

ZAŠTITA OD INFEKCIJA DOJENJEM

Izeta SOFTIĆ, Nedima ATIĆ

Klinika za dječije bolesti
Univerzitetsko-kliničkog
centra u Tuzli, Tuzla,
Bosna i Hercegovina

Ishrana novorođenčeta i dojenčeta majčinim mlijekom ima niz prednosti u odnosu na vještačku ishranu. Majčino mlijeko obezbjeđuje imunološku zaštitu i razvoj saprofitne flore u crijevima, a aktivnom stimulacijom nezrelog imunološkog sistema novorođenčeta bioaktivnim faktorima povećava otpornost na infekcije. Objasnjen je mehanizam protektivnog djelovanja majčinog mlijeka u prevenciji sepse, infekcije respiratornog, gastrointestinalnog i urinarnog sistema. Poznavanje faktora prisutnih u majčinom mlijeku kao i mehanizama zaštite od infekcija značajno je za promociju zdravlja ove veoma osjetljive populacije. To su veoma važni argumenti koje treba koristiti u podršci dojenja kao najboljeg načina ishrane novorođenčeta.

Ključne riječi: Dojenje ▪ Zaštita organizma ▪ Infekcije

Adresa za dopisivanje:
prim. dr. Izeta Softić,
Klinika za dječije bolesti
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
ssoftic@hotmail.com

Primljeno: 01. 12. 2006.
Prihvaćeno: 16. 01. 2007.

Pedijatrija danas 2007;3(1):33-45

Uvod

Zadnju deceniju autori ovog članka intenzivno rade na promociji prirodne ishrane dojenčadi kao veoma važnom segmentu promocije zdravlja djece, a također sastavnom dijelu terapijskog pristupa ukoliko do bolesti dođe. Polazeći od činjenice da je novorođenče nezrelo sa imunološkog aspekta, znajući da su infekcije u najvećem procentu uzrok morbiditeta i mortaliteta u najranijem periodu, potrebno je promovirati dojenje kao vrlo značajan faktor u njihovoj prevenciji. Promocija dojenja će biti uspješnija ukoliko se potencira značaj majčinog mlijeka u jačanju imunog sistema novorođenčeta u periodu kada je njegova nezrelost najizraženija.

Laktacija je karakteristika sisara koja predstavlja njihovu sposobnost da proizvedu idealnu hranu za mladunče. To je njihova evulcijska prednost nad ostalim vrstama i značajna je za njihovo preživljavanje. Majčino mlijeko je ekstrauterina veza između majke i novorođenčeta slična onoj koja je ranije postojala preko placente između majke i fetusa (1). To je bioaktivna supstanca prilagođena djetetu koja ima čitav niz odbrambenih mehanizama značajnih za jačanje njegovog imunog sistema. Sa ciljem da se napravi adekvatna zamjena za majčino mlijeko, otkrivene su mnoge njegove komponente koje pokazuju da je idealna hrana za ljudsku vrstu (2). Način ishrane u novorođenačkom i dojenačkom periodu je odavno prepoznat kao značajan i odlučujući faktor u sprečavanju infekcija (3, 4, 5). Dojenje prevenira infekcije koje se dešavaju zbog različitih okolnosti (6), a udruženo je i sa smanjenjem broja hospitalizacija (7, 8).

S druge strane, ishrana na bočicu je praćena povećanjem morbiditeta od infekcija. Dojenčad na vještačkoj ishrani češće obolijevaju jer su lišena antiinfektivnog svojstva majčinog mlijeka tj. njihov humoralni i celularni mehanizam odbrane je snižen. Uz to, kod njih izostaje inhibicija proliferacije crijevne patogene flore, koja je prisutna u djece na prirodnoj ishrani. Dojenčad na vještačkoj ishrani izložena su češće unošenju patogenih bakterija putem kontaminirane hrane ili tečnosti (9).

Sa ciljem da se ukaže na značaj majčinog mlijeka u jačanju imuniteta novorođenčeta iznijet ćemo činjenice koje idu u prilog ove tvrdnje.

Imunološki značaj majčinog mlijeka u odbrani od infekcija

Mliječna žlijezda je sastavni dio mukoznog imunog sistema sa lokalnom produkcijom antitijela koja odražavaju antigenu stimulaciju - "Mucosa associated lymphoid tissue"

(MALT): crijeva, pluća, pljuvačne i lakrimalne žlijezde kao i genitalnog trakta. Antitijela u majčinom mlijeku štite novorođenče od patogeni koje majka posjeduje. Sluznice su ulazno mjesto za mnoge infekcije, a novorođenački period je najkritičniji. Dojenje u tom kritičnom periodu predstavlja imunološku integraciju majke i djeteta (10), pa ga je potrebno sa tog aspekta i promovirati.

Donedavno je dojenje bilo predmet oprečnih mišljenja znanstvenika i kliničara kada je u pitanju ishrana dojenčeta. Mnogo vremena i novca potrošeno je na istraživanje nutritivnih potreba novorođenčeta kako bi se proizvela adekvatna zamjena za majčino mlijeko. Napisano je mnogo članaka o prednostima majčinog mlijeka. Putem kolostruma novorođenče prima lokalnu zaštitu intestinalnog sistema, a sistemsku zaštitu je primilo transplacentarno. Kiselost u crijevima djeteta na prirodnoj ishrani obezbjeđuje zaštitu od infekcija utičući na bakterijsku floru. Postoje klinički i eksperimentalni dokazi da majčino mlijeko može smanjiti povećanu sklonost obolijevanju u toku novorođenačkog i dojenačkog perioda. Zaštitni faktori u majčinom mlijeku pasivno ili aktivno štite nezreli organizam od štetnih uticaja okoline, tako da dojenčad na prirodnoj ishrani imaju manje infekcija (11). To se ostvaruje kontrolom bakterijske infekcije putem crijevne flore i komponentama imunog sistema majčinog mlijeka (12). Osnovne segmente imunog sistema majčinog mlijeka čine antimikrobni, antiinflamatorni i imunomodulatorni faktori čija multifunkcionalna aktivnost doprinosi njegovoj nezamjenljivosti (13).

