

## Enfeksiyon Hastalıklar ve A Vitamini

Fatmagül Yur<sup>1</sup>

### Özet

A Vitamini (VitA), görmeyi sürdürmek, büyüme ve gelişmeyi desteklemek ve vücuttaki epitel ve mukus bütünlüğünü korumak için çok önemli olan bir mikro besindir. Vitamin A, bağışıklık fonksiyonunu artırmadaki kritik rolü nedeniyle iltihap önleyici bir vitamin olarak bilinir. Bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynar ve hücrel bağışıklık tepkilerinde ve humoral bağışıklık süreçlerinde düzenleyici roller üstlenir. Ayrıca, Vitamin A'nın çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde terapötik bir etki gösterdiği bilinmektedir. Bu derlemede beslenme ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için, bağışıklık araştırmalarında Vitamin A ile ilgili son literatürleri gözden geçirip ve VitA'nın çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisindeki klinik uygulamasını kısaca tanımlanacaktır. Henüz, A vitamininin bağışıklık fonksiyonunu moleküler düzeyde nasıl etkilediğine dair mekanizmalar üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır. Klinik ve topluluk düzeyinde, beslenme araştırmaları, A vitamini durumunu basit bir şekilde ölçebilen ve Akut Faz Tepkisi (APR) tarafından olumsuz etkilenmeyen bir yöntem geliştirilmesinden büyük ölçüde faydalanacaktır. Bu araştırmaların artırılması, A vitamininin enfeksiyon-malnütrisyon döngüsünü nasıl etkilediğine dair bilgilerimizi ilerletecek ve uluslararası sağlık topluluğunun, A vitamini eksikliğini ortadan kaldırma çabalarını güçlendirecektir.

### 1. Giriş

Vitamin A, bağışıklık fonksiyonunu artırmadaki kritik rolü nedeniyle iltihap önleyici bir vitamin olarak bilinir. Bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynar ve hücrel bağışıklık tepkilerinde ve humoral bağışıklık süreçlerinde düzenleyici roller üstlenir. Ayrıca, VitA'nın çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde terapötik bir etki gösterdiği bilinmektedir (Huang ve ark., 2018)

1 Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, fatmagulyur@mu.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-5536-9169

Bu inceleme, A vitamininin uygulandığı şekliyle enfeksiyon-yetersiz beslenme döngüsünün genel bir görünümünü sunmaktadır. Bu makale kısa olduğu için, son on yılların tüm ilgili araştırmalarını kapsayamaz. Ancak bu bir eksikliğe rağmen, son birkaç yılda birçok yeni inceleme makalesi (Filteau, 1999; Ross, ve Hammerling, 1994; Ross, ve Stephensen, 1996 ; Stephensen ve ark., 2001 ; Villamor, ve Fawzi, 2000 ; Wiedermann ve ark. 1996) ve bir sempozyumun bildirileri (Kjohede, ve Beisel, 1995) ve A vitamini eksikliğinin sağlık etkilerini ele alan kapsamlı bir kitap (Sommer ve West 1996; Sommer A, 1987) yayınlanmıştır.

Malnutrisyonun enfeksiyonların şiddetini artırdığı ve ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonları tetiklediği uzun zamandır bilinmektedir. Bu durum, A vitamini için de geçerlidir. 1928'de, A vitamini tanımlandıktan kısa bir süre sonra "anti-enfektif vitamin" olarak adlandırılmıştır. Ancak, daha sonraki çalışmalar, A vitamininin enfeksiyonları önlemekten çok, enfeksiyondan iyileşmeyi artırmada daha fazla rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle, A vitamininin terapötik kullanımı 1930'larda büyük bir araştırma ilgisi alanı haline gelmiştir. 1940'larda antibiyotiklerin ortaya çıkması, bu alandaki ilgiyi bir süre azaltmış, ancak 1980'lerde A vitamininin bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölümleri önlemedeki kritik rolü klinik ve topluluk çalışmalarında yeniden gösterilmiştir. A vitamininin hücrel ve moleküler düzeydeki rolü üzerine mekanistik araştırmalar da 1980'lerde önemli bir ivme kazanmıştır. Bu dönemde, A vitamini metabolitleri olan all-trans ve 9-cis retinoik asidin nükleer reseptörleri keşfedilmiştir. Bu reseptörler, gen transkripsiyonunu düzenler ve RAR (retinoik asit reseptörleri) ve RXR (retinoid X reseptörleri) gibi çeşitli alt grupları içerir. Böylece, 1990'lar, A vitamini üzerine çalışan halk sağlığı beslenme uzmanları ve moleküler biyologlar için son derece verimli bir dönem olmuştur ( Stephensen 2001).

