

Pemberian Air Susu Ibu Eksklusif untuk Memperkuat Sistem Imun terhadap Risiko Kejadian Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak

Lucy Nuryudha Ramadhani

Fakultas Ilmu Kesehatan, UPN Veteran Jakarta, Indonesia; lucynuryudha18@gmail.com (koresponden)

Yessi Crosita Octaria

Fakultas Ilmu Kesehatan, UPN Veteran Jakarta, Indonesia; yessi@upnvj.ac.id

Nur Intania Sofianita

Fakultas Ilmu Kesehatan, UPN Veteran Jakarta, Indonesia; intania@upnvj.ac.id

ABSTRACT

Leukemia is one of the most common cancers in children, especially acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. Breastfeeding can reduce the risk of childhood cancer by improving the immune system. Breast milk has an immune system that can prevent acute lymphoblastic leukemia in children. This literature review aimed to evaluate the effect of exclusive breastfeeding on the incidence of acute lymphoblastic leukemia in children. This study was conducted in March-June 2024 using the literature review method. This review follows the guidelines set out in the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA). Literature sources were obtained from several databases such as Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, JAMA, and Scopus in 2014-2024. There were 459 articles from 5 databases and 9 articles met the criteria. These literatures showed that breastfeeding can significantly reduce the risk of acute lymphoblastic leukemia in children. Exclusive breastfeeding and longer breastfeeding duration were believed to reduce the risk of acute lymphoblastic leukemia. Based on this review, it is concluded that exclusive breastfeeding can strengthen the immune system against the risk of acute lymphoblastic leukemia in children.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; children; exclusive breastfeeding

ABSTRAK

Leukemia merupakan salah satu kanker yang paling sering terjadi pada anak-anak, terutama leukemia limfoblastik akut dan leukemia myeloid akut. Menyusui dapat mengurangi risiko kanker pada masa anak-anak dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Air susu ibu memiliki sistem imun yang dapat mencegah terjadinya leukemia limfoblastik akut pada anak. *Literature review* ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ASI eksklusif terhadap kejadian leukemia limfoblastik akut pada anak. Studi ini dilaksanakan pada bulan Maret-Juni 2024 menggunakan metode *literature review*. Tinjauan ini mengikuti pedoman yang ditetapkan dalam *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Sumber literatur diperoleh dari beberapa *database* seperti Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, JAMA, dan Scopus dalam tahun 2014-2024. Terdapat 459 artikel dari 5 *database* dan didapatkan 9 artikel yang memenuhi kriteria. Literatur-literatur tersebut menunjukkan bahwa menyusui secara signifikan dapat menurunkan risiko kejadian leukemia limfoblastik akut pada anak. Pemberian air susu ibu eksklusif dan durasi menyusui yang lebih lama dipercaya dapat menurunkan risiko kejadian leukemia limfoblastik akut. Berdasarkan tinjauan tersebut disimpulkan bahwa pemberian air susu ibu eksklusif bisa memperkuat sistem imun terhadap risiko kejadian leukemia limfoblastik akut pada anak.

Kata kunci: leukemia limfoblastik akut; anak; air susu ibu eksklusif

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan salah satu kanker darah yang paling sering ditemukan pada anak, yaitu sekitar sepertiga dari seluruh kanker pada anak.⁽¹⁾ Ada dua jenis utama leukemia, yaitu leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia myeloid akut (LMA). LLA ditandai dengan pertumbuhan sel limfosit yang belum matang pada darah tepi, sumsum tulang, dan organ lainnya.⁽²⁾ Meskipun LLA dapat terjadi pada anak-anak dan orang dewasa, tetapi puncak kejadian penyakit ini biasanya terjadi antara usia 2-5 tahun. Pada masa pertumbuhan anak-anak, sel darah masih belum matang sepenuhnya sehingga anak akan lebih rentan terkena LLA. Prevalensi kejadian LLA pada anak di Indonesia belum pasti, namun diperkirakan 2,5-4,0 kasus baru per 100.000 anak.⁽³⁾

