

تأثیر مکمل یاری ویتامین A - روی، بر استرس اکسیداتیو بیماران مبتلا به سل

دکتر علیرضا استادرحیمی: استادیار، گروه بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط
E-mail: ostadrahimi@tbzmed.ac.ir

انیسه سیدرضانزاده: کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر سلطانهلی محبوب: استاد، گروه بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر یعقوب اسدی: استادیار گروه شیمی دانشگاه علم و صنعت تهران
دکتر سعید دستگیری: استادیار گروه بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
داوود حبیب زاده: کارشناس مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز
سیدجمال قائم مقامی: مربی دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مسعود پورمقدم: دانشجوی دکترای پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۷/۱۳، پذیرش: ۸۴/۱۰/۱۰

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری سل، یک بیماری مزمن عفونی، یکی از قدیمی ترین بیماریهای شناخته شده می باشد که از طرف سازمان جهانی بهداشت بعنوان یک اورژانس جهانی اعلام شده است. از طرفی برخی ریز مغذیها، با خواص آنتی اکسیدانی و تعدیل کننده پاسخهای ایمنی، در کاهش استرس اکسیداتیو، تنظیم و هموستاز ایمنی در تعدیل بیماری نقش حیاتی ایفاء می کنند. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر ویتامین A و روی، بر وضعیت استرس اکسیداتیو بیماران مبتلا سل ریوی فعال، جهت پیشبرد روند و کنترل مناسب بیماری انجام گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده بر روی ۳۵ بیمار مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز اجرا شد. این بیماران بصورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده ویتامین A و روی [ویتامین A: ۱۵۰۰ µg RE و ۱۵ mg Zn] و گروه دارونما تقسیم شده و مکمل یاری بمدت ۲ ماه طول کشید. از همه بیماران در ابتدا و پایان مکمل یاری اندازه گیری سطح پلاسمایی ویتامین A و توتال آنتی اکسیدان و سطح سرمی روی و مالون دی آلدئید بعمل آمد. وزن و قد اندازه گیری و نمایه توده بدن محاسبه گردید. اندازه گیری سطح پلاسمایی ویتامین A توسط دستگاه HPLC، توتال آنتی اکسیدان بوسیله کیت با استفاده از دستگاه اتوآنالیز، سطح سرمی روی به روش اسپکترومتری جذب اتمی شعله ای و سطح سرمی مالون دی آلدئید بر مبنای تیوباربتوریک اسید و با استفاده از دستگاه فلوریمتری صورت گرفت.

یافته ها: در گروه دریافت کننده ویتامین A - روی، سطح سرمی مالون دی آلدئید کاهش یافت و افزایش ظرفیت توتال آنتی اکسیدان معنی دار بود ($P < 0.001$)، باوجود این، در تغییرات فاکتورهای مذکور تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه دریافت کننده مکمل ویتامین A - روی و گروه دارونما مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: درمان دارویی سل موجب کاهش سطح سرمی مالون دی آلدئید، افزایش توتال آنتی اکسیدان و در نتیجه کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سل گردید.

کلید واژه ها: بیماری سل، استرس اکسیداتیو، مکمل یاری، ویتامین A، روی

مقدمه

بینی می شود تا سال ۲۰۲۰ همچنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند. بنابراین قابل پیش بینی است که در آینده نیز قسمت عمده ای از بار بیماریها را به خود اختصاص دهد (۳).

کمبود ریز مغذیها و بیماریهای عفونی اغلب با هم وجود داشته و تعامل پیچیده آنها در میان افراد کم درآمد کشورهای در حال توسعه منجر به چرخه معیوب سوء تغذیه و عفونت می شود. امروزه ثابت شده است که تغذیه نامناسب، پاسخهای ایمنی را

بیماری های عفونی یکی از شایع ترین بیماریهای انسانی و علل عمده بیماریزایی و مرگ و میر، هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه هستند. از این میان عفونتهای ریوی از شایع ترین عفونتها بوده و بیماری سل بعنوان یک بیماری مزمن مسری اجتماعی یکی از قدیمی ترین بیماریهای شناخته شده می باشد (۱ و ۲). متاسفانه ۹۵٪ موارد بیماری و ۹۸٪ موارد مرگ و میر ناشی از سل، در کشورهای در حال توسعه رخ داده و پیش