## **2. Enfeksiyon Hastalıkları ve A Vitamini Durumu**

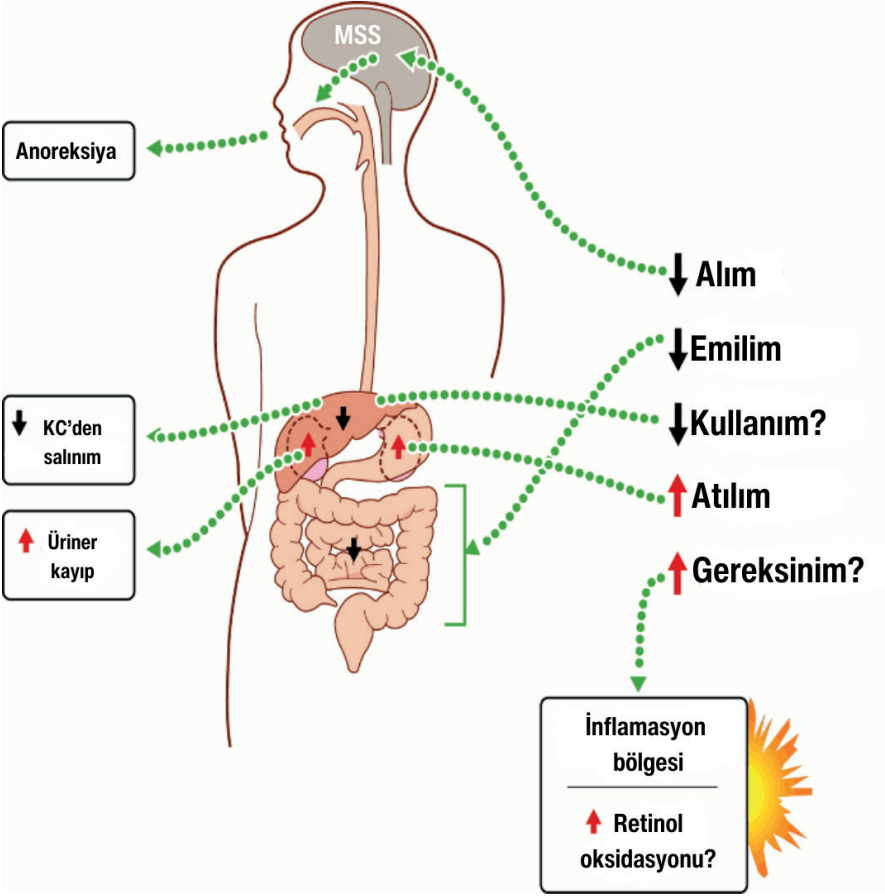
Enfeksiyöz hastalıklar a vitamini durumunu bozar. Klinikçiler, kseroftalmi (A vitamini eksikliğinden kaynaklanan göz hastalığı) ile başvuran okul öncesi çağındaki çocukların genellikle eş zamanlı bir enfeksiyona veya yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsüne sahip olduğunu uzun zamandır bilmektedirler. İshal, pnömoni ve özellikle kızamık, xerophthalmia ile birlikte görülen veya onu takip eden hastalıklardır. (Sommer, 1987 ; Sommer ve West, 1996). Bu durum, hamile kadınlar arasında yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmalarında ve çocuklar üzerinde yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda da gözlemlenmiştir. (Christian ve ark. 1998; Sommer A ve ark. 1986). Bangladeşli çocuklar üzerinde yapılan bir takip çalışması, A vitamini takviyeleri alan çocuklarda yüksek solunum yolu enfeksiyonu insidansının,

A vitamini takviyelerin durumu iyileştirmekte başarısız olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, takviyeden sadece bir ay sonra, relative dose-response (RDR) testi ile değerlendirilmiştir (Rahman ve ark. 1997). Benzer gözlemler su çiçeği için de yapılmıştır (Campos, ve ark. 1987). Son olarak, hayvan çalışmalarında doku A vitamini seviyelerinin doğrudan ölçümü, akut viral enfeksiyonların karaciğer A vitamini depolarını tüketebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonların, özellikle başlangıçta düşük veya marjinal A vitamini alımına sahip bireylerde A vitamini eksikliğine yol açabileceği açıktır.