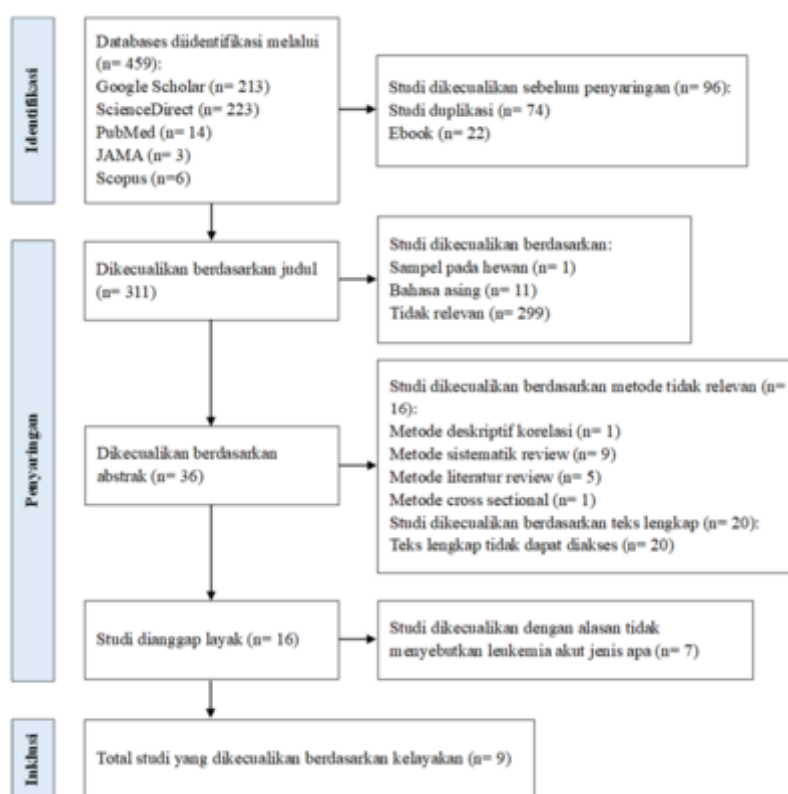
LLA dan LMA telah dikaitkan dengan variasi genetik pada gen tertentu seperti ARID5B, IKZF1, dan GATA3 serta faktor-faktor lingkungan lainnya.⁽⁴⁾ LLA berhubungan dengan stimulasi kekebalan tubuh pada awal kehidupan, seperti persalinan, menyusui, riwayat infeksi, kontak dengan hewan, dan lainnya. Air susu ibu (ASI) memiliki zat antikanker yang dapat melindungi mutasi atau kerusakan sel-sel darah pemicu LLA. ASI mengandung protein yang dapat melindungi dari infeksi dan peradangan serta menghambat pertumbuhan sel-sel kanker. Selain itu, ASI juga memiliki antiinflamasi yang dapat mencegah terjadinya pertumbuhan sel abnormal. Beberapa literatur menunjukkan bahwa faktor risiko lingkungan, infeksi, dan pola makan dapat menimbulkan leukemia pada anak terutama LLA, contohnya pestisida, asap tembakau, pelarut, dan emisi kendaraan bermotor secara konsisten. Di sisi lain, mengonsumsi vitamin dan asam folat selama masa prakonsepsi, menyusui, dan infeksi pada anak dapat mengurangi risiko terjadinya leukemia pada anak.⁽⁵⁾

