

BESLENME VE İMMÜNİTE

Dr. Suat ÇAĞLAYAN*

Giriş

Beslenme, organizmanın hemen hemen bütün fonksiyonlarının etkin bir şekilde sürdürülmesi için gerekli bir eylemdir. Alınan besinler içinde ana besin öğeleri olan protein, karbonhidrat yağ ve vitaminler dengeli bir şekilde dağılmış olmalıdır. İster tek taraflı bir beslenme olsun isterse genel bir malnütrisyon söz konusu olsun organizmada birçok fonksiyonların bozulmasına paralel olarak immün fonksiyonlarında zarar görmesi beklenebilir. Kuşkusuz, bütün besin türlerinden yoksun bir organizmanın immün yetersizliğinin çok yönlü olmasına karşılık tek bir elementi eksik beslenmenin oluşturacağı immün bozukluk daha sınırlı olacaktır.

Değişik besin türlerinin eksikliği hallerinde immün fonksiyonların araştırılması son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Laboratuvarın deneysel koşullarında, istenen vitamin ya da besin türünden yoksun malnütrisyon modelinin kolaylıkla yaratılabilmesine karşılık hastalardaki durum çok daha farklıdır. Zira herhangi bir besinden yoksun beslenen insan doğal olarak başka besinlerinde eksikliğini çekecektir. Birde, malnütrisyonlu yada avitaminozlu hastaların çoğunlukla sosyoekonomik düzeyi düşük ve çevre sağlığı koşulları oldukça zayıf toplum tabakasından gelmesi, deney koşullarında saptanan immün yetersizliklerin klinik olgulara uyarlanabilirliğini olanaksız kılmaktadır. Bu yönden düşünülürse aynı tip eksikliklerde dahi çok değişik ve hatta çelişik bulguların bildirilmiş olması sosyoekonomik, hijyenik, bölgesel ve yapısal koşulların farklı olmasıyla açıklanabilir.

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Kliniği Asistanı.

Bu yazıda, çeşitli besin öğelerinin eksikliği ya da yokluğu halinde oluşabilecek bozuklukların immün sisteme yansımalarını sunuyoruz.

Anne Sütü ve Immünolojik Yararları

Memelilerde yeni doğan bebeklerin ana besini süttür. Anne sütünün diğer besin kaynaklarına üstünlüğü birçok yazarların üzerinde önemle durduğu ve araştırdığı bir konudur. Intrauterin yaşamda anneden sağlanan immünoglobülinler yeni doğanın dış yaşamdan korunmasında görev alırlar. Bu immünoglobülinler fizik özellikleri nedeniyle plâsentel engeli rahatlıkla geçebilen immünoglobülin G (IgG) ve iz miktardaki IgM'dir. Normal koşullarda plâsentel engel IgA ve IgM'i geçirgen değildir. IgM özellikle Gr(—) mikroorganizmalarla savaşta görev yapar. Bu özellikteki bir Ig'in eksikliği ya da yokluğu yeni doğanı kolonik basillerle enfeksiyona karşı dirençsiz kılacaktır. Plâsentayı rahatlıkla geçen IgG ise gücü oranında, yenidoğan kendi korunmasını aktif olarak kazanıncaya kadar, onu korumaya yöneliktir.

Gastrointestinal sistem vücut yüzeylerinin bir parçası olarak kendi immün korunmasını sağlamak zorundadır. Bu yerel immün korunma intestinal mukozanın lamina propriasında yerleşmiş olan plâzma hücrelerinin salgıladığı IgA ile sağlanır. Barsaklardan, IgA'dan başka IgM ve IgG'ninde salgılandığı saptanmıştır. Lamina propriada yerleşen ve 3 ayrı gurup Ig salgılayan plâzma hücrelerinin birbirlerine oranı IgA : IgM : IgG için 20:3:1'dir (1). Sistemik olarak antijenik ilk karşılaşmalarda olduğu gibi antijenlerle karşılaşmamış bir gastrointestinal sistemin ilk antijenik karşılaşmasında da IgM'in primer immün tepkimeden sorumlu olduğu gösterilmiştir (2). Barsaklardaki antijenik uyarılar lamina propriadaki IgA salgılayan hücrelerde sürekli bir çoğalma yapar ve buna paralel olarakta gastrointestinal IgA salgısında artış olur (3,4). Bu yönden düşünülürse olgun sekonder immün yanıtın verilebilmesi için gastrointestinal sistemdeki antijenik uyarılmanın sürmesine—ki zaten normal koşullarda sürmektedir— olduğu kadar zamana da gereksinim vardır. Gerek gastrointestinal sistemin korunmasında önemli olan sekonder immün yanıtın oluşması için bir zamana gereksinim olması, gerekse sistemik dolaşımında kolonik basillerle savaşta etkili olan IgM'in yokluğu yenidoğan Gr(—) mikroorganizmalara karşı korunmasız duruma sokar. Bu eksikliğin giderilmesi için ek bir kaynak gerekir. İşte bu kaynak anne sütü ile sağlanır.

Anne sütü, çok az ekşiği ile, yenidoğan organizmaya gerekli olan hemen herşeyi sağlar. İçindeki protein, enerji, elektrolit ve vitaminlere ek olarak anne sütünün hijyenik oluşu, beslenme için uygun ısı derecesinde bulunuşu ve anne—çocuk arasında duygusal bir yakınlık sağlamasında önemli faktörlerdir. İmmatür bir gastrointestinal sistem için anne sütüyle beslenilerek dış ortamın besin—antijenleriyle yüz yüze gelinmemesi çok önemli bir olaydır.

Sütte, özellikle kolostrumda çok sayıda koruyucu nitelikte «host—rezistans» faktörleri vardır (5,6,7). Bunları şöyle sınıflandırabiliriz :

- a) İmmünoglobülinler (Özellikle sekretuar IgA)
- b) Demir bağlayan proteinler (Laktoferrin)
- c) Vitamin B₁₂ ve folate bağlayan proteinler
- d) C, C₄, C₃ ve C₃ proaktivatörü
- e) Lâktobasilus bifidus üremesini artıran, polisakkarid taşıyan nitrojen.
- f) Antistafilokok özellikteki bir yağ asidi
- g) Lizozim
- h) Lâktopeksidaz.
- ı) Interferon (5,8)
- j) Canlı lökositler.

İnsan sütü üzerindeki analitik çalışmalar 1920'lere kadar uzanır. 1930'larda kontrollü bir çalışmada inek sütü alan bebeklerin hem gastrointestinal hem de solunum yolu enfeksiyonlarına daha duyarlı olduğu saptanmıştır (9,10). Şilideki bir çalışmada inek sütü ile beslenenlerde gastrointestinal enfeksiyondan ölüm oranı anne sütüyle beslenenlerdekinden iki kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada yarı yarıya anne ve inek sütüyle beslenenlerdeki ölüm oranının yalnız inek sütüyle beslenenlerdekine eşit oluşu dikkat çekicidir (11). Başka araştırmalarda (9,12,13) gastrointestinal enfeksiyon ve diyare insidensinin anne sütüyle azaldığı fakat sütün kesilmesi ile enfeksiyonun tekrarlandığı gösterilmiştir.

İnsan sütü her 3 gurup Ig'i de taşır. Anne sütündeki IgA'nın serum IgA düzeyinin üzerinde oluşu meme bezinden yerel olarak

IgA üretildiğinin delilidir. Süt ve kan IgM düzeylerinin yakın oluşu IgM'in yerel üretimine açıklık kazandırmazken sütteki IgG düzeyinin serum değerlerinin çok altında oluşu IgG'nin pasif transferini destekleyici yöndedir (14,15). Kolostrum, yüksek IgA düzeyi ve diğer faktörleriyle yenidoğanın GI sistemini koruyan ilk besindir.

Yenidoğan bebek, annesinin gastro—intestinal (GI) florasının tehdidi altındadır. Bu florayı başlıca, E. Coli subtipleri oluşturur. Yenidoğanın GI sistemine giren E. Coli, özelliğine göre ya orada ürer yada immatür immün engeli geçerek sistemik dolaşıma ulaşır. Dolaşımında, IgM korunmasının yetersiz oluşu mikroorganizmaya üreme ve yayılma olanağı sağlar. Aslında yenidoğanda anneden geçen E. Coli'ye spesifik IgG yapısında antikolar vardır. Ancak bunların Gr(—) basilleri öldürme yetenekleri IgM'den 100 kez daha azdır (16). Doğa, annenin barsak florası ile sütle antikor sekresyonu arasında çok önemli bir denge kurmuştur. Öyleki anne GI sistemindeki bir antijenik uyarı çok kısa zamanda bu antijene karşı antikoların sütte görülmesine yol açar. Bir çalışmada (17), gönüllü gebelere gebeliklerinin son haftasında zararsız E. Coli 083 yedirilmiş, 3 gün içinde anne sütünde bu E. Coli serotipine karşı IgA salgılayan hücreler görülmüştür. Aynı çalışmada bu antijene karşı hiçbir sistemik immün yanıt saptanmamıştır. Bunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte bazıları bunun GI sistemden gelen yardımcı hücreler (helper cell)lerle, bazılarıysa IgA yapan hücrelerin GI sistemden direkt olarak gelip meme bezlerinde salgı yapımlarıyla oluştuğunu ileri sürerler (17,18). Sütteki spesifik antikolar anne GI aygıtında yalnız o andaki antijenik uyarılmayı göstermeyebilir. Zira yapılan çalışmada sütte bulunan bazı antikoların, karşı oldukları serotiplerin anne barsağında bulunmadığı saptanmıştır (19,20,21,22). Bunu açıklamak için de annenin daha önceki «immune deneyinin buna neden olduğu bildirilmiştir. Anne sütü ve kolostrumda poliovirüs antikolarının var oluşu, ileri sürülen bu «immune deney» kuramı ile açıklanabilir.

E. Coli KI serotipi neonatal menenjitin etiolojisinde predominant ajan olarak saptanmıştır (21,23). Bu potansiyel tehlike dolayısıyla postpartum kadınların yarısının barsağında kolonize olan bu antijen annelerin kolostrumunda yüksek titrede IgA spesifik antikoların görülmesine yol açar. Aynı mekanizma E. Coli 111 içinde geçerlidir (24).

Görüldüğü gibi meme bezinde Ig sentezini oluşturulması için GI sistemin antijenik uyarısı çok önemlidir. Bu yerel immünizasyon

yon sırasında lamina propriada spesifik B lenfosit kolonlarının biriktiği ve bu yerleşme sırasında periferik kanda B hücrelerinin azaldığı saptanmıştır (25).

Sütün antikör konsantrasyonu çok iyi ayarlanmıştır. Sütün zamana bağlı olarak miktarının azalması süt antikörlerinin kompan-satuar olarak artmasına yol açar. Süt antikörleri ya özel bir mikroorganizma tipine, örneğin poliovirus ve E. Coli serotipleri, yada genel olarak mikroorganizmalara karşıdır. Bu antikörler GI sistemdeki koruyucu görevlerini bazı olası yollarla yaparlar. Bunlar :

- a — Mikroorganizmanın epitelyal yüzeyden absorpsiyonunu önlemek (26,27)
- b — Enterik bakterilerin avirülân mütantlarını seçmek (17,26)
- c — Bacterisidal tepkimeleri güçlendirmek (19,28).
- d — Oponizasyonla yukarıki olayları desteklemek (16).

Mikroorganizmanın mukozal yüzeye yapışmasının önlenmesi antijenle bu antikörlerin birleşerek aglütine olması ile sağlanır. Sütteki antikörler barsaktan absorbe olmazlar (16) ve GI sistemden aglütine edici özelliklerini koruyarak geçerler. Serolojik olarak aktif koproantikör şeklinde de atılırlar (21). Bu özellikler göz-öne alınarak önemli bir konunun belirtilmesi gerekir. Oral poliovirus aşılama sırasında annelere aşidan sonra çocuklarını bir süre emzirmemeleri söylenmelidir. Oral aşılama, bir süre sonra emzirilen bebeklerde antijenik uyarılmanın normale döndüğü bildirilmiştir. Anne sütünde hücrel bir kısmında var olduğu bilinmektedir. Bu kısım fagositik özellikleri olan lipid yüklü makrofajlar, polimorfonükleer hücreler ve lenfositlerden oluşmuştur (29, 30, 31). Sütteki makrofajların yüksek fagositik yetenekleri vardır ve sütteki konsantrasyonları $2,1/\text{mm}^3$ tür.

Sütte lenfositlerin var olduğunun saptanması büyük bir ilgi uyandırmıştır. Bu lenfositlerin IgA (32) Interferon ve MIF salgıladıkları, T Cell mitojenleri (33) ya da MIC ile (34) blâstik transformasyona uğradıkları çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Süt lenfosit konsantrasyonu $205/\text{mm}^3$ 'tür (35). Bunun % 50 si T, % 34 ü de B karakterindedir. Periferik dolaşımında IgA yapan B lenfositlerin yüzdesi düşük olmasına karşın anne sütünde bu oran total B hücrelerinin yarısı kadardır (35).

