

PENGARUH MALNUTRISI TERHADAP RESPONS IMUNITAS¹⁾

Oleh: Sumarmo

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

PENDAHULUAN

"Protein Calorie Malnutrition" ("PCM") merupakan salah satu daripada 5 angka kesakitan utama pada bayi dan anak pra-sekolah di Indonesia dan di negeri berkembang lain. Anak yang menderita "PCM" sering kali terserang infeksi yang mengancam jiwanya, dan pada anak dengan golongan umur yang telah disebutkan, infeksi dan malnutrisi seringkali berkembang sinergik. Dalam pengamatan ternyata pula bahwa anak dengan malnutrisi, di samping sering menderita infeksi berulang yang berat, memperlihatkan pula angka kesakitan dan kematian yang lebih tinggi terhadap beberapa penyakit infeksi tertentu bila dibandingkan dengan anak bergizi cukup (Thanangkul *et al.*, 1972), misalnya kecenderungan untuk menderita sepsis disebabkan kuman Gram negatif dan lebih sering terjadinya ganggren pada infeksi lokal (Phillips & Wharton, 1968; Scrimshaw *et al.*, 1968), suatu bukti lain adanya hubungan yang erat antara malnutrisi dan menurunnya daya tahan tubuh terhadap infeksi.

Maksud dan tujuan karangan ini ialah memberikan gambaran umum tentang pengaruh malnutrisi terhadap fungsi imunologik yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi, yaitu imunitas humoral, imunitas seluler, sistem makrofag dan sistem komplemen; di samping itu akan dikemukakan pula penyelidikan yang telah dilakukan di Bagian kami yang berhubungan dengan hal yang telah disebutkan di atas.

IMUNITAS HUMORAL

Di dalam sirkulasi darah seseorang terdapat suatu protein serum yang termasuk golongan gamaglobulin yang berfungsi sebagai zat anti dan turut serta memegang peranan dalam mempertahankan tubuh terhadap serangan kuman penyakit. Protein semacam ini dikenal dengan nama: imunoglobulin (Ig).

Dengan kemajuan imunologi diketahui bahwa di samping di dalam serum, maka salah satu kelas imunoglobulin berfungsi sebagai daya pertahanan tubuh terhadap serangan penyakit di daerah lokal dan terdapat di dalam cairan eksternal, umpamanya air liur, cairan pencernaan dll. Golongan imunoglobulin ini dikenal dengan nama "Secretory Imunoglobulin A" (SIgA), sedangkan kita mengenal 5 kelas imunoglobulin di dalam sirkulasi darah manusia, yaitu IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE, yang masing-masing mempunyai sifat biologik dan fungsi tertentu; dan imunoglobulin-imunoglobulin inilah yang berperan dalam imunitas humoral. Daya imunitas humoral pada manusia sering kali

1) Simposium Imunologi di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, pada tgl. 3-10-1977.

dinilai dengan mengukur kadar kelas imunoglobulin di dalam serum atau dengan mengukur kenaikan titer antibodi setelah mendapatkan stimulasi dengan antigen tertentu.

Penyelidikan pada binatang membuktikan bahwa diit gizi rendah protein mengurangi sintesa imunoglobulin (Guatam *et al.*, 1973), bahkan secara signifikan mengurangi titer antibodi di dalam sirkulasi darah dalam 2 cara, yaitu berkurangnya sel imunokompeten atau mengurangnya sintesa imunoglobulin oleh sel imunokompeten tersebut (Jose & Good, 1973).

Rujukan mengenai status imunitas humoral pada anak dengan malnutrisi masih bersimpang-siur, namun pada umumnya kadar protein total maupun imunoglobulin dalam serum dilaporkan normal atau meninggi (Alvarado & Lutheringer, 1972; Najjar *et al.* (1969). Di bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, telah dilakukan pada tahun 1975 pemeriksaan kadar imunoglobulin pada anak dengan malnutrisi (Sumarmo *et al.*, 1976). Derajat berat malnutrisi didasarkan atas definisi "WHO Expert Committee on Nutrition", yaitu:

- Normal/kontrol, yaitu penderita dengan berat badan lebih daripada 81% "50th Centile Harvard Standard".
- "Moderately Malnourished", berat badan antara 61 – 80% "50th Centile Harvard Standard".
- "Severely malnourished" di bawah 60% "50th Centile Harvard Standard".

