

فاکتورهای حفاظتی در شیر مادر و نقش IgA

ترشحي

دکتر پرویز پاکزاد - *دانشیار و مدیر گروه
ایمونولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم
پزشکی شهید بهشتی

امروزه اهمیت تغذیه نوزاد با شیر مادر، مورد توجه پژوهشگران می باشد. تحقیقات بسیاری درباره ترکیبات شیر مادر و وجود مقدار زیادی IgA ترشحي در آن صورت گرفته است. اهمیت و نقش SIgA ترشحي در حفاظت نوزاد خصوصاً در سطح مخاط دستگاه گوارش در مقابله با عفونتهای روده ای مورد توجه بسیار می باشد، ارتباط آنتی کرهای موجود در شیر مادر، با آنتی ژنهایی که از دهان وارد دستگاه گوارش مادر می شوند بسیار جالب توجه است، خداوند تبارک و تعالی در ۱۴ قرن پیش، مادران را مکلف به تغذیه فرزند با شیر خود نموده است.

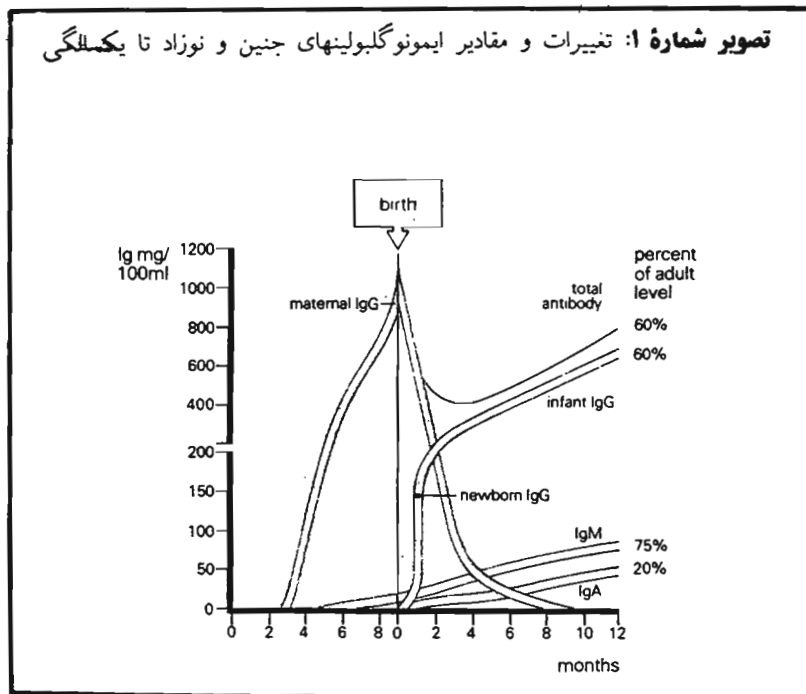
سیستم ایمنی در بدو تولد نابالغ است و به طور فیزیولوژیک یک نقص ایمنی وجود دارد که به تدریج با

* دانشیار و مدیر گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

افزایش سن نوزاد، برطرف می شود. اگر چه مقدار IgM سرم نوزاد به دلیل عدم نیاز به لنفوسیت کمکی HelperT-cell در طول چند هفته اول زندگی به سرعت بالا می رود، ولی مقدار IgA و زیر کلاسهای IgG معمولاً بتدریج در عرض دو سال به مقدار طبیعی می رسند (۱). بنابراین حفاظت نوزاد علیه هجوم میکرواورگانيسمهای محیطی در طول این مدت از طرف خداوند تبارک و تعالی به عهده مادر واگذار شده است، این مسئولیت در دو مرحله و بر طبق یک برنامه زمانبندی شده به طور طبیعی اجرا می شود.