Enfeksiyonlar A vitamini eksikliğine nasıl neden olabilir? Genel olarak, bir mikronutrient eksikliği, bulaşıcı hastalıklar tarafından beş şekilde üretilebilir:

1. Gıda alımının azalması (anoreksi): Enfeksiyonlar, iştah kaybına neden olarak gıda alımını azaltabilir.
2. Besin emiliminin bozulması: Enfeksiyonlar, bağırsakların besinleri emme yeteneğini etkileyebilir.
3. Doğrudan besin kayıpları: Enfeksiyonlar, vücutta besin kaybına neden olabilir.
4. Metabolik gereksinimlerin artması veya katabolik kayıplar: Enfeksiyonlar, vücudun daha fazla besine ihtiyaç duymasına neden olabilir.
5. Kullanımın bozulması: Besinlerin hedef dokulara taşınmasını etkileyebilir (örneğin, hedef dokulara ulaşımı bozarak) ( Hashimoto ve ark. 1997; Mata, 1992; Smith ve ark. 1987 ).

İlk üç mekanizma kesinlikle A vitamini durumunu etkiler, ancak son ikisinin önemli olduğu bilinmemektedir. Eksikliğe giden bu beş yol, Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Enfeksiyon hastalıkları, A vitamini durumunu olumsuz etkileyen birkaç mekanizma aracılığıyla çalışır. Bu mekanizmalar şunlardır: Gıda Alımının Azalması (Anoreksi): Enfeksiyonlar, iştah kaybına neden olarak gıda alımını azaltabilir. Bu durum, A vitamini alımını doğrudan etkileyerek eksikliğe yol açabilir. Besin Emiliminin Bozulması: Enfeksiyonlar, bağırsakların besinleri emme yeteneğini etkileyebilir. Bu, A vitamininin vücutta yeterince emilmemesine neden olur. Artan İdrar Kaybı: Enfeksiyonlar, A vitamininin idrar yoluyla atılımını artırabilir, bu da vücuttaki A vitamini seviyelerini düşürür. Ayrıca, enfeksiyonlar, karaciğerdeki retinol depolarının kullanımını da etkileyebilir. Örneğin, retinolün depolardan periferik dokulara taşınmasını azaltabilir veya inflamasyon bölgelerinde retinolün oksidatif bozulmasını artırarak gereksinimleri yükseltebilir. Ancak, bu iki mekanizma için kesin kanıtlar henüz bulunmamaktadır.

## 2.1. Mekanizmalar

### 2.1.1. Azalan Alım

Akut enfeksiyonlar anoreksiye neden olarak besin alımını azaltır. Guatemala'da yapılan bir topluluk çalışmasında, akut solunum yolu enfeksiyonları veya ishal geçiren çocukların, asemptomatik çocuklara kıyasla sırasıyla günde %8 ve %18 daha az kalori tükettikleri gözlemlenmiştir. Daha şiddetli enfeksiyonlar, alım üzerinde daha büyük bir etkiye sahiptir. Örneğin, Kenya'daki kızamık geçiren çocuklar, hastayken iyileştikten sonra tükettiklerinden %75 daha az kalori almışlardır.

Önemli bir nokta, enfeksiyonların anne sütü alımını azaltmadığıdır. Perulu bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada, ishal veya ateş geçirdiklerinde, anne sütü dışındaki toplam enerji alımının %20-30 azaldığı gözlemlenmiş, ancak anne sütü alımında ölçülebilir bir azalma görülmemiştir (Brown ve ark. 1990).

### 2.1.2 Malabsorpsiyon

İshal ve bağırsak helmint enfeksiyonları gibi enterik enfeksiyonlar, doğrudan bağırsağın emici mukozasının bütünlüğünü, morfolojisini ve işlevini etkiler ve bu nedenle A vitamini malabsorpsiyonuna neden olabilir (Martorell ve ark. 1980; Smith ve ark. 1987). Bozulmuş sindirim ve parazitler tarafından doğrudan rekabet de bazı besin maddelerinin bulunabilirliğini azaltabilir. Bu nedenle, bağırsak helminti *Ascaris lumbricoides* ile enfeksiyonun Nepal'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında kseroftalmi riskini artırması şaşırtıcı değildir (Curtale, ve ark. 1995) Endonezya'da yapılan prospektif bir topluluk çalışması, ishalin xerophthalmia riskini artırdığını bulurken, (Biesalski ve ark. 1999,). Peru'daki retrospektif bir çalışma, uzun süreli ishal geçiren çocukların serum retinol konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, enfeksiyonun karaciğer depolarını tüketebileceğini önermektedir. Ancak, enfeksiyonun serum retinol konsantrasyonu üzerindeki baskılayıcı etkisi, bu yorumun karmaşık hale gelmesine neden olmaktadır (Alvarez ve ark. 1995).