TABEL 1. — "Immunoglobulin levels" (Sumarmo *et al.*, 1976).

	IgG	IgA	IgM	IgE
"Control" (7) ²⁾	1648 ¹⁾ (809 – 3,351)	144 (55 – 379)	156 (68 – 360)	1374 (155 – 12,170)
"Moderately malnourished" (11)	1774 (724 – 4,168)	181 (56 – 562)	169 (64 – 446)	1590 (331 – 7,585)
"Severely malnourished" (7)	2033 (709 – 5,822)	210 (69 – 630)	261 (99 – 687)	1906 (96 – 38,018)

- 1) Geometric mean Immunoglobulin mg/100 ml
95% confidence limits
No. of observations outside the confidence limits for controls
- 2) "No. of patient"
- 3) Includes one patient below 5% level

Hasil penyelidikan tercantum dalam TABEL 1, yang memperlihatkan kadar imunoglobulin berdasarkan derajat malnutrisi. Secara sepintas terlihat adanya kecenderungan bahwa makin berat derajat malnutrisi, makin tinggi kadar rata-rata imunoglobulin. Namun perbedaan ini tidak signifikan, untuk setiap kelas, oleh karena banyaknya penderita yang mempunyai kadar di luar nilai 5 dan 95% "confidence limit" untuk kontrol, yang disebut sebagai kadar

"aberrant" imunoglobulin. Jumlah yang dikategorikan dalam kadar imunoglobulin "aberrant" tidak berbeda dalam golongan "moderate" dan "severe".

Pada mulanya disangka bahwa meningginya kadar imunoglobulin pada penderita malnutrisi disebabkan oleh karena seringnya mendapat serangan infeksi, namun penyelidikan mutakhir oleh Neumann *et al.* (1975), yang mempelajari hubungan antara "intake" protein, kadar serum imunoglobulin dan produksi antibodi, menyimpulkan bahwa kadar imunoglobulin dalam serum tidak berhubungan dengan produksi antibodi. Anak malnutrisi yang memperoleh suplemen protein dalam diitnya memperlihatkan penurunan kadar serum imunoglobulin, akan tetapi perbaikan dalam produksi antibodi terhadap antigen spesifik, sebaliknya penderita yang tidak mendapatkan suplemen protein menunjukkan kadar imunoglobulin tinggi, akan tetapi produksi antibodi rendah. Kadar serum imunoglobulin yang tinggi agaknya merupakan suatu gangguan dalam kapasitas pembentukan zatanti.

TABEL 2. — Serum agglutinins to various common bacterial species Geometric mean titre (reciprocal of dilution) (Sumarmo *et al.*, 1976)

"Nutritional Status"	<i>Shigella</i>	<i>E. coli</i> 0111	<i>Staphylococcus</i>	<i>Candida</i>
"Control"	342	92	464	85
"Moderately malnourished"	220	396	290	109
"Severely malnourished"	170	173	456	229

TABEL 2 memperlihatkan titer zatanti/aglutinin terhadap beberapa jasad renik.

Di sini terlihat bahwa antibodi penderita malnutrisi berderajat berat paling tidak titernya mendekati kontrol. Kemungkinan penderita ini membentuk zatanti dengan *aviditas rendah*, masih perlu diselidiki lebih lanjut.

Mengingat adanya variasi kadar imunoglobulin, yaitu kadar yang tinggi (kadang-kadang sangat tinggi) di samping kadar yang rendah pada anak dengan malnutrisi, agaknya mekanisme yang mengontrol dan mengatur kadar imunoglobulin dalam serum pada penderita malnutrisi mendapatkan gangguan (Neumann *et al.*, 1975).