مرحله اول قبل از تولد و در دوره تکامل جنینی صورت می گیرد، در این مرحله IgG مادر maternal از طریق پلاستا به جنین منتقل شده و به مدت ۴ الی ۹ ماه نوزاد را پس از تولد محافظت می نماید (تصویر شماره ۱) این

تصویر شماره ۱: تغییرات و مقادیر ایمنوگلوبولینهای جنین و نوزاد تا یکسالگی



در شیر مادر و نقش حفاظتی آن را در نوزادان گزارش کرد. **SigA** شیر مادر دارای فعالیت آنتی کوری علیه بسیاری از میکرواورگانیزمها و پروتئینهایی است که مادر از طریق مخاط دستگاههای گوارش و تنفسی با آنها تماس داشته است. بررسیهای انجام شده از خاتمههای پاکستانی که در معرض باکتری ویبریون کلرا یا باسیل. *E. coli* از راه دهان قرار گرفتند، آنتی بادی کلاس **SigA** را علیه این باکتریها از شیر آنان جدا نمودند (۳). به علاوه در حیوانات آزمایشگاهی مشاهده شد که لنفوسیت‌های حساس شده منطقه پلاک‌های پیر **peyer's patches** روده، به مخاط سایر قسمتهای بدن از جمله غدد پستان مهاجرت می‌کنند این چرخش لنفوسیت‌ها در مسیر مخاط و غدد ترشح خارجی، فوق‌العاده جالب و درخور توجه است و آن را ارتباط روده‌ای- پستانی **Enteromammaric link** نامگذاری کرده اند (۱).

ایمنوگلوبولین از نظر مقدار و نیمه عمر از سایر کلاسهای دیگر ایمنوگلوبولین در سرم بیشتر است و دارای قدرت آنتی کوری علیه تمام میکرواورگانیزمهایی است که مادر مصونیت سرمی دارد (۲). مرحله دوم بلافاصله بعد از تولد از طریق شیر مادر، نوزاد در برابر آنتی ژنهای خارجی بیمه می‌شود. این تعهد نامه بر اساس سوره شریفه بقره آیه ۲۳۳ به مدت دو سال از طرف مادر لازم الاجرا می‌باشد.

نقش شیر مادر در حفاظت نوزاد، اولین بار به طور علمی در سال ۱۸۹۲ توسط پال اریخ **paul Ehrlich** گزارش شد. این دانشمند آلمانی روی موش آزمایشگاهی نشان داد که اگر نوزاد از شیر مادری که علیه سموم شیرین بیان **Abrin**، گل اخری **och** و پروتئین روغن کرچک **Ricin** مصونیت یافته است تغذیه نماید، نسبت به این سم مقاوم می‌شود. اولین بار تحقیقات هانسن **Hanson** در اوائل دهه ۱۹۶۰ در سوئد، وجود مقدار زیادی (Secretory)

عوامل هورمونی تغذیه‌ای و محیطی مادر تغییرات عمده‌ای می‌نماید.

در بعضی از شهرهای ایران به طور سنتی عقیده دارند که شیر مادری که دختر زائیده با مادری که پسر زائیده از نظر ترکیبات با هم فرق دارند. بر این اساس، نوزاد دختر نباید از شیر دایه‌ای که پسر زائیده تغذیه نماید. تاکنون در این رابطه تحقیقی انجام نشده است. ولی جالب خواهد بود، اگر این عقیده سنتی مورد ارزیابی علمی قرار گیرد. هورمونهای شیرساز Lactogenic hormones که توسط قسمت قدامی غده هیپوفیز ترشح می‌شوند، نقش عمده‌ای در تولید IgA ترشحي دارند. اگر غدد پستان را در حفره قدامی چشم anterior chamber موش پیوند کنند و سپس به موش هورمونهای شیرساز تزریق نمایند، سلولهای تولید کننده IgA به این منطقه مهاجرت و ظاهر می‌شوند. کلسترول و شیر مادر حاوی آنتی‌بادی علیه بسیاری از میکرواورگانیسرها می‌باشد. اگر چه تنوع و اهمیت این آنتی‌بادیها در شیر مادرانی که در کشورهای پیشرفته و صنعتی زندگی می‌کنند شاید زیاد و با اهمیت نباشد ولی در کشورهای دیگر به علت تماس مادران با دامنه وسیعی از میکرواورگانیسرها، نقش مهمی در تثبیت فلور طبیعی برخوردار است. شیر مادر علاوه بر نقش حفاظتی در برابر میکرواورگانیسرها، نقش مهمی در تثبیت فلور طبیعی روده‌ها و جلوگیری از جذب مولکولهای درشت غذایی دارد (۲). شیر مادرانی که در نواحی اندمیک عفونت شیگلوز زندگی می‌کنند حاوی آنتی‌بادیهای اختصاصی از کلاس IgA. علیه شاخصهای بیماریزای Virulence determinant باسیل شیگلا می‌باشند. این شاخصها در بین گونه‌های

تصویر شماره دو این مهاجرت لنفوسیتها را نشان می‌دهد. اگر چه SIgA موجود در شیر از B-cell مستقر در مخاط غدد پستان ترشح می‌شود ولی بیشتر این سلولها از فولیکولهای لنفاوی معده، روده و دستگاه تنفسی به مخاط پستان مهاجرت کرده اند. به نظر می‌رسد که هورمونها در مهاجرت این سلولها نقش عمده‌ای را به عهده داشته باشند (۲).