با ارائه توضیحات لازم در مورد نحوه مطالعه، رضایت نامه کتبی اخذ گردید. بیماران به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل (۱۷ نفر) و دارونما (۱۸ نفر) تقسیم شدند. از تمام بیماران یک پرسشنامه دموگرافیک، پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعت خوراک و پرسشنامه بسامد خوراک تکمیل و وزن و قد آنها اندازه گیری شد. همچنین ۵^{cc} خون وریدی گرفته شد. سپس همراه داروهای ضد سل استاندارد به یک گروه مکمل ویتامین A با دوز ۱۵۰۰ میکروگرم و روی به مقدار ۱۵ میلی گرم و به گروه دیگر، دارونما بمدت ۲ ماه داده شد و در پایان ۲ ماه مداخله پرسشنامه های فوق تکمیل و خون وریدی نیز گرفته شد.

اطلاعات بیوشیمیایی

خون وریدی اخذ شده به داخل دو لوله آزمایش حاوی و فاقد EDTA ریخته شد. پلاسما و سرم بوسیله سانتریفوژ با دور ۳۵۰۰ بمدت ۱۰ دقیقه جدا گردید. پلاسما جهت اندازه گیری ویتامین A، توتال آنتی اکسیدان، در دمای °C ۷۵- و سرم جهت تعیین سطح مالون دی آلدئید و روی، در دمای °C ۲۲- نگهداری شد. اندازه گیری سطح پلاسمایی ویتامین A توسط دستگاه HPLC (UK، مدل ۱۱۰۰; Cecil) و سطح سرمی روی به روش اسپکترومتری جذب اتمی شعله ای (USA، مدل ۲۰۰۰- Chem Tech; CTA) (۱۵) و سطح پلاسمایی توتال آنتی اکسیدان با استفاده از کیت راندوکس و توسط دستگاه اتوآنالیزور صورت گرفت.

تعیین سطح سرمی مالون دی آلدئید (MDA) بعنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها، بر مبنای واکنش با تیوبارتیوریک اسید و با استفاده از دستگاه فلوریمتری صورت گرفت (۱۶). مراحل آزمایش بطور خلاصه به روش زیر می باشد:

پس از افزودن ۵۰ میکرولیتر از نمونه سرم به ۱ml آب مقطر، ۱ml از محلول تیوبارتیوریک اسید (۲mmol/L) در اسیداستیک (۸/۷۵ mmol/L)، افزوده شد. به نمونه ها پس از حرارت دیدن در °C ۹۵ بمدت ۶۰ دقیقه، ۲۵ میکرولیتر محلول اسید کلریدریک (۵mmol/L) اضافه گردید. در نهایت پس از افزودن ۳/۵ میلی لیتر ۱- بوتانل به نمونه ها و سانتریفوژ نمودن (با دور ۳۰۰۰ بمدت ۱۰ دقیقه)، میزان جذب لایه بوتانل در موج تحریک ۵۲۵nm و طول موج نشر ۵۴۷ nm توسط دستگاه فلوریمتری (NONTRON، SFM، ۲۵ A, Italy) قرائت گردید.

بمنظور مقایسه میانگین متغیرهای کمی، در گروههای مورد مطالعه از آزمون t و جهت مقایسه میانگین های کمی قبل و بعد از مکمل یاری از آزمون Paired- sample T-test استفاده شد. کل ارقام با بیان معیار میانگین و انحراف معیار و توان اطمینان ۹۵٪ بیان شده است.

تضعیف می کند، در نتیجه قدرت دفاعی بدن در مقابله با میکروب ناقص خواهد بود. سلولهای ایمنی، بطور منظم در معرض مقادیر زیادی از انواع رادیکالهای اکسیژنی فعال^۱ (ROS) قرار میگیرند، زیرا تشکیل ROS به عنوان بخشی از فعالیت ایمنی طبیعی می باشد. با این حال، استرس اکسیداتیو شدید، جهت نابودی باکتریها، نه تنها سبب وارد آمدن آسیب به بافتهای اطراف می شود، بلکه از این طریق سبب تضعیف سیستم ایمنی نیز می شود. در چنین شرایطی آنتی اکسیدانها می توانند در کاهش استرس، تنظیم هموستاز ایمنی و تعدیل بیماری نقش حیاتی ایفاء می کنند(۴-۶).