ASI merupakan makanan untuk bayi baru lahir yang memenuhi kebutuhan esensial untuk pertumbuhan dan perkembangannya.⁽⁶⁾ Pemberian ASI pada anak dapat membantu mencegah kanker dengan merangsang sistem kekebalan tubuh. Terdapat bukti bahwa bayi yang diberi ASI jauh lebih sehat seperti peningkatan imunitas dan kecerdasan, penurunan angka kematian bayi mendadak, mengurangi risiko obesitas, dan alergi pada masa anak-anak. Anak yang menerima ASI eksklusif memiliki risiko lebih rendah terkena LLA dan LMA.⁽⁴⁾

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka diperlukan *review* yang bertujuan untuk mengkaji efek pemberian ASI eksklusif terhadap kejadian LLA pada anak. Terdapat banyak penelitian yang mengkaji hubungan antara pemberian ASI eksklusif terhadap kejadian LLA pada anak, tetapi belum terdapat bukti. Tinjauan ini dapat digunakan sebagai pengembangan strategi pencegahan di tingkat populasi untuk menurunkan terjadinya LLA pada anak. Selain itu, ASI bermanfaat dalam pencegahan LLA yang menunjukkan bahwa ASI memiliki sifat antikanker dan antiinflamasi yang mencegah perkembangan LLA. Tinjauan ini juga berfokus pada efek pemberian ASI eksklusif terhadap risiko LLA, terutama melalui dukungan pemberian ASI eksklusif.

METODE

Studi ini menggunakan metode *literature review* yang dilakukan pada bulan Maret-Juni 2024 dengan mengikuti pedoman yang dirincikan dalam *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Penelusuran penelitian yang digunakan yaitu, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, JAMA, dan Scopus dengan batas tahun publikasi adalah 2014-2024. Istilah yang digunakan dalam pencarian penelitian adalah sebagai berikut: “*Exclusive Breastfeeding*” AND “*Breastfeeding*” AND “*Acute Lymphoblastic Leukemia*” AND “*Child*” OR “*Children*”. Strategi yang digunakan dalam mencari literatur berdasarkan PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study*). Kriteria inklusi yang diambil yaitu jenis penelitian: penelitian lengkap yang menggunakan metode *case control* dan *cohort study* membahas mengenai pengaruh pemberian ASI eksklusif terhadap terjadinya LLA pada anak. Jenis peserta: anak yang mengalami LLA tanpa batasan usia dan jenis kelamin. Jenis hasil yang diukur: penelitian yang menunjukkan pengaruh pemberian ASI eksklusif terhadap terjadinya LLA pada anak. Peneliti bertanggung jawab untuk menyaring judul, kata kunci, dan abstrak penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi. Penelitian akan digunakan dalam meta-analisis jika memenuhi kriteria inklusi untuk menentukan kelayakannya.



Gambar 1. Diagram alir pencarian dan pemilihan penelitian

Berdasarkan hasil pencarian dan proses pemilihan studi, pada pencarian awal didapatkan studi sebanyak 456 literatur. Setelah dieksklusi berdasarkan penelitian asli dan studi duplikasi sebanyak 363 studi memenuhi kriteria. Selanjutnya, studi dieksklusi berdasarkan judul dan abstrak, didapatkan 16 studi yang dianggap memenuhi kriteria. Sebanyak 9 studi dianggap lengkap dan layak. Studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini sebanyak 9 literatur yang terdiri dari 8 studi *case control* dan 1 studi *cohort*.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebuah studi *case control* menunjukkan bahwa menyusui dapat menurunkan risiko LLA pada anak tetapi tidak terdapat hubungan durasi menyusui dengan penurunan risiko LLA pada anak.⁽⁷⁾ Hasil OR (0,52 95% CI 0,32-0,84) penelitian ini menyatakan bahwa terdapat ambang batas untuk efek perlindungan yang artinya bahwa menyusui dalam waktu singkatpun memberikan perlindungan LLA pada anak. Sebanyak 3 studi *case control*^(4,8,10) dan 1 studi *cohort*⁽¹³⁾ menunjukkan bahwa durasi menyusui lebih lama dapat

menurunkan risiko LLA pada anak. Menyusui selama 1-3 bulan berisiko mengalami LLA dibandingkan dengan menyusui lebih dari >6 bulan (OR 2,3, 95% CI 1,2-4,4 p = 0,011).⁽⁸⁾ Penelitian lain menunjukkan bahwa menyusui selama minimal 6 bulan dapat menurunkan risiko LLA pada anak (OR = 0,85, 95% CI 0,78, 0,91).⁽¹⁵⁾