Antimikrobni činioci majčina mlijeka i njihova funkcija prikazani su u Tabeli 1.

Laktoferin čini 15% od ukupnih proteina majčinog mlijeka. Ima mnogobrojne funkcije kao što su: baktericidna, antivirusna, antiinflamatorna i citokin modulirajuća. On blokira bakterijsku virulenciju tako što poremeti integritet vanjske membrane gdje je

Tabela 1 Antimikrobni činioci majčina mlijeka i njihova funkcija**Table 1** Antimicrobial agent in human milk and functions

Činioci/Agents	Primarna funkcija/Primary functions	Sinergizam/Synergy
Laktoferin/Lactoferrin	Vezivanje željeza/Fe chelation	Sekretorni IgA/ Secretory IgA
Lizozim/Lysozyme	Razgradnja peptidoglikana/ Degradate peptidoglycans	Sekretorni IgA/ Secretory IgA
Fibronektin/Fibronectin	Opsonizacija/Opsinins	?
Sekretorni IgA/ Secretory IgA	Vezivanje antigena/Antigen binding	Laktoferin/Lactoferrin, Lizozim/Lysozyme
C3 komplement/ C3 Complement	Opsonizacija/Fragments are opsonins	Sekretorni IgA/ Secretory IgA, Lizozim/Lysozyme
Mucini/Mucins	Anti-rotavirus; receptor analog/ Anti-rotavirus; receptor analogues	-
Oligosaharidi/ Oligosaccharides	Receptor analog/Receptor analogues	-
Lipidi/Lipids	Inaktiviraju virus/Disrupt enveloped viruses	-

smješten protein i interferira sa funkcijom igličastih organela, strukturom koju posjeduju mnogi patogeni kao što su: Shigella, Salmonella, Yersinia, Escherichia coli. Antibakterijska aktivnost laktoferina i transferina značajna je za širok spektar mikroorganizama (gram pozitivne i gram negativne bakterije, anaerobi i gljivice). Laktoferin ima veliki afinitet za željezo i na takav način smanjuje mogućnost bakterijama da ga koriste. Uloga laktoferina je usko vezana za ulogu transferina što omogućava bolju apsorpciju željeza kod djece na prirodnoj prehrani (14).

Lizozim je proteinski enzim poznat kao »nespecifični antimikrobni faktor«. Djeluje tako što lizira bakterijski ćelijski zid i vezuje bakterijski lipopolisaharid, smanjujući endotoksični efekt bakterija. Oslobođene komponente ćelijskog zida podstiču produkciju SIgA, aktivaciju makrofaga i na takav način čiste organizam od bakterija. Luče ga neutrofil i makrofazi. Može se naći u stolici dojenčeta na majčinom mlijeku, dok u stolici dojenčeta na vještačkoj ishrani nije prisutan.

Fibronektin je značajan za opsonizaciju patogenih mikroorganizama kao i privlačenje fagocita. Nizak nivo doprinosi sniženju funkcije fagocita kao i povećanju predispozicije za razvoj sepse.

Imunoglobulini su glikoproteini prisutni u serumu i tkivnim tečnostima. Zovu ih i antitijela zbog njihove sposobnosti da razaraju strane proteine. Njihova primarna uloga je vezivanje antigena. Majčino mlijeko sadrži sve klase imunoglobulina. Glavni imunoglobulin je sekretorni IgA koji djeluje u crijevima i respiratornom traktu. Specifičnost SIgA antitijela u majčinom mlijeku odražava majčine enteralne i respiratorne antigene obezbjeđujući imunološki nezrelom novorođenčetu zaštitu protiv patogena sa kojim je majka dolazila u kontakt. Oni preveniraju infekciju tako što blokiraju vezivanje mikroba za sluznicu, što predstavlja inicijalnu fazu kod infekcija koje ulaze putem sluznica i koje su većinom ulazna vrata infekcija kod novorođenčadi. Ovakav način odbrane od infekcija putem antitijela u majčinom mlijeku je poznat kao

neinflamatorna odbrana, za razliku od tkivne odbrane putem IgG antitijela kada nastaje inflamatorna odbrana uz potrošnju energije. Prevencija infekcija novorođenčeta majčinim mlijekom je jako efikasna jer štedi energiju prevenirajući infekt neinflamatornim putem.

Sistem poznat kao »enterobronhomamarni put« štiti novorođenče tako što antitijela od majke putem mlijeka prelaze novorođenčetu. Sekretorna IgA antitijela su proizvedena u mliječnoj žlijezdi od limfocita koji migriraju iz Peyer ploča crijeva i transformiraju se u plazma ćelije. Majčino mlijeko posjeduje sekretorna IgA antitijela protiv svih mikroba sa kojima je majka dolazila u kontakt i ona su značajna prepreka za ulazak mikroorganizama preko sluznica respiratornog i gastrointestinalnog sistema (11, 15). U majčinom mlijeku prisutna su antitijela na bakterije sa kojima je majka dolazila u kontakt. To su antitijela na *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Giardia lamblia*.

Mucin ima antimikrobnu ulogu. Mucinske membrane na masnim česticama humanog mlijeka onemogućavaju vezivanje S-fimbrijske forme *Escherichia coli* (16) kao i njihova uloga u odbrani od rota virus infekcije, čestog uzročnika proliva u dojenačkom periodu (17).

Komplement prisutan u majčinom mlijeku ima značajnu ulogu u otklanjanju bakterijskog antigena putem njegove lize.