ریز مغذی هایی از قبیل ویتامین A، بتاکاروتن، اسید فولیک، روی، سلنیم در تعدیل پاسخهای ایمنی فعالیت دارند و برای عملکرد مناسب و موثر ایمنی ضروری هستند. از این میان ویتامین A و روی با فعالیت آنتی اکسیدانی(۷) نه تنها هموستاز ایمنی میزبان را فراهم می کنند، بلکه ژنوم میکربها را نیز تغییر می دهند(۸ و ۹).

مطالعات نشان میدهند مکمل یاری با ویتامین A و روی اثر داروهای ضد سل را افزایش داده(۱۰) و در تغییرات بافتی، بهبودی حاصل می کند. با توجه به اینکه کمبود ویتامین A و روی در سیستم ایمنی و بطور دقیق تر در آن دسته از سلولهایی که وظیفه مبارزه با توبرکلوزیس دارند، سبب آسیب عمیق می شود. بنابراین کمبودهای غذایی این ریزمغذیها احتمالاً شاخص مهمی در مقاومت به توبرکلوزیس می باشد(۱۱). مطالعه Wiid و همکاران، سطح توتال آنتی اکسیدان (TAS) بیماران مبتلا به سل را کمتر از گروه کنترل سالم و مرتبط با سطح خونی ویتامین A و روی یافتند(۱۳). در مطالعه Ilhan و Deveci بر روی سه گروه شاهد سالم، بیماران مبتلا به سل ریوی غیر فعال و سل ریوی فعال، سطح MDA در بیماران با سل ریوی فعال بیشتر از سایر گروهها و سطح روی بطور قابل ملاحظه ای کمتر از گروه شاهد بود(۱۴). Kowalski کاهش فعالیت آنتی اکسیدانی در بیماران مسلول را نشان داد (۱۵). مطالعات فراوان افزایش اکسیداسیون لیپیدی را نشان داده اند.

با توجه به اینکه مطالعات انجام شده در زمینه مکمل یاری ریزمغذیها بر کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سل بسیار محدود بوده، لذا این مطالعه با هدف تعیین اثر مکمل یاری با ویتامین A- روی در وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سل طراحی و به اجرا درآمد.

مواد و روش ها

جامعه هدف این کارآزمایی بالینی دوسوکور را افراد مبتلا به سل ریوی فعال مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی تبریز تشکیل میدهند، که براساس اسمیر خلط با کشت مثبت که برای اولین بار تشخیص داده شده بودند، انتخاب شدند. بیمارانیکه قبل از تشخیص قطعی داروهای ضد سل و یا مکمل دریافت کرده و یا معتاد بودند و یا در طول مداخله دچار عوارض داروهای ضد سل شدند از مطالعه حذف گردیدند. از تمام بیماران

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی (۸۳-۸۲)

دریافت کننده دارونما (n=۱۸)		دریافت کننده ویتامین A-روی (n=۱۷)	
قبل از مکمل یاری	بعد از مکمل یاری	قبل از مکمل یاری	بعد از مکمل یاری
سن (سال)	۵۱/۹±۱۹/۶	-	۴۹/۶±۲۱/۹
وزن (kg)	۵۵/۴±۹/۲	۵۵/۱±۸/۳	۵۳/۴±۸/۲
قد (cm)	۱۶۲/۵±۱۱/۸	-	۱۵۷/۹±۶/۷
BMI (kg/m ²)	۲۱/۲±۴/۳	۲۱/۸±۴/۲	۲۱/۶±۳/۳
آزمایش تست پوستی (PPD)	۷/۷۷±۹/۶۰	-	۵/۹۰±۷/۰۳
سرعت رسوب گلبولهای قرمز			
ESR 1hr	۵۴/۶±۲۷/۷۲	-	۵۷/۲۰±۳۰/۴۰
ESR 2hr	۸۲/۹±۲۹/۵۲	-	۸۲/۵۰±۳۲/۱۴

Body mass index

BMI: شاخص توده بدنی

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار شاخص های بیوشیمیایی بیماران مورد مطالعه