Ancak, Bangladeş'ten yapılan en az bir yakın tarihli çalışma, *Ascaris* enfeksiyonunun yoğunluğunun bozulmuş A vitamini emilimiyle ilişkili olmadığını göstermiştir (emilimin bir göstergesi olarak dışkı kaybı) kullanılarak (Ahmed ve ark. 1993).

Ayrıca, son bir çalışma, laktoz kaynaklı ishali olan sıçanlarda A vitamini emiliminde azalma bulmuştur. Bu çalışma, çocuklarda kronik ishal modelini temsil etmektedir. Kontrol grubundaki görünür emilim [(alım- dışkı kaybı)/alım] %90 iken, ishal grubunda bu oran %40-80 arasında değişmiştir

(Lewallen ve ark. 1998). Bu, önemli bir azalmadır ve enfekte olmayan Hindistanlı çocukların A vitamini izleyici dozunun %99'unu emdiği, ishal ve *Ascaris* enfeksiyonu olan çocukların ise sırasıyla %70 ve %80 emdiği isotopik çalışmalarda görülen azalma ile benzer büyüklüktedir ( Sijtsma ve ark. 1990). Ancak, Bangladeş'ten gelen en az bir son çalışma, *Ascaris* enfeksiyonunun yoğunluğunun A vitamini emiliminin bozulması ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu olumsuz sonuç, bu çalışmadaki bireylerin enfeksiyon yoğunluğunun daha önceki çalışmadakilere kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

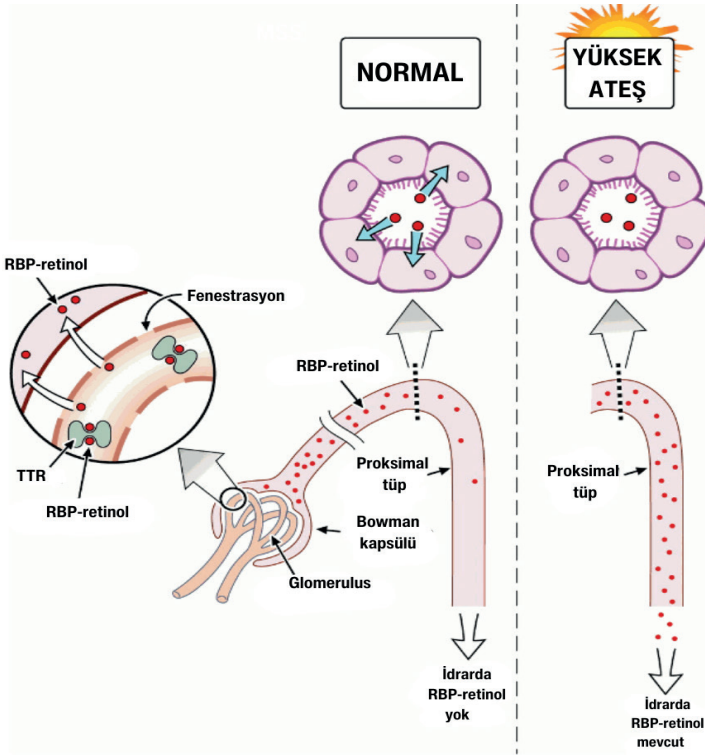
Eğer askarid enfeksiyonu A vitamini malabsorpsiyonuna yol açabiliyorsa, o zaman askarid tedavisinin A vitamini durumunu iyileştirmesi beklenir. Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, askarid tedavisinin A vitamini durumunu iyileştirmediğini, yalnızca ek A vitamini verilmesi durumunda iyileşme sağlandığını bulmuştur (Stephensen ve ark. 1996). Bu olumsuz sonuç şaşırtıcı olmayabilir, çünkü deworming (parazit tedavisi) ile durum değerlendirmesi arasındaki kısa süre (4 hafta), eklenmemiş diyetle A vitamini depolarında anlamlı bir artış sağlamak için yeterli olmayabilir