Sütteki lenfositlerin antijenik ya da mitojenik uyarılmalara yanıtı kan lenfositlerinden farklıdır. Süt lenfositleri E—Coli KI sero-

tipine iyi yanıt verirler. Halbuki kan lenfositleri yanıt vermezler. Aksine, kan lenfositlerinin PHA, PWM, ConA ve allogeneik hücre uyarılmalarına iyi yanıt vermelerine karşın süt lenfositleri düşük transformasyon gösteriler (31, 35). Bu özellik çeşitli spekülasyonlara yol açmıştır. Bazı yazarlar bunu değişik yerleşim yerlerindeki T hücre subsetlerinin farklı tepkimesine bağlarken bazılarında meme bezinin yerel T hücre immünesini sorumlu tutmuşlardır. Lokal bir T. Cell immünete savı bazı araştırmalar sonucu önemini yitirmiştir. Zira tüberkülin sensitif annelerin sütleriyle yavrularını da immünize ettikleri ve değişik farelerden süt emen yenidoğan farelerde GVH tepkimesine benzer bir tablonun ortaya çıktığı (36) gösterilmiştir. Bu sonuncu araştırma gözönüne alınırsa immünolojik olarak yetersiz yada prematür bebeklerin beslenmesi, veya süt annelerle beslenme, önemli spekülasyonlara konu olabilir. Deri allograft reaktivitesinin anneden yavruya emzirmeyle geçebilmesi (36) süt yoluyla ya T lenfositlerin ya da T lenfosit ürünlerinin çocuğa geçebildiğini gösterir. Ancak T lenfositlerin GI kanalda çeşitli derecelerde parçalanması gerçeği düşük molekülü bazı T hücre ürünlerinin (örneğin : Transfer faktör, MIF) GI kanaldan absorbe edilmesi olasılığına güç kazandırır (35).

Süt lenfositleri üzerinde bir yığın araştırma yapılmış olmasına karşın daha bilinmeyen çok şeyin var olduğu bir gerçektir. Maternal barsak florası ile anne sütü ilişkisi ve süt lenfositlerinin gerçek rollerinin, ancak T hücre subset sorununun çözümlenmesiyle aydınlık kazanabileceği düşünülmektedir.

Son zamanlarda dikkatler hipoksi veya soğuk stresi geçiren prematür veya düşük doğum ağırlıklı bebeklere çevrilmiştir. Bu çocuklarda görülen «akut nekrotizan enterokolit» sıklığının anne sütü ile beslenmeyenlerde yüksek olduğu görülmüştür. Akut Nekrotizan Enterokolitis (ANE) özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematür infantları tutan lokal bir hastalıktır. Organizmada soğuk stresi şada hipoksi, dolaşımdaki kanı, bir refleksle yaşam için az önemli organlardan çok önemli organlara sevkeder. Bu refleks «Master switch of life» diye adlandırılmıştır (4,37,42). Prematür infantlarda hem GI antijenik uyarılara karşı yerel IgA sekresyonu yetersiz, hemde plasental IgG transferi erken doğum nedeniyle eksik olduğundan anne sütünün sağlıyacağı immünolojik yararlar gereksinme büyüktür. Hipoksi veya soğuk stresine tepki olarak barsaklardaki kan desteğinin azalması sonucu barsak mukoza hücrelerinin mukus sekresyonu durur ve hücrelerde otodijesyon başlar.

Özetlenirse :

a — Yenidoğandaki olgunlaşmamış ve yetersiz gastrointestinal ve sistemik immün yanıt,

b — Soğuk stresi veya hipoksia sonucu intestinal koruyucu mukozal engelin otodijesyonla yıkılması ve.

c — Anne sütünün olmaması durumları bir araya geldiğinde, böylesine direnci yıkılmış organizmada, barsaklarda bakteriyel aşırı üreme ve pnömatozis ile yaygın sepsis doğaldır (37). Hayvan deneylerinde sütün ANE teki koruyucu özelliği gösterilmiştir. Bu özellik büyük bir olasılıkla onun antibakteriyel özelliği ile olmaktadır. Ancak ilgi çekici bir araştırmada (4) hipoksik koşullardaki farelere verilen taze sütün koruyucu olmasına karşın, dondurulmuş süt koruyucu olmamıştır. Aynı çalışmada dondurulmuş süte eklenen yıkanmış süt lenfositleri süte yeniden koruyucu özellik kazandırmıştır. Bu görüşle koruyucu özelliğin sütün lenfosit kısmında olduğu ileri sürülmüştür. Etkisi ne yolla olursa olsun prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere hele hipoksik koşullardaysalar anne sütü verilmesi çok önem kazanmaktadır.

İnsan sütünde bakteriyel üremeyi inhibe eden diğer bir faktörde «Laktoferrin»dir. Gerçi sütte transferrin'in de var olduğu gösterilmiştir. Ancak miktarı oldukça azdır. Laktoferrin'in bakteriyostatik etkisi yüksektir ve laktoferrin demirle doyurulduğunda sütün bakteriyostatik etkisinin önemli derecede azaldığı görülür (24). Bullen'e göre (23,38) anne sütünün bakteriyel üremeyi durdurmasında laktoferrin ve spesifik antikorların kombine rolü vardır ve diyetdeki demir, ince barsaklardaki E. Coli üremesi üzerine olumlu bir etki yapar. İnsan sütünün E. Coli üzerinde en güçlü inhibitör etkisinin pH 7,20—7,33 te olduğu pH 6,95 in altında ise tamamen etkisiz kaldığı gözönüne alınarak laktoferrinin GI sistemdeki aktivite bölgesinin ince barsaklar olduğu anlaşılabilir. İnek sütü anne sütüne oranla daha az laktoferrin taşır.

Kalın barsaklardaki laktobasiller floranın sürekliliği için anne sütü oldukça etkilidir. Anne sütünün protein içeriğinin az olması bunun ince barsaklarda pıhtılaşmadan kısa zamanda kalın barsaklara geçmesini sağlar. Proteinle birlikte yüksek miktarda laktozun gelerek kalm barsaklarda fermente olması sonucu pH düşer. Kalın barsaklarda laktobasiller floranın oluşumu için düşük pH gereklidir. Bu pH da gelişme şansı bulan flora, enterik Gr(—) basillerin gelişmesi için uygunsuz bir ortam yaratır (38). Diğer taraftan inek

sütünde tamamen tersi koşullar vardır. Kazeinojen'in fazla oluşu sütün yukarı intestinal sistemde pıhtılaşmasına ve bu nedenle geçiş zamanının uzamasına yol açar. Bu yavaşlamış pasaj sonucu laktöz kalın barsaklara varamadan yukarılarda absorbe olur. Kalın barsaklara varan düşük laktözlu yüksek proteinli, yüksek fosfatlı inek sütü Gr(—) basillerin üremelerini inhibe edici özellikte değildir.

İnsan sütündeki «LİZOZİM»in bakteriler üzerinde, antikorların bakterisidal aktivitelerini potansiyalize etmek suretiyle etkili olduğu düşünülmektedir (39). İnek sütündeki lizozim düzeyi (13 µg/dl) anne sütündekinden (39 mg/dl) çok daha düşüktür. Laktosyonun ilk günlerinde süt lizozim düzeyi düşük olmasına karşın sonradan normale erişir (40).

Sütteki «Laktoperoksidaz»ın tiyosiyanat ve peroksidlerle birlikte bakteri ve virüslerin büyümelerini inhibe ettiği (39) ve insan sütündeki miktarının inek sütünden daha az olduğu bilinmektedir.

Sütte bulunan «Vitamin bağlayan proteinler»in vücudun vitamin dengesi ve intestinal floranın kolonizasyonu üzerine önemli derecede etkili olduğu gösterilmiştir (14). İnsan sütündeki folik asit ve Vit B₁₂, proteinlere sıkı bir şekilde bağlıdırlar. Vitamin bağlayan proteinler barsaklarda Vit. B₁₂ ve folik asit için bakterilerle yarışma halindedirler. Eğer vitamin bağlayan protein miktarı fazla ise barsaklardaki bakteriler yaşamları için gerekli vitaminleri sağlayamazlar ve üremeleri inhibe edilmiş olur. Vitamin bağlayan proteinlerin barsaklardan kolaylıkla absorbe oldukları bilinmektedir (39).

Beslenme geriliği olan annelerin sütü de aynı özellikleri taşır mı? Vinodini ve ark. (40) normal veya malnütrisyonlu annelerin sütleri arasında antibakteriyel faktörler yönünden bir fark olmadığını kanıtlamışlardır. Gebelere demir verilerek yapılan çalışmalarda sütteki laktoferinin ne total miktarında nede saturasyon yüzdesinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bütün bunlar, annenin beslenme durumunun, sütün koruyucu özelliğini büyük ölçüde etkilemediğini düşündürmektedir.

Bir başka sorunada değinmek gerekir. Bazı çocuk hastanelerinde düşük doğum ağırlıklı veya prematür bebekler için pastörize anne sütleri kullanılmaktadır. Bu sütlerin pastörizasyonu ile gerçi istenen şekilde bakteriler öldürülmektedir fakat aynı zamanda koruyucu faktörlerde zarar görmektedir. 62,5°C de 30 dakika süreyle

yapılan Holder pastörizasyonun IgA titrajını % 20 azalttığı ve laktoferrinin çoğunu yok ettiği saptanmıştır (39). 75°C de vitamin bağlayan proteinlerin en az düzeyde olduğu 100°C de ise lizozimin tamamen etkisiz hale geldiği bildirilmiştir. Bu nedenlerle donör anne sütü verilmesi istenen bebeklere steril koşullarda toplanan, pastörizasyon işlemi görmemiş sütlerin verilmesi uygundur.

Bütün bu faktörleri göz önüne alırsak insan sütünün yenidoğan için çok güçlü bir koruyucu besin olduğu ortaya çıkar. Bu yönden bebek bekleyen her geleceğin annesine gerekli uyarılar yapılarak yavrularını emzirmeleri sağlanmalıdır (41,42,43)

Demir ve İmmünite

Demir eksikliğine bağlı anemi dünyanın her yerinde, az gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de oldukça sık görülen bir hastalıktır. Bu tür anemilerde immüntenin durumunu göstermek için çeşitli araştırmalar yapılagelmektedir. Bazı defektif durumların bildirilmiş olması araştırmacıları bu yönde daha ileri araştırmalara yöneltmiştir. Demirin DNA sentezinde önemli bir rol taşıdığı bilinmektedir. Demir eksikliği anemisinde DNA sentezinin zarar gördüğü bildirilmiştir (44). Bir demir bağlayan ajan olan Desferrioxamin'inde hücrelerdeki DNA sentezini inhibe ettiği görülür (45,46). Demirin immün statüsü üzerinde etkisini kanıtlayan diğer bir veride «Mucocutaneous Candidiasis»te demir eksikliğinin rapor edilmiş olmasıdır (47,48,49). Bir üçüncül önemli nokta da hücre içi bakteri destrüksiyonu ile görevli olan enzimlerin ya demir taşımaları ya da aktivitelerinin bir fazlarında demir gereksinimi duymalarıdır. Bir «Iron dependent» enzim myeloperoksidase'm bakteri öldürmedeki etkinliği üzerinde demirin rolünün büyük olduğu (50,51) ve PMN lökosit fonksiyonlarının demir eksikliğinde zarar görebileceği anlaşılmaktadır (52,53). Son olarakta, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda enfeksiyon insidensinin sık olduğunun bildirilmiş olması yukarıki faktörleri destekler özelliktedir. Bu sayılan faktörlerin hepsi demir eksikliğinde olabilecek bir immün zararı düşündürüyorsa da oldukça değişik ve ters görüşler vardır.

Hücrel immünite (CMI) nin durumu : Bu konuda çok farklı bulgular bildirilmiştir. Gerek çok ters bulguların rapor edilmiş olması ve gerekse bu yönde yeterli çalışmanın yapılmamış olması demir eksikliğinde CMI nin durumu hakkında yeterli bilgiye sahip olmamızı engellemektedir. Uyarılma testlerinin bozulduğu (54,55,

56) gecikmiş deri yanıtının ya da MIF salgılanmasının (55) defektif olduğu bildirilmesine karşın, başka yazarların normal hücrel immüniteyi gösteren bulguları yayınlanmıştır (57,58,59).

Humoral immün yanıt : Bu konudaki çalışmalar da henüz yeterli düzeyde değildir. Bir çalışmada tetanoz toxoidine başlangıçtaki immün yanıt normal olmasına karşın rapel enjeksiyonda olan sekonder yanıt oldukça azalmış olduğu saptanmıştır (60). Bu çalışmada T cell subsetlerinin çalışılmamış olması nedeniyle bunun etiolojisini tartışmaktan yoksunuz. Ancak DNA sentezinin ve mitotik aktivitenin defektif oluşunun bundaki rolü tartışılabilir.

FMN lerin fonksiyonu : Demir metabolizmasının bakterileri öldürücü enzimlerle yakınlığı PMN lerin killing fonksiyonunun defektif olabileceğini rahatlıkla düşündürür. Oponik aktivitenin normal ya da artmış olabileceği (52) hatta defektif olduğu da bildirilmesine karşın (55) fagositozun genellikle normal olduğu (52,57) gösterilmiştir.