Pada umumnya, didapatkan hubungan erat antara daya tahan terhadap infeksi dengan titer antibodi di dalam serum. Namun daya tahan terhadap infeksi tertentu, misalnya influenza atau kolera lebih erat hubungannya dengan titer antibodi dalam sekresi. Gangguan dalam sistem imunitas lokal dapat terjadi walaupun sistem imunitas humoral dalam sirkulasi normal. Sebagaimana telah disebutkan terdahulu, SIgA yang mempunyai daya pertahanan tubuh terhadap serangan penyakit di daerah lokal, dan salah satu teori mengatakan bahwa SIgA ini disintesa lokal oleh sel epitel di daerah mukosa (Tomasi & Bienenstock, 1968). Gangguan fungsi epitel yang terutama disebabkan defisiensi vitamin A dan protein, dapat mempengaruhi tidak saja sintesa, tetapi juga transportasi SIgA ke dalam lumen.

Penyelidikan De Luca *et al.* (1969) membuktikan bahwa sintesa protein dari sel epitel traktus gastrointestinalis binatang yang menderita defisiensi vitamin A menurun, lagi pula jumlah sel *goblet* lebih rendah dibandingkan dengan binatang normal. Penemuan akhir ini sangat penting, oleh karena sebagian besar komponen yang membentuk SIgA (yakni "secretory component") terdapat di dalam sel *goblet*.

Penyelidikan kadar SIgA pada anak dengan malnutrisi telah dilakukan oleh Sirisinha *et al.*, 1975) dengan memeriksa kadarnya dalam bilasan selaput lendir hidung ("nasal washing"). Kadar SIgA lebih rendah secara signifikan daripada anak bergizi normal yang hidup dalam ruang lingkup yang sama, sedangkan kadar IgG dan albumin dalam perbandingan tidak berbeda nilainya. Mereka beranggapan bahwa nilai ini dapat dihubungkan dengan pengamatan klinik mengapa anak bergizi rendah sangat rentan terhadap infeksi saluran napas bagian atas.

Bagaimana respon anak dengan malnutrisi pada pemberian vaksinasi?

Anak yang menderita "PCM" gagal untuk bereaksi normal terhadap vaksin "yellow fever" (Brown & Katz, 1966) dan polio (Katz *et al.*, 1966). Juga dilaporkan bahwa titer antibodi setelah inokulasi toksoid difteri pada anak dengan malnutrisi lebih rendah dibandingkan dengan anak normal (Fernandez, 1960). Penyelidikan Suskind *et al.* (1976) membuktikan bahwa pada anak dengan malnutrisi dalam masa rehabilitasi dengan pemberian diit kadat proteintinggi, terlihat respon antibodi yang lebih tinggi terhadap imunisasi dengan vaksin tifoid. Walaupun beberapa sarjana lain melaporkan hasil yang berbeda dengan data di atas, kiranya dapatlah disepakati bahwa respon antibodi anak dengan "PCM" beraneka ragam tergantung dari tipe dan bentuk antigen yang digunakan, derajat malnutrisi, eksposur terhadap antigen sebelumnya, dosis antigen dan metode pemeriksaan kuantitatif zatanti.

Para sarjana India melaporkan bahwa respon antibodi terhadap antigen tifoid menurun pada malnutrisi derajat berat, namun tidak terpengaruh pada penderita malnutrisi berderajat sedang dan ringan (National Institute of Nutrition Annual Report (India), 1975). Kiranya pendapat ini mempunyai titik terang oleh karena program imunisasi tifoid dapat berhasil baik di dalam masyarakat, di mana masalah malnutrisi tersebar secara luas.

IMUNITAS SELULER

Sebagaimana diketahui pengenalan antigen oleh tubuh diperankan oleh limfosit yang bersifat "immunologically competent", dan di dalam sirkulasi kita bedakan T ("Thymus dependent") limfosit dan B ("Bursal dependent") limfosit yang masing-masing mempunyai peranan dalam imunitas seluler dan imunitas humoral. Tidaklah dimaksudkan di sini untuk menerangkan secara terperinci asal usul terbentuknya sel ini, namun perlu dikemukakan bahwa limfosit T mempunyai sifat mengadakan resirkulasi yang cepat di dalam peredaran darah. Apabila terjadi suatu rangsang antigen, maka sebagai akibat interaksi dengan antigen tersebut, limfosit T akan berdeferensiasi menjadi "blast cell", berlainan dengan limfosit B, yang akan berdeferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi imunoglobulin, bila mendapatkan rangsang antigen. "Blast cell" yang telah disebutkan di atas akan memproduksi "lymphokines", suatu faktor

non-spesifik berberat molekul rendah. Tugas utama "lymphokines" ialah membangkitkan terjadinya reaksi peradangan dengan jalan menarik makrofag dan sel polimorf ke tempat datangnya antigen.