Berdasarkan Tabel 1, sebanyak 3 studi *case control*^(9,11,12) menunjukkan bahwa menyusui memberikan efek perlindungan pada kejadian LLA pada anak. Pemberian ASI eksklusif dapat mengurangi perkembangan LLA pada anak sebesar 44% dan sebagai faktor protektif (OR 0,56).⁽⁹⁾ Menyusui selama 7-9 bulan memberikan efek perlindungan terhadap kejadian leukemia pada anak.⁽¹⁶⁾

Sebanyak 1 studi *case control* menunjukkan bahwa menyusui selama 6 bulan pertama kehidupan dapat meningkatkan risiko lebih tinggi terkena LLA pada 4 tahun pertama kehidupan.⁽¹⁴⁾ Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ASI eksklusif memiliki efek kecil terhadap prognosis dan subtitle LLA anak (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik penelitian yang diikutsertakan berdasarkan nama, lokasi studi, populasi studi, intervensi, perbandingan studi, hasil studi, dan desain studi.

Studi	Lokasi	Metode	Populasi	Perbandingan	Intervensi	Hasil
Greenop et al., 2015. ⁽⁷⁾	Australia	Case control	Anak usia 0-14 tahun Kasus: 322 anak LLA tahun 2003 dan 2007	679 anak berdasarkan populasi melalui panggilan acak secara nasional	Kuesioner	Menyusui mengurangi risiko LLA pada anak. Menyusui dikaitkan dengan penurunan risiko LLA. OR 0,52 95% CI 0,32-0,84.
Schraw et al., 2022. ⁽⁴⁾	Perancis, Australia, Kanada, Amerika, Mesir, Mexico, Yunani, Selandia Baru, Italia, dan Inggris	Case control	16588 anak dengan diagnosis LLA	10782 anak tanpa diagnosis LLA	Data medis	Pemberian ASI eksklusif >6 bulan dapat mengurangi kemungkinan terjadinya LLA pada anak. ASI eksklusif 4-6 bulan (OR 0,82 95% CI 0,63-0,58) atau 7-12 bulan (OR 0,70 95% CI 0,53-0,92).
Guerra et al., 2023. ⁽⁸⁾	Mexico	Case control	Anak usia 1-16 tahun Kasus: 100 anak LLA sel B	300 anak yang datang ke rumah sakit yang sama dan dipilih secara berurutan	Kuesioner	Anak yang disusui 1-3 bulan maupun yang tidak disusui memiliki risiko lebih tinggi terkena LLA dibandingkan anak yang disusui >6 bulan. OR 0,58 95% CI 0,34-0,99
Bartra et al., 2021. ⁽⁹⁾	Peru	Case control	Anak usia 0-13 tahun Kasus: 112 anak LLA	225 anak yang dirawat di IGD, tidak memiliki riwayat kanker atau <i>down syndrome</i>	Kuesioner	Pemberian ASI eksklusif dapat menurunkan risiko LLA sebesar 44% dibandingkan anak yang tidak ASI eksklusif OR 0,56 95% CI 0,35-0,90 p = 0,017.
Selezneva et al., 2014. ⁽¹⁰⁾	California	Case control	Anak berusia <15 tahun Kasus: 669 anak dengan LLA yang didiagnosis di rumah sakit anak wilayah Teluk San Francisco.	925 anak dipilih secara acak berdasarkan tanggal lahir, jenis kelamin, status hispanik orang tua, dan ras ibu.	Wawancara dan kuesioner standar	Anak yang diberi ASI selama 6-12 bulan menurunkan risiko LLA pada anak dibandingkan dengan anak yang diberi ASI <6 bulan. OR 0,56 95% CI 0,34-0,92 p = 0,023. Menyusui selama 6-12 bulan dapat menurunkan risiko LLA dibandingkan dengan yang tidak pernah menyusui OR 0,49 95% CI 0,26-0,95 p = 0,033.
