144(5):602-7.
30. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:201-8.
31. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol* 2005;152(4): 742-9.
32. Snijders BE, Thijs C, Kummeling I, Penders J, van den Brandt PA. Breastfeeding and infant eczema in the first year of life in the KOALA birth cohort study: A risk period-specific analysis. *Pediatrics* 2007;119:e137-41.
33. Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:335-8.
34. Gladevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.

35. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edburg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9):833-43.
36. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breastfeeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4): 755-60.
37. Shaukat A, Freudenheim JL, Grant BJ, Muti P, Ochsbalcom HM, McCann SE, et al. Is being breastfed as an infant associated with adult pulmonary function? *J Am Coll Nutr* 2005;24(5):327-33.
38. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002;91:275-59.
39. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: Evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;3:325-9.
40. Björkstén, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first four years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
41. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27-32.
42. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breastfeeding and risk of childhood leukemia. *J Nat Cancer Inst* 1999;91(20):1765-72.
43. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducre JM, et al. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J cancer* 2005;93:379-84.
44. Bener A, Denic S, Galadari S. Longer breastfeeding and protectin against childhood leukemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 2001; 37234-8.
45. Altinkaynak S, Selimoglu MA, Turgut A, Kilicaslan B, Ertekin V. Breast-feeding duration and childhood acute leukemia and lymphomas in a sample of Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:568-72.
46. Kwan M, Buffler P, Abrams B, Kiley V. Breastfeeding and risk of childhood leukemia: A metaanalysis. *Public Health Reports* 2004; 119:521-35.
47. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer- a systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005;117:1020-31.
48. Guise JM, Austin D, Morris CD. Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. *Pediatrics* 2005;116 e:724-e31.
49. Martin RM, Meddleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breastfeeding and cancer: The Boyd Orr cohort and systematic review with metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1446-57.
50. Collaborative Group on hormonal Factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-95.
51. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, et al. Reproductive factors and subtypes breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005;93(3):364-71.
52. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 ;33:319-43, vi-vii.
53. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:808-13.
54. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding and severity rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:94-8.
55. Karlson EW, Madl LA, Hankins SE, Francine Grodstein. Do breastfeeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheumatism* 2004;11: 3458-67.
56. Rufo PA, Bousvaros A. Challenges and progress in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23: 406-12.
57. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: Cause and immunobiology. *Lancet* 2007 12;369:1627-40.
58. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel diseases: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
59. Faria AM, Weinwer HL. Oral tolerance: Mechanisms and therapeutic applications. *Adv Immunol* 1999;73:153-64.
60. Madsen KL, Fedorak RN, Tavernini MM, Doyle JS. Normal breast milk limits in development of colitis in IL-10 deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:390-8.
61. Kunz C, Rudloff S, baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000;20:699-22.
62. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review with metaanalysis. *J Clin Nutr* 2004;80: 1342-52.
63. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in pediatric inflammatory bowel disease: A population based case control study. *Gut* 2005;54(3):357-63.
64. Powell JJ, Harvey RS, Ashwood P, Wolstencroft R, Gershwin ME, Thompson RP. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2000;14(1):99-105.
65. Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:142-8.
66. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breastfeeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75(5):914-21.
67. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case-control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7: 395-9.
68. Pteres U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of effect of infant feeding on coeliac disease. *Ann Nutr Metab* 2001;45: 135-42.
69. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Guinta A, Marzorati P, Prampolini L, et al. Does breastfeeding protect against the development of clinical symptoms of coeliac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2(3):428-33.
70. Faith-Magnusson K, Franzen I, Hansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7:1-5.
71. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child* 1997;76: 113-7.
72. Akobeng AK, Ramann AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breastfeeding on coeliac disease: A systematic review and meta-analysis of observational study. *Arch Dis Child* 2006;91(1):39-43.
73. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119: e837-42.
74. Chertok IR. The importance of exclusive breastfeeding in infants at risk for celiac disease. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2007;32:50-4.
75. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
76. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in preschool children: Results of a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 2002;31:632-7.
77. Thomas JE, Austin S, Dale A, McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Protectin by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Lancet* 1993;342(8863):121.
78. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh J. *Helicobacter pylori* infection in preschool and school aged minority children: Effect of socioeconomic indicators and breast feeding practices. *CIC* 2001;32:1387-92.
79. Okuda M, Miyashiro E, Koike M, Okuda S, Minami K, Yoshika N. Breast-feeding prevents *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Pediatr Int* 2001;43(6):714-5.
80. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: Role of socioeconomic factors and breastfeeding. *Turk J Pediatr* 2003;45:114-22.
81. Pearce MS, Thomas JE, Campell DI, Parker L. Does increased duration of exclusive breastfeeding protect against *helicobacter pylori* infection? The Newcastle thousand families cohort study at aged 49-51 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(5):617-20.