Glikani (oligosaharidi i glikokonjugati) u majčinom mlijeku su glavna komponenta urođenog odbrambenog sistema. Ćelije posjeduju glikane na površini i tako komuniciraju sa vanjskim miljeom. Glikane također koriste patogeni za prepoznavanje ćelija domaćina i vezivanje za njih je prvi korak infekcije. Fukosilirani glikani su primarni pri mnogobrojnim receptor-patogen interakcijama uključujući *Campylobacter*, *Cholera*, stabilni toksin *Escherichiae coli*, *Humani calicivirus*, *Helicobacter pylori* i druge

enteralne patogene. Molekule koje inhibiraju vezivanje patogena, a to su primarno glikani, inhibiraju sposobnost patogena da inficiraju organizam. Specifični patogeni prepoznaju i vežu se za specifične glikane na površini ćelije. Oligosaharidi, osnovna forma glikana, treća su po veličini komponenta majčinog mlijeka poslije laktoze i lipida. Razlike u nivou oligosaharida su urođene. Glikani imaju homolognu strukturu sa receptorima ćelija za patogene i funkcionišu kao mamac. Vezivanje *Campylobacter* i infektivnost se inhibira sa 2-fukosilaktozom, dominantnim oligosaharidom u majčinom mlijeku. Slično se inhibira toksin *Escherichiae coli* i Calicivirusi. Zaštitna uloga glikana iz majčinog mlijeka je potvrđena in vitro i na animalnom modelu protiv toksina, bakterija i virusa (18). Zaštitna uloga glikana može biti osnova za razvijanje novih profilaktičkih i terapijskih sredstava koji bi inhibirali nastanak infekcija putem sluznica.

Visoka koncentracija laktoze i nedigestibilnih oligosaharida u majčinom mlijeku promovira rast *Bifidobacterium species* i *Lactobacillus species* tako da je to hrana koja ima ulogu prebiotika (selektivno stimulira rast saprofitnih bakterija u kolonu). Kao rezultat toga, stolica dojenčeta na prirodnoj ishrani se značajno razlikuje od stolice vještački hranjenog dojenčeta. Ona ima nizak pH, visoku koncentraciju laktata i acetata. Intestinalna kolonizacija sa *Bifidobacterium species* i *Lactobacillus species* ima ulogu barijere koja daje signal za maturaciju limfnog tkiva i balans je pro i anti inflamatornim citokinima. Na takav način se stvara zdrava interakcija između domaćina i mikroba koja je neophodna za regulaciju inflamatornog odgovora pri razvoju crijeva kod dojenčeta (19).

Ćelije su prisutne u majčinom mlijeku. U kolostrumu su prisutni leukociti u koncentraciji od nekoliko miliona ćelija/ml. To su makrofazi, polimorfonuklearni leukociti, T i B limfociti. Dominiraju makrofazi. Limfocita

Tabela 2 Antiinflammatorni faktori u majčinom mlijeku**Table 2** Antiinflammatory factors in human milk

Faktori/Factors	Primjeri/Examples
Citoprotektivni/Citoprotectives	Prostaglandini E ₂ , F _{2α} /Prostaglandins E ₂ , F _{2α}
Epitelijalni faktori rasta/Epithelial growth factors	Epidermalni faktor rasta/Epidermal growth factor, Laktoferin/Lactoferrin
Faktori sazrijevanja/Maturational factors	Kortizol/Cortisol
Enzimi razgrađivači medijatora/Enzymes that degrade mediators	Faktor aktivacije trombocita/PAF-acetylhydrolase
Hvatači enzima/Binders of enzymes	Alfa-1-antihimotripsin/Alpha-1-antichymotrypsin
Modulatori leukocita/Modulators of leucocytes	Lizozimi/Lysozyme, Sekretorni IgA/Secretory IgA
Antioksidansi/Antioxidants	Alfa-tokoferol/ Alpha-tocopherol Beta-karoten/Beta-carotene, C vitamin/Ascorbate, Superoksid dizmutaza/Superoxide dismutase Glutation peroksidaza/Glutathione peroxidase

je 10%. Broj limfocita i stimulacija mitogenima opada u toku drugog i i trećeg mjeseca života dojenčeta (20).

Makrofazi u majčinom mlijeku su fagociti koji imaju sljedeće funkcije: fagocitoza mikroorganizama, ubijanje bakterija, produkcija komplementa, lizozima i laktoferina. Oni pojačavaju funkciju limfocita, a služe i kao skladište imunoglobulina. Djeluju na sintezu i ekskreciju laktoperoksidaze i celularnog faktora rasta, kao i sazrijevanje intestinalnih enzima.

Polimorfonuklearni leukociti imaju primarnu funkciju u odbrani tkiva dojke od bakterija. U kolostrumu su prisutni u velikom broju i funkcija im je ubijanje bakterija i fagocitoza.

Limfociti B i T su prisutni u majčinom mlijeku i dio su imunološkog sistema. B limfociti u majčinom mlijeku su ćelije sa površinskim IgA, IgM, IgG, IgD imunoglobulinima. U kolostrumu su antitijela koja proizvode limfociti iz »Mucosa Associated Lymphoid Tissue« (MALT).

T limfociti su CD4 (helper-indukujući limfociti) i CD8 (supresor-citotoksički limfociti). Kolonizacija mliječne žlijezde u toku laktacije sa memorijskim T-ćelijama može biti mehanizam prenošenja majčinog imunološkog iskustva. Limfokini (hemijski faktori koje luče T limfociti) privlače makrofage na mjesto infekta i pripremaju ih za napad. Imunokompetentne ćelije u majčinom mlijeku imaju sposobnost da prežive u gastrointestinalnom traktu novorođenčeta i luče bioaktivne faktore kao hormon rasta i citokine koji migriraju kroz mukoza u sistemsku cirkulaciju. Ćelije iz majčinog mlijeka potenciraju ne samo lokalni odgovor gastrointestinalnog trakta nego i sistemski imuni odgovor.

Antiinflammatorni faktori u majčinom mlijeku prikazani su u Tabeli 2.