«Bakteriyel killing» fonksiyonu çalışmaların büyük kısmında bozulmuş olaak bulunmuştur (52,60,61). Demr gerektiren enzimlerin bu fonksiyonda görev almaları nedeniyle bu, zaten beklenen bir bulgudur. Bazı çalışmalar ise killing fonksiyonunun normal olduğunu gösterir (57, 58). NBT test sonuçlarında öncekiler gibi tutarlı değildir (52,54,56).

Demir eksikliği anemisinde immün durumun böylesine geniş bir bulgu grafiği göstermesi değişik toplum özellikleri, değişik laboratuar teknikler ve özellikle demir eksikliğine eşlik edebilen bazı vitamin yada trace element eksiklikleriyle açıklanabilir.

Organizmada, yüksek lökosit sayısının anerjiye yol açtığı gösterilmiştir (62). Buna dayanarak, demir eksikliği anemisinde, ya aneminin direkt etkisiyle (56), yada araya giren enfeksiyonun tepkisiyle oluşan lökositozun (54) immün testlerin bozulmalarına neden olabileceği düşünülebilir.

Demir eksikliğinde immünolojik fonksiyonların değerlendirilmesinde folat eksikliğide göz önünde tutulmalıdır. Demir eksikliği anemisi bulunan kişilerde folat eksikliğininde birlikte bulunabildiği yayınlanmıştır (58,63,64). Demir eksikliğinin folat eksikliğini kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Demir tedavisinden sonra megaloblastik hücrelerin periferik kanda görülmesi (65) demir eksikliği tarafından maskelenmiş bir folat eksikliği anemisinin varlığını gösterir. Folat eksikliğinde immün fonksiyonların bozuk olduğu (58,66)

gösterilmiş olduğundan demir eksikliğine bağlı anemilerde bozulan immün fonksiyonların demir eksikliği tarafından önce oluşumu kolaylaştırılıp sonra da varlığı maskelenen folat eksikliğine bağlı olabileceği düşünülebilir. «Bakterisidal» fonksiyondaki defektin nedeni olarak daha önce söylendiği gibi genel vücut demirinin azalmasına bağlı olarak demir içeren, ya da metabolizmalarında demir kullanan enzimlerin eksikliği gösterilmektedir (52). Demir eksikliğine bağlı anemide içinde myeloperoksidaz bulunan granülositlerin sayısında azalma oluşu (67,68) da «Killing»in azalmasıyla aynı kökenli bir nedendir.

Kronik Mükokütanöz Kandidiasis (CMC) te demir eksikliğinin var olduğunu (48, 49) ve demir yetersizliği anemili çocuklarda CMC relatif riskinin yüksek oluşu (54) CMC ile demir eksikliği anemisinin yakın ilişkilerinin dellileridir. Demir eksikliğine bağlı olarak epitelyal formasyonun defektif oluşu ve sekonder immün yetmezliğin eşlik etmesi bu ilişkinin temel nedenleri olarak düşünülmüştür (48,49,69).

Çeşitli spekülasyonlardan anlaşılacağı gibi bu konuda gerek çalışmaların henüz yetersiz ve gerekse sonuçların çok çelişik olması daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Demir eksikliğinde immunolojik durumun tam anlaşılammamış olduğunun saptanmasına karşın, serum demir düzeyi ve vücudun enfeksiyonlara yatkınlığı oldukça iyi bilinen bir konudur. Enfeksiyöz durumlarda mikroorganizma vücuda girdikten hemen sonra serum demir düşmeye başlar (70,71,72,73,74). Serum demirinin azalmasına neden olarak demirin intestinal absorpsiyonunun azalması (75,76) ve karaciğer, kemik iliği ve diğer organlarda depo edilmesi (71,72,77,78) öne sürülmüştür. Bu depolama işleminin denetiminde lökositlerden sağılanan Leukocytic Endogenous Mediator (LEM) ün sorumluluk taşıdığı bilinmektedir.

Serumda demir, 2 demir atomu taşıyan ve bir β globulin olan transferrin'e bağlıdır. Normal koşullarda serumdaki transferrin'in yalnız % 20—30'u demirle doymuştur. Demir bakteriyel üremeyi hızlandıran bir ajandır. Üremeleri için demir gereksinimi olan stafilokok aureus, shigella ve pseudomonas gibi patojen bakterilerin serumda serbest demir varlığında üreme hızlarının arttığı (79,80,81) bilinmektedir. Bu yönden, demir bağlayan proteinlerin bakteriostatik etkilerinin ortamdaki serbest demiri bağlayarak oluşturduğu kanısı uyanmaktadır. Demir fazlasında bakteriel üremenin artışının mekanizmasında transferinin bir kofactor olarak rol aldığı bakteriyos-

tatik bir antiseranın varlığı düşünülmüştür (82) Benzer bir görüşle transferrin, B₂ vitaminini ve Gammaglobulini'n serumda kombine bir etkisinin organizmaların demir metabolizmasını engellediğinde bildirilmiştir (83). Enfeksiyon ve inflammation durumlarında serum demirindeki düşme organizmanın önemli bir savunma sistemi olsa gerektir.

Protein enerji malnütrisyonunda ve özellikle de kwashiorkor'da (70,80,82,84,85) serum transferrin düzeylerinin oldukça azaldığı görülür. Bu azalmanın nedeni protein sentezinin düşmüş olmasıdır. Kwashiorkorda yaşam süresi ve serum transferrin düzeyleri arasında yakın bir ilişki vardır (85,86). Protein—enerji malnütrisyonunda yapılan bir çalışmada transferrin düzeyi hastalığın prognozunun saptanmasında iyi bir indeks olarak sunulmuştur (84). Kwashiorkorlularda serum total demirinde de azalma olmasına karşın bu azalış transferrin düzeyindeki azalma kadar olmadığından transferrin aşırı derecede doymuş olarak bulunur. Serum transferrinin aşırı azalışı nedeniyle serbest kalan fazla miktardaki demir bakteriyel çoğalma ve kwashiorkordaki yaygın enfeksiyonlara sebep olurlar (80,86) Bu yönden ağır kwashiorkorlu çocuklara tedavilerinin başlangıcında verilecek demirli preparatlar serum transferrin az olduğundan serbest serum demirinin artmasına yol açarak sepsis tablolarına yol açabilir. Bu çocuklarda demir tedavisi için en uygun zaman serum transferrin düzeyine göre seçilmelidir. Kwashiorkorlu çocuklarda anemiyi tedavi etmek üzere verilen demirli ilaçların demir tedavisi başladıktan hemen sonra ölümlere yol açması (80), bu konunun önemini açıkça göstermektedir.

Görülmektedirki demir eksikliğinin immün duruma olan etkisi serum transferrin değerleride göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Demir eksikliği anemisinde transferrin değerleri göz önüne alınmaksızın enfeksiyonun arttığı kanısına varmak yanılulara yol açar.

Protein—enerji malnütrisyonu ya da kwashiorkorda transferrin düzeyi düşüklüğüne bağlı olarak serbest demir relatif fazlalığının yarattığı tehlike herhalde demir eksikliğinin immün durumu bozarak yaratacağı tehlikelerden daha az değildir.

Vitamin Eksikliklerinde Immün Yanıt

Immün yanıtta vitaminlerin rolü son zamanlarda ilgi çekmiye başlamıştır. Klinik olarak tanı konulabilen bazı vitamin eksiklikle-

rinde enfeksiyon oranının yüksek oluşu çalışmacıların ilgisini uyardır. Vitamin eksikliğinin immün durumu ne yönde etkilediğini görebilmek amacıyla hem laboratuvar hayvanları ve hemde klinik hastaları üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ancak bugüne değin yapılan yoğun çalışmalara karşın yine de birçok soru yanıtıdır. Lâboratuvarında, tek vitaminden eksik vitamin eksikliği modeli yaratmak kolay olmasına karşın klinik hastalarda —bir iki vitamin hariç—izole, tek vitaminden yoksun hasta bulabilmek zor olduğundan, yani vitamin eksikliği gösteren hasta aslında saatanabilen ya da saptanamıyan çok yönlü eksiklikler gösterdiğinden bu hastaların immünolojik yönden incelenmeleri çoğu kez yanıltıcı olabilir.

Vitamin eksikliğinde aynı zamanda yüzeylelerinde zarar görmüş olması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Vitamin D eksikliğinde görülen «rickets» en yaygın vitamin eksikliği şekli olduğundan araştırmacılar özellikle bu yöne eğilmişlerdir (87,88).

Vit. D Eksikliğinde İmmünite : Vitamin D eksikliğine bağlı raşitizmde tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü bildirilmiştir (89, 90). Raşitizm, özellikle sosyo—ekonomik düzeyi düşük toplumlarda görüldüğünden enfeksiyon sıklığına neden olarak hijyenik koşulların düşüklüğü gösterilebilir. Bu konuda bulgular oldukça çelişik olmalarına karşın yinede bir immün zedelenmenin olduğu belirlenmektedir.

İmmünoglobülinler : Bir veya daha fazla immünoglobülin sınıfında eksiklik olduğu gösterilmişse de değişik araştırmacılar değişik bulgular rapor etmeye devam etmektedirler. Normal sonuçlarında var olduğu bildirilmiştir (29). Bir çalışmada (91), her 3 immünoglobülin düşük, bir diğer çalışmada (92) IgG ve IgA düşüklüğüne karşın IgM yükselmiş olarak saptanmıştır. Kuşkusuz Ig miktarlarındaki değişimlerin nedenlerinden biride enfeksiyon varlığıdır. Ancak IgA ve G nin düşük olmasına karşın IgM'nin yüksek bulunduğu çalışmada bu bulguların hem enfeksiyonlu hemde enfeksiyonsuz grupta saptanması bir başka açıklamayı gerektirmektedir. Araştırmacı, selektif IgM yükselmesinin ya IgM salgılayan B cell'lerin IgA ve G salgılayanlara «İnvolitional arrest»i sonucu ya da T helper cell aktivitesinin azalması sonucu oluştuğunu öne sürmektedir.

Izohemaglutininin titrelerinde düşük olduğu bildirilmiştir (92, 93).

Raşitizmde kopleman aktivitesinin normal olduğu gösterilmiş (87) Ströder de, hemolyik komplemen aktivitesinin normal düzeylerde olduğunu saptamıştır (90, 94).

Phagocytik Aktivite : Çalışmalar genel olarak fagositik aktivitenin bozulduğu üzerinde uzlaşmaktadır (88, 92, 95). Ströder (88), killing fonksiyonu normal olmasına karşın opsonizasyonun ısıya dayanıklı parçasının yetersizliği sonucu opsonizasyonun bozulmasına bağlı olarak fagositik aktivitenin azaldığını bildirmiştir.

Nötrofil Motilitesi : «Random motilite» ve «directional chemotaxis'te belirgin bir azalma olur (87). Bunun açıklanması için çeşitli görüşler öne sürülmüştür (87, 95, 96). Intraselüller lökosit kalsiyumunun azalmasına bağlı olarak bir «Leucocyte muscular dystrophy»sinin buna neden olabileceği ya da Vit. D nin veya bunun aktif metabolitlerinin lökositlere direkt etkilerinin eksikliği nedeniyle normal hücre fonksiyonunun olmamasının (97, 98) nötrofil motilitesini etkileyebileceği tartışılmıştır. Kısaca bu defektin, raşitizmlili çocuklarda görülen klinik myopatinin sellüler ifadesi olduğu söylenebilir.

Sellüler İmmün Fonksiyon (CMI) : Ayrıntılı olarak çalışılmamış olmasına karşın bir araştırmada (99) total lenfosit sayısı, deri testleri ve PHA ve Candida'ya blastik transformasyon yanıtları normal limitlerde bulunmuştur. Antijenik uyarılmalara yanıtın düşük olmasında önemli bir bulgudur (91,92). Aynı çalışmalarda sekonder immün yanıtın defektif olarak bulunmuş olması raşitizmdeki enfeksiyon sıklığını hiç değilse kısmen açıklar görünmektedir.

Vitamin A Eksikliğinin İmmün Yanıtta Etkisi

Deneysel çalışmalarda vit. A eksikliği durumunda enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı görülür (100, 101). İmmün yanıtın bozulması ya da epitel hücre dejenerasyonu gibi faktörlerin buna neden olabileceği düşünülebilir. Vit. A dan yoksun bırakılan farelerde timus ve dalakta belirgin atrofi olur (102), timus korteksinde ve dalağın germinal merkezlerinde lenfositler azalır. Bu farelerin lenfositlerinde H³ thymidin incorporation'u ve PFC'lerin azaldığı görülür. Bu bulgularla bir sellüler immün disfonksiyonun olduğu anlaşılmaktadır. Hemolitik antikor titresi de azalır.

Vit. A, host hücreleri üzerine kortikosteron etkisinin denetiminde önemli rol oynar. Organizmada kortikosteron düzeyi arttığında buna karşı hücrelerin bazı reaksiyonlarını bloke ederek ön-

lediği bildirilmiştir (103). Kortikosteron'un immün reaksiyonlara etkisi büyük olduğundan bu yolla da endirekt te olsa vit. A'nın önemi ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalarda vit. A eklenmesi ile belli koşullarda oluşturulan tümör gelişimi ve timik involution'un önlediği (103) ve transplante edilen tümör hücre gelişmesinin inhibe edildiği gösterilmiştir (104).