Penilaian kadar limfosit T dalam sirkulasi dilakukan dengan teknik "E rosette" —, sedangkan daya mengenal antigen ("immunological memory") dapat diukur dengan respon reaksi kulit tipe "delayed" terhadap antigen yang sudah ada/biasa, misalnya: *Candida*, tuberkulin, *Streptococcus* atau "mumps". Cara untuk menilai fungsi imunitas seluler ialah *in vitro* dengan jalan menstimulasi limfosit dengan antigen nonspesifik, dan mengukur transformasi/pembentukan "blast cell". Test ini disebut "Lymphocyte Transformation test".

Berbeda dengan imunitas humoral yang fungsi utamanya mengeliminasi jasad renik ekstra seluler, seperti pneumokok, meningokok, stafilokok dan hemofilus, maka imunitas seluler terutama mempunyai peranan dalam pertahanan terhadap mikroorganisma intraseluler seperti mikrobakteria, virus, dan "graft rejection" serta di dalam sitotoksitas tumor. Di samping itu fungsi lain imunitas seluler ialah kemampuan memanifestasi "delayed hypersensitivity" (tipe IV), misalnya reaksi tuberkulin dan daya untuk bereaksi terhadap "contact hypersensitivity", misalnya terhadap zat kimia, obat (penicillin) atau kosmetik (*deodorant*).

Bahwasanya imunitas seluler berkepentingan sebagai daya pertahanan tubuh terhadap infeksi belum lama diinsafi, namun hubungan malnutrisi dengan gangguan fungsi imunitas seluler telah dicurigai oleh Vint (1973), yang dalam tahun 1934 melaporkan tingginya insiden atrofi timus kronik pada anak dengan *kwashiorkor*. Penyelidikan mutakhir (Smythe *et al.*, 1971; Bhuyan & Ramalingswami, 1974) melaporkan bahwa di samping timus, maka tonsil, kelenjar limfe dan limpa anak malnutrisi lebih kecil secara signifikan daripada anak normal. Pemeriksaan histologik jaringan limfoid perifer memperlihatkan deplesi nyata sel di daerah parakortikal, disertai menurunnya aktifitas sintesis dan proliferasi. Harlan & Brown dan Lloyd membuktikan bahwa hanya sebagian kecil penderita malnutrisi memperlihatkan konversi reaksi tuberkulin dari hasil negatif menjadi positif setelah vaksinasi B.C.G. atau pada saat mereka menderita tuberkulosis aktif (Harland & Brown, 1965; Lloyd, 1967). Anak dengan malnutrisi memperlihatkan penurunan respon reaksi kulit terhadap kandida (Harland & Brown, 1965). Oleh karena kemungkinan besar telah ada kontak anak tersebut dengan antigen ini pada masa usia muda, maka kegagalan respon di atas dapat diartikan sebagai gangguan dalam komponen kemampuan mengatasi peradangan dan/atau dalam komponen aferen imunitas seluler. Percobaan dengan menggunakan dinitro-fluoro-benzene (DNFB) — sebagai antigen yang akan memberikan respon peradangan non-spesifik — pada anak dengan malnutrisi, juga merendahkan (Edelman *et al.*, 1973). Kedua percobaan tersebut memperlihatkan perbaikan dalam respon pada waktu diberikan "intake" protein yang cukup. Demikian pula *in vitro* "lymphocyte transformation test" dengan menggunakan stimulasi antigen non-spesifik "phytohaemagglutinin" (PHA) memperlihatkan gangguan berupa penurunan transformasi sel *blast* (Guatam *et al.*, 1973; Smythe *et al.*, 1971; Geefhuysen *et al.*, 1971).