### 2.1.3. Doğrudan Kayıplar

Besinler emildikten sonra bile ter, kusmuk, dışkı veya idrarla kaybolabilirler. İlk iki yoldan kaynaklanan A vitamini kayıpları muhtemelen önemsiz düzeydedir. Dışkıda kayıp, bağırsak mukozasına zarar veren enterik enfeksiyonlar sırasında meydana gelebilir. Bu tür kayıplar, protein kaybettiren enteropatinin gelişmesi nedeniyle kızamık sonrası *Shigella* dizanterisinde (Ross, ve Stephensen, 1996) veya önemli kan kaybına neden olan kancalı kurt enfeksiyonu sırasında en belirgin olabilir. Ancak, bu tür yollarla kaybedilen A vitamini miktarı muhtemelen azdır. Örneğin, yetişkin bir kancalı kurt günde 0,30 ml'ye kadar kan kaybına neden olabilir (Hong ve Itri 1994).

Öte yandan, şiddetli enfeksiyonlar sırasında idrar yoluyla kaybedilen retinol miktarı önemli olabilir. Yoğun bakımda bulunan pnömoni ve sepsis hastası yetişkinler günde 10  $\mu\text{mol}$ 'a kadar kayıp yaşayabilir, bu da önerilen diyet alımının neredeyse üç katıdır (Steel ve Whitehead 1994). Sağlıklı yetişkinler ise günde önerilen diyet alımının <%1'ini kaybeder. İdrar yoluyla kaybedilen retinol miktarı, ateş ve hastalığın şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hafif, ateşsiz enfeksiyonları olan çocuklar genellikle idrarda az miktarda A vitamini kaybederken, Bangladeşli çocuklar ishal, dizanteri, pnömoni veya sepsis geçirdiklerinde sırasıyla 0.18, 0.63, 0.38 ve 0.60  $\mu\text{mol}/\text{gün}$  maksimum gözlemlenen retinol kayıpları yaşamıştır. Her bir epizod için (tahmini 10 gün süren) maksimum kayıplar sırasıyla 1.8, 6.3, 3.8 ve 6.0  $\mu\text{mol}$  olarak hesaplanmıştır.

Örneğin, karaciğer depoları neredeyse tükenmiş bir 2 yaşındaki çocukta ( $8.6 \mu\text{mol}$ ),  $6.3 \mu\text{mol}$  kaybı, rezervlerin %73'ünü temsil eder ( Mitra ve ark. 1998 ). Bu durum, minimal A vitamini rezervlerine sahip bir çocuğun şiddetli bir enfeksiyon geçirmesinin xerophthalmia (gece körlüğü) gelişimini tetikleyebileceğini göstermektedir. İdrar yoluyla kaybedilen retinolün başlıca nedeni, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin, özellikle retinol bağlayıcı protein (RBP) gibi, tübüler reabsorpsiyonunun bozulmasıdır ( Miller ve Kearney 1998. ). Normalde, bu proteinler glomerüler kılcallardan toplayıcı tüplere geçer ve proksimal tübüler epitel tarafından yeniden emilir. Ateşli dönemlerde RBP ve diğer düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarda kaybı, bu süreci bozar. Kan dolaşımındaki RBP'nin çoğu, transthyretin (TTR) ile nonkovalent bir bağ ile tutulduğundan, bu bağın bozulması veya akut faz yanıtı sırasında TTR üretimindeki azalma, en şiddetli durumlarda bu kayba katkıda bulunabilir.



*Şekil 2: Enfeksiyon sırasında idrar retinol atılımının mekanizması. Retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlı olan retinol, normalde transtiretin (TTR) ile ilişkisi sayesinde glomerüler kulcal damarlarda tutulur. TTR'ye bağlı değilse, RBP glomerüler kulcal damarların fenestrelereinden Bowman kapsülü ile başlayan idrar toplayıcı tübüllere geçebilecek kadar küçüktür. Normal koşullar altında, RBP tübüllerden aşağı geçer ancak proksimal tübüller epitel hücreleri tarafından yeniden emilir. Özellikle yüksek ateşli enfeksiyonlarda, bu yeniden emilim azalır ve retinol taşıyan RBP idrarla kaybolur.*