Vit. A eksikliği halinde lizozomların labilize olduğu ve hücrelerden lizozomal enzimlerin açığa çıktığı bilinir (105, 106). Vitamin A eksikliğinde lökositlerin lizozomal enzimlerinde de eksiklik olduğu bildirilmişse de (105) lökosit killing fonksiyonunun çalışılmamış olması yeterli şey söylemeye olanak vermemektedir.

Çinko, vit. A ile yakın ilişkide olan bir iz elementtir. Vit. A'nın karaciğerden normal mobilize olmasında etkin olduğu, bu yönde de kanda düşük Vit. A düzeyi Vit. A ile tedaviye yanıt vermediği durumda çinko eklenmesinin olumlu sonuç almaya yol açabileceği bildirilmiştir.

Vitamin B₁₂ folikasit ve vit. C eksikliklerinde immünite :

Hızlı üreyen hücrelerde folikasit ve vit. B₁₂ eksiklikleri megaloblastik değişiklikler oluşturur. DNA sentezindeki bir defekt, nükleus ve sitoplazma arasında olgunlaşma yönünden bir ayrışmaya yol açar. DNA sentezi, methylate deoxyuridylate'ten thymidylate için folik asidin aktif bir ürünü olan tetrahydrofolik acid'e gereksinime duyar. Vit. B₁₂ ise folik asidin aktif türevi olan tetrahydrofolik asite dönüşmesinde koenzim olarak çok önemli rol oynar (108). Bu iki vitaminin herhangi birinde eksiklik hızlı bölünen lenfoid, hematopoetik ve intestinal sistem hücrelerin DNA sentezini yetersiz yapacağından bozukluklara yol açar. Hematopoetik hücrelerde megaloblastik değişiklikler olur. Lenfoid sisteminde tutulması sonucu immünokompetansta zarar olabilir. Hem folate (109) hemde B₁₂ eksikliğinde (110) antikor yanıtın defektif olduğu görülür.

Folat eksikliğinde CMI'nin zarar gördüğü (111) H³ thymidine alınımının azaldığı ve deri testlerinin yanıtsız olduğu bildirilmiştir. Bu bozukluklar folat verilmesi ile normale dönerler. B₁₂ eksikliğinde de benzer defektler olabilir. Transport globülinlerin eksikliği sonucu B₁₂ eksikliği meydana gelebileceğide rapor edilmiştir (11).

Metabolizmada askorbik asid'in de rolü önemlidir (113). Tetrahydrofolat'lerin oksidasyonunu önleyerek folat metabolizmasını aktif tutar. Klinik olarak skorbut olarak bilinen vit. C eksikliği durumlarında tetrahydrofolat tek yönlü olarak 10 formyl folik

asid'e okside olarak metabolizmadan çekilir ve megaloblastik anemiye yol açar. Ağır olgularda folat eksikliğinde görülen şekilde immün defisit görülmesi olasıdır. Guinea piglerde askorbik asit eksikliğinin tüberkülin duyarlılığının azalmasına yol açması bu durumu destekler.

Vit. B₆'nın nükleik asit sentezine katıldığı bilinmektedir. Bunun alınmada ya da hücreye ulaşmasında olabilecek bir kusur protein sentezini ve hücre çoğalmasını önler. DNA sentezinde, serinden tek karbon fragmanının sentezi için biotin gereklidir. Deney hayvanlarında vit. B₆ eksikliği durumunda dalakta antikör yapan hücre sayısında dramatik bir azalma olduğu saptanmıştır (114). Ek olarak, transplante dokularda rejeksiyon'un oldukça gecikmesi ve gecikmiş deri reaksiyonunun düşmüş olduğunun saptanmış olması (115) immün sistemin her iki kanadının tutulduğunun delilleridir. Anamrestik yanıtın defektif olması da önemli bir bulgudur.

Pantotenik asit, riboflavin, piridoksin ve biotin eksikliklerinde immün yanıtın bozulduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir (116, 117). Background PFC sayısı normal olmasına karşın total PFC sayısının azaldığı gösterilmiştir. Buna neden olarak, bu vitaminlerin eksikliklerinde T cell subset disfonksiyon veya eksikliğinin olabileceği öne sürülmüştür (116, 117, 118).

Vitaminler birer koenzim ve sellüler metabolizmanın katalizörü olarak vücut için gerekli öğelerdir. Bunların alınmada veya hücrelere varmalarında bir defekt özellikle hızlı üreyen hücrelerde olmak üzere bütün vücutta bazı bozukluklara yol açar. Vitamin eksikliklerinde immün sistemin durumunun açığa kavuşması halâ birçok çalışmayı gerektirmektedir. Hatta sorunun çözümünün ancak T cell subset sorununun çözülmesiyle direkt ilişkisi bulunabileceği de düşünülebilir.

Protein Enerji Malnütrisyonu (PEM) ve İmmünite

Organizmadaki normal işlev 6 ana gurup besin öğeleri ile sağlanır. Bunlar; karbonhidrat, yağ, protein, vitaminler, mineraller ve su'dur. Bunların arasında özellikle üçüncü dünya ülkelerinde eksikliğindeki sıklık yönünden en önemli olanı proteinlerdir. Gerçekten, bu besi ögesinin, organizmanın olgunlaşma ve metabolik aktivitelerinde gördüğü rol nedeniyle yaygın olan eksikliğinin oluşturacağı defektler çok önemli sorunlar yaratacaktır. Viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde yüksek ölümlerine

neden olurlar (119, 120). Kuşkusuz çevresel sağlık koşullarının yetersiz oluşu bu yüksek oranda etkin bir nedendir, ancak protein eksikliğinin yaratacağı immün defektlerin de bunda rol oynadığı artık bilinmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde kızamıktan ölüm oranının az gelişmiş ülkelere oranla düşük oluşunda (121,122,123,124) proteinden yoksun diyet'in etkisi olsa gerektir. Zira PEM'li çocuklarda kızamığın daha ağır seyrettiği, karakteristik kızamık döküntülerinin görülemediği ve dev hücreli (giant cell) pnömoni ortaya çıktığı saptanmıştır (125). Bu yaklaşımla enfeksiyon ve malnütrisyonun iç içe 2 fenomen olduğu görülür. Malnütrisyonlu bir çocukta hastalığa eklenen enfeksiyon negatif nitrojen dengesi ve anoreksi ile malnütrisyonu ağırlaştırarak organizmayı daha ileri enfeksiyonlara yatkın kılar. Malnütrisyonlularda sık olduğu bildirilen intestinal parazitler de (126), zaten kısıtlı bir rejimle beslenen canlının besinine ortak olarak durumu bozarlar. Vit B₁₂ ve folik asit'e affiniteleri ile tanınan giardia ve hookwormlar bu vitaminlerde eksiklik oluşturarak megaloblastik anemiye yol açarlar (127). Megaloblastik anemilerde oluşan immünite defektleri «vitamin ve immünite» konusunda gözden geçirilmiştir. İntestinal parazitler bir de, gastrointestinal kanaldan kan kaybına yol açarak klinik tabloyu ağırlaştırabilirler (128).

Bugüne değin PEM'li hastalarda ve hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlara göre — bazı karşıt görüşlere karşın— immünolojik sistemin çeşitli bölümlerinde önemli bozukluklar ortaya çıkmaktadır. PEM'de immün sistemin durumunu incelemeye başlamadan önce Kamala'nın (129) görüşlerinden faydalanarak marasmus ve kwashiorkorun PEM'deki yerini ortaya koymak gerekir. Yazara göre marasmus ve kwashiorkor PEM'nin değişik 2 tipi olarak düşünülmelidir. Marasmusta metabolik süreler iyi korunmuştur. Zira surrenal fonksiyonlarının sürmesi nedeniyle marasmusta artan plâzma kortizol düzeyi kas proteinlerinin mobilizasyonunu sağlayarak organizmanın PEM stresine uymunu kolaylaştırır. Kwashiorkordaysa surrenal korteks fonksiyonunda bozulduğundan bu uyum sağlanamaz, aynı anda hepatik fonksiyonlarında bozulması klinik ve biyokimik olarak kötüye gidişe yol açar (129). Transferrin ve albuminin kwashiorkorda düşmesine karşın marasmusta normal düzeylerde kalması (130,131,132) bu açıklama ile uyum göstermektedir.

Malnütrisyon'da humoral İmmünite : Bu konuda yapılan çalışmaların sayısı oldukça kabarık olmasına karşın sonuçlar uyum göstermemektedir. Zira immüno globülinlerin (Ig) artmış (133, 134,

135, 136) olabileceği gibi normal düzeylerde (137, 138, 139, 140) ya da azalabilecekleride (141,142,143,144,145) rapor edilmiştir. Yalnız bir veya iki Ig tipinde artış olabileceği de bildirilmiştir (146,147). Değişik antijenlerle yapılan uyarılmalarda, bazılarında karşı antikor yanıtının yetersiz olduğu saptanmıştır (148,149). Spesifik antikor yanıtı yetersiz olmasına karşın dolaşan Ig miktarının yüksek bulunması PEM'de organizmanın antijenik uyarılara, spesifik antikor yerine daha az spesifik özellikteki antikor yapımıyla yanıt verdiğini göstermektedir (150, 151). Ancak bazı antijenik uyarılara normal düzeyde spesifik antikor yanıtıda alınmıştır (92). Antijenik uyarılara karşı hem primer hemde sekonder immün yanıt defektiftir (132,134).

Normal koşullarda isohemaglutininler yaşamın 3—7 ayında görülmeye başlar ve yetişkinlerdeki düzeye 18—19 aylarda varırlar. PEM'si infantil dönemde başlamış hastalarda serum isohemaglutininin titraji azalmış veya saptanamıyacak kadar düşük olabilir.

DeneySEL PEM'de hayvanlarda germinal merkez ve primer folliküllerin normalden küçük olduğu ve B hücrelerinin mutlak sayısının azaldığı görülmüştür (152). Serumda hemaglutine edici antikor titrajında da azalma olduğu bilinmektedir (135,153).

Protein Enerji malnütrisyonunda hüneral immün yanıtın değişik araştırmalarla oldukça değişken bulunabilmesi 2 önemli faktöre bağlanabilir. Birincisi; malnütrisyonun başladığı sırada canlının yaşı, diğeriye malnütrisyon enfeksiyonun eşlik edip etmediğidir. Eğer malnütrisyon intrauterin yada yaşamın ilk birkaç aynda başlarsa immün sistemin her iki kanadı (sellüler ve hüneral) ağır şekilde geri kalır (132). 7 aylıktan önce klinik belirti veren kwashiorkorlular da yapılan çalışmada serumda Ig'lerin düşük kaldığı halbuki 18 aydan sonra hastalananlardaysa Ig düzeyinin yüksek olduğu (120) saptanmıştır. Benzer bir çalışmada Aref ve ark. (141) 6—7 aylıkken belirti veren ağır kwashiorkorluların tüm immün yetmezlik gösterdiklerini bildirmişlerdir. Serum antikor titrajının değişik çalışmalarda değişik bulunmasının diğeri bir nedenle geçirilmiş enfeksiyon ve antijenik uyarılardır. Bu yaklaşımla, deney koşullarında PEM'li oluşturulan hayvanlarda Ig'lerin düşük oluşu çevresel antijenik uyarı olmayışına bağlanabilir. Antijenik uyarı altındaki rat'larda PEM'ye karşı immün defisit görülmemesi, steril koşullardaki PEM'lilerde ise hem T hem de B hücre fonksiyon bozukluğu (154) görülmesi bu hipotezi doğrular niteliktedir.

Yeterli bir nütrisyonel sağıtım ile antikor düzeyi birkaç haftada normale döner. Sekonder immün yanıtın uzun süre defektif kalması önemli bir olaydır. Buna neden olarak antikor sentezi üzerinde T hücre kontrolünün bozuk olabileceği düşünülebilir. PEM'lilerin aşılama programlarında sekonder immün yanıtın düzelmesinde olan gecikme daima gözönünde bulundurulmalıdır. Sekonder immün yanıt yetersizliği yetersiz antikor yapımına yol açacağından PEM'lilerin aşılantmaları yakın bir gözlemlle yeniden düzenlenmelidir.