Petrack et al., 2019. ⁽¹¹⁾	California	Case control	Anak usia 1-14 tahun yang dicocokkan dengan tanggal lahir, jenis kelamin, etnis, dan ras ibu. Kasus: 332 anak LLA	324 anak sehat	Pengamatan Neonatal Blood Spots (NBS)	Lipid yang mengandung gugus 18:2 diduga berkorelasi negatif dengan durasi menyusui sehingga menyusui bersifat protektif bagi LLA.
Ajrrouche et al., 2014. ⁽¹²⁾	Perancis	Case control	Anak usia <15 tahun Kasus: 1225 anak yang baru didiagnosis LLA pada 31 Desember 2011	617 anak yang bebas dari kanker pada tahun 2010 dan 2011, yang diambil dengan sampling kuota	Telepon wawancara dengan kuesioner terstruktur	ASI berperan perlindungan terhadap LLA. OR ¼ 0,8 95% CI 0,7-1,0.
Soegaard et al., 2024. ⁽¹³⁾	Denmark	Cohort	Anak yang terdaftar di <i>Danish National Child Health Register (DNCHR)</i> mengenai durasi pemberian ASI eksklusif. Kelompok: anak usia 1-15 tahun dengan kanker.	Semua anak yang lahir pada bulan Januari 2005 hingga Desember 2018 dan tersedia informasi mengenai durasi pemberian ASI eksklusif.	Data administrasi mengenai durasi pemberian ASI eksklusif	Menyusui >3 bulan dapat menurunkan risiko LLA sel B pada anak. OR 0,66 95% CI 0,39-0,99
Kakaje et al., 2022. ⁽¹⁴⁾	Suriah	Case control	Anak <4 tahun Kasus: 70 anak dengan LLA berdasarkan aspirasi sumsum tulang belakang dan fenotip imun, dikecualikan berdasarkan pasien yang memiliki indikasi medis untuk pemberian susu formula dalam 6 bulan pertama kehidupan.	151 pasien rumah sakit yang dipilih secara acak.	Catatan pasien	Pemberian ASI eksklusif memiliki efek kecil terhadap prognosis dan subtitle LLA anak. ASI eksklusif lebih sering diberikan pada kelompok kasus (OR 2,339 95% CI 1,025-5,336 p = 0,04

PEMBAHASAN

ASI memberikan perlindungan pada bayi baru lahir terhadap infeksi. Kandungan imunologis dalam ASI membantu perkembangan usus, pembentukan antibodi, dan penanganan infeksi.⁽¹⁰⁾ Sistem tubuh bayi baru lahir, termasuk pencernaan, saraf, peredaran darah, dan kekebalan belum sepenuhnya berkembang. Komposisi ASI akan berubah sesuai dengan tahap perkembangan bayi. ASI mengandung berbagai jenis karbohidrat seperti laktosa, oligosakarida, glikopeptida, dan faktor bifidus.⁽¹⁷⁾ ASI juga mengandung vitamin larut lemak seperti vitamin D, K, A, dan E, serta lemak seperti trigliserida, asam lemak, dan fosfolipid. Selain itu, ASI mengandung vitamin larut air seperti vitamin B12, B6, dan C, serta mineral dan ion seperti kromium, kobalt, tembaga, fluorida, iodin, mangan, dan seng. ASI juga memiliki senyawa nitrogen nonprotein seperti nitrogen α -amino, glukosamin, poliamin, keratin, asam urat, asam nukleat, urea, nukleotida, dan asam urat.

