

PROTEİN ENERJİ MALNÜTRİSYONUNDA BAZAL VE TRH STİMÜLASYONUNDAN SONRA PLAZMA PROLAKTİN DÜZYEYLERİ

E. ÇAKIR*

N. BABAN**

M. HAKTAN***

ÖZET

Bu çalışmada 12'si orta dereceli malnürisyon, 8'i ağır malnürisyonlu süt çocukların ile, kontrol grubu olarak aynı yaşı grubundan seçilen 13 normal süt çocuğunda basal ve İ.V. sentetik TRH verilmesinden sonra, 20, 60, 90 ve 240. dakikalarda tayin edilen Prolaktin (PRL) düzeyleri karşılaştırıldığında, malnürisyon gruplarında basal ve TRH'a PRL cevabının kontrol gruplarında olduğu gibi alınması nedeniyle Protein Enerji Malnürisyonlu (PEM'li) süt çocukların, hipofizin dengeli bir şekilde çalıştığı ve hipotalamus-hipofiz ekseninin korunduğu görüşüne varılmıştır.

SUMMARY

In this investigation, we measured the basal and TRH stimulated prolactin levels in plasma of 13 normal and 20 malnourished infants. As a result, it was concluded that the function of hypothalamo-hypophysial axis was not effected by the malnutrition.

GİRİŞ

Süt çocuğunun büyümeye ve gelişme devresinde, yetersiz ve hatalı beslenmeler sonucu oluşan Protein Enerji Malnürisyonu (PEM) (6, 22), süt çocukluğu döneminde yurdumuzda da (9, 10) sık rastlanan ve çocuk sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biridir.

Prolaktin, yapı bakımından büyümeye hormonuna çok benzeyen bir ön hipofiz hormonudur. (4).

Memelilerde, Prolaktin sekresyonunun hipotalamus tarafından regülasyonu özellikle inhibisyon şeklinde olduğu bildirilmiştir. (4, 17).

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. Öğretim Üyesi (Yard. Doç. Dr.)—EDİRNE

** Prof. Dr. İ.U. Cer. Paşa Tıp Fak. Biyokimya A.B.D.—İSTANBUL

*** Prof. Dr. İ.U. Cer. Paşa Tıp Fak. Çocuk Sağl. ve Hast. A.B.D.—İSTANBUL

Anahtar kelimeler: Malnutrisyon, süt çocuğu, TRH, PRL, Hipofiz, Hipotalamus.

Hipotalamustan salgılanan Prolaktin inhibe edici faktör (PIF), kuvvetli bir Prolaktin depressörüdür. Bundan başka Prolaktin releasing faktör (PRF)'de tarif edilmiş isede, henüz bu konudaki araştırmalar yeterli düzeye erişememiştir. Bu maddeler hipotalamusta sentez ve depo edilen diğer releasing faktörlere benzerler.

İnsanda, L-dopa vererek katekolamin artışı sağlanırsa, PIF sekresyonu artmakta ve hipofizden Prolaktin salgılanması inhibe olmaktadır. (12).

Prolaktin sekresyonunu arttıran önemli etkenler, Tirotropin Releasing Hormon (TRH) ve strestir. Bu etkenler, hipotalamustaki etkili katekolamin seviyesini tüketerek, PIF seviyesini düşürmekte ve dolayısıyla Prolaktin sekresyonunu artırmaktadırlar.

Tashjian (19) fare hipofizinden elde edilen hücre kültürlerine TRH ilave ederek, bu hücrelerde morfolojik değişimleri göstermiş, bazı araştırcılar (2, 4, 13, 20) TRH'ın, hipofizde TSH gibi, Prolaktin hormonuna stimüle ettiğini bildirmiştir, Guyda (8) ise stresin Prolaktini artırdığını belirtmiştir.

Diğer taraftan, Friesen ve arkadaşları (4), Robn ve arkadaşları (17) anne sütünde yüksek bulunması ve yeni doğanlarda vücut gelişmesine etkili olması nedeniyle, Prolaktin hormonunun neonatal devrede, büyümeye faktörü olabileceğini bildirmiştir, Sinha ve arkadaşları (18), neonatal devrede farelere, fare Prolaktinine karşı hazırlanan antiserum enjekte ettiğinde büyümeye ve gelişmenin durduğunu, mortalitenin arttığını saptamışlardır.