Sekretuar antikorlar mukoza yüzeylerinin korunmasında önemli rol oynarlar. Sekresyonların eğemen antikoru olan IgA, PEM'li çocuklarda azalmıştır (155). Sekretuar IgA'nın yetersizliği, Mata tarafından bildirildiği gibi (128) bakterilerin aşırı üremesine yolaçar. Sekretuar antikor yanıtı attenüe oral kızamık ve polio aşılıları olan PEM'lilerde oldukça azalmıştır (155). Mukozal yüzeylerde IgA eksikliği nedeniyle bozulan immün engel enfekte edici ajanların kolaylıkla dolaşıma ulaşmasını kolaylaştırır. Dolaşıma ulaşan aşırı antijen sayısı yüksek oranda uyarılarak hiperimmünoglobülinemi'ya yol açar. Böylesine yüksek titrajde serum spesifik antikor varlığında olabilecek yeni bir antijenemia, immün kompleks formasyonu sonucu ağır reaksiyonların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu yaklaşımla PEM de görülen fatal kızamık enfeksiyonlarının temelinde daha önce geçirilmiş subklinik enfeksiyonların zayıf sekretuar, fakat iyi bir sirkülatuar antikor oluşumu yatabilir. Bu çocukların daha önce geçirdikleri kızamık enfeksiyonu yukarıda anlatılan yolla immün kompleks formasyonu nedeniyle fatal olabilir. Bu hipotezden esinlenerek oral profilaksi programlarında PEM'li çocukların etkisinde buldukları bu tehlike göz önünde bulundurulmalıdır. Barsak geçirgenliğin artışı, sindirim enzimlerin'n defektif olması ve de sekretuar Ig'lerdeki yetersizlik malnütrisyonlular da besin proteinlerine karşı yüksek oranda serum antikoru oluşmasına yolaçar. Lokal ve sistemik IgA salgılanmaları arasında önemli bir bağıntının bulunmadığı bilinmektedir (156,157).

Meme emen bebeklerde «yüzey koruyucu» olan IgA eksik olsa bile bu eksiklik kısmende olsa anne sütü ile karşılanabilir. Bu yöndende anne sütünün önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Yeterli bir beslenmeyle eksik olan sekretuar IgA düzeyi ortalama 4 haftada normale dönebilmektedir.

PEM'de sitotoksik veya blokan antikorların durumu ayrı bir konuda incelenmiştir.

Malnütrisyonunda sellüler immünite : Bu konuda çelişik sonuçlar bildirilmişse de PEM de sellüler immünitenin önemli ölçüde bozulabileceği anlaşılmaktadır.

Gecikmiş deri aşırı duyarlılığının azalması (158,159,160,161) BCG aşısına karşın PPD konversiyonunun olmaması, hatta aktif tüberkülozu olan PEM'li hastaların tüberkülin reaksiyonunun negatif olabilmesi (159) anlamlı bulgulardır. Invitro lenfosit uyarılma testleride zarar görürler (143, 155,161,162,163). Malnütrisyonun başlama yaşına bağlı olarak lenfopeni oluşu (143,164,165), rozet formasyonu'nun azalışı (166) ve DNCB'ye reaksiyonun kaybolması da (166,167) sellüler hücre fonksiyonunun bozuk olduğunu kanıtlayan bulgulardır. Histopatolojik olarak timusun küçüldüğü, Hassal korpüsküllerinin azaldığı (168,169) lenf düğümlerinde «germinal merkez»lerin kaybolduğu ve tonsillerin küçüldüğü bildirilmiştir. (161) Lenf düğümlerinde parakortikal bölgenin ve dalağınsa periarteryoler kılıfının tutulan bölgeler olması timus gerektiren bölgelerin asıl zararı gördüğünü gösterir. Bir çalışmada antikör titrajının normal olmasına karşın PFC sayısının az bulunuşu (134) PEM'de B cell ve makrofaj kooperasyonunun yetersiz olduğunu gösterir. Zira PEC oluşumu için böyle bir kooperasyon gereklidir. Deneysel olarak PEM'li oluşturulmuş hayvanlardaki immünolojik bulgular ile timusu çıkarılmış hayvanların immün durumu arasında yakın bir paralellik saptanmıştır. Bu benzerlik dolayısıyla PEM'lilerdeki sellüler immün defisite infansinin «Nutritional Thymectomy»si denmiştir. Malnütrisyonlu çocuklarda serum IgE titraji artma eğilimindedir. Kuşkusuz parazitik enfeksiyonların fazlalığı bunun bir sebebidir, ancak T hücre fonksiyonunun bozukluğuna bağlı olarak IgE yapımı üzerindeki denetimsel etkinin kalkması da bir başka olasılık olarak düşünülmelidir. Denetilmeyen IgE üretiminin rozet formasyonunu inhibe edebileceği olasılığında tartışılmıştır. (147.)

PEM'deki lenfopeni'nin nedeninin lenfosit üretim yetersizliği mi, yoksa onların lenfoid organlara yeniden dağılmış olması mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Anlatılan şekliyle, PEM'lilerin immün sistemi çok ağır şekilde zarar görmüş olarak sunulmasına karşın, bütün defektler bir arada ve aynı zamanda görülmezler. Malnütrisyonun derecesi ve kişisel faktörler bunda önemli rol oynarlar. Rozet formasyon testinin daha başlangıçta bozulduğu, lenfopenia veya diğer invitro test anormalliklerinin daha geç devrelerde geliştiği, lenfosit «killer» fonksiyonu-

nun ve sellüler mediatör salgılanmasındaki azalmanında erken devir bozukluğu olduğu saptanmıştır (143, 158). Kuşkusuz PEM'linin yüksek tüberküloz oranı ve ağır prognozlu kızamığının asıl nedeni bu sellüler immün yetersizliğidir (124).

Malnütrisyonluların CMI lerinin bozulmasında kortikosteroidlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmekte ise de tam olarak kanıtlanamamıştır. Malnütrisyon ve enfeksiyon streslerinin surrenal hormon salgılanmasını artırdığı bilinmektedir. PEM de serum albümininin düşük oluşu (121), relatif olarak proteine bağlı olmayan kortisol düzeyini artırır. Periferik kanda artan serbest kortisol lenfolitik etkiyle lenfopeniye yol açar denmektedir (171,172). Kemik iliğine tekrar dağılması sonucu lenfopenia'da başka bir görüştür(173).

Bilindiği gibi CMI'deki bozukluk viral, fungal ve mycobacteriel enfeksiyonlara yol açar. PEM'li çocukların canlı attenüe viruslarla immünizasyonu bu konuda yeterli yayın olmamasına karşın kontrendike olabilir. BCG ve kızamık virüs aşılmasının bu yönden gözden geçirilmesi gerekir. Öldürülmüş aşılar verilebilir.

Gelişmiş laboratuvar koşullarında sellüler immün yanıtı göstermek için birçok test yapılabilmesine karşılık bazı basit rutin laboratuvar testleri ve muayene bulguları dikkati immün sistemdeki bozukluğa çekebilir. Bu test ya da muayene bulguları; gecikmiş deri hipersensitivitesinin kaybolması, total lenfosit sayısının $1000/mm^3$ 'ün altına inmesi, tonsillerin küçülmesi ya da görülememesi ve özellikle bebeklerde timus gölgesinin görülememesi şeklinde özetlenebilir. Bu bulgular malnütrisyonun diğer göstergeleriyle bir araya getirildiklerinde malnütrisyonunda sellüler immünitenin durumu ortaya çıkarılabilir.

Sellüler immün fonksiyonun bozuk olduğu durumlarda «Transfer faktör»ün yararlı rolü bilinmektedir. Bir çalışmada (123) malnütrisyonlu çocukların bozuk olan sellüler immüniteleri anne ve babalarının lenfositlerinden elde edilen transfer faktörle düzeltilmek istenmiştir. In vitro olarak immünitenin durumu çalışılmamış olmakla birlikte göğüs, kulak ve deri enfeksiyonlarında belirgin bir iyilik olmayıp diyare epizodlarının azalması transfer faktörlerden az da olsa yararlanıldığına örnek gösterilmiştir.

PEM de Komplemant ve PMN lerin durumu : Klâsik olarak her kompleman komponentinin immün korunmada özel bir rolü olduğu bilinir. Klâsik kompleman aktivasyon yolunda 1'den 9'a kadar bü-

tüm komponentlerin görev aldığı, değişik yol aktivite olduğundaysa 1, 4 ve 2 kompleman komponentlerinin devre dışı kalıp aktivasyonun C3 ten başladığı bilinmektedir. PEM de hemolitik kompleman aktivitesi ve C düzeyi azalmıştır (143, 152, 174). C3 te C9'a kadar komplemanın defektif oluşu C4'ünse normal düzeyde bulunması (131, 157) değişik kompleman yolunun herhalde bakteriyel endotoksinlerle — aktivasyonunu gösterir. Kwashiorkorlu çocukların kompleman düzeyleri marasmik olanlardan daha düşüktür.

Kompleman, organizmanın korunmasında cytotoxic ve immün kompleksin görev aldığı hipersansitivite (tip II ve III) reaksiyonlarında görev alır. Bu tip immünolojik reaksiyonlar organizmanın özellikle Gr(—) bakteri ve bazı Gr(+) koklardan korunmasını üslenmişlerdir. Malnütrisyonlularda Brown (126) tarafından % 45 sıklıkta olduğu bildirilen (Gr(—) bakteriyel enfeksiyonların ve sıklığı kanıtlanan aşağı solunum sistemi enfeksiyonlarının bir nedeninde kompleman disfonksiyonu olabilir.

Kompleman eksikliğine neden olarak 2 olasılık düşünülmüştür. Birincisi enfeksiyon oranının yüksekliği nedeniyle komplemanın tüketimi, ikincisiyse malnütrisyonu bağlı olarak protein sentezinin azalmasıdır. Kwashiorkorda kompleman düzeyinin marasmustan daha düşük olması ikinci olasılık lehinedir. Ancak her iki faktöründe bir oranda bunda etkin olduğu düşünülmelidir.

Kompleman aktivasyonunun herhangi bir aşamasında olabilecek defekt fagositik fonksiyonun bozulmasına yol açar. Kemotaktik ajanlar olan C3a, C5a ve 6567 kompleksinin oluşmasında herhangi bir bozukluk PMN lerin kemotaksis ve mobilite fonksiyonlarını aksatır (165). Oponizasyon, değişik araştırmacılar tarafından ya azalmış yada artmış olarak bulunmuştur (157, 175), Yeterli bir opsonik fonksiyon antikorların kompleman ile kombine olması sonunda sağlanır. PEM'de Ig'ler değişik miktarlarda bulunduğundan opsonik aktivitenin değişkenliğini bununla açıklamak olasıdır.

«Immune adherence» fonksiyonu «opsonic adherence»ten hemen sonra olur ve bunun arkasından da sırasıyla kompleman aktivasyon yolu aktive olur. Immün adherence'de C3b anahtar görev yüklendiğinden bunun oluşum defekti immün adherence'i dolayısıyla belkide tüm PMN fonksiyonunuda bozacaktır. Yine aynı şekilde cytolytic aktiviteleri olduğu bilinen C8 ve C9'un yetersiz yapımında ilgili aktiviteyi felce uğratacaktır.

Kwashiorkorlu hastalarda PMN'lerin fagositik fonksiyonu ya defektif ya da normal limitler içinde bulunmuştur. Fagositoz işlevi-

nin başlaması ile fagosite edilen bakterinin öldürülmesi için intrasellüler metabolizma aktive olur. PEM'lilerin «İtrasellüler Killing» fonksiyonu oldukça bozuktur (17). Intrasellüler Killing'in defektif oluşu genel protein sentezinin azalmasına paralel olarak lysosomal proteinlerin de azalmış olabileceği varsayımı ile açıklanabilir.

Bakterisidal reaksiyonlarda LYSOZBE'in önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (176) Kwashiorkorlu hastaların lökositlerindeki lyozme'in azalması bu lökositlerin bakterisidal fonksiyonunun bozulmasında etken olabileceği düşünülebilir. PEM de ATP ve NADP oksidaz aktivitelerinin azalması bakterisidal disfonksiyonun bir nedeni olabilir (177,178).

NBT test sonuçları değişik araştırmacılar tarafından oldukça değişik bildirildiğinden tutarlı değildir.

Malnütrisyonlu hastalarda kompleman komponentleri ve PMN fonksiyonlarının azalmasında enfeksiyonun önemli rolü olabileceği sanılmaktadır. Zira enfeksiyonun kompleman komponentlerinin tüketilmesine yol açabileceği ve PMN'lerinde aşırı çalışma nedeniyle işlev bozukluğu gösterebileceği bilinmektedir. Kemotaksis ve bakteriyel killing işlevinin enfeksiyonlu kwashiorkor hastalarında bozuk, enfeksiyonsuzlardaysa normal olduğunun gösterilmesi konu edilen olasılıklara güç kazandırmaktadır.

PEM'de Kompleman ve PMN'lerin fonksiyon bozukluğu şu şekilde özetlenebilir.

a — C4, 1, 2 normal düzeyde olmasına karşın C3,5,6,8, ve 9 miktarlarının çoğalmış olması seçenekli kompleman yolunun aktivasyonunu gösterir.

b — Kemotaksis işlevi, ya ilgili kompleman eksikliği yada bir başka nedenle bozulabilir.

c — Kompleman eksikliği «opsonic aktivite» yide bozabilir.

d — «Immüne Adherence'in «ne yönde etkilendiği henüz açığa kavuşturulamamıştır.

e — Fagositoz işlevinin de bozulabileceği gösterilmiştir.

f — «Intracellular killing» yani hücre içi öldürme, genellikle yetersizdir.