#### 2.1.4. Artan Gereksinim

Enfeksiyon dönemlerinde bazı besin gereksinimlerinin arttığı bilinmektedir, ancak A vitamini için bu durum iyi belgelenmemiştir. Yine de, A vitaminine ihtiyaç duyan metabolik olarak aktif dokuların (örneğin, lenfoid doku) enfeksiyon sırasında artan dönüşüm hızlarına sahip olmaları veya A vitamininin inflamasyon alanlarında oksidatif parçalanma ile kaybolması mümkün olabilir (Wiedermann ve ark 1993 .)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kazara kerosen tüketimi sonrasında serum retinol seviyesinin, serum retinol bağlayıcı proteine (RBP) kıyasla daha hızlı düştüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu farkın, karaciğerin sekresyonundaki azalmadan ziyade artan doku alımından kaynaklandığını öne sürmektedir. Ancak bu öneri, spekülatif bir nitelik taşımaktadır.

#### 2.1.5. Kullanımın Bozulması

Akut Faz Tepkisi (APR), enfeksiyon veya doku travmasının makrofajlar ve nötrofillerin aktivasyonuna yol açması ile başlar. Bu aktivasyon, tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-1, ve IL-6 gibi sitokinlerin serbest bırakılmasını tetikler. Bu sitokinler, merkezi sinir sistemi aracılığıyla ateşi indükler ve kortizol üretimini artırarak iltihabı düzenler (Baumann ve Gauldie 1994. 8). Karaciğerde, APR pozitif akut faz proteinlerinin (örneğin, C-reaktif protein ve  $\alpha$ -1-asit glikoprotein) transkripsiyon ve translasyonunu artırırken, transferrin, albümin, transthyretin (TTR) (Sporn ve ark. 1994) ve retinol bağlayıcı protein (RBP) (Rosales ve ark. 2000) gibi negatif akut faz proteinlerinin üretimini azaltır. RBP, karaciğer depolarından A vitamini periferik dokulara taşıyan ana transport proteindir. Bu üretim azalışı, periferik dokularda A vitamini eksikliğine yol açabilir.

Ancak, retinol, glukoz gibi bir metabolik substrat değildir ve temel amino asitler gibi makromoleküllerin sentezinde öncü bir rol oynamaz. Bu nedenle geçici düşüşlerin, A vitamini duyarlı dokular üzerinde anında ve zararlı bir etkisi olup olmayacağı belirsizdir.

Diğer taraftan, bazı veriler, serum retinol düzeyi düşük olduğunda, karaciğer depoları yeterli olsa bile, en az bir periferik dokuda (retina gibi) A vitamini eksikliği gelişebileceğini göstermektedir. İnsanlarda RBP genindeki belirli nokta mutasyonlarına sahip bireylerde çok düşük serum retinol ve RBP seviyeleri gözlemlenir. Bu bireyler, gece körlüğü ve retinal distrofik belirtiler gösterirken, diğer A vitamini eksikliği bulguları nadirdir (Biesalski ve ark. 1999).



RBP-knockout farelerinde yüksek karaciğer A vitamini depoları, ancak düşük serum retinol konsantrasyonları vardır. Bu fareler genellikle “normal” görünse de, retinal fonksiyonları bozulmuştur ( Petkovich ve ark. 1987 ).

Sonuç olarak, Nepal'deki kadınlar hamilelikleri sırasında geçici gece körlüğü geliştirme riski taşımaktadır ( Christian ve ark. 1998) ve gece körlüğü olan Nepalli kadınların, gece körlüğü olmayanlara göre aktif APR ile ilişkilendirilmiş düşük serum retinol seviyelerine sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Benzer gözlemler, xerophthalmia (gece körlüğü) bulunan çocuklar ( Semba, ve ark. 2000) ve ağır sıtma atakları (Lawson ve Berliner, 1999) sırasında geçici retinal beyazlaşma yaşayan çocuklar için de yapılmıştır.

### 3. Sonuç

Özetle, yaygın enfeksiyonların A vitamini eksikliği riskini artırabileceğini, bunun da alımın azalması, emilimin düşmesi ve atılımın artmasıyla gerçekleştiğini görüyoruz. A vitamini eksikliği, enfeksiyona karşı hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık yanıtını zayıflatır. Özellikle, mukozal bütünlük ve Th2 aracılı yanıtlar olumsuz etkilenir. Bu değişiklikler, genç çocuklar ve hamile kadınlar arasında yaygın enfeksiyonlardan ölüm riskini artırır. A vitamini eksikliğini giderilmesi, kızamık, ishal ve diğer enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümleri azaltır, ancak bazı durumlarda solunum yolu enfeksiyonlarının şiddetini artırabilir.