دریافت کننده دارونما (n=۱۸)		دریافت کننده ویتامین A-روی (n=۱۷)		متغیر
قبل از مکمل یاری	بعد از مکمل یاری	قبل از مکمل یاری	بعد از مکمل یاری	
۱/۵۴±۰/۹ (CI: ۱/۰-۲/۰) (۹۵٪)	۱/۳۱±۰/۷ (CI: ۰/۹-۱/۷) (۹۵٪)	۱/۹۴±۱/۴ (CI: ۱/۲-۲/۷) (۹۵٪)	۱/۴۶±۰/۹ (CI: ۱/۰-۱/۹) (۹۵٪)	ویتامین A پلاسما (μmol/l)
۱۸/۶۳±۶/۰ (CI: ۱۵/۴-۲۱/۸) (۹۵٪)	۱۹/۵۴±۵/۸ (CI: ۱۶/۵-۲۲/۶) (۹۵٪)	۱۹/۹±۶/۹ (CI: ۱۵/۹-۲۳/۹) (۹۵٪)	۱۸/۹۳±۶/۱ (CI: ۱۵/۴-۲۲/۵) (۹۵٪)	روی سرم (μmol/l)
۱/۵۶±۱/۴ (CI: ۰/۹-۲/۳) (۹۵٪)	۲/۵۹±۲/۳ (CI: ۱/۴۷-۳/۷) (۹۵٪)	۱/۶۰±۱/۲ (CI: ۰/۹-۲/۲) (۹۵٪)	۲/۲۷±۲/۱ (CI: ۱/۲-۳/۳) (۹۵٪)	مالون دی آلدئید سرم
۱/۳۵±۰/۲ (CI: ۱/۲-۱/۵) * (۹۵٪)	۱/۰۳±۰/۲ (CI: ۰/۹-۱/۱) (۹۵٪)	۱/۴۲±۰/۲ (CI: ۱/۳-۱/۵) * (۹۵٪)	۱/۰۸±۰/۲ (CI: ۰/۹-۱/۲) (۹۵٪)	توتال آنتی اکسیدان پلاسما (μmol/l)

* P < ۰/۰۰۱

افزایش معنی دار نشان داد. (P < ۰/۰۰۱) و اما اختلاف کاهش MAD در دو گروه معنی دار نبود.

بحث

نتایج این پژوهش نشان می دهد کمبود ویتامین A در میان بیماران مسلول ریوی فعال شایع می باشد. مطالعه Ramachandran و همکاران میانگین سطح سرمی ویتامین A بیماران را در ابتدای درمان ۲۱/۲ μg/dL یافت که در مقایسه با وابستگان نزدیک (۴۲/۲ μg/dL) و گروه کنترل سالم (۴۸/۱ μg/dL) بطور قابل ملاحظه ای کمتر بود (۱۸). سایر مطالعات نیز پایین بودن سطح ویتامین A را در بیماران مسلول نیز نشان داد (۷، ۱۲ و ۱۸). مکانیسم کاهش غلظت پلاسمایی رتینول را می توان به دفع مقادیر قابل توجهی رتینول و پروتئین متصل شونده به رتینول^۱ از طریق ادرار، نسبت داد. بطوریکه این افزایش دفع بدلیل تغییرات پاتولوژیکی مرتبط با پاسخهای عوامل تب زا می باشد (۱۹). همچنین این مطلب را باید در نظر داشت، که روی درستتر RBP و پروتئین انتقال دهنده ویتامین A در سلول شرکت می کند. بنابراین برای

یافته ها

میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه دریافت کننده ویتامین A-روی (n=۱۷) ۵۷/۸ ± ۹/۱ و در گروه دارونما ۲۱/۳±۵۲/۳ سال بود. از نظر سطح علمی به ترتیب گروههای مذکور ۴۷/۱٪، ۵۵/۶٪، ۲۹/۸٪ و ۲۲/۲٪ دارای سواد ابتدائی بودند. از این میان بیشترین درصد اشتغال شامل زنان خانه دار (۳۵-۴۱٪) و در حدود ۸۵٪ از افراد مورد مطالعه، متأهل بودند. مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

نتایج آماری تفاوت معنی داری در گروه های مورد مطالعه بعد از مکمل یاری نسبت به قبل از مداخله نشان نداد. در توزیع فراوانی و درصد علائم بالینی، از لحاظ اشتها، احساس خستگی، حالت تهوع و ... در بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروهها تفاوتی مشاهده نگردید. میانگین و انحراف معیار و سطح خونی فاکتورهای بیوشیمیایی، در جدول (۲) ارائه گردیده است. در پایان ۲ ماه مداخله، در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین A و روی سطح پلاسمایی توتال آنتی اکسیدان نسبت به قبل از انجام مداخله

1. Retinol Binding Protein, RBP
2. Cell Retinol Binding Protein, CRBP

که سبب افزایش قابل ملاحظه استرس اکسیداتیو در هنگام عفونت سلی می گردد (۷).