Büyüme ve gelişmenin azaldığı PEM'de, bazal Prolaktin düzeyi, açlık stresinin PEM'e etkisinin ne düzeyde olduğu ve PEM'de TRH uyarısına cevabin yeterli alınıp alınmadığını araştırarak, hipotalamus-hipofiz'in durumunu belirlemek amacıyla, TRH uyarısından sonra 20, 60, 90 ve 240. dakikalarda plazma Prolaktin düzeylerini tayin ettik.

MATERİYAL VE METOT

Çalışmamızın materyalini, 1979-1982 yılları arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde, yatarak tedavi gören 20 PEM'li süt çocuğu ile aynı yaş grubunda sağlam çocuk polikliniğinde takip edilen hastalıksız ve iyi beslenmiş 13 normal süt çocuğu oluşturmaktadır.

Olgularımızda PEM tanısı, tam bir diyet hikayesi, mevcut durumun ortalama boy ve kilodan farkları (50. persentile göre) (15) ve çocuğun daha önceki boy ve gelişiminin hızı dikkate alınarak konulmuştur.

PEM'li olgularımız, vücut ağırlığı kaybına göre yapılan Gomez (10) sınıflandırılmasına göre ayrılmış olup, Doğramacı ve Wray'a göre (3) vücut ağırlığının % 50'sinden fazlasını kaybedenler IV. dereceden ağır malnütrisyon grubu olarak değerlendirilmiştir.

I. grubumuzu, kontrol grubu olarak 13 normal süt çocuğu oluşturmaktadır. Bunların 7'si kız, 6'sı erkek olup, yaş ortalamaları $10,40 \pm 3,40$ ay, boy ortalamaları $72,60 \pm 5,44$ cm, ortalama ağırlık $9,958 \pm 1,520$ Kg, ortalama total protein % $7,07 \pm 0,40$ gr. dır (Tablo-1).

Tablo 1. Normal süt çocuğu grubu.

Olu No	Adı Soyadı	Cins	Yaş (Ay)	Boy (cm)	Ağırlık (Kg)	Total Protein (% gr)
1	H. B.	K	5	63	6.600	6.8
2	B. K.	E	7	69	8.800	7.2
3	E. A.	E	12	77	11.500	7.4
4	Y. D.	K	11	74	10.200	7.1
5	R. T.	K	10	73	9.800	6.7
6	E. U.	E	9	73	9.100	6.9
7	M. D.	K	8	71	9.000	7.2
8	A. T.	E	15	80	11.400	7.0
9	A. U.	K	14	76	11.600	6.6
10	D. Y.	K	16	80	11.750	6.9
11	F. T.	E	10	70	10.300	6.6
12	A. C.	E	12	75	10.900	7.9
13	M. K.	K	6	63	8.500	7.7
ORT.		7 K	10.4	72.6	9.958	7.07
SD \mp		6 E	3.4	5.44	1.52	0.40

II. grupta bulunan 20 PEM'li olgunun 12'si II-III dereceli orta malnütrisyon grubunu, 8'i ise IV. dereceli ağır malnütrisyon grubunu oluşturmuştur.

Orta malnütrisyon olgularımızın 8'i kız, 4'ü erkek olup, yaş ortalamaları $13,08 \pm 4,33$ aydır. Ortalama boy $69,42 \pm 5,21$ cm, ortalama ağırlık $6,013 \pm 1,390$ Kg, ortalama kilo kaybı % $39,67 \pm 6,79$ (50. persentile göre) (15), ortalama total protein % $5,70 \pm 0,89$ gr. dır. (Tablo-2).

Ağır malnütrisyon olgularımızın 3'ü kız, 5'i erkek olup, yaş ortalamaları $9,13 \pm 3,83$ aydır. Ortalama boy $62,4 \pm 3,7$ cm, ortalama ağırlık $4,048 \pm 0,63$ Kg, ortalama kilo kaybı % $53,98 \pm 2,75$, ortalama total protein % $5,90 \pm 0,47$ gr. dır (Tablo - 3).