Antiinflammatorni faktori u majčinom mlijeku od velikog su značaja u neonatalnom periodu, kada su sluznice najvulnerabilnije. Postoji razlika u funkciji sluznica kao barijere za ulazak infekta u novorođenčeta i odraslih. Naime sluznica novorođenčeta je nezrela, a time i propusnija za infekciju.

Prostaglandini - PGE₂ i PGF₂ utiču na povećanje pritiska u mliječnim kanalima i mehanizam otpuštanja mlijeka. U aktivnoj formi dospijevaju do perifernih organa i utiču na njihovu funkciju. U gastrointestinalnom traktu imaju citoprotektivan učinak kao i uticaj na motilitet crijeva, tako da su učestalije stolice kod dojenčadi na prirodnoj ishrani rezultat dejstva prostaglandina.

Epitelijalni faktor rasta (EGF) stimulira proliferaciju epidermalnog i epitelijalnog tkiva. Može se naći u plazmi, pljuvački, urinu, mlijeku. Posebno je značajan za proliferaciju crijevne sluznice što znači da ima mitogenu aktivnost.

Kortizol utiče na sazrijevanje sluznice crijeva i tako doprinosi razvijanju mukozne barijere u ranom dojenačkom periodu.

Enzimi razgrađuju inflamatorne medijatore i na takav način preveniraju razvijanje upalnih procesa kao što je nekrotizirajući enterocolitis. Acetilhidrolaza koju produciraju leukociti prisutni u majčinom mlijeku razgrađuje faktor aktivacije trombocita (PAF) koji je odgovoran za nastanak upale crijevne sluznice.

Alfa-1-antihimotripsin i alfa-1-antitripsin su značajni za zaštitu mliječne žlijezde od lokalne proteolitičke aktivnosti leukocita. Značajni su i za zaštitu od razaranja imunoglobulina i faktora rasta.

Alfa-tokoferol, beta-karoten i C vitamin imaju ulogu antioksidanasa. Značajni antioksidansi su i enzimi prisutni u majčinom mlijeku posebno u kolostrumu kao superoksid-dizmutaza i glutation peroksidaza kao antiinfektivna zaštita novorođenčeta (21).

Imunomodulatorni faktori majčinog mlijeka podstiču razvoj prirodnog i vakcinom indukovanog imuniteta i taj efekt se zadržava i kasnije po prestanku dojenja. Modulacija ćelijskog imuniteta je mehanizam pomoću kojeg dojenje jača prirodni imuni odgovor. Istraživanja su pokazala da majčino mlijeko sadrži i anti-antitijela koja

su značajna za stimulaciju imunog sistema novorođenčeta, jer funkcionišu kao antigen. Potvrda za to je prisustvo anti-antitijela na poliovirus prisutan u mlijeku majki za koje je utvrđeno da stimuliraju imuni sistem novorođenčeta (22). Ovako stimulirani imuni sistem može dati bolji imuni odgovor na vakcinu, a također i bolji imuni odgovor na infekciju.

Dojenje povećava produkciju alfa interferona kao odgovor na infekciju respiratornim sincicijelnim virusom (23), virus specifičnu limfocitnu transformaciju, broj ćelija ubica, nivo antitijela na Haemophilus influenzae tip B polisaharide, poliovirus i difterija toksoid. Nivo sekretornih IgA se povećava brže u toku prvih šest mjeseci kod dojenčadi koja isključivo doje u odnosu na dojenčad koja se vještački hrane. Imunomodulatorni efekti majčinog mlijeka se ispoljavaju preko nukleotida i T regulatornih citokina, transformirajućeg beta faktora rasta koji je pronađen u signifikantnoj količini u majčinom mlijeku. S obzirom na to da se majčino mlijeko razlikuje u količini bioaktivnih zaštitnih materija, varijacije u nivou sekretornih antitijela su zbog različite izloženosti specifičnim mikroorganizmima. Postoje varijacije u sastavu majčinog mlijeka i u toku laktacije, a mnogo zaštitnih faktora je u većoj koncentraciji u kolostrumu i smanjuje se tokom prvog mjeseca.

Citokini kao imunomodulatori prikazani su u Tabeli 3.

U kontroli virusnih infekcija značajnu ulogu ima majčino mlijeko. Ona se ogleda u prisustvu antivirusnih antitijela na *poliovirus*, *coxsackievirus*, *echovirus*, *influenza virus*, *reovirus*, *respiratory syncytial virus*, *rotavirus* i *rhinovirus*. Potvrđeno je da majčino mlijeko inhibira rast ovih virusa u kulturi tkiva. Izučavanja lipidnih komponenti masne frakcije majčinog mlijeka su pokazala da su nezasićene masne kiseline i monogliceridi odgovorni za nespecifične antivirusne efekte.

Tabela 3 Citokini u majčinom mlijeku i njihova uloga**Table 3** Cytokines and functions in human milk

Citokini/Cytokines	Funkcija/Functions
Interleukin-1-beta/Interleukin-1-beta	Aktivira T ćelije/Activates T cells
Interleukin 6/Interleukin 6	Pojačava stvaranje IgA/Enhances IgA production
Tumor nekrozis faktor-alfa/Tumor necrosis factor alpha	Pojačava produkciju sekretorne komponente/Enhances secretory component production
Transformirajući faktor rasta-beta/Transforming growth factor-beta	Povećava pretvorbu B ćelija u IgA/ Enhances isotype swiching to IgA B cells

Dojenče na majčinom mlijeku će producirati veću koncentraciju alfa-interferona kao odgovor na infekciju respiratornim sincicijalnim virusom (23). Veća koncentracija fibronectina kod novorođenčadi na prirodnoj ishrani je zbog veće koncentracije tog proteina u majčinom mlijeku (24).

Ćelije u kolostrumu i zrelom mlijeku moguće je da imaju ove antivirusne funkcije: neutrofil i makrofazi fagocitiraju viruse, slično kao i bakterije i gljivice. Virus specifična antitijela u mliječnoj žlijezdi su rezultat »mucosa associated lymphoid tissue« sistema.