در سه روز اولیه تولد، ماده‌ای که نوزاد از پستان مادر تغذیه می‌کند، کلسترول colostrum نام دارد. مقدار طبیعی پروتئین کلسترول حدود ۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۴). مقدار SIgA در کلسترول بسیار زیاد و حدود ۱۰ تا ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر است ولی در طول هفته اول بعد از زایمان به سرعت کاهش یافته و به مقدار ۱ تا ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر می‌رسد. از طرف دیگر، در این مدت حجم شیر مادر افزایش می‌یابد. علاوه بر SIgA حدود یک درصد ایمونوگلوبولینهای شیر مادر IgM و IgG و مقدار جزئی نیز IgE و IgD دارد. مقدار IgD شیر، از مقدار طبیعی سرم مادر بیشتر می‌باشد. ولی اهمیت این مسئله هنوز ناشناخته است. نوزادی که تغذیه کامل با شیر مادر می‌شود روزانه حدود ۵ گرم SIgA دریافت می‌کند. این مقدار تقریباً ۵۰ بار بیشتر از مقداری است که برای بیماران مبتلا به کاهش گاماگلوبولین hypogamma globulinemia تجویز می‌شود. حدود ۰/۲ تا ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر شیر مادران، قطعه ترشحي به صورت آزاد یافت می‌شود (۵،۱). مقدار، ترکیبات و خصوصیات بیولوژیکی و حفاظتی شیر مادر از بدو شیردهی تا آخر دوران شیردهی تحت

لنفای مستقر در بافت مخاط پستان منتقل شده و آنتی کر اختصاصی تولید می کند. این آنتی کر در شیر مادر ترشح شده و مستقیماً به کودک منتقل می شود.

نقش شیر مادر در حفاظت علیه عفونتهای دستگاههای تناسلی - ادراری در نوزادانی که با وزن کم متولد شده بودند مورد بررسی قرار گرفته است. مقادیر SIgA ، IgA قطعه ترشحی و لاکتوفرین در ادرار این گروه از نوزادان که با شیر مادر تغذیه شده بودند نسبت به گروهی که با شیر گاو تغذیه شده بودند بین ۷ تا ۱۵۰ مرتبه افزایش داشت.

اگر چه نقش IgA ترشحی در ادرار نوزادان نیاز به تحقیقات بیشتری دارد ولی مقدار SIgA ادرار زنان و دخترانی که به طور مکرر به عفونتهای دستگاه ادراری مبتلا می شوند، در طول عفونت و همچنین در فاصله عفونتها، کمتر از گروه شاهد می باشد (۹،۸،۷،۶،۴). اهمیت تغذیه با شیر مادر در جلوگیری از بروز بیماریهای آلرژی آتوپیک امروز کاملاً شناخته شده است. نوزادانی که تعداد T-cell خون محیطی (وریدی) آنها کمتر از حد طبیعی است، اگر با شیر شیشه تغذیه شوند مقدار IgE سرم آنها افزایش یافته و به بیماریهای آلرژی آتوپیک مبتلا می شوند.

تغذیه با شیر مادر علاوه بر افزایش مقاومت نوزاد علیه بسیاری از عفونتهای روده ای، مقاومت نوزاد علیه بسیاری از عفونتهای تنفسی، خصوصاً ویروسی و احتمالاً عفونت در مخاط سایر نقاط بدن مانند دستگاه تناسلی، ادراری و حتی گوش را بالا می برد.