Tablo 2. Orta Dereceli Malnütrisyon Grubu (II° - III°)

Olgı No	Adı Soyadı	Prot. No	Cins	Yaş (Ay)	Boy (cm)	Ağırlık (Kg)	Kilo Kaybı %	Total Protein (% gr)
1	B.D.	734/79	K	22	68	6.900	42.5	6.6
2	S.S.	1155/79	K	12	67	4.900	49.5	6.7
3	I.I.	1560/79	E	8	65	5.120	42.4	5.3
5	Y.B.	1575/79	K	14	80	5.550	45.6	5.2
7	S.D.	1234/79	K	14	69	6.400	37.3	5.7
9	H.D.	1415/79	K	15	69	6.300	39.5	6.3
10	S.M.	763/79	K	9	61	4.550	47.1	5.9
11	H.Y.	846/80	E	7	65	4.750	39.4	4.6
13	B.Y.	798/82	K	11	76	6.300	32.3	5.4
14	İ.A.	543/81	K	14	71	5.980	41.4	5.9
15	E.Y.	1369/80	E	12	68	6.500	33.7	6.9
16	S.T.	950/80	E	19	74	8.900	25.3	3.9
		ORT.	8 K	13.08	69.42	6.013	39.67	5.7
		SD ±	4 E	4.33	5.21	1.193	6.79	0.89

Tablo 3. Ağır Malnütrisyon Grubu (IV°)

Olgı No	Adı Soyadı	Prot. No	Cins	Yaş (Ay)	Boy (cm)	Ağırlık (Kg)	Kilo Kaybı (%)	Total Protein (% gr)
4	S.H.	1258/79	K	14	67	5.000	51	6.7
6	H.S.	1488/79	K	8	65	4.000	58.7	5.7
8	M.T.	661/79	E	7	56	3.560	55.5	5.1
12	S.Ö.	133/81	K	11	63	4.250	54.3	5.7
17	R.K.	140/80	E	5	61	3.350	50.7	5.7
18	F.G.	338/80	E	8	62	4.100	54.7	5.7
19	M.K.	446/80	E	15	66	4.820	55.4	6.2
20	İ.K.	1004/80	E	5	59	3.300	51.5	6.1
		ORT.	3 K	9.13	62.4	4.048	53.98	5.9
		SD ±	5 E	3.83	3.7	0.636	2.75	0.47

Olgularımızda enfeksiyon, ganstroenterit, akut su ve elektrolit dengezi bulunmamasına dikkat edilerek, beslenme koşulları düzelmeden incelenmişlerdir.

Bütün olgularımızdan sabah aç karnına heparinli tüpe venöz kan alınmış, aynı damardan bir miktar serum fizyolojik içinde 200 µg TRH verilmiştir. TRH verildikten sonra, 20, 60, 90 ve 240. dakikalarda venöz kan numuneleri alınarak, ayrılan plazmalar —20° C'de saklanmıştır.

Plazma prolaktin düzeyleri (RIA-mat Prolaktin Byk-Mallinckrodt Cat. No: 4410) kit'i kullanılarak, çift numune çalışmak suretiyle radioimmünoassay ile hassas olarak tayin edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol Grubunda: Bazal ortalama PRL: $261,92 \pm 33,94 \mu\text{IU/ml}$, TRH verildikten sonra ortalama Prolaktin değerleri 20.' PRL: $1216,92 \pm 141,09 \mu\text{IU/ml}$, 90.' PRL: $448,07 \pm 37,11 \mu\text{IU/ml}$, 240.' PRL: $302,31 \pm 34,31 \mu\text{IU/ml}$, olarak bulunmuştur. TRH'a maksimum cevap 20.' alınmıştır (Tablo-4).

Tablo 4. Kontrol Grubu Prolaktin Değerleri.

Olgu No	Adı Soyadı	PRL (μIU / ml)				
		Açık	20'	60'	90'	240'
1	H.B.	270	1310	710	480	305
2	B.K.	300	1250	760	450	340
3	E.A.	240	1200	720	440	275
4	Y.D.	255	990	640	450	290
5	R.T.	290	1260	780	470	325
6	E.U.	250	1100	680	405	295
7	M.D.	300	1440	780	465	345
8	A.T.	235	980	490	360	270
9	A.U.	310	1420	730	490	360
10	D.Y.	280	1310	740	485	320
11	F.T.	260	1180	650	470	295
12	A.C.	200	1150	690	410	245
13	M.K.	215	1230	675	450	265
Ortalama		261.92	1216.92	695.77	448.07	302.31
SD ±		33.94	141.09	76.64	37.11	34.31