Interferon Y koji produciraju T limfociti ima antivirusnu ulogu. Zbog nedostatka antiviralne terapije prisustvo sekretornog IgA u majčinom mlijeku je od većeg značaja nego u slučaju bakterijske infekcije.

Dojenje i zaštita od infekcija

Zadnjih pedeset godina naučnici istražuju odnos između ishrane dojenčeta i infektivnih oboljenja. Istraživanje provedeno u Americi na nacionalnom nivou je pokazalo da je 1971. godine samo 25% novorođenčadi došlo po rođenju, a 1984. godine 61% (25) dok je u skandinavskim zemljama (26) stopa dojenja visoka. U Tuzlanskom kantonu stopa otpočinjanja dojenja novorođenčadi je visoka (98.2%), ali brzo opada tako da sa šest mjeseci isključivo doji svega 12% dojenčadi (27).

Ipak, i tamo gdje je visoka stopa dojenja, isključivo dojenje nije praksa sa učestalim davanjem prelaktacione hrane i uvođenjem dohrane sa 1 - 2 mjeseca (28). Mnoga istraživanja su potvrdila da dojenje štiti od infekcija, kao i od hospitalizacija. Globalna procjena je da bi poštivanje preporuke o ishrani dojenčeta smanjilo incidencu morbiditeta od ozbiljnih infekcija u dojenačkom periodu (6). Dvostruka redukcija incidence proliva kod dojenčadi ispod tri mjeseca je udružena sa uspješnom promocijom isključivog dojenja (29).

Programom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za kontrolu proliva i akutnih respiratornih bolesti, utemeljenim 1984. godine, utvrđene su mjere za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od ovih oboljenja primjenom aktivnosti, na prvom mjestu, na polju ishrane, a potom vakcine, vodosnabdijevanja, higijenskih navika i zagađenosti mikrookoliša.

Majčino mlijeko značajno reducira neonatalnu sepsu, infekcije respiratornog sistema, upalu uha, proliv, nekrotizirajući enterokolitis i infekciju urinarnog sistema (30).

Dojenje i zaštita od sepse

Sepsa u novorođenačkom periodu je veliki zdravstveni problem. Svake godine 30 miliona novorođenčadi oboli od sepse, a 1-2 miliona umire (31). Visoka zastupljenost

sepsa je posebno u nerazvijenim zemljama tako da 30% od ukupnog broja hospitaliziranih neonatusa zbog infekcija čini sepsa (32). Povećana permeabilnost gastrointestinalnog trakta kao i nezrelost sluznica razlog su povećanoj izloženosti novorođenčeta obolijevanju od sepse.

Najčešći uzročnici sepse su: *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Incidenca neonatalne sepse sa Streptokokom grupe B je varijabilna kao i antimikrobna rezistencija (33). Mnogo rjeđe uzročnici sepse mogu biti virusi (34).

Dojenje štiti novorođenče od sistemske infekcije i u uslovima visokorizične populacije (35). Prisustvo epitelijalnog faktora rasta u majčinom mlijeku ubrzava razvoj sluznica kao barijere kao i doprinosi rastu i razvoju gastrointestinalnog trakta (36). Novorođenče koje je na isključivom dojenju dnevno primi 0.5-1 g sekretornog IgA, koji štiti od *Vibrio Cholerae*, *Escherichiae coli*, *Campilobacter*, *Shigella*, *Gardia*, *Haemophilus influenzae*, *Pneumococcus infekcije*. SIgA antitijela štite novorođenče od mikroorganizama koje majka ima ili ih je ranije imala. Na takav način dojenje modulira rano izlaganje novorođenčakog intestinalnog trakta mikroorganizmima i limitira bakterijsku translokaciju putem intestinalne sluznice. To je najvažniji razlog zaštite novorođenčeta od sepse kao i drugih infekcija. Zaštitni faktori u majčinom mlijeku preveniraju infekciju na nivou sluznica (30). Dojenčad na prirodnoj ishrani imaju manje P-fimbrijske, a više L-fimbrijske *Escherichiae coli* koja je manje virulentna (37), tako da, ako se infekcija i dogodi, onda je praćena sa manje simptoma u odnosu na dojenčad na vještačkoj ishrani.

Dojenje i zaštita od respiratornih infekcija

Najčešća oboljenja u dojenačkom periodu su infekcije gornjih respiratornih puteva. Oboljenja bronhija i plućnog parenhima

počinju znacima oboljenja gornjih disajnih puteva. *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* najčešći su uzročnici pneumonije. Dojenčad reaguju na infekt odgovorom ne samo respiratornih, nego i drugih organa kao naprimjer organa gastrointestinalnog trakta.

Majčino mlijeko ima više efekata na razvoj respiratornog sistema i njegove sposobnosti da se odbrani od infekta i bolesti. Specifični nutritivni, imunoregulatorni i imunomodulatorni faktori u majčinom mlijeku podstiču sazrijevanje imunog sistema dojenčeta. U prilog ovim tvrdnjama je i istraživanje koje je potvrdilo da isključivo dojenje usporava involuciju timusa u dojenačkom periodu (38) koji ima značajnu ulogu za funkciju T limfocita.

Respiratorni morbiditet je razlog brojnih posjeta ljekaru i hospitalizacija. Infekcije gornjih i donjih respiratornih puteva su analizirane u mnogim studijama (39, 40, 41) i jasno je dokazano da dojenje ima zaštitnu ulogu, posebno u prvim mjesecima života. Dojenje manje od šest mjeseci i uvođenje vještačke ishrane je značajan riziko faktor za obolijevanje od infekcija gornjih respiratornih puteva kao i infekcija donjih respiratornih puteva praćenih sa vizingom. Također, dojenje doprinosi reduciranju hospitalizacija kao i blažoj kliničkoj manifestaciji bolesti (8).