باسیل شیگلا و همچنین باسیل E.coli بیماریزا مشترک است. بنابراین شیر چنین مادرانی می تواند نوزاد را علیه دامنه وسیعی از عفونتهای روده ای در این منطقه اندمیک محافظت نماید. این آنتی بادیها در شیر مادرانی که در منطقه عاری از عفونتهای شیگلوز زندگی می کنند وجود ندارد (۶). در یک گزارش، آنتی بادی ضد میکرواورگانیسیمهای زیر در شیر مادران مورد مطالعه مشاهده گردید. در مدفوع نوزادانی که از شیر این مادران تغذیه می شدند، آنتی بادی ضد این میکرواورگانیسیمها نیز ظاهر گردید (۵).

Rubella
Vibrio Cholerae
Klebsiella
Salmonella

Rotavirus
Shigella
E.coli

تغذیه با شیر مادر علاوه بر افزایش مقاومت نوزاد علیه بسیاری از عفونتهای روده ای، مقاومت نوزاد علیه بسیاری از عفونتهای تنفسی، خصوصاً ویروسی و احتمالاً عفونت در مخاط سایر نقاط بدن مانند دستگاه تناسلی - ادراری و حتی گوش را بالا می برد (۵،۱).

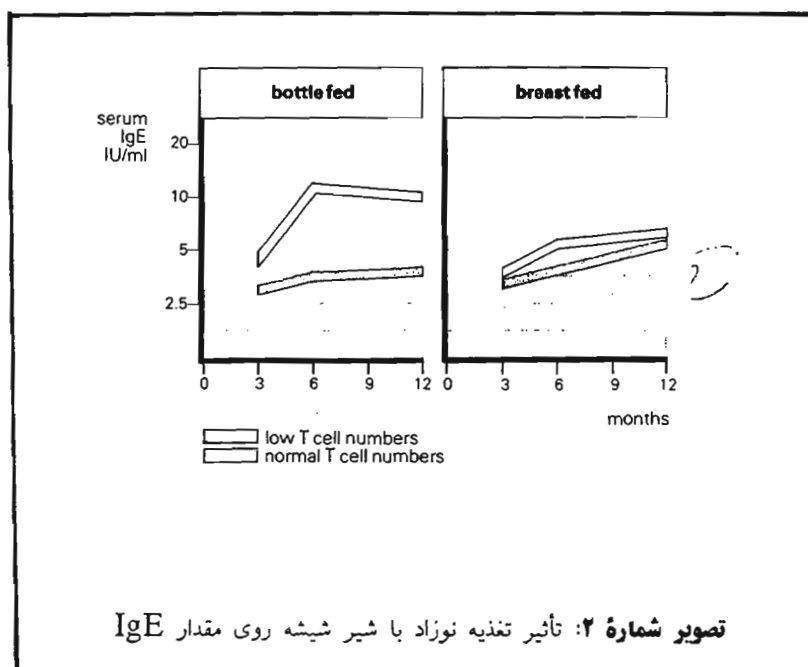
نگارنده به خاطر دارد، در قدیم که ماماهاى خانگى بودند و امکانات پزشکی امروزه خصوصاً در شهرستانها در دسترس همگان قرار نداشت، هنگام سرماخوردگی و گرفتگی راه بینی نوزاد، مادر چند قطره از شیر خودش را در بینی طفل می چکاند، این کار به طور تجربی و سنتی گاهی ممکن بود که به نتیجه برسد. امروزه با کشف مقدار زیادی SIgA در شیر و نقش آن در جلوگیری از عفونتهای تنفسی، این مسئله قابل توجه است. به نظر می رسد که هنگام تغذیه کودک از شیر مادر، مستقیماً آنتی ژنهای عامل عفونت دستگاه تنفسی کودک به سیستم

در صورتیکه اگر همین نوزادان با شیر مادر تغذیه شوند، مقدار IgE سرم آنها مانند نوزادانی خواهد بود که تعداد T-cell خون محیطی آنها طبیعی است و به علاوه کمتر به بیماریهای آلرژی مبتلا می‌شوند.

در تصویر شماره ۳ تغییرات مقدار IgE تا یک سالگی در دو از دسته نوزادانی که تعداد T-cell طبیعی و کمتر از حد طبیعی را دارند نشان داده شده است. از طرف دیگر، کودکانی که غذاهای جامد را زودتر شروع کرده‌اند، در مقایسه با کودکانی که دیرتر شروع می‌کنند، بیشتر مبتلا به بیماریهای آلرژی می‌شوند (۱۰).