ASI mengandung protektif yang membantu melindungi bayi dan mengurangi risiko penyakit serta kematian. Saat sistem kekebalan tubuh bayi baru lahir belum matang, bayi menerima banyak komponen bioaktif dari kolostrum dan ASI. ASI mengandung komponen pertahanan tubuh yang meliputi imunitas spesifik dan humoral. Imunitas spesifik terdiri dari imunoglobulin seperti IgM, IgA, IgE, IgD, dan IgG. Imunitas humoral terdiri dari sel-sel seperti neutrofil, makrofag, limfosit, dan epitel, serta faktor imunologi seperti, interferon, faktor bifidus, laktoferin, dan lisozom. ASI kaya akan antibodi sekretorik IgA (sIgA) yang penting untuk melindungi selaput lendir dan mencegah masuknya mikroorganisme serta bersifat antiinflamasi.⁽¹⁷⁾ Pada masa neonatal, produksi IgA sangat sedikit sehingga ASI menjadi sumber utama imunoglobulin bagi bayi. Antibodi IgM adalah imunoglobulin kedua terbanyak dalam kolostrum, memiliki afinitas tinggi terhadap virus dan bakteri serta penting untuk melindungi permukaan mukosa bayi.⁽¹⁷⁾ IgG dalam ASI memiliki konsentrasi rendah tetapi berfungsi menetralkan patogen dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. sIgA menyumbang 80-90% dari imunoglobulin yang terdapat dalam ASI. Bayi yang mendapatkan ASI eksklusif biasanya mendapatkan sekitar 0,3 g/kg protein ini per hari. Sekitar 10% sIgA yang diserap di usus akan memasuki aliran darah.⁽¹⁷⁾ sIgM bekerja di dalam usus bayi sebagai pertahanan awal melawan antigen asing. sIgA tetap aktif di seluruh saluran pencernaan dan mengikat berbagai mikroorganisme termasuk, virus, bakteri, racun, dan antigen lain seperti lipopolisakarida. Hal ini dapat mencegah mikroorganisme menempel dan menembus epitel tanpa menyebabkan reaksi inflamasi yang berbahaya.

Kurangnya atau tidak memberikan ASI adalah faktor yang dapat menyebabkan terjadinya LLA pada anak dan berdampak signifikan pada perkembangan sistem kekebalan dan mikrobioma usus. ASI mengandung IgA dan oligosakarida yang membantu mengatur pertumbuhan sel anak. IgA dari ibu yang ditransfer melalui ASI membantu mengatur keseimbangan sel T regulator (Treg) di usus besar bayi dan menjaga sistem kekebalan tubuh.⁽¹⁸⁾ Selain itu, oligosakarida dalam ASI mendukung pertumbuhan *Bifidobacterium*, yang penting untuk perkembangan respons kekebalan sel T dan meningkatkan jumlah sel B memori pada bayi.⁽¹⁹⁾ Laktoferin dalam ASI dapat membunuh mikroorganisme dan mengurangi peradangan oligosakarida dalam ASI juga dapat mencegah mikroorganisme menempel pada lapisan lendir dan mencegah infeksi.⁽²⁰⁾ ASI mengandung komponen imunologis aktif serta memiliki mekanisme pertahanan anti inflamasi kompleks yang mendukung perkembangan sistem kekebalan tubuh bayi. Menyusui bayi baru lahir memberikan banyak antibodi IgA sekretorik (SIgA) yang berperan melawan flora mikroba dari ibu dan lingkungan sekitar bayi.⁽²¹⁾ Perbedaan antara ASI eksklusif dan ASI parsial sangat signifikan sebab penggunaan susu formula, baik digunakan tambahan atau pengganti ASI, dapat mengubah mikrobiota usus bayi dan mempengaruhi sistem kekebalan tubuh.