Incidenca infekcija respiratornih organa može biti reducirana promocijom dojenja i to isključivog u prvih šest mjeseci i uvođenjem komplementarne ishrane poslije tog perioda. Ova preporuka slijedi iz znanstveno potvrđenih činjenica da isključivo, predominantno i uopšte dojenje prevenira infekcije.

Dojenje i zaštita od upale uha

Upala uha kod novorođenčadi i dojenčadi je značajna ne samo sa aspekta akutne epizode već i sa aspekta ponavljane infekcije koja može dovesti do gubitka sluha i poremećaja razvoja govora.

Zaštitni efekat dojenja od infekcije uha može se objasniti sa nekoliko aspekata. Različiti je položaj djeteta koje doji u odnosu na dijete koje se hrani na bočicu tako da mehanička razlika položaja glave u toku ishrane može uticati na nastanak infekcije.

Sekretorni IgA koji blokira vezivanje *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* za retrofaringealne ćelije također utiče na prevenciju nastanka upale uha. Visok nivo prostaglandina u majčinom mlijeku je od profilaktičkog značaja za nastanak upale uha (42). Isključivo dojenje četiri ili više mjeseci štiti dojenče od jedne ili više epizoda upale uha (43, 44, 45).

Dojenje i zaštita od proliva

Nezrelost intestinalnog trakta i odbrambenog sistema novorođenčeta značajni su u etiologiji diarealnog sindroma. Nekoliko aspekata sazrijevanja gastrointestinalnog trakta, kao neovisnog organskog sistema poslije rođenja je jako bitan. Naprimjer, komponente mukoznog odbrambenog sistema su razvijene poslije četrdeset nedjelja gestacije ali ipak su potrebne promjene u smislu dozrijevanja za kompletnu zaštitu. Imuni odgovor (naprimjer IgA u intestinalnoj sekreciji) zahtijeva odgovarajuću kolonizaciju gastrointestinalnog trakta mikroorganizmima koji će tek tada obezbijediti dodatnu antigenu stimulaciju za aktivaciju odbrambenih mehanizama. Nezrelost gastrointestinalnog mukoza odbrambenog sistema može se nadoknaditi pasivno zaštitnim materijama iz majčinog mlijeka ili aktivnom stimulacijom maturacije odbrane sluznice gastrointestinalnog trakta u prevenciji infekcija i intestinalne inflamacije.

Stimulacijom trofičkim faktorima u majčinom mlijeku (citokini, hormoni) nespecifični i imunološki odbrambeni mehanizmi u crijevima sazrijevaju i omogućuju zaštitu od patogenih mikroorganizama, kao i bakterijskih toksina koji uzrokuju bolest. Naprimjer, polimerazna IgA (pIgA) jedinst-

vena antitijela oblažu sluznicu crijeva i dosežu zaštitnu ulogu u crijevima nekoliko mjeseci po rođenju. Kolonizacija crijeva i stimulacija trofičkim faktorima iz majčinog mlijeka su neophodni da aktiviraju sekreciju zaštitnog nivoa pIgA. U toku perioda relativne pIgA deficijencije majčino mlijeko snabdijeva crijeva zaštitnom količinom pIgA. U toku kolostralne faze laktacije majčino mlijeko snabdijeva novorođenče sa pIgA i sa povećanjem endogenog IgA potreba za IgA iz majčinog mlijeka opada. Kolostralna faza laktacije poredeći sa zrelim majčinim mlijekom aktivno stimulira enterocite u zaštiti protiv oštećenja sluznice crijeva. Specifična IgA antitijela protiv antigena iz majčine okoline nastala u »enteromamarnom sistemu« štite novorođenče od mikroflore iz majčinih crijeva. Prema tome, na crijevu floru novorođenčeta utiče bliski kontakt sa majkom, kao i specifična pIgA antitijela iz majčinog mlijeka.

Najčešći uzročnici proliva su: *Rotavirus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* i *Cryptosporidium*. Povezanost ishrane i proliva u dojenačkom uzrastu potvrđena je u mnogim studijama. Isključivo dojenje, definisano kao ishrana samo majčinim mlijekom bez davanja bilo kakve tečnosti ili hrane, daje najviše zaštite od proliva dojenčadi mlađoj od šest mjeseci, dok dojenje uz dohranu pruža djelimičnu zaštitu poredeći sa vještačkom ishranom (3). Istraživanja u Brazilu su pokazala da isključivo dojenje doprinosi nižem riziku od teških i dugotrajnih proliva (46). Metaanalizom SZO 35 studija iz 14 zemalja dokazana je 4 - 5 puta manja incidenca proliva kod djece koja su isključivo dojila u odnosu na vještački hranjenu dojenčad (6). Zaštitna uloga dojenja naročito od proliva dolazi do izražaja u prvom tromjesečju i opada sa povećanjem uzrasta dojenčeta što je potvrđeno istraživanjima (4, 47).

Prestanak dojenja u uzrastu od jednog mjeseca ima sasvim drugačije posljedice u odnosu na dojenče od devet mjeseci (48).

Novorođenčad na vještačkoj ishrani su lišena antiinfektivnog dejstva majčinog mlijeka, kao i njegove uloge u inhibiciji rasta patogena u crijevima što je posebno značajno za razvoj nekrotizirajućeg enterocolitisa kod prematurusa. (49). Nerazvijena površina sluznice crijeva olakšava vezivanje patogena kao i njihovu translokaciju što objašnjava i veću sklonost sepsi i intestinalnoj inflamaciji kod prematurusa. Imunoprotektivni faktori kao što su SIgA, protektivni citokini nisu dovoljno razvijeni što povećava inflamatorni odgovor na patogene i njihove toksine. Ta povećana sklonost inflamaciji sluznice crijeva kod prematurusa je uzrok učestalije pojave nekrotizirajućeg enterokolitisa u odnosu na donesenu novorođenčad. Majčino mlijeko, posebno kolostrum ima visoku koncentraciju antiinflamatornih faktora (50). Ishrana izmuženim majčinim mlijekom može prevenirati ili ublažiti kliničku sliku oboljelih od nekrotizirajućeg enterokolitisa (51).