Nyatallah bahwa malnutrisi tidak saja menyebabkan perubahan morfologik, tetapi juga mempengaruhi *in vitro* dan *in vitro* fungsi imunitas seluler.

Mekanisme yang tepat belum diketahui, akan tetapi didapatkan bukti tidak langsung yang menduga bahwa malnutrisi mempengaruhi sintese DNA (Cour-sin, 1973).

Fungsi imunitas seluler pada anak dengan malnutrisi telah dilakukan di Bagian kami dengan hasil yang dapat dilihat dalam TABEL 3.

TABEL 3. — Pattern of cellular immunity responses (Sumarmo *et al.*, 1976).

"Nutritional Status"	"Positive response to <i>Candida</i> "	"Low Response to PHA"
"Control" (7)	3/7	0/7
"Moderately malnourished" (11)	1/11	2/11
"Severely malnourished" (7)	0/7	2/7

Walaupun kurang daripada setengah penderita kontrol memperlihatkan reaksi kulit positif terhadap *Candida*, namun angka ini lebih tinggi secara signifikan daripada anak dalam golongan "Severely Malnourished" ($p < 0,05$), sedangkan semua penderita kontrol memperlihatkan respons normal terhadap stimulasi PHA. Dengan menggunakan materi lebih banyak penyelidikan ini masih berlangsung.

FUNGSI MAKROFAG DAN LEKOSIT

Sebagaimana diketahui sistem makrofag terdiri dari monosit yang bersirkulasi dalam darah dan makrofag dalam jaringan yang sifatnya tetap.

Sampai saat ini tidak banyak rujukan yang melakukan evaluasi status makrofag pada penderita malnutrisi. Penyelidikan pada binatang dengan "PCM" membuktikan bahwa fungsi makrofag ialah utuh (Keutsch, 1975), sebaliknya Kulapongs *et al.* (1975) telah mengadakan penyelidikan mengenai daya mobilisasi makrofag pada penderita "PCM" dengan menggunakan "skin window technique" dan berkesimpulan bahwa daya mobilisasinya lambat.

Sebaliknya sel-sel fagosit seperti sel lekosit polimorfonuklear pada penderita malnutrisi memperlihatkan kemampuan aktifitas fagositosis cukup normal, akan tetapi daya untuk membunuh bakteri intrasel menurun (Sirisinha & Suskind, 1974). Terjadinya penurunan "phagocytosis dan killing function" ialah sebesar 20 – 25% dari materi yang dipelajari. Hal ini mungkin bertalian dengan aktifitas myeloperoksidase — sebuah enzim "iron dependent" yang memungkinkan terjadinya daya untuk membunuh bakteri intrasel. Diajukan pula suatu kemungkinan bahwa rendahnya kadar transferin pada penderita "PCM" menyebabkan lebih banyak "free iron" beredar dalam sirkulasi, suatu hal yang menguntungkan bagi bakteri yang membutuhkan zat besi untuk berkembang biak.

SISTEM KOMPLEMEN

Komplemen ialah suatu sistem di dalam sirkulasi darah yang terdiri dari 11 komponen protein dan beredar dalam bentuk tidak aktif serta sangat labil terhadap suhu panas (Roitt, 1971). Komplemen bukanlah suatu antibodi, akan tetapi semata-mata merupakan pelengkap antibodi di dalam suatu reaksi imun. Sistem komplemen yang 11 itu ialah C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 dan C9.

Agar sistem komplemen dapat berfungsi, maka seluruh komponennya harus diaktifkan terlebih dahulu. Proses aktivasi merupakan suatu "cascade phenomenon", yaitu sistem aktivasi bertingkat. Pada tingkat-tingkat tertentu aktivasi, terjadilah pelepasan beberapa fragmen komponen yang mempunyai efek biologik penting, dan hasil terakhir aktivasi ialah rusaknya membran sel.