Orta Dereceli Malnütrisyon Grubunda; Bazal ortalama PRL $251,67 \pm 42,60 \mu\text{IU/ml}$, TRH verildikten sonra ortalama prolaktin değerleri, 20.' PRL: $1165,42 \pm 158,99 \mu\text{IU/ml}$, 60.' PRL: $630,42 \pm 187,18 \mu\text{IU/ml}$, 90.' PRL: $414,58 \pm 59,94 \mu\text{IU/ml}$, 240.' PRL: $279,58 \pm 39,97 \mu\text{IU/ml}$. olarak bulunmuştur.

TRH'a maksimum cevap 20.' alınmıştır (Tablo-5).

Kontrol grubuna göre, karşılaştırıldığında, görülen çok az düşüklüğün anlamsız olduğu saptanmıştır. $p > 0,05$ (Tablo-7) (Şekil-1).

Ağır Malnütrisyon Grubunda; Bazal ortalama PRL: $238,13 \pm 50,21 \mu\text{IU/ml}$, TRH verildikten sonra ortalama prolaktin değerleri, 20.' PRL: $1175 \pm 148,03 \mu\text{IU/ml}$, 60.' PRL: $720 \pm 216,79 \mu\text{IU/ml}$, 90.' PRL:

$443,75 \pm 111,32 \mu\text{IU}/\text{ml}$, 240.' PRL: $287,55 \pm 54,12 \mu\text{IU}/\text{ml}$, olarak bulunmuştur. TRH'a maksimum cevap, (6 nolu olgu dışında) 20.' alınmıştır. (Tablo-6).

Tablo 5. Orta Dereceli Malnütrisyon Grubu Prolaktin Değerleri.

Olgı No	Adı Soyadı	PRL ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)				
		Açlık	20'	60'	90'	240'
1	B.D.	260	1150	680	435	300
2	S.S.	245	1180	485	370	260
3	I.I.	305	1260	590	400	330
5	Y.B.	295	1180	560	385	320
7	S.D.	210	1350	1080	510	240
9	H.D.	265	1240	480	395	285
10	S.M.	310	1320	615	515	335
11	H.Y.	230	1050	435	330	240
13	B.Y.	270	1050	685	415	300
14	I.A.	240	1100	590	405	280
15	E.Y.	230	1325	885	475	260
16	S.T.	160	780	480	340	205
Ortalama		251.67	1165.42	630.42	414.58	279.58
SD \mp		42.60	158.99	187.18	59.94	39.97

Tablo 6. Ağır Malnütrisyon Grubu Prolaktin Değerleri.