Makrofajların fonksiyonu; Bu yöndeki çalışmalar yeterli düzeyde olmamasına karşın bir deneysel çalışmada Soothill (174) mal-

nütrisyonlu farelerde makrofajların «Karbon Clearance»larının yavaş olduğunu antikorlarının ise düşük affinite gösterdiğini saptamıştır.

PEM de transferrinin düşüklüğü ve bunun immün fonksiyonları etkisi «demir ve immünite» konusunda incelenmiştir.

Buraya kadar anlatılanlara göre malnütrisyonunda immün yetersizliğin başlıca 2 faktöre hastalığın ve enfeksiyonun ağırlık derecesine bağlı olabileceği anlaşılmaktadır. Anlatılan immün yetersizlikleri özetleyecek olursak, PEM'de;

1 — Humoral antikör sentez ve titrasyonu hastalığın ve enfeksiyonun varlığı ve derecesine bağlı olarak değişim gösterir.

2 — Hücrel immünite önemli derecede bozulabilir.

3 — Normal C142 varlığında diğer komponentlerin azalmış olması «Alternate Complement pathway» inin aktive olduğunu gösterir. Serum kompleman düzeyi azalmasında sonuçta Kemotaksis, opsonizasyon, immün adherence ve humoral cytotoxicity gibi fonksiyonların etkilenmesine yol açar.

4 — PMN'lerin aktivitelerinde de bozukluklar olabilir.

5 — Makrofaj fonksiyonlarının da iyice çalışılmamış olmalarına karşın bozuk olabileceği anlaşılmaktadır.

İz Elementler ve İmmünite

İz element konusu belkide tıbbın en az bilinen konusudur. Birçok iz elementin enzim sistemleri ve vitaminlerle sıkı bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu yakın ilişki nedeniyle de önemli bir rol taşırlar.

Organizmada 10 iz element elzem elementler olarak kabul edilir. Bunlar; kobalt, iyot, manganez, çinko, kalay, mobilden, bakır, krom, selenyum ve demir'dir. 12 elementlerin, DNA ve RNA sentezinde rol aldığı ve lenfoid hücrelerin de hızlı DNA sentezi gösteren hücreler olduğu bilindiğinden iz element eksikliklerinde bir immün eksiklik durumu olabileceği düşünülebilir. Direkt olarak bir ilişki kurulamamasına karşın bazı az sayıdaki klinik gözlem ve hayvan deneyleri immün durum ile iz elementler arasında bir yakınlığın var olduğunu kanıtlamaktadır.

Çinko : Çinko eksikliğinin immün durumu etkilediği düşünülmektedir. Lenfoma ve karsinomalı hastalarda çinkonun subnormal düzeyde olduğu (179), hypogeusia'dan yakınanlarda serumda çinko ve nikel'in az olduğu ve bu hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının sık olduğu (180,181) ortaya konmuştur. Kwashiorkor ve marasmusta da çinko eksikliğinin bulunması (182,183) anlamlıdır. Birçok metalloezimlerin tamamlayıcı bir bölümü olan çinko, DNA ve RNA sentezinde önemli bir rol oynar (184,186). Kwashiorkorda artmış kortikosteroid plâzma konsantrasyonunun çinko değerinin azalmasına yol açtığı sanılmaktadır -187 Çinko eksikliğinde görüldüğü bildirilen «Akrodermatitis Enteropatika»ya da değinmek gerekir (188). Bu hastalık otozomal resesif geçen ve barsaklarda küçük peptidleri hidrolize eden «enterosit oligopeptidaz»ın eksikliği ile karakterize olan bir hastalıktır. Barsaklarda parçalanamayan oligopeptidler ya enterositler üzerine toksik etki göstererek tedaviye yanıt vermeyen diyarelere yol açarlar ya da kan akımına geçerek keratinizasyonu önleyip ekzemaya veya derin psikolojik bozukluklara yol açarlar. Bu hastalık süttten kesilen ya da anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde görülür. Zira anne sütündeki peptitler oligopeptidazın eksikliğinden etkilenmezler. Bu çocukların diyetine eklenecek fizyolojik miktarlarda çinko, hastalığın düzelmesine yol açar.

Çinko eklenmesi sonucu lenfosit kültürlerinde blâstik transformasyonu artışı(189) da bunun immün sistemle yakınlığını gösterir. Karaciğerden vitA mobilizasyonu üzerine de çinkonun önemli bir etkisi vardır (190)

Bakır : Serum demir ile yakın ilişkisi vardır. Demirin ferrous formunun ferrik şekle dönüşündeki rolü bu elementin de, endirekte olsa, immün durumu etkilediğini düşündürür (191).

Organizmadan bakır (CU) eksikliği, aşırı miktardaki demir depolarına karşın demir eksikliği anemisine yol açar. Kwashiorkorda serum bakır ve seruloplasmin düzeyleri azalır (192,193).

Mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın bakır eksikliği gösteren bebeklerde bir nötropeni'nin varlığı rapor edilmiştir. (193). Kronik diyarelerde de bakır eksikliği olduğu saptanmıştır (194). Gerek, eksikliğinde bazı immün değişiklikler kanıtlanmış olan demir ile bakırın fonksiyonel olarak yakınlığı ve gerekse bakır ile immün durumun yakın ilişkide olduğunu gösteren bazı olaylar serum bakır konsantrasyonunun hiç değilse endirekt olarak immün statusu etkileyebildiğini göstermektedir. Seruloplasmin'in

Hodgkinlilerde yüksek konsantrasyonda oluşu da yukarıdaki yaklaşımla önemli bir kanıttır. Diğer iz elementler; Mn, Co, Ni, Mo'unda DNA ve RNA sentezinde rol oynadıkları bilindiğinden (195.196) immün durumu etkileyebilecekleri düşünülebilir. Kobalt'ın aktif şekli olan vit B₁₂'nin eksikliğinde immün sistemin zarar görebileceği bir başka konuda belirtilmiştir.

Anlaşılabileceği gibi demir hariç tutularsa diğer iz elementlerin immün sistem üzerine ancak indirekt etkileri olabilmektedir. Bu konuda çalışmaların yetersizliği şimdilik birçok soruyu yanıtsız bırakmaktadır. Ancak bir çok enzimlerin aktivasyonundaki rolleri iz elementlere özel bir önem verilmesini gerektirmektedir.

Özet

Beslenme bozukluklarında immün sistemin durumu gözden geçirildi. Organizmanın gereksinme duyduğu hemen hemen her besin öğesinin eksikliğinde immün sistemde çeşitli derecelerde bozukluk olabileceği ve bununla organizmanın korunma eyleminde boşluklar yaratabileceği görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda çocuk enfeksiyon ve ölümlerinin yüksek oluşunu çevre sağlığı koşullarının yetersizliği kadar immün sistemin bozulması ile açıklamak olasılığı belirmektedir. Özellikle yenidoğan çağında oluşacak protein eksikliğinin immün fonksiyonları ileri derecede bozabilmesi geri kalmış toplumların bir simgesi gibi kabul edilen bu tür malnütrisyon, gelişmekte olan bir organizmada büyük korunma sorunları yaratabilir.

Summary

It has long been known that in developing countries morbidity and mortality rate due to from infections is very rather high. The main problems in these countries are, of course, nutritional deficiencies. With that approach, close relationship has been found between nutritional deprivation and immune status. Actually, although some conflicting evidences exist, the results generally have focused on immune impairment in nutritional deficiencies. Despite the fact that in experimental conditions it is not difficult to create a one-nutrient-deficient animal model, under clinical situations the deficiencies are rather complicated. For this reason in the evaluation of immune status in patients with nutritional deficiency, one can never single the immune impairment to only the deprivation of a single vitamin.

KAYNAKLAR

- 1 — Crabbé, P.A., Heremans, J.E.: The distribution of immunoglobulin containing cells along the human gastrointestinal tract, *Gastroenterology* : 51,305-316. 1976
- 2 — Girard, J.P., and Kalbermatten, A.: Antibody activity in human duodenal fluid, *Europ. J. Clin. Invest.*, I, 188-195, 1970
- 3 — Crabbé, P.A., and Heremans, J.F.: Etude immunohistochimique des plasmocytes de la muqueuse intestinale humaine normale, *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.*, II, 482-492
- 4 — Scholander, P.E.: The master switch of life, *Sci. Am* : 92, 1963
- 5 — Emodi, G., Just, M.: Interferon production by lymphocytes in human milk, *Scand. J. Immunol* : 3: 157, 1974
- 6 — Hanson, L.A., Winberg, J.: Breast milk and defense against infection in the newborn, *Arch. Dis. Child* : 47: 485, 1972
- 7 — Reiter, B.: Bacterial inhibitors in milk and other biological fluids, *Poc. Soc. App. Bact. Symp. Series* : No. 5, N.Y. (Acad. press), 31-60, 1976
- 8 — Shedlofsky, S., Freter, R.: Synergism between ecologic and immunologic control mechanisms of intestinal flora, *J. Infect. Dis* : 129 : 296, 1974
- 9 — Grulee, C.G., Sanford, H.N., Herrou, P.: Breast and artificial feeding, *JAMA* : 103 : 735, 1934
- 10 — Grulee, C.G., Sanford, H.N., Schwartz, H.O.: Breast and artificially fed infants, *JAMA* : 104, 1986, 1935
- 11 — Plank, S.J., Milanese, M.L.: *Bull WHO* : 48 : 203, 1973
- 12 — Mata, L.J., Urrutia, J.J.: Intestinal colonization of breast fed children in a rural area of low socioeconomic level, *Ann.N.Y. Acad. Sci.* : 176 : 93, 1971
- 13 — Svirsky-Gross, S.; Pathogenic strains of Coli (O III) among prematurees and the use of human milk in controlling the outbreak of diarrhea, *Ann. Ped.*, 190 : 109, 1958
- 14 — Carlsson, B., Gothefors, L., Ahlstedt, S., Hanson L.A., Winberg, J.: Studies of E. coli O antigen specific antibodies in human milk, maternal serum and cord blood, *Acta Paediatr. Scand* : 65 : 216-224, 1976
- 15 — Doe, F.W., : The secretory immune system of the intestine, *Gut* : 1972, 13 572-578
- 16 — Gothefors, L., Carlsson, B., Winberg, J.: Influence of maternal gut flora and colostrum and serum antibodies on the presence of E. coli in faeces of the newborn infant, *Acta Paediatr. Scand* : 65,225-232, 1976

- 17 — Goldblum, R.M., Ahlstedt, S., Sohl-Akerlund,: Antibody forming cells in human colostrum after oral immunization, *Nature* : 257 : 797, 1975
- 18 — Pitt, J.O.: Passive transfer of milk phagocytes. Mechanisms of protection in necrotizing enterocolitis in the newborn infant. 68. Ross conference on Pediatric Research :, 1975, 52
- 19 — Adinolfi, M., Glynn, A. A., Lindsay M. and Milne C M : Serological properties of IgA antibodies to *E. coli* present in human colostrum, *Immunology* : 10 : 517, 1976
- 20 — Arnon, H., Salzberg, M., Olitzka, A.L. S. Appearance of antibacterial and antitoxic antibodies in maternal sera umbilical cord blood and milk *Pediatrics* : 23 : 86, 1959
- 21 — Gindrat, J.J., Gothefors, L., Hanson, L.A., Winberg, J.: Antibodies in human milk against *E. coli* of the serogroups most commonly found in neonatal infections, *Acta Paediatr. Scand* : 61 : 587, 1972
- 22 — Susman, S.: The pasive transfer of antibodies to *E. coli* O III : B4 from mother to offspring, *Pediatrics* : 27 : 308, 1961
- 23 — Gothefors, L., Olling, S., and Winberg, J.: Breast feeding and biological properties faecal *E. coli* strains, *Acta Paediatr. Scand*, 64 : 807, 1975
- 24 — Bullen, J.J., Rogers, H.J., Leigh, L.: Iron binding proteins in milk and resistance to *E. coli*, *Br. Med. J* : 1972, I, 69-75
- 25 — Kenny, J.F., Boesman, M.I., Michaels, R.H.: Bacterial and viral copro-antibodies in breast fed infants, *Pediatrics* : 39 : 202, 1967
- 26 — Berg, R.D., Savage, D.C.: Immunological responses and microorganisms indigeneous to the gastrointestinal tract, *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 1364, 1975
- 27 — Fubara E.S., Freter, R.: Protection against enteric bacterial infections by secretory IgA antibodies, *J. Immunol* : III : 395, 1973
- 28 — Bettelheim, K.A, Bredon, A., Shooter, R.A.: The origin of O serotypes of *E. coli* in babies after normal delivery, *J. Hyg. (Camb)* : 72 . 67, 1974
- 29 — Goldman, S.A.: Human milk leukocytes and immunity, *J. Ped :*, I, 167, 1977
- 30 — Mohr, J.A., Leu, R., Mabry, W.: Colostral leucocytes, *J. surg. Oncol* : 2 : 163, 1970
- 31 — Smith, C.N., Goldman, A.S.: The cells of human colostrum, *Fed. Res :* 2 : 103, 1968
- 32 — Murillo, G.J., Goldman, A.S.: The cells of human colostrum II. Synthesis of IgA and Beta-IG, *Pediatr. Res*, 4 : 71. 1970
- 33 — Oral immunization and antibodies in milk, *Lancet* : Jan. 10, 77, 1976