Henüz, A vitamininin bağışıklık fonksiyonunu moleküler düzeyde nasıl etkilediğine dair mekanizmalar üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır. Klinik ve topluluk düzeyinde, beslenme araştırmaları, A vitamini durumunu basit bir şekilde ölçebilen ve Akut Faz Tepkisi (APR) tarafından olumsuz etkilenmeyen bir yöntem geliştirilmesinden büyük ölçüde faydalanacaktır. Bu araştırmaların artırılması, A vitamininin enfeksiyon-malnütrisyon döngüsünü nasıl etkilediğine dair bilgilerimizi ilerletecek ve uluslararası sağlık topluluğunun, A vitamini eksikliğini ortadan kaldırma çabalarını güçlendirecektir. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, bu çabaların uluslararası sağlık topluluğunun en önemli önceliklerinden biri olmaya devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

## Kaynaklar

- Ahmed F, Mohiduzzaman M, Jackson A. 1993. Vitamin A absorption in children with ascariasis.. *Br. J. Nutr.* 69:817–25 [Google Scholar]
- Baumann H, Gauldie J. 1994. The acute phase response.. *Immunol. Today* 15:74–80 [Google Scholar]
- Biesalski H, Frank J, Beck S, Heinrich F, Illek B. et al. 1999. Biochemical but not clinical vitamin A deficiency results from mutations in the gene for retinol binding protein.. *Am. J. Clin. Nutr.* 69:931–36 [Google Scholar]
- Brown K, Stallings R, de Kanashiro H, Lopez de Romaña G, Black R. 1990. Effects of common illnesses on infants' energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Huascar (Lima), Peru.. *Am. J. Clin. Nutr.* 52:1005–13 [Google Scholar]
- Campos F, Flores H, Underwood B. 1987. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR).. *Am. J. Clin. Nutr.* 46:91–94 [Google Scholar]
- Christian P, Schulze K, Stoltzfus RJ, West KP Jr. 1998. Hyporetinolemia, illness symptoms, and acute phase protein response in pregnant women with and without night blindness.. *Am. J. Clin. Nutr.* 67:1237–43 [Google Scholar]
- Christian P, West KP Jr, Khattry SK, Katz J, Shrestha SR. et al. 1998. Night blindness of pregnancy in rural Nepal—nutritional and health risks.. *Int. J. Epidemiol.* 27:231–37 [Google Scholar]
- Curtale F, Pokhrel R, Tilden R, Higashi G. 1995. Intestinal helminths and xerophthalmia in Nepal.. A case-control study *J. Trop. Pediatr.* 41:334–37 [Google Scholar]
- Filteau S. 1999. Vitamin A and the acute-phase response.. *Nutrition* 15:326–28 [Google Scholar]
- Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida S, Kujime K, Maruoka S. et al. 1998. Retinoic acid differentially regulates interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages.. *Leuk. Res.* 22:1057–61 [Google Scholar]
- Hong WK, Itri LM. 1994. Retinoids and human cancer.. See Ref. 114 597–630
- Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role Of Vitamin A In The Immune System. *J Clin Med.* 2018 Sep 6;7(9):258. Doi: 10.3390/Jcm7090258. PMID: 30200565; PMCID: PMC6162863.
- Katz J, West KJ, Khattry S, Pradhan E, LeClerq S. et al. 2000. Maternal low-dose vitamin A or beta-carotene supplementation has no effect on fetal loss and early infant mortality: a randomized cluster trial in Nepal.. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1570–76 [Google Scholar]