کلستروم شیر مادر علاوه بر دارا بودن آنتی‌کرایه‌های مختلف، حاوی فاکتورها و هورمونهای متعددی است که نقش حفاظتی و اهمیت بیولوژیکی زیادی دارند. کلستروم و شیر روزهای اولیه مادر، حاوی فاکتورهایی علیه بعضی از ویروسهای آنفلونزا می‌باشد. جالب توجه است که این فاکتورها ایمونوگلوبولین نمی‌باشند و بدون تماس مادر با این

ویروسها به طور طبیعی ترشح می‌شوند. حال اگر لیپیدهای کلستروم را جدا نمایند، خاصیت خنثی‌سازی ویروس آنفلونزا در آن نیز از بین می‌رود. بنابر این به نظر می‌رسد که این خاصیت مربوط به لیپید یا ماده‌ای وابسته به لیپید باشد (۱۱). شیر انسان حاوی فاکتور رشدی به نام فاکتورهای بیفیدوس Bifidus-factors است که رشد باکتریهای Bifidobacteria مانند Bifidobacterium infantis و Lactobacillus bifidus را تسریع می‌دهند. این باکتریها در روده سکونت دارند و با تغذیه نوزاد از شیر مادر، از جایگزینی باکتریهای بیماریزای E.Coli در روده جلوگیری شده و در نتیجه، مقاومت نوزاد در برابر عفونتهای روده‌ای - معده‌ای افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که فاکتورهای بیفیدوس از یک مجموعه موادی درست شده است که کازئین - کاپا K-casein یکی از آنها است. فاکتورهای دیگر شیر، شامل لاکتوفرین و لیزوزیم می‌باشند. این مواد از رشد باکتریهای ریز جلوگیری می‌کنند، و در



تصویر شماره ۲: تأثیر تغذیه نوزاد با شیر شیشه روی مقدار IgE

کمپلمان، فاکتورهای ضد باکتری استافیلوکوک، لاکتوپراکسیداز و غیره می‌باشند. فهرست کامل مواد موجود در شیر مادر در دفترس شماره ۵ نوشته شده است.

کلستروم شیر مادر دارای پروتئینی است که دو اثر متضاد مهاري و میتوزنی روی لنفوسیت‌های حساس شده T-cell، بر اساس غلظت این پروتئین در محیط کشت دارد. اثر مهاري کلستروم از مقدار ۱۰ الی ۱۰۰ میکروگرم پروتئین در میلی‌لیتر آغاز شده و با ازدیاد مقدار پروتئین در میلی‌لیتر، اثر مهاري آن افزایش می‌یابد. از طرف دیگر در غلظت ۰/۱ تا یک میکروگرم پروتئین کلستروم، اثر میتوزنی دارد و رشد و تکثیر این دسته سلولها را افزایش می‌دهد. اگر چه کلستروم تاثیر دوگانه روی لنفوسیت‌های T-cell دارد ولی دو ماه پس از شیردهی، فقط اثر میتوزنی شیر مادر

روی این سلولها در هر غلظت پروتئین باقی می‌ماند. مولکولهای مهاري کلستروم از جنس گلیکوپروتئین با دامنه وزن مولکولی بین ۲۶ تا ۱۶۰ کیلو دالتون می‌باشند. نقش مهاري این مولکولها به صورت غیر سمی و اختصاصی است زیرا که فقط روی T-cell اثر می‌کند و روی سلولهای هلا، فیبروبلاست انسانی و باکتریها بی‌اثر است. احتمال دارد در چند روز اول تولد برای جلوگیری از شروع واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژنهای محیطی در نوزاد، پروتئین مهار کننده در کلستروم این وظیفه را انجام دهد. به علاوه فاکتور دیگری در شیر انسان و گوسفند شناسایی شده که اثر میتوزنی برای لنفوسیت‌های B-cell دارد. سلولهای سیستم ایمنی مستقر در مخاط روده نوزاد موش در بدو تولید می‌توانند علیه آنتی‌ژنهای محلول تولید آنتی‌کر نمایند، ولی

ضمن نیز اثر تشدیدکننده‌ای روی این فاکتورها دارد.

E.coli, Candida albicans, Streptococcus matans.