این مطالعه نشان داد که مکمل یاری ویتامین A - روی سبب کاهش استرس اکسیداتیو و احتمالاً بهبود اثرات داروهای ضد سل گردید. Miller و همکاران (۲۵)، با اندازه گیری توتال آنتی اکسیدان جمعیت فعال اروپائیان، محدوده طبیعی جهت تفسیر آزمایشگاهی را $1/30-1/77 \text{ mmol/L}$ پیشنهاد کردند. همچنین برخی مطالعات انجام گرفته بر روی افراد سالم سطح سرمی MDA را $1/02-0/81 \text{ mmol/L}$ گزارش دادند (۱۶).

مقایسه نتایج حاصل از بررسی حاضر با مطالعات مذکور چنین نشان میدهد که هر چند میزان MDA سرم بعد از دو ماه درمان دارویی و دریافت مکمل کاهش یافته، ولی نسبت به یافته های مطالعات پیشین در مورد افراد سالم بالاتر بوده است. در صورتیکه میانگین وضعیت پلاسمایی توتال آنتی اکسیدان بعد از مداخله به میزان طبیعی افزایش یافت ($>1/33 \text{ mmol/L}$). اگر چه اختلاف آماری میان دو گروه معنی دار نبود. مطالعه ای که اثر مکمل یاری با ویتامین A - روی بر وضعیت استرس اکسیداتیو در افراد مسلول را بررسی نماید، تا حال انجام نگرفته و یا ما پیدا نکردیم، لذا جهت اثبات و یا اثر مکمل یاری مطالعات بیشتر مورد نیاز است.

نتیجه گیری

هرچند مکمل یاری با ویتامین A - روی سبب کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مسلول ریوی فعال گردید با وجود این، بدلیل محدودیت تعداد نمونه ها، نتایج آماری نتوانست اختلاف معنی داری را در مقایسه با گروه دارونما نشان دهد. بنابراین بنظر می رسد، با افزایش تعداد بیماران مورد مطالعه، بتوان نتایج دقیق تر بدست آورد. کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مسلول احتمالاً در نتیجه افزایش سدهای دفاع آنتی اکسیدانی در زمان درمان دارویی ایجاد شده است. براساس یافته های حاصل از اندازه گیری توتال آنتی اکسیدان در گروههای مورد مطالعه و با توجه به اینکه تعادل باریکی بین اکسیدانها در سلامتی و بیماری وجود دارد، بنظر میرسد مکمل یاری با مواد مغذی، بعنوان مواد محافظتی، بتواند سلولها و بافتها را از آسیب ناشی از اکسیدانها محافظت کرده و احتمالاً روند بهبودی را تسریع کند.

انتقال داخل و خارج سلول این ماده مغذی ضروری می باشد. لذا کمبود احتمالی روی می تواند کاهش پلاسمایی ویتامین A را تحت تأثیر قرار دهد.

میانگین سطح سرمی روی بیماران مورد مطالعه، در محدوده طبیعی بود که با پژوهش های پیشین متفاوت می باشد. بطوری در برخی مطالعات سطح سرمی این ماده مغذی در افراد مسلول پایین تر از حد طبیعی (۱۳ و ۱۰) و در مطالعه Yu Kz و همکاران تفاوت معنی داری بین سطح سرمی روی افراد مسلول و سالم وجود نداشت (۲۱). با توجه به اینکه تمام بافتها از روی موجود در خون بعنوان ذخیره مورد نیاز استفاده می کنند. بنابراین غلظت آن نسبت به سایر ذخایر روی موجود در بدن، ثابت می ماند. چنانچه با تهی شدن روی، کیتیک سطح خونی و بازگردش آن افزایش می یابد، مگر اینکه دریافت رژیم غذایی آن بسیار پایین باشد، بطوریکه هموستاز نتواند آن را دوباره تثبیت کند. شرایط متابولیکی، استرس، عفونت، دریافت غذایی، گرسنگی کوتاه مدت و وضعیت هورمونی، توزیع روی در میان بافتها را تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه سطح پلاسمایی سرمی آن را تغییر می دهند (۲۱). در مطالعه حاضر، بنظر می رسد تأثیر پذیری روی از شرایط بیماری (از جمله استرس، عفونت، بی اشتهایی) سطح سرمی آن را تحت تأثیر قرار داده است.

نتایج حاصل، کاهش بالقوه آنتی اکسیدانها و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، براساس کاهش سطح پلاسمایی توتال