- 34 — Parmerly, M.J., Beer, A.E., Billingham, R.E.; In vitro studies of the T lymphocytes population of human milk, *J. Exp. Med.* : 144 : 358, 1976
- 35 — Diaz-Jouanen, E.P., Williams, R.c.; T and B lymphocytes in human colostrum *Clin. Immunol. Immunopathol* : 3 : 248, 1974
- 36 — Beer, A.E., Billingham, R.E., Head, B.J.R.; Natural transplantation of leucocytes during suckling. *Transplant. Proc* : 1975
- 37 — Touloukian, R., Berdon, W., Amoury, R., et al.: Surgical experience with necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr. Surg* : 2 : 389, 1967
- 38 — Bullen, C.L., Willis, A.T.: Resistance of breast fed infant to gastroenteritis, *Br. Med. J* : 1971, 3, 338-43
- 39 — Ford, J.E., Law, B.A.; Marshall ME, Reiter B : Influence of the heat treatment of human milk on some of its protective constituents, *J. Ped* : Vol 90, No 1, 29—35, 1977,
- 40 — Reddy, V., Bhaskaram, C., Raghuramulu, N, Jagadeesan, : Antimicrobial factors in human milk, *Acta Pediatr. Scand* : 66 : 229—232, 1977.
- 41 — Beer, A, E., Billingham, R, E. : Immunologic benefits and hazards of milk in maternal—perinatal relationship, *Ann. Intern. Med*: 83:865, 1975.
- 42 — Barlow, B., Santulli, T. V., Heird WC and Schullinger J N:An experimental study of acute neonatal enterocolitis — The importance of breast milk *J. Ped. Surg*, Vol IX, No : 5, 1974.
- 43 — Tassovatz, B., Kotsich, A. : Le Lait de femme et son action de protection cnotre les infections intestinales chez le nouveau—ne, *Ann. Pediat* : (Paris) 37 : 286, 1961.
- 44 — Kojima, M., Yutaka, I., Dori, I.: *Gann Mon. Cancer. Res*: 1973, No. 15,195
- 45 — Cartwright, G., E., Lauritsen, M., A., Humpreys, S., et al. : The anemia associated with chronic infection, *Sciences*; 103 : 72, 1946.
- 46 — Rappaport, H. : *Inatlas of tumor pathology* : Section 3, Fasc. 8, 13, 1966.
- 47 — Beard, R., J., Brooke, B., N. : The effect of postoperative infection on the anemia of chronic inflammation, *Lancet*; 2 : 1113—14, 1967.
- 48 — Wells, R., S., Higgs, J.M., Mac Donald, A., Valdmarrson, H., Holt, P., L. : *Familial CMC* : *J. Med. Gen.*, 9, 302.
- 49 — Higgs, J., M., Wells, R., S. Chronic mucocutaneous candidiasis : Associated abnormalities of iron metabolism, *Br. J. Dermatology* : 86, Suppl 8, 88, 1972.
- 50 — Bullen, J. J., Wilson, A., C., Cushnie, G. H., Rogers H., J. : The abolition of the protective effect of pasteurilla septica antiserum by iron compounds *Immunology*: 14 : 889, 1968.
- 51 — Klebanoff, S., S. : Myeloperoxidase contribution to the microbicidal activity of intact leucocytes, *Science* : 1969, 1095, 1970.

- 52 — Chandra, R., K. : Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency, *Arch. D.s. Child* : 48, 864, 1973.
- 53 — Jacob, A. : Tissue changes in iron deficiency, *Brit. J. Haematol* : 16 : 1, 1969.
- 54 — Chandra, R., K. : Impaired immunocompetence associated with iron deficiency : 86 : 899, 1975.
- 55 — Joyason, D., H., M., Doiby A., E. : *lancet*; 1972, II, 1958.
- 56 — Mac Dougall, L., G., Anderson, R., Katz, J. : Immune response in iron deficient children, *J. Ped* : 86 : 833, 1975.
- 57 — Kulapongs, P., Vithayasal, V., Suskind, R., Olson, R., E. : CMI and Phagocytosis and killing function in children with iron deficiency anemia, *Lancet* : Sept 21, 689, 1974.
- 58 — Gross, R., Reid, J., Newberne, P., Burgers, B., Martson, R., Hift, W. : Depressed CMI in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency, *Am. J. Clin. Nutr* : 28 : 225, 1975.
- 59 — Schade, A., L. : In proceedings of the colloquium on the protides of the biological fluids, Ed. H. Peeters, Vol 14, 13, Amsterdam, Elsevier.
- 60 — Arbeter, A., Echevarri, L., Franco, D., Vitale, J., J. : Nutrition and infection, *Fed. Proc* : 30 : 1421, 1971.
- 61 — Fortuine, R. : *Can. Med. Ass. J* : 1966, 94, 19.
- 62 — Heis, L., L., Palmer, L., D. : Anergy in patients with leukocytosis, *Am. J. Med* : 56 : 323, 1974.
- 63 — Hansen, H., A. : On diagnosis of folate deficiency, Stockholm : Almqvist and Wiksel, 1964.
- 64 — Roberts, P., D., John, B., J., B., Morgan, J., O. : Apparent folate deficiency in iron deficiency anemia, *Erit. J. Haematol* : 20 : 165, 1971.
- 65 — Van Der Weyden, M., Rother, M., Firkin, B. : Megaloblastic maturation masked by iron deficiency, *Brit. J. Haematol* : 22 : 299, 1, 1972.
- 66 — Andelman, M., B., Sered, B., R. : *Am. J. Dis. Child* : III, 45, 1966.
- 67 — Bistran, B., R., Blackburn, G., L. : Role of nutrition on cellular immunity in hospitalized patents, *Fed. Proc* : 33, 691, 1974.
- 68 — Scrimshaw, N., S. : International symposium on PCM, Chiang Mai, Thailand, 1973.
- 69 — Schade, A., L. : *Biochemische Zeitschrift*; 338, 140, 1963.
- 70 — Chandra, R., K. : Immunocompetence in undernutrition, *J. Ped* : 81 : 1194, 1972.
- 71 — Beisel, W., R., Pekarek, R., S. : Acute stress and trace element metabolism, *Int. Rev. Neurobiol* : 53—82, 1972, N. Y., Academic Press.

- 72 — Beisel, W., R., Pekarek, R., S., Wannemacher, Jr.: The impact of infectious diseases on trace element metabolism of the host, Baltimore, University Park Press : 217, 1974.
- 73 — Brendstrup, P.: Serum copper, serum iron and total iron binding capacity of serum in acute and chronic infections, *Acta Med. Scand* : 145 : 315, 1953.
- 74 — Pekarek, R., S., Bostian, K., A., Bastelloni, P.J., et al: The effects of francisella tularensis infection on iron metabolism in men, *Am. J., Med. Sci* : 258 : 14, 1969.
- 75 — Beresford, C., H., Neale, R., J., Brooks, O., G. : *Lancet*; 1971—1, 568, 1971.
- 76 — West, H.D., Jackson, A., H., Elliott, R., R., et al. : Utilization of ingested iron in disease, *South Med. J.* : 45 : 629, 1952.
- 77 — Adams, E.B., Mayet, F., G., H. : Hypochromic anemia in chronic infections, *S. Afr. Med. J.* : 40 : 738—40, 1966.
- 78 — Bessis, M., C., Brenton—Gorius, J.: Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy : A critical review, *Blood*; 19, 635, 1962.
- 79 — Fletcher, J., Goldstein, F. : The effect of parenteral iron preparations on experimental pyelonephritis, *Brit. J. Exp. Path* : 51 : 280, 1970.
- 80 — Mc Farlane, H., Reddy, S., Cooke, A., R., Akene, J. : Immunity, transferrin and survival in kwashiorkor, *Brit. Med. J.* : 4, 268, 1970.
- 81 — Schade, A., L. Caroline L: Raw hen egg white and the role of iron in growth inhibition of shigella dysenteriae, staphylococcus aureus, E. coli and s. Cerevisiae, *Science* : 100 : 14, 1944.
- 82 — Rogers, H., J. : Bacteriostatic effects of horse sera and serum fraction on clostridium welchii type A and abolition of bacteriostasis by iron salt, *Immunology* : 12 : 285, 1967.
- 83 — Bullen, J., J., Rogers, H. J. : Bacterial iron metabolism and immunity to pasteurilla septica and E. coli, *Nature*; 224 : 380, 1969.
- 84 — Antia, A. U., Mc Farlane, H., Soothill, J., F. : *Arch. Dis. Child*; 43, 459, 1968.
- 85 — Mc Farlane, H., Reddy, S., Cooke, A., A., et al. : Immunoglobulins, transferrin caeruloplasmin and heterophil antibodies in kwashiorkor, *Trop. Geogr. Med.* : 22 : 61, 1970.
- 86 — Mc Farlane, H., Reddy, S. : Transferrin and staphylococcus aureus in kwashiorkor, *Amer. J. Clin. Pathol* : 57 : 587, 1972.

- 87 — Lorente, F., Fontain, G., Jara, P., Ojeda, J., A. : Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets, *Acta Paediatr, Scand.*, 65 : 695, 1976.
- 88 — Ströder, J. Kasal, P. : Evaluatio of phagocytosis in rickets, *Acta Paediatr Scand.*, 59 : 288, 1970.
- 89 — Khaustova, T., M. : The immunoreactive condition of children suffering from rickets. *Pediatr Akus Ginek (Kiev)* 6 : 26, 1967.
- 90 — Ströder, J., Lange, F., C., Emmerling, P., Finger, H. : Über antikörperbildung bei rachitis., *Z. Kinderheilk.*, 107 : 165 1969.
- 91 — Bardare, M., Vaccari, E. : Alterazione dei mechnazimmi immunitarii in lattan ti alletti di rachitismo ipocalcemico, *Min. Pediatr.*, 19 : 377, 1967.
- 92 — Yeğin, O. : Raşitizmde immünite, *Uzmanlık tezi*, 1975, Ankara.
- 93 — Kobileowa, Z., Turowska, B., Ostrowsky, A. : Immunity in rickets., *Pediatrics Polska*, 48 : 1, 1973.
- 94 — Ströder, J., Franzen, C., H. : Die unspezifische entzündungsreaktion bei vitamin—D—Mangel—Rachitis., *Klin. Pediatr.*, 187 : 461, 1975.
- 95 — Stossel, T., P. : Phagocytosis, *N. Eng. J. Med.* 290 : 717, 1974.
- 96 — Ward, P., A. : Leucocyte muscular dystrophy., *N. Eng. J. Med.* 291 : 1135, 1974.
- 97 — Henderson, R., G., Russel, R., G., G., Ledingham, J. G., G., Warner, G., T. : Effects of 1—25 dihydroxycholecalciferol on calciuh absorption, muscle weakness and bone disease in chronic renal failure. *Lancet*, 1 : 379, 1974. 5Fg
- 98 — The story of vitamin D from vitamin to hormon. *Lancet*, 1 : 325, 1974.
- 99 — Yacuz, S. : Raşitizmde immünite. *Uzmanlık tezi*, H.Ü. Tıp Fak, 1974, Ankara.
- 100 — Rogers, W., E., Bieri, J. G., Mc Daniel, E., G. : Vit A deficiency in the germ free state. *Fed. Proc.*, 30 : 1973.
- 101 — Scrimshaw, N., S., Taylor, C., E., Gordon, J., E. : Interaction of nutrition and infection. *WHO Monogr. Ser.* : 57, 1968.
- 102 — Krishran, S., Hhuyan, U., N., Talwar, G., P., Ramalingaswami, A. : Effects of vit. A and PCM on immune responses. *Immunology*, 27 : 383, 1974.
- 103 — Seifter, E. : Of stress, vit A and tumors. *Science*, 193 : 4247, 1976.
- 104 — Rettura, G., Schitlek, A., Hardy, M., Seifter, E. : Vit a inhibits growth of transplanted cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 54 : 1489, 1975.