Bayi yang diberi ASI memiliki jumlah sel *Natural Killer* (NK) yang jauh lebih tinggi daripada bayi yang diberi susu formula.⁽²²⁾ Bayi yang diberi ASI menunjukkan tingkat perkembangan sistem kekebalan tubuh yang lebih matang dibandingkan dengan bayi yang diberi susu formula. Protein-lipid α -laktalbumin yang dikenal sebagai HAMLET ("*Human Alpha-Lactalbumin Made Lethal to Tumor Cell*") menyebabkan kematian sel tumor menyerupai apoptosis tanpa mempengaruhi sel berdiferensiasi sepenuhnya. Penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat pH dalam lambung anak yang menerima ASI mendorong pembentukan ASI dalam bentuk aktif.⁽²²⁾ Hal ini diyakini dapat bahwa ASI memberikan perlindungan terhadap kanker pada anak, terutama leukemia. ASI bukan hanya sekedar sumber zat gizi, tetapi juga mengandung komponen-komponen penting yang berperan dalam mengembangkan dan memperkuat sistem pada kesehatan jangka panjang anak, termasuk potensi perlindungan terhadap kanker seperti leukemia.

Pemberian ASI dalam durasi lebih lama dapat mengatur sistem kekebalan tubuh bayi dan mengurangi risiko LLA. Di negara-negara seperti USA dan UK, anak yang mendapatkan ASI selama lebih dari 6 bulan mengalami penurunan risiko LLA sekitar 10-29%.⁽¹⁹⁾ Menyusui selama 7-9 bulan memiliki efek perlindungan terhadap leukemia anak.⁽¹⁶⁾ Menyusui memberikan kekebalan pasif pada bayi, melindungi dari infeksi, dan berperan penting dalam perkembangan sistem kekebalan tubuh. Menyusui lebih dari 6 bulan dapat memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap leukemia anak dengan adanya hubungan dosis respon.⁽¹⁰⁾ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Rudant *et al.*, 2015 menunjukkan bahwa menyusui selama minimal 6 bulan dapat menurunkan risiko terjadinya LLA pada anak.⁽¹⁵⁾ Selain itu, penelitian-penelitian lain menunjukkan bahwa menyusui dapat menurunkan risiko kejadian leukemia pada anak.^(16,23-25)

KESIMPULAN

Setelah dilakukan peninjauan beberapa studi, disimpulkan bahwa pemberian air susu ibu eksklusif bisa memperkuat sistem imun terhadap risiko kejadian leukemia limfoblastik akut pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mahfouz Hassan A, Abdel Fattah Hassan E, Author C. Relationship between breast feeding and acute lymphoblastic leukemia. IOSR. 2020;7(1):39-47.