Baziran na gore navedenim studijama, program za kontrolu proliva SZO preporučuje: isključivo dojenje u toku prvih šest mjeseci, a upotreba čaja i vode u ovom periodu se ne preporučuje.

Dojenje i zaštita od infekcija urinarnog trakta

Nezrelost imunog sistema novorođenčeta kao i blizina rezervoara bakterija glavni su etiološki faktori nastanka urinarne infekcije naročito kod ženskog pola.

Zaštitna uloga dojenja od nastanka urinarnih infekcija potvrđena je u istraživanjima, tako da duže dojenje ide sa manjim rizikom za urinarnu infekciju, što govori o dugoročnom mehanizmu odbrane. To je potvrda da je dojenje dio prirodne odbrane od urinarnih infekcija (52). Protektivni efekat dojenja posebno je izražen u prvih šest mjeseci života (53), jer crijeva dojenčeta na prirodnoj ishrani su kolonizirana sa bakterijama manje virulentnim, što je značajna zaštita od urinarnih infekcija (37,

54), tako da, ako se infekcija i dogodi, onda je praćena sa oskudnijom simptomatologijom. Laktoferin, koji ima antibakterijski efekat kao i SIgA, prisutan je u urinu dojenčeta na prirodnoj ishrani i predstavljaju specifičnu zaštitu od urinarnih infekcija. Uz to, manja je mogućnost ascendentne infekcije kod novorođenčadi i dojenčadi koja su dojila zbog prisustva antiadhezivnih oligosaharida u majčinom mlijeku (55). SIgA iz majčinog mlijeka imaju glavnu ulogu da štite novorođenče i dojenče od infekcija gdje patogeni ulaze putem sluznica u organizam (56), kao što je to slučaj kod urinarnih infekcija.

Zaključak

Istaknuto je mnogo znanstvenih činjenica u prilog tvrdnji da je majčino mlijeko značajno u prevenciji infekcija kako u novorođenačkom tako i u dojenačkom periodu. Razlika u morbiditetu i mortalitetu od infekcija novorođenčadi i dojenčadi hranjenih majčinim mlijekom i vještačkim formulama pokazatelj je značaja dojenja za zdravlje djeteta. Prednost majčinog mlijeka u odnosu na vještačku ishranu ogleda se u zaštiti od infekcija preko specifičnih i nespecifičnih imunih faktora koji čine da je ono mnogo više od hrane. Bioaktivni faktori u majčinom mlijeku aktivno stimuliraju imuni sistem novorođenčeta i dojenčeta što doprinosi boljoj zaštiti od infekcija i po prestanku dojenja. SZO procjenjuje da bi se više od milion života godišnje moglo spasiti dojenjem. Pokrenuto je mnogo aktivnosti na promociji dojenja u cijelom svijetu. Naučne dokaze da dojenje jača imuni sistem nezrelog novorođenčeta treba promovirati kao način ishrane koji nema alternative. Navedeno je dovoljno činjenica koje potvrđuju prednosti majčinog mlijeka u odnosu na vještačku ishranu. Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika, roditelja i cjelokupne zajednice o imunološkoj ulozi majčinog mlijeka u jačanju nezrelog organizma novorođenčeta značajna je za promociju dojenja.

Literatura

- Walker WA. The dynamic effect of breastfeeding on intestinal development and host defence. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:155-70.
- Goldman AS. Breastfeeding lessons from the past century. *Pedijatr Clin North Am.* 2001;148 (1): xxiii-xxv.
- Brown KH, Black RE, Romana L, Kanashiro HC. Infant feeding practices and their relationship with diarrheal and other diseases in Huasca (Lima) Peru. *Pediatrics.* 1986; 83:31- 40.
- Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ.* 1990; 300:11-6.
- Baudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six month of life. *J Pedijatr.* 1995;126:191-7.
- Anonymous. Report of the Task Force on the assessments of the Scientific Evidence Relating to Infant-Feeding Practices and Infant Health. *Pediatrics.* 1984;74:579-762.
- Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe E. Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. *J Pediatr.* 1991;118:659 - 66.
- Bacrach VRG, Schwarz E, Bacrach LR. Breast-feeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 237-43.
- Popkin BM, Adir L, Akin JS, Black R J, Briscoe J, Flieger W. Breast-feeding and diarrheal morbidity. *Pediatrics*1990;86: 874-82.
- Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine.* 2003;21:3382-8.
- Hanson LA, Ceafalau L, Mattsby-Baltzer I, Lagerberg M, Hjalmarsson A, Ashraf R, Zaman S, Jalil F. The mammary gland-infant intestine immunologic dyad. *Adv Exp Med Biol.* 2000;478:65-76.
- Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:664-71.
- Lawrence RM. Host-resistance factors and immunologic significance of human milk. In: Lawrence RA, Lawrence RM, editors. *Breastfeeding.* Mosby; 1999. p.159-195.
- Zakanj Z, Grgurić J. Apsorpcija željeza u djece na prirodnoj prehrani. *Paediatr Croat.* 2002;46:17-21.
- Goldbrum H, Brandtzaeg P. The mucosal defense system. In: Stiehm E. Ed. *Immunologic disorders in infants and children.* 3rd ed. Philadelphia PA: Saunders, 1996:159-99.
- Schroten J, Hanisch FG, Plogman R. Inhibition of adhesion of S-fimbriated *Escherichia coli* to buccal epithelial cells by human milk fat globule membrane components: a novel aspect of the protective function of mucins in the non-immunoglobulin fraction. *Pediatr Res.* 1992;32:58-63.
- Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest.* 1992;90:1984-91.
- Morrow AL, Rangel JM. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15:221-28.
- Schiffman EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: S60-4.
- Goldman AS, Smith CW. Host resistance factors in human milk. *J Pediatr.* 1973; 82:1082-90.
- Savić D, Vojinović J, Zvezdanović L, Ćosić V, Savić V. Značaj prirodne ishrane novorođenčadi u antioksidacionoj odbrani. *Srpski arhiv za celokupno lek-arstvo.* 2005;108-12.
- Hahn-Zoric M, Carlsson B, Jeansson S. Antidiotypic antibodies to poliovirus in commercial immunoglobulin, human serum and human milk. *Pediatr Res.* 1993;33:475-80.
- Chiba Y, Minagawa T, Mito K. Effect of breast-feeding on responses of systemic interferon and virus-specific lymphocyte transformation in infants with respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 1987;21:7-14.
- Friss HE, Rubin LG, Carsons S, Baranowski J, Lipstictz PJ. Plasma fibronectin concentration in breast fed and formula fed neonates. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 528-32.
- Martinez GA, Kreiger FW. 1984 milk-feeding patterns in the United States. *Pediatrics* 1985; 76: 1004-8.