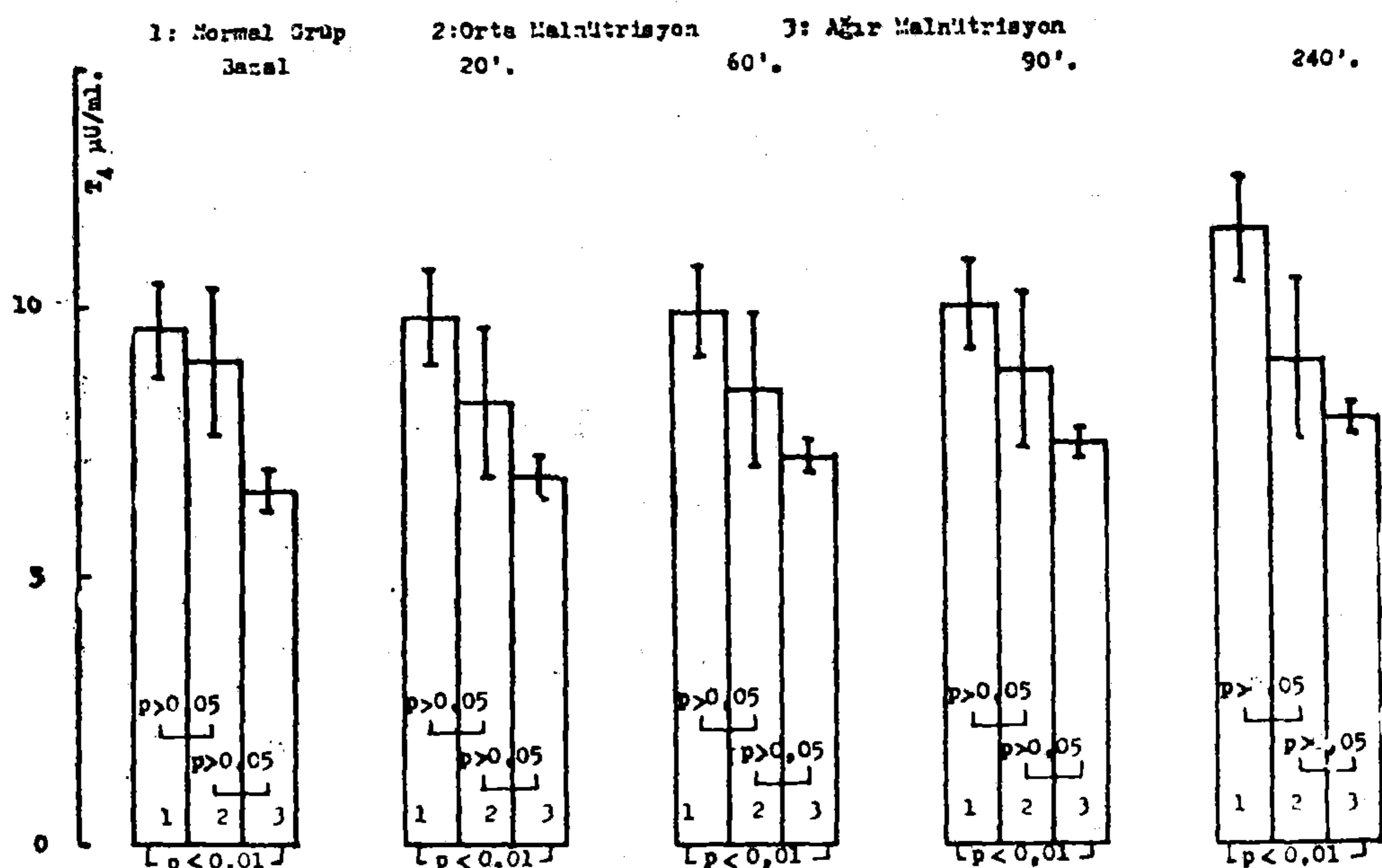
Olgı No	Adı Soyadı	PRL ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)				
		Açlık	20'	60'	90'	240'
4	S.H.	290	1400	700	405	325
6	H.S.	290	1150	1200	700	365
8	M.T.	300	1170	800	500	355
12	S.Ö.	245	1280	640	380	280
17	R.K.	220	960	600	405	265
18	F.G.	180	980	460	360	235
19	M.K.	195	1210	670	400	245
20	I.K.	185	1250	690	400	240
Ortalama		238.13	1175	720	443.75	287.55
SD \mp		50.21	148.03	216.79	111.32	54.12

Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, (60. dakika dışında) görülen hafif düşüklüklerin anlamsız olduğu bulunmuştur. $p > 0,05$ (Tablo-7) (Şekil-1).

Malnütrisyon gruplarının kendi aralarındaki PRL değişimleri arasında anlamlı bir fark yoktur. $p > 0,05$. (Tablo-7) (Şekil-1).

Tablo 7. Kontrol Grubu İle Orta ve Ağır Malnütriyon Gruplarında PRL Düzeylerinin İkili Karşılaştırılması

Ölçüm Zamanları	PRL (μ IU / ml)			Karşılaştırmalar		
	Normal Grup (n: 13)	Orta Malnütrisyon (n: 12)	Ağır Malnütrisyon (n: 8)	Normal Orta Malnütrisyon	Normal Ağır Malnütrisyon	Orta ve Ağır Malnütrisyon
Bazal	261,92 ± 33,94	251,67 ± 42,60	238,13 ± 50,21	t: 0,640 p > 0,05	t: 1,230 p > 0,05	t: 0,627 p > 0,05
20.'	1216,92 ± 141,09	1165,42 ± 158,99	1175 ± 148,03	t: 0,820 p > 0,05	t: 0,620 p > 0,05	t: 0,138 p > 0,05
60.'	695,77 ± 76,64	630,42 ± 187,18	720 ± 216,79	t: 1,110 p > 0,05	t: 0,350 p > 0,05	t: 0,955 p > 0,05
90.'	448,07 ± 37,11	414,58 ± 59,94	443,75 ± 111,32	t: 1,150 p > 0,05	t: 0,580 p > 0,05	t: 0,679 p > 0,05
240.'	302,31 ± 34,31	279,58 ± 39,97	287,55 ± 54,12	t: 1,470 p > 0,05	t: 1,330 p > 0,05	t: 0,357 p > 0,05