- 105 — Dingle, J., T., Sharman, I., M., Moore, T. : *Biochem J.*, 98 : 476, 1966.
- 106 — Guha, A., Roels, O., A. : *Biochim. bioph. acta*, 111, 364, 1965.
- 197 — Smith, J. C., Fan, F., F., Halsted, J. A. : *Science*, 181 : 954, 1973.
- 108 — Nixon, P., B., Bertino, J., R. : Interrelationship of vitamin B₁₂ and folate in man., *Am. J. Med.*, 48 : 555, 1970.
- 109 — Axelrod, A., E. : Immune processes in vitamin deficiency states, *Am. J. Clin. Nutr.*, 24 : 265, 1971.
- 110 — Hitzig, W., H., Kenny, A., B. : The role of vitamin B₁₂ and its transport globulin in the production of antibodies. *Clin. Exp. Immunol*, 20 . 105, 1975.
- 111 — Yoshida, Y., Todo, A., Uchino, H. : Proliferation of megaloblasts in pernicious anemia as observed from nucleic acid metabolism, *Blood*, 31 : 292, 1968.
- 112 — Hakami, N., Neiman, P., E., Lazerson, J. : Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *New Eng. J. Med.*, 285 : 1163, 1971.
- 113 — Stokes, P., L., Melikian, V., Cooke, W., T. : Folate metabolism in scurvy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28 febr. : 126, 1975.
- 114 — Axelrod, A., E., Hopper, S. : Effects of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR—8 in rats. *J. Nutr.* 72 : 325, 1960.
- 115 — Axelrod, A., E., Trakatellis, A., C., Block, H., Stinebring, W., R. : Effect of pyridoxine deficiency upon delayed hypersensitivity in guinea pigs. *J., Nutr.* 79 : 161, 1963.
- 116 — Koros, A., M., L., Axelrod, A., E., South, D., J. : Immunoregulatory consequences of vitamin deficiencies on background plaque forming cells in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 152 : 322, 1976.
- 117 — Lederer, W., H., Kumar, M., Axelrod, A., E. : *J. Nutr.*, 105 : 17, 1975.
- 118 — Kumar, M., Axelrod, A., E. : *J. Nutr.* 96 : 53, 1968.
- 119 — Gordon, J. E., Scrimshaw, N., S. : Infectious disease in the malnourished children. *Med. Clin. N., Am.* 54 : 1495, 1970.
- 120 — Scrimshaw, N., S., Taylor, C., E., Gordon, J., E. : Interaction of nutrition and infection. Geneva, WHO Monogr. Ser., No. 573 : 329, 1968.
- 121 — Gitlin, D., Cravioto, J., Janeway, C. : Albumin metabolism in children with protein malnutrition. *J. Clin. Invest.* 37 : 682, 1958.
- 122 — Gordon, J., E., Jansen, A., A., Ascoli, W. : Measles in rural Guatemala. *J. Pediatr.* 66 : 779, 1965.
- 123 — Latham, M., C. : Nutrition and infection in national development. *Science*, 188 : 561, 1975.

- 124 — Morley, D.: Severe measles in the tropics. *Brit. Med. J.* 1 : 279, 1969.
- 125 — Bryceson, A.: Anergy and suppressed cellular immunity in disease. *Progress in Immunology* 11, Vol. 3, Eds.: Brent and Holborow, 1974, North Holland, Publishing company.
- 126 — Brown, R., E., Katz, M.: Antigenic stimulation in undernourished children. *E. Afr. Med. J.* 42 : 221, 1965.
- 127 — Coello—Ramires, P.: The effects of parasitic intestinal infestation on intestinal absorption. XIV. Congress of ped. 1974.
- 128 — Mata, L., J., Jimenez, F., Viteri, F.: Gastrointestinal flora of children with PCM. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24 : 1118, 1972.
- 129 — Rao, K., S.: Evolution of kwashiorkor and marasmus. *Lancet*, 1 : 709, 1974.
- 130 — Mc Farlane, H., Reddy, S., Cooke, A.: Immunoglobulins, transferrin, ceruloplasmin and heat-labile antibodies in kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 32 : 61, 1970.
- 131 — Neumann, C., G., Lawlor, G., L., Stiehm, E., R., Jacob, M.: Immunologic responses in malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.* 289, 1975.
- 132 — Olusi, S. O., Mc Farlane, H.: Effects of early PCM on the immune response. *Ped. Res.* 10 : 707, 1976.
- 133 — Freeseemann, C., Watson, C, E.: *Arch. Dis. Child.* 45 : 282, 1970.
- 134 — Mc Farlane, H.: *CMI., Lancet*, Nov 20 : 1146, 1971.
- 135 — Michalek, S, M., Rahman, A, F, R., Jerry, R.: Rat immunoglobulins in serum and secretions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148; 1114, 1975.
- 136 — Yalçındağ, S., İltis, O.: Marasmik çocuklarda immünoglobülin düzeyleri. *Cerrahpaşa tıp fak. dergisi.* 2 : 48, 1971,
- 137 — Brown, R, E., Katz, M.: Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 18 : 126, 1966.
- 138—Gordon, J, E., Chitkara, I, D., Weanling diarrhea. *Am. J. Med. Sci.* 245 : 345, 1963.
- 139 — Mc Farlane, H., Reddy, S., Adcock, R, J., Akeno, : Immunity, transferrin and survival in kwashiorkor. *Brit. Med. J.* 4 : 268, 1970.
- 140 — Astohram, A, R. : Cellular immune function in marasmus. *J. Ind.* 74 : 13, 1973
- 141 — Aref, G, H., Din, M, B., Araby, I, I. : Immunoglobulins in kwashiorkor. *J. Trop Med. Hyg.* 73; 186, 1970.
- 142 — Brown, R, E., Katz, M. : Smallpox vaccination in malnourished children. *Trop. Geogr. Med.* 18 : 129, 1966.

- 143 — Chandra, R, K, : Rosette forming T lymphocytes and CMI in mainnutrition. *Br. Med. J.*, 3 : 608, 1974.
- 144 — Jose, D, G., Good, R, A, : Quantitative effects of nutritional essential amino acids. *J. Exp. Med.*, 137 : 1, 1973,
- 145 — Reddy, V., Srikantia, S, G, : Antibody response in kwashiorkor. *Indian J. Med. Res.*, 52 : 1154, 1964.
- 146 — uBser, F, : *New Eng. J. Med.*, 277 : 250, 1967.
- 147 — Joshansson, S, O., Mellbin, T., Vahlquist, B, : Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentration of IgE., *Lancet*, 1 : 1118, 1968.
- 148 — Alvarado, J., Luthringer, D, G, : Serum immunoglobulins in edematous PCM children., *Clin. Pediatr.*, 10 : 174, 1971.
- 149 — Jose, D, G., Good, R, A, : Absence of enhancing antibody in CMI to tumour heterograft in protein deficient rats. *Nature*, 231 : 323, 1971.
- 150 — Aschkenasy, A, : *Immunolog* ,24y : 617, 1973.
- 151 — Kenney, M, A., Roderuck, C, E., Piedad, F, : *J. Nutr.* 95 : 173, 1968.
- 152 — Berkel, I., Ersoy, F., Kendirci, M., Genca, E., Tinaztepe, K, : Immune system in malnutrition. Hacettepe üniversitesi, TAG 240 No'lu proje, 1973.
- 153 — Kamala, J, R, : Evolution of kwashiorkor and marasmus. *The Lancet*, April 20, 709, 1974.
- 154 — Jose, D, G., Stuttman, O., Good, R, A, : Logterme effects on immune functino of early nutritional deprivation. *Nature*, 241 : 57, 1973.
- 155 — Chandra, R, K, : Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children. *Br. Med. J.* 2 : 583, 1975.
- 156 — Reddy, V., Raghuramulu, N., Bhaskaram, C, : Secretory IgA in PCM, *Arch. Dis. Child.*, 51 : 871, 1976.
- 157 — Sirisinha, S., Suskind, R., Olson, R, E, : Complement and C3 proactivator leve:ls in children with PCM and effects of dietary treatment. *The Lancet* May 12; 1016, 1973.
- 158 — Edelman, R., Suskind, R., Olson, R, E., Sirisinha, S, : Mechanisms of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with PCM. *Lancet*, 1 : 506, 1973.
- 159 — Harland, P, S, E, G, : Tuberculin reactions in malnourished children. *Lancet*, 11 : 719, 1965.
- 160 — Harland, P, S, E, G., Brown, R, E, : Tuberculin sensitivity following BCG vaccination in undernourished children. *E. Afr. Med. J.*, 42 : 233, 1965.

- 161 — Smythe, P. M., Brereton, G. G., Grace, H. I. : Thymolymphatic deficiency and depression of CMI in PCM. *Lancet*, 2 : 939, 1971.
- 162 — Grace, H. S., Armstrong, D. : Reduced lymphocyte transformation in PCM. *S. Afr. Med. J.* 46 : 429, 1972.
- 163 — Schopfer, K., Doulas, D. S. : In vitro studies of lymphocytes from children with kwashiorkor. *Clin. Immunol. Immunopath.* 5 : 21, 1976.
- 164 — Munson, D., Franco, D., Velez, H. : Serum levels of immunoglobulins, CMI, and phagocytosis in PCM. *Am. J. Nutr.* 27 : 625, 1974.
- 165 — Rosen, E. U., Rabson, A. R. : Some aspects of leucocyte function in children with kwashiorkor. XIV. International congress of pediatrics, 1974.
- 166 — Khadraoni, S., Lopez, V., Hamza, B., Smith, N. : Cell mediated immunity in PCM XIV. *Intern. Cong. Ped.*, 1974.
- 167 — Chandra, R. K. : Immunocompetence in undernutrition. *J. Ped.*, 81 : 1194, 1972.
- 168 — Milles, S. A. : *Fed. Proc.*, 29 : 1497, 1970.
- 169 — Watts, T. : Thymus weights in malnourished children. *J. Trop. Ped.* 15 : 155, 1969.
- 170 — Cooper, W. C., Good, R. A., Mariani, : The effects of protein insufficiency on immune responsiveness. *Am. J. Clin. Nutr.* 27 : 647, 1974.
- 171 — Dougherty, T. F. : Effects of hormones on lymphatic tissue. *Physiol. Rev.* 32 : 379, 1952.
- 172 — Fischel, E. E. : The relationship of adrenal cortical activity to immune responses. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 26 : 255, 1950.
- 173 — Fauci, A. S. : Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. *Immunology*, 28 : 66, 1975.
- 174 — Soothill, F. F., Passwell, J. H., Steward, M. W. : The effects of protein malnutrition on macrophage function and the amount and affinity of antibody response, *Clin. Exp. Immunol.* 17 : 491, 1974.
- 175 — Seth, V., Chandra, R. K. : Opsonic activity, phagocytosis and bactericidal capacity of PMN's in undernutrition. *Arch. Dis. Child.* 47 : 282, 1972.
- 176 — Mohanran, M., Reddy, V., Mishra, S. : Lysozyme activity in plasma and leukocytes in malnourished children. *Br. J. Nutr.*, 32 : 313, 1974.
- 177 — Phillips, I., Wharton, B. : Acute bacterial infection in kwashiorkor and marasmus. *Br. Med. J.*, 1 : 407, 1968.
- 178 — Selvaraj, R. J., Bhat, K. S. : Phagocytosis and lucocyte enzymes in PCM. *Biochem. J.*, 127 : 255, 1972.
- 179 — Sullivan, J. F., Parker, M. M., Boyett, J. D. : Incidence of low serum zinc in noncirrhotic patients. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130 : 591, 1969.

- 180 — Henkin, R, I., Barttar, F, C, : Studies on olfactory threshold in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency, *J. Clin. Invest.* 45 : 1631, 1966.
- 181 — Henkin, R, I., Mattern, C, T, : Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia and dysosmia. A new syndrom. *J. Am. Med. Ass.*, 217 : 434, 1971.
- 182 — Kumar, s., Joya Rao, K, S, : Plasma and erythrocyte zinc levels in PCM. *J. Appl. Physiol.* 31 : 88, 1971.
- 183 — Sandstead, H, H., Prasad, A, S, : Kwashiorkor in Egypt., *Am. J. Clin. Nutr.* 17 : 15, 1965.
- 184 — Anonymous : Zinc in relation to DNA and RNA sythesis in regenerating rat liver. *Nutr. Rev.*, 27 : 211, 1969.
- 185 — Sullivan, J, F., Lankford, H, G, : Zinc metabolism and chronic alcoholism. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 17 : 57, 1965.
- 186 — Wacker, W, C., Vallee, B, L, : Nucleic acids and metals. *J. Biol. Chem.*, 234 : 3257, 1957.
- 187 — Lifschitz, M, D., Henkin, R, İ, : Circadian variation in copper and zinc in man. *J. Appl. Phpsiol.*, 31 : 88, 1971.
- 188 — Moynahan, E, J, : Acrodermatitis enterophthica, A lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet*, August 17, 1974.
- 189 — Berger, N, A., Skiner, A, M, : Characterization of the lymphocyte transformation induced by zinc ions. *J. Cell. Biol.* 61 : 45, 1974.
- 190 — Arora, S, P., Garigus, U, S, : *Indian J. Anim. Sci.*, 43 : 140, 1973.
- 191 — Osaki, S., J, ohnson, D, A., Friedon, E, : Mobilization of iron from the perfused mammalian liver., *J. Biol. Chem.*, 246 : 3012, 1971.
- 192 — Gopalan, C., Reddy, V., Mohan, V, S, : Some aspects of copper metabolism in PCM *J. Pediatr.* 63 : 646, 1963.
- 193 — Karper, J, T., Peden, V, H, : Copper deficiency in longterme parenteral nutrition., *J. Ped.*, 80 : 32, 1972.
- 194 — Graham, G, G., Cordano, A, : *Johns Hopkins Med. J.*, 124 : 139, 1969.
- 195 — Caggiano, V., Straus, V, : *Am. J. Med. Sci.* 257 : 305, 1969.
- 196 — Nelsen, F., Sandstead, H. H. : *Am. J. Clin. Nutr.*, 27 : 515, 1974.