26. Morrow AL, Guerrero M. From bioactive substances to research on breast-feeding *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:447-55.
27. Softić I, Atić N, Tahirović H. Ishrana dojenčadi u prvih šest mjeseci života u Tuzlanskom kantonu. *MedArh.* 2006;60:38-40.
28. Perez-Escamila RC, Lutter AM, Segal Rivera A, Termino-Siller S. T. Sanghvi T. Exclusive breast-feeding duration is associated with attitudinal, Socio-economic and biocultural determinants in three Latin American countries. *J. Nutr.* 1995;25:284-97.
29. Morow A, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Newburg DS. **Human milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea.** *J Nutr.* 2005;135:1304-07.
30. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 275-81.
31. Afroza S. Neonatal Sepsis-a global problem: an overview. *Mymensingh Med J.* 2006;15:108-14.
32. Mir F, Aman S, Khan SR. Neonatal sepsis: a review with a study of 50 cases. *J Trop Pediatr.* 1987;33:131-4.
33. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:217-24.
34. Rotbart HA, McCracken GH Jr, Whiteley RJ, Modlin JF, Cascino M, Shah SW, Blum D. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:869-74.
35. Ashraf RN, Jalil F, Zaman Skarberg J, Khan SR, Lindblad BS, Hanson LA. Breastfeeding and protection against neonatal sepsis in a high risk population. *Arch Dis Child.* 1990;66:488-90.
36. Xanthou M, Bines J, Walker WA. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. *Adv Pediatr.* 1995;42:171-208.
37. Wold AE, Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant - implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp. Med Biol.* 2000;478:77-93.
38. Jeppesen DL, Hasselbalch H, Lisse IM, Ersboll AK, Engelmann MD. **T-lymphocyte subsets, Th1 size and breastfeeding in infancy** *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:127-32.
39. Oddy WH, Sly PD, de Klerk ND, Landau LI, Kendal GE, Holt PG, Stanley FJ. Breastfeeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2003;88:224-8.
40. Cesar JA, Victora. CG, Barros FC, Santos IS. Florens JA. **Impact of breastfeeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study.** *BMJ.* 1999;318:1316-20.
41. Arifeen S, Black RE, Antelman G, Baqui A, Caulfield L, Becker S. Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka Slums. *Pediatrics.* 2001;108(4):67-74.
42. Backon J. Prolonged breastfeeding as a prophylaxis for recurrent otitis media: relevance of prostaglandins. *Med Hypotheses.* 1984;13:161.
43. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussing LM. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protect against otitis media. *Pediatrics.* 1993; 91(5):867-72.
44. Sheard NF. Breastfeeding protects against otitis media. *1993;51(9):275-7.*
45. Saes Sde O, Goldberg TB, Montovani JC. Secretion of middle ear in infants- occurrence, recurrence and related factors. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81:97-8.
46. Fuchs SC, Victora CG. Risk and prognostic factors for diarrheal disease in Brazilian infants: a special case-control design application. *Cad Saude Publica.* 2002;18:773-82.
47. Softić I. Ishrana i oboljevanje dojenčeta od respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u prvih šest mjeseci života. (Magistarski rad). Univerzitet u Tuzli Medicinski fakultet, 2006;51-52.
48. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:111-5.
49. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotising enterocolitis. *FASEB J.* 2001;15:1398-403.
50. Goldman AS, Thorpe LW, Goldblum RM, Hanson LA. Antiinflammatory properties of human milk. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:689-95.
51. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990; 336:1519-23.
52. Marild S, Hanson S, Jodal U, Oden A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2004;93:164-8.

53. Pisacane A, Greziano L, Marzarella G, Scarpellino B, Zona G. Breastfeeding and urinary tract infection. *J Pediatr.* 1992;121:331-2.
54. Gothefors L, Olling S, Winberg J. Breastfeeding and biological properties of faecal *Escherichia coli* strains. *Acta Paediatr Scand.* 1975;64:807-12.
55. Coppa G, Gabrielli O, Giorgy P, Catassi C, Montanari M, Varaldo P. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *Lancet.* 1990;335:569-71.
56. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine.* 2003; 21:337-46.

Summary

BREASTFEEDING PROTECTS AGAINST INFECTION

Izeta SOFTIĆ, Nedima ATIĆ

Department of Pediatrics
University Clinical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Breastfeeding is superior to infant formula feeding, it has many advantages because it protects neonates against infections when the immune system is immature. Breast milk has special components that provide immunologic protection and a beneficial effect on intestinal flora. Through bioactive factors in human milk breastfeeding strengthens the host defences against: sepsis, respiratory, gastrointestinal and urinary infections. The protective effect of breastfeeding against infections is fundamental for breastfeeding support and promotion as the best food for neonates.

Key words: Breastfeeding ■ Host defence ■ Infections

Received: 01. 12. 2006.

Accepted: 16. 01. 2007.