Şekil 1. Kontrol Grubu İle Orta ve Ağır Malnutrisyon Gruplarda PRL Düzeylerinin İkili Karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Normal süt çocuklarınlarında bulduğumuz 200–310 μ IU/ml arası değişen basal PRL düzeyleri (Ortalama 291,92 μ IU/ml), Friesen ve arkadaşları (4) çocuklarınada buldukları 161–331 μ IU/ml prolaktin değerleri ile, Jacops (12) ve Frantz'ın (5) bulduğu değerler uygunluk göstermektedir.

Guyda (8) ise, hayatın ilk yılında ortalama 230 μ IU/ml PRL değerleri bildirmiştir.

Kontrol grubuna göre, orta ve ağır malnutrisyonda ortalama prolaktin değerlerinde hafif bir düşüklük görülmüyorsa da, istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur.

Malnutrisyon gruplarında TRH'a olan PRL cevabı, normallerde olduğu gibi 20.' da en yüksek değere ulaşmıştır. Fakat ağır malnutrisyon grubunda 6 nolu olguda TRH'a maksimum cevap 60.' da en yüksek değere ulaşmaktadır. (20.' PRL 1150 μ IU/ml, 60.' PRL: 1200 μ IU/ml) (6 nolu olgu).

Ağır malnütrisyon grubunda 60.' ortalama PRL düzeylerinin de kontrol grubundan yüksek değerler göstermesi ilgi çekicidir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Ağır malnütrisyonda uzayan yüksek değerler, açlık stresinin verdiği bir durum olabilir. Nitekim Guyda (8), streslerin prolaktini arttıracabileceğini ifade etmiştir.

Malnütrisyonda bazal PRL ve TRH stimülasyonu ile ilgili hiçbir çalışmaya rastlayamadık.

Ancak, Deis ve arkadaşları (2), Muller ve arkadaşları (13), Vale ve arkadaşları (20), farelerde TRH stimülasyonu ile prolaktin cevabını göstermişlerdir.

Carlson ve arkadaşları (1), aç bırakılmış 7 obezde bazal PRL değerlerinde bir değişiklik olmadığını ve TRH'a PRL cevabının normallerde kine benzer şekillerde olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi 60.' hafif yüksek bulunmuş PRL düzeyleri bulgularımızı desteklemektedir.

Vinik ve arkadaşları (21) ise, normal şahislarda 36 saatlik açlıktan sonra TRH'a PRL cevabının azaldığını bildirmiştir. Carlson ve arkadaşları (1), Vinik ve arkadaşları (21) ile farklı PRL cevabının, şahısların farklı olması ve açlık süresi ile ilgili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

PEM'de, normallerden çok hafif, fakat anlamlı olmayan düşüklükte bulduğumuz ortalama bazal PRL değerleri, açlık stresine rağmen hipotalamusta katekolamin düzeyinin tükenmediğini ve PIF'in yeterli düzeyde olduğunu, dolayısıyla PRL sekresyonunun hipotalamus tarafından regule edildiğini göstermektedir.

TRH uyarı testine, normallerde olduğu gibi PRL cevabının 20.' maksimum alınması (6. olgu dışında) ve 60, 90, 240. dakikalarda benzer bulguların bulunması, hipofizinde dengeli çalıştığını göstermektedir.

PEM'de "Pseudohipofizoktemi" olduğunu savunan Mulinos'un (14) aksine, malnütrisyonlu süt çocuklarında açlık stresine rağmen hipotalamus-hipofiz ekseninin korunduğu görüşündeyiz.