Vibrio cholerae, Pseudomonas aeruginosa, Pyocyanus

مقدار لیزوزیم در شیر انسان بیشتر از شیر اکثر حیوانات و حدود ۳/۰۰۰ بار بیشتر از شیر گاو است. لیزوزیم شیر مانند لیزوزیم اشک چشم پیوند بین N-acetylmuramic acid و N-acetylglucosamine دیواره سلولی cell wall باکتریهای گرم مثبت را می‌شکافد. لاکتوفرین از یک طرف به آهن باکتریها متصل شده و از رشد آنها ممانعت می‌کند و از طرف دیگر جذب آهن را در روده‌ها تسریع می‌دهد. ماده جالبی که در شیر انسان پیدا کرده‌اند نوعی گلیکوپروتئین و اولیگوساکارید است که به سموم باکتریهای روده‌ای entrotoxins و همچنین باکتریهای *E.coli* و *V.cholerae* متصل شده و مانع چسبندگی آنها به دیواره روده می‌شود. این گلیکوپروتئین با گیرنده سطحی روده برای این سموم و باکتریها رقابت می‌کند (۵،۱). تاکنون چندین نوع ماده شبیه هورمون رشد در شیر انسان شناسایی شده است (۵). اگر چه مقدار این هورمون‌ها در شیر بسیار کم می‌باشند ولی احتمالاً نقش مهمی در رشد سلولهای نواحی مخاط دستگاه گوارش نوزاد دارند. هورمون‌هایی که تاکنون در این رابطه پیدا شده است، عبارتند از:

- Epidermal growth factor
- Somatomedin-c (insulin-like growth factor)
- Transforming growth factor

بسیاری از مواد بیولوژیکی دیگر در شیر مادر موجود است که از آن جمله: اینترفرون، پروتئین‌های سیستم

در موشهای بالغ این توانایی مهار می شود (۱۲،۱۳،۱۴).

سلولهای موجود در کلستروم و شیر مادر:

تعداد سلولهای موجود در کلستروم و شیر انسان در طول شیردهی متغیر است. در کلستروم بیشترین سلول دیده می شود و حدود ۳ تا ۸ میلیون سلول در هر میلی لیتر نوسان دارد. بتدریج این تعداد سلول به حداقل یکصد هزار در هر میلی لیتر می رسد (۱۵،۵). این سلولها شامل T-cell، B-cell، ماکروفاژ، نوتروفیل، گرانولوسیت و پوششی می باشند. بیش از ۵۰ درصد لئوسیت های کلستروم را T-cell تشکیل می دهد که این تعداد بتدریج به ۲۰ درصد تنزل می کند. تعدادی از این T-cell ها از زیر دسته سلولهای مهارکننده suppressor T-cell می باشند که نقش مهمی در مهار سیستم ایمنی نوزاد علیه آنتی ژنهای محیطی و غذایی دارند. در شیر مادر برعکس خون، تقریباً فقط لئوسیت های T-cell، حساس شده و خاطره ای وجود دارد و سلولهای T-cell غیر فعال (Resting) وجود نداشته و یا بسیار کم هستند. فنوتیپ مولکولهای سطحی T-cell خاطره ای در شیر شامل: CD45R، CDw29، UCHL1 و LFA-1 می باشند. از طرف دیگر تعداد لئوسیت های T-cell خون و شیر یک مادر با فنوتیپ CD3+ با یکدیگر مساوی است ولی برعکس تعداد T-cell هایی که مولکولهای CD2 و ICAM-1 دارند در شیر یک مادر دو برابر خون او است. شاید به همین علت است که T-cell موجود در شیر مادران واکنش ضعیفی نسبت به میتوزن PHA در محیط کشت نشان می دهند ولی در برابر anti-CD2 و anti-CD3 منوکلونال واکنش

خوبی نشان داده و تولید اینترفرون گاما می کنند. از طرف دیگر لئوسیت های B-cell شیر مادران در محیط کشت invitro تولید IgA نموده ولی IgG و IgM تولید نمی نمایند (۱۴،۵). بالا بودن تعداد سلولهای خاطره ای T-cell در شیر مادر و استفاده نوزاد از این شیر احتمالاً یکی از مکانیسمهایی است که به طور انتقالی adaptive transfer، سبب بالا بردن قدرت دفاع ایمنی سلولی cell mediated immunity (CMI) نوزاد می شود. ایمنی سلولی نقش بسیار مهمی در دفاع علیه میکرواورگانیزمهای داخل سلولی مانند میکوباکتریها، ویروسها و قارچها دارد.