2. Lubis IT, Lubis B, Sembiring T, Rosdiana N, Naaanti S. Menilai status nutrisi pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) anak. *Report*. 2020;47(1):2-8.
3. Garniasih D, Susanah S, Sribudiani Y, Hilmanto D. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 1;17(6 June).
4. Schraw JM, Bailey HD, Bonaventure A, Mora AM, Roman E, Mueller BA. Infant feeding practices and childhood acute leukemia: Findings from the Childhood Cancer & Leukemia International Consortium. *Int J Cancer*. 2022 Oct 1;151(7):1013–23.
5. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Oct 1;46(10):317–52.
6. Gong QQ, Quan DD, Guo C, Zhang C, Zhang ZJ. Association between maternal breastfeeding and risk of systemic neoplasms of offspring. *Ital J Pediatr*. 2022 Dec 1;48(1).
7. Greenop KR, Bailey HD, Miller M, Scott RJ, Attia J, Ashton LJ, et al. Breastfeeding and nutrition to 2 years of age and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Nutr Cancer*. 2015 Apr 3;67(3):431–41.
8. Mancías-Guerra C, Nuño-Vázquez LM, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Fierro-Sáenz S, Velasco-Ruiz I, et al. Breastfeeding and acute lymphoblastic leukemia in a middle-income country: a Mexican perspective. *Revista Medicina Universitaria*. 2023 Mar 28;25(1).
9. Saravia-Bartra MM, Cazorla P, Ignacio-Cconchoy FL, Cazorla-Saravia P. Exclusive breastfeeding as a protective factor of acute lymphoblastic leukemia. *Andes Pediatrica*. 2021;92(1):34–41.
10. Selezneva A. Breastfeeding and risk of acute lymphoblastic leukemia within the context of immune related factors. *Report*. 2014;8(2).
11. Petrick LM, Schiffman C, Edmands WMB, Yano Y, Perttula K, Whitehead T. Metabolomics of neonatal blood spots reveal distinct phenotypes of pediatric acute lymphoblastic leukemia and potential effects of early-life nutrition. *Cancer Lett*. 2019 Jun 28;452:71–8.
12. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, Petit A, Baruchel A, Lambilliotte A. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: The Estelle study (SFCE). *Br J Cancer*. 2015 Mar 17;112(6):1017–26.
13. Søgaard SH, Andersen MM, Rostgaard K, Davidsson OB, Olsen SF, Schmiegelow K. Exclusive breastfeeding duration and risk of childhood cancers. *JAMA Netw Open*. 2024;E243115.
14. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, Karam B, Hamid A, Zahra B. Breast feeding and acute lymphoblastic leukaemia in Syria: A potential association. *Int J Med Public Health*. 2022 Aug 9;12(3):97–102.
15. Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, Petridou E, Dockerty JD, Magnani C. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: A childhood leukemia international consortium study. *Am J Epidemiol*. 2015 Dec 19;181(8):549–62.
16. Gao Z, Wang R, Qin ZX, Dong A, Liu CB. Protective effect of breastfeeding against childhood leukemia in Zhejiang Province, P. R. China: a retrospective case-control study. *Libyan J Med*. 2018 Dec;13(1):1508273. doi: 10.1080/19932820.2018.1508273. PMID: 30138041; PMCID: PMC6116700.
17. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Revista da Associacao Medica Brasileira. Associacao Medica Brasileira*. 2016;584–93.
18. Peppas I, Ford AM, Furness CL, Greaves MF. Gut microbiome immaturity and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2023 Aug 1;23(8):565–76.
19. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18:471–84.
20. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: A meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatrics*. 2015;8(2):169.
21. Katkar D, Paul D, Appaji Rao R, Dullaiya smriti ayurved mahavidhyalaya bhopal RP. Interdisciplinary Studies Breastfeeding Preventer of Pediatric Leukemia. 2020;49366:38.
22. Amitay EL, Dubnov Raz G, Keinan-Boker L. Breastfeeding, other early life exposures and childhood leukemia and lymphoma. *Nutr Cancer*. 2016 Aug 17;68(6):968–77.
23. Karimi M, Haghighat M, Dialameh Z, Tahmasbi L, Parand S, Bardestani M. Breastfeeding as a protective effect against childhood leukemia and lymphoma. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Feb 13;18(9):e29771. doi: 10.5812/ircmj.29771. PMID: 28144455; PMCID: PMC5253205.
24. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep*. 2004 Nov-Dec;119(6):521-35. doi: 10.1016/j.phr.2004.09.002. PMID: 15504444; PMCID: PMC1497668.
25. Bener A, Tokaç M, Tewfik I, Zughaier SM, Ağan AF, Day AS. Breastfeeding duration reduces the risk of childhood leukemia and modifies the risk of developing functional gastrointestinal disorders. *Breastfeed Med*. 2024 Jul;19(7):539-546. doi: 10.1089/bfm.2024.0033. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38968405.
26. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Oct;46(10):317-352. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.08.004. PMID: 27968954; PMCID: PMC5161115.