Dalam proses kekebalan terhadap kuman-kuman penyakit, sistem komplemen memegang peranan penting. Defisiensi sistem komplemen, menyebabkan penderita lebih peka terhadap serangan infeksi, dan telah dilaporkan adanya penyakit yang berdasar pada defisiensi sistem komplemen (Caldwell, 1971). Adalah Smythe *et al.* (1971) yang pertama-tama memintakan perhatian akan adanya gangguan aktifitas komplemen pada anak malnutrisi. Sirisinha *et al.* (1973) dengan melakukan penyelidikan sistem komplemen secara ekstensif pada penderita "PCM", menyatakan bahwa konsentrasi serum seluruh komponen komplemen (kecuali C4) merendah pada anak dengan malnutrisi. Suskind *et al.* (1977) dapat membuktikan bahwa status gizilah hal utama yang menyebabkan gangguan fungsi sistem komplemen, oleh karena apabila status gizi diperbaiki dengan memberikan "intake" protein yang cukup, terjadilah kenaikan aktifitas komplemen.

Penderita "PCM" sangat rentan terhadap infeksi bakteri gram negatif (Phillips *et al.*, 1968), dan memang terhadap bakteri inilah sistem komplemen memegang peranan penting dalam sistem pertahanan tubuh.

Pemeriksaan kadar C3 dan C4 dalam serum penderita malnutrisi telah dilakukan di Bagian kami dengan menggunakan cara "single radial immunodiffusion" dengan memakai "plates immunodiffusion" dan "Standard Behringwerke".

Hasil terlihat dalam TABEL 4.

TABEL 4. — Complement components (Sumarmo *et al.*, 1976).

"Nutritional Status"	"Depressed"	
	C3	C4
"Control" (7)	2/7	1/7
"Moderately Malnourished" (11)	5/11	1/11
"Severely Malnourished" (7)	4/7	1/7

Insiden defisiensi C3 pada penderita malnutrisi sedang, lebih tinggi secara signifikan daripada kontrol, akan tetapi antara malnutrisi berat dan sedang hampir tidak berbeda.

KESIMPULAN

Rujukan dan hasil penyelidikan pendahuluan membuktikan adanya gangguan sistem imunitas pada penderita malnutrisi, yaitu dalam imunitas seluler, sistem komplemen dan fungsi makrofag dan lekosit sedangkan imunitas humoral — kecuali "secretory immunoglobulin" — tidak menurun kadarnya.

Data di atas mempunyai banyak implikasi klinik. Para dokter harus lebih waspada akan kerentanan penderita malnutrisi terhadap infeksi dan mempersiapkan pemberian antibiotikum yang lebih agresif, oleh karena adanya infeksi kadang kala terselubung pada keadaan defisiensi fungsi imunologik. Disamping itu gizi yang inadekwat dapat menghambat suksesnya program imunisasi.