به طور کلی برتری و مزایای تغذیه نوزاد با شیر مادر نسبت به شیر شیشه به قرار زیر است:

- ۱- شیر مادر به آسانی در دسترس است و احتیاج به جوشاندن و پاستوریزاسیون ندارد.
- ۲- مرگ و میر نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می شوند، نسبت به نوزادانی که با شیشه تغذیه می شوند، در کشورهای در حال توسعه و توسعه نیافته کمتر است.
- ۳- تغذیه با شیر مادر ایجاد حساسیت و واکنشهای ایمنی در نوزاد علیه پروتئینهای بیگانه شبیه پروتئینهای شیر گاو نمی کند.
- ۴- شیر مادر دارای آنتی بادی علیه دامنه وسیعی از آنتی ژنهای میکروبی، غذایی و سمها است.
- ۵- تغذیه با شیر مادر مانع بروز آلرژی آتوپیک در نوزادان مستعد می شود.
- ۶- به نظر می رسد تغذیه با شیر مادر در دوران نوزادی و کودکی، بروز بعضی از بیماریها در سنین بالاتر مانند بیماری سیلیاک Celiac disease و کولیت اولسراتیو

- 8- Goldbum, R.M. et. al. ;Human milk feeding enhances the urinary excretion of immunologic factors in low birth w eight infants, *pediatr. Res.* 25(2): 184-188, 1989.
- 9- Riedasch, G.et. al.; Does low urinary SIgA predispose to urinarytract infection? *kidney Int.* 23:759-763, 1983.
- 10- Roitt, I., et. al. ;*Immunology.* Churchill Livingstone, 2nd. ed. page 19.1-19.20,1989.
- 11- Shortridge, K.F. et. al. ;Protective potential of colostrum and early milk against prospective influenza viruses, *J. Tropical pediatr.* 36:94-95,1990.
- 12- Mestecky, J. ; The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions, *J.clin. Immunol.* 7:265-276,1987.
- 13- Franklin, R.M.et. al. ; Nonspecific signals for B-cells localization and activation, *J. Exp. Med.* 148:-:1705- 1987.
- 14- Nilsson, L.M.et. al. ;Human milk contains proteins that stimulate and suppress T lymphocyte proliferation, *clin. Exp. Immunol.* 79:463-469-1990.
- 15- Bertotto, A. , et. al. ;Human breast milk T lymphocytes display the phenotype and functional characteristics of memory T cells. *Eur. J. Immunol.* 20(8): 1877-1880,1990.



- Ulcerative colitis را کاهش می دهد.
- ۷- تغذیه با شیر مادر سبب کاهش بیماریهای روده ای- معده ای در نوزادان و کودکان می شود.
 - ۸- تغذیه با شیر مادر سبب کاهش بیماریهای دستگاه تنفسی در نوزادان و کودکان می شود.
 - 1- Hanson, L.A.,et. al; Protective factors in milk and the development of the immune system, *Pediatrics* 75:172-176,1985.
 - 2- Strober, W.and Stephen, P.J.; The mucosal immune system, In: *Basic and clinical immunology*, ed. D.P. Stites and A.I.Terr, Lange medical book, 7th. edition. page 175-186,1991.
 - 3- Hanson, L.A.; The mamary gland as an immunological organ, *Immunol. Today* 3:168-172,1982.
 - 4- Flidner, M., et. al.; Urinary SIgA in children with urinary tract infection, *J.Pediatr.* 109:416- 421, 1986.
 - 5- Lonnerdal,B.;Biochemistry and physiological function of human milk protein, *Am.J.clin. Nu TR.*42:1299-1317, 1985.
 - 6- Cleary, T.G.;Human milk immunoglobulin A antibodies to shigella virulence determinants, *Infect. Immunity* 57(6): 1675-1679, 1989.
 - 7- Meeuwisse, G.W.; Immunological considerations on breast vs formula feeding, *kin. pediatr.* 197(4):322-325,19850



محمد زکریای رازی

مزاج جسم، تابع اخلاق نفس است و طیب جسم باید طیب نفس باشد.

معاونت امور فرهنگی، حقوقی و مجلس
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

بمناسبت برگزاری اولین کنگره بین المللی اخلاق پزشکی
۲۵-۲۴ تیرماه ۱۳۷۲