- Lawson N, Berliner N. 1999. Neutrophil maturation and the role of retinoic acid.. *Exp. Hematol.* 27:1355–67 [Google Scholar]
- Lewallen S, Taylor TE, Molyneux ME, Semba RD, Wills BA. et al. 1998. Association between measures of vitamin A and the ocular fundus findings in cerebral malaria.. *Arch. Ophthalmol.* 116:293–96 [Google Scholar]
- Martorell R, Yarbrough C, Yarbrough S, Klein R. 1980. The impact of ordinary illnesses on the dietary intakes of malnourished children.. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:345–50 [Google Scholar]
- Miller S, Kearney S. 1998. Effect of in vivo administration of all *trans*-retinoic acid on the hemopoietic cell populations of the spleen and bone marrow: profound strain differences between A/J and C57BL/6J mice.. *Lab. Anim. Sci.* 48:74–80 [Google Scholar]
- Mitra AK, Alvarez JO, Guay-Woodford L, Fuchs GJ, Wahed MA. et al. 1998. Urinary retinol excretion and kidney function in children with shigellosis.. *Am. J. Clin. Nutr.* 68:1095–103 [Google Scholar]
- Petkovich M, Brand N, Krust A, Chambon P. 1987. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors.. *Nature* 330:444–50 [Google Scholar]
- Rahman M, Mahalanabis D, Alvarez J, Wahed M, Islam M. et al. 1997. Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo.. *Am. J. Clin. Nutr.* 65:144–48 [Google Scholar]
- Rosales E, Topping J, Smith J, Shankar A, Ross A. 2000. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children.. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1582–88 [Google Scholar]
- Ross A, Stephensen C. 1996. Vitamin A and retinoids in antiviral responses.. *EASEB J.* 10:979–85 [Google Scholar]
- Ross AC, Hammerling UG. 1994. Retinoids and the immune system.. See Ref. 114 521–43
- Ross AC. 1992. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response.. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200:303–20 [Google Scholar]
- Semba R, Muhilal, Scott AL, Natadisastra G, Wirasmita S. et al. 1992. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A
- Sijtsma S, Rombout J, West C, van der Zijpp A. 1990. Vitamin A deficiency impairs cytotoxic T lymphocyte activity in Newcastle disease virus-infected chickens.. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 26:191–201 [Google Scholar]
- Sivakumar B, Reddy V. 1972. Absorption of labelled vitamin A in children during infection.. *Br. J. Nutr.* 27:299–304 [Google Scholar]
- Smith SM, Levy NS, Hayes CE. 1987. Impaired immunity in vitamin A-deficient mice.. *J. Nutr.* 117:857–65 [Google Scholar]

- Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E, West KP Jr, Loeden AA. et al. 1986. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality.. A randomised controlled community trial *Lancet* 1:1169–73 [Google Scholar]
- Sommer A, Tarwotjo I, Katz J. 1987. Increased risk of xerophthalmia following diarrhea and respiratory disease.. *Am. J. Clin. Nutr.* 45:977–80 [Google Scholar]
- Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS. eds 1994. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*. New York: Raven. 2nd ed [Google Scholar]
- Steel D, Whitehead A. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein.. *Immunol. Today* 15:81–88 [Google Scholar]
- Stephensen C.B. Vitamin A, Infection, And Immune Function. Annual Review Of Nutrition. Vol. 21:167-192 (Volume Publication Date July 2001) [Htts://Doi.Org/10.1146/Annurev.Nutr.21.1.167](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167)
- Stephensen CB, Ceddia MA, Weaver CT, Bucy RP. 2000. Retinoic acid (RA) treatment of T-helper (Th) cell cultures modulates Th1/Th2 phenotype development.. *EASEB J.* 14:A557 [Google Scholar]
- Stephensen CB, Moldoveanu Z, Gangopadhyay NN. 1996. Vitamin A deficiency diminishes the salivary immunoglobulin Aa response and enhances the serum immunoglobulin G response to influenza A virus infection in BALB/c mice.. *J. Nutr.* 126:94–102 [Google Scholar]
- van Bennekum A, Wong Yen Kong L, Gijbels M, Tielen F, Roholl P. et al. 1991. Mitogen response of B cells, but not T cells, is impaired in adult vitamin A-deficient rats.. *J. Nutr.* 121:1960–68 Erratum.; 1992. *J. Nutr.* 122(3):588 [Google Scholar]
- Wiedermann U, Chen XJ, Enerbeack L, Hanson LA, Kahu H. et al. 1996. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses.. *Scand. J. Immunol.* 44:578–84 [Google Scholar]
- Wiedermann U, Hanson LA, Kahu H, Dahlgren UI. 1993. Aberrant T-cell function *in vitro* and impaired T-cell dependent antibody response *in vivo* in vitamin A-deficient rats.. *Immunology* 80:581–86 [Google Scholar]