KEPUSTAKAAN

- Alvarado, J., & Lutheringer, D. G. 1971 Serum immunoglobulins in edematous protein-calorie malnourished children. *Clin. Pediat.* 10:174-9.
- Bhuyan, U. N., & Ramalingaswami, V. 1974 Lymphopoiesis in protein deficiency. *Amer. J. Path.* 15:315.
- Brown, R. E., & Katz, M. 1966 Failure of antibody production to yellow-fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 18:125.
- Caldwell, J. R. 1971 The immunologic consequences of infection. *Postgrad. Med.* 50:100.
- Coursin, D. B. 1973 DNA synthesis and turnover in PCM with attention to the brain. *Int. Symp. PCM*, Chiang Mai.
- De Luca, L., Payson-Little, E., & Wolf, G. 1969 Vitamin A and protein synthesis by rat intestinal mucosa. *J. Biol. Chem.* 244:701.
- Edelman, R., Suskind, R., & Olson, R. E. 1973. Mechanisms of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein calorie malnutrition. *Lancet* 1:506-508.
- Fernandez, N. A. 1960 Serum antibody response of malnourished children as compared with well nourished children. *5th Int. Congr. Nutr.* Washington D.C.
- Geehuysen, J., Rosen, E. V., Katz, J., Ipp, T., & Metz, J. 1971 Impaired cellular immunity in kwashiorkor with improvement after therapy. *Br. Med. J.* 4:527.
- Guatam, S. C., Aikat, B. K., & Schgal, S. 1973 Immunological studies in protein malnutrition. 1. Humoral and cell mediated immune response in protein deficient mice. *Indian. J. Med. Res.* 61:78.
- Harland, P. S. E. G., & Brown, R. E. 1965 Tuberculin sensitivity following BCG vaccination in undernourished children. *E. Afr. Med. J.* 42:233.
- Jose, D. G., & Good, R. A. 1973 Immune resistance and malnutrition. *Lancet* 1:314.
- Katz, M., Brown, R. E., & Plotkin, S. A. 1966 Antibody production in kwashiorkor. Response to viral infection. *Proc. 7th Int. Congr. Nutr.*, Hamburg.
- Keutsch, G. 1975 Macrophage function in experimental PCM. *Proc. Foundation Symp. Malnutr. Immunity*, California.
- Kulapongs, P., Edelman, R., Suskind, R., & Olson, R. E. 1975 Defective macrophage mobilization into the local inflammatory lesion in children with kwashiorkor. *Proc. 10th Int. Congr. Nutr.*, Kyoto.
- Lloyd, A. V. C. 1968 Tuberculin test in children with malnutrition. *Br. Med. J.* 3:529-31.
- Najjar, S. S., Stephen, M., & Anfour, R. Y. 1969 Serum levels of immunoglobulin marasmic infants. *Arch. Dis. Child.* 44:120.
- Neumann, C. G., Lawlor, G. J., Stiehm, E. R., Swendseid, M. E., Newton, C., Herbert, J., Ammann, A. J., & Jacob, M. 1975 Immunologic responses in malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.* 28:89-104.

- Phillips, I., & Wharton, B. 1968 Acute bacterial infection in kwashiorkor and marasmus. *Br. Med. J.* 1:407-409.
- Report of the National Institute of Nutrition, Hyderabad (India) 1975 Studies on protein malnutrition. Antibody response to bacterial antigens.
- Roitt, I. (ed.) 1971 *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E., & Gordon, J. E. 1968 Interactions of nutrition and infection. *Monogr. Ser. WHO* 57.
- Sirisinha, S., Suskind, R., Edelman, R., Charupatana, C., & Olson, R. E. 1973 Complement and C3-proactivator levels in children with protein-calorie malnutrition and effect of dietary treatment. *Lancet* 1:1016-1020.
- Sirisinha, S., Suskind, R. 1974 Host defenses in protein-calorie malnutrition. *J. Med. Ass. Thailand* 57:197.
- Sirisinha, S., Suskind, R., Edelman, R., Asvapaka, C., & Olson, R. E. 1975 Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutrition. *Pediatrics* 55:166-70.
- Smythe, P. M., Schonland, M., Brereton Stiles, G. G., Coovadia, H. M., Grace, H. J., Loening, W. E., Mafoyan, A., Parent, M. A., & Vos, G. H. 1971 Thymolympathic deficiency and depression of cell mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet*. 2:939-43.
- Sumarmo, Bell, R. G., & Turner, K. H. 1976 Studies on immune function in protein-calorie malnutrition children in Jakarta. *2nd Asian Congr. Pediatr.*, Jakarta.
- Suskind, R., Edelman, R., Kulapongs, P., Sirisinha, S., & Olson, R. E. 1977 The complement system in protein-calorie malnutrition, dalam R. M. Suskind (ed.): *A Review in Malnutrition and the Immune Response*, pp. 308-321. Raven Press, New York.
- Suskind, R., Sirisinha, S., Edelman, R., Damrongsak, D., Charupatana, C., & Olson, R. E. 1976 Immunoglobulins and antibody response in children with protein-calorie malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29:836.
- Thanangkul, O., Morehead, D., Suskind, R., & Olson, R. E. 1972 Infection in protein-calorie malnutrition. *9th Int. Congr. Nutr.*, Mexico City.
- Tomasi, T. B., Jr., & Bienenstock, J. 1968 Secretory immunoglobulins. *Adv. Immunol.* 9:1.
- Vint, F. W. 1937 Post mortem findings in natives of Kenya. *E. Afr. Med. J.* 13:332.