Henüz yayınlanmamış diğer bir çalışmamızda, kontrol grubuna göre PEM'de bulduğumuz benzer bazal TSH değerleri ve TRH stimülasyonuna benzer yeterli cevapların alınması, ayrıca Hatemi, ve arkadaşlarının (11), Pimstone ve arkadaşlarının (16) benzer bulguları PEM'de hipotalamus-hipofiz ekseninin korunduğu görüşümüzü desteklemektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, normal süt çocuklarına göre PEM'de basal PRL değerlerinin anlamlı bir fark göstermemesi, TRH stimulasyonuna alınan PRL cevabının normallerdeki gibi olması, PEM'li süt çocuklarında hipofizin dengeli çalıştığını ve hipotalamus-hipofiz ekseninin korunduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Carlson, H.E., Drenick, E.J., Chopra, I.J., Hershman, J.M.: *Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels of thyrotropin prolactin and thyroid hormones in starved obese man.* J. Clin Endocrinol Metab. 45: 707, 1977.
2. Deis, R.P., Alonso, N.: *Prolactin release induced by synthetic thyrotrophin releasing factor in female rats.* J. Endocrinol. 58, 673, 1973.
3. Doğramacı, I., Wray, J.D.: *The Turkish Journal Pediatrics*, 1, 129, 1958.
4. Friesen, H.G., Peter, H.: *Human Prolactin.* Ann. Rev. Med. 24: 251. 1973.
5. Frantz, A.G., Kleinby, D.L., Noel, G.: *92 Res, proghorm Res.* 28: 527, 1973.
6. Gomez, F., Ramos, G., Gravito, Z. and Frenk, S., *Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor.* Adv. in Pediat., VII: 131, 1955.
7. Gomez, F., Ramaç. et al.: *De terminacionda iodo unido la protein en ninos denstriidos durante su recuperacion.* Rev. Mex, Pediat. 24-94, 1955.
8. Guyda, J.H., Friesen, H.G.: *Serum prolactin levels in humans from birth to adult life.* Pediat. Research 7: 534, 1973.
9. Gürson, C.T., Neyzi, O., Gedik, N.: *Infantile Chronic malnutrition in Turkey.* Ann. Pediat. 197, 109-120, 1961.
10. Hatemi, N.: *Protein Kalori Malnütrisyonu, Beslenme Semineri*, İst. Sermet Matbaası, 1968, 135-167.
11. Hatemi, S., Urgancioğlu, İ., Hatemi, H., Bilger, M.: *Malnütrisyonlu süt çocuklarında TRH Testi ile TSH değerlerinin incelenmesi.* XX. Türk Pediatri Kongresi, İst. Zöngür Matbaacılık, 1982, 447-487.
12. Jacops, L.S., Synder, P.J., Wilber, J.F.: *Increased serum prolactin after administration of Synthetic TRH in man.* J. Clin. Endoc. Metab. 33: 996, 1971.
13. Mueller, G.P., Chen, H.J., Meites, J.: *In vivo stimulation of prolactin release in the rat by synthetic TRH.* P.S.E. B.N., 144, 615, 1979.
14. Mulinos, M.C. and Pomeranz, L.: *Pituitary replacement therapy in pseudohypoparathyroidism. Effects of pituitary implants upon organ weights of starved and underfed rats.* Endocrinol., 29: 558, 1941.

15. Nelson, W.E., Vaughan, V.C., Mc Kay, R.J.: *Textbook of pediatrics*. Tenth edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1975.
16. Pimstone, B.L., Becker, D., Hendricks, S.: J. Clin. Endoc. Metab. 36-774, 1973.
17. Robn, C., Harter, M.: *Progress in prolactin physiology and pathology. Proceeding of the international symposium on prolactin held in Nice*, 1977.
18. Sinha, Y.N., Lewis, U.J., Vanderlaan, W.P.: Proc. Endocrin Soc. 53 rd. Ann Meet P.A. 125, 1971.
19. Tashjian, A.H., Baxaowsky, N.J., Jensen, D.K.: *Thyrotropin releasing hormone direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 43: 516, 1971.
20. Vale, W., Blackwell, K., Grant, G.: *TRF and thyroid hormones on prolactin secretion by rat anterior pituitary cells in vitro* Endocrinology 93: 26, 1973.
21. Vinik, A.I., Kalk, W.J., McLaren, H. et al.: *Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH)*. J. Clin Endocrinol Metab. 40: 509-511, 1975.
22. Wellcome Trust Working Party: *Classification of infantile malnutrition* Lancet, II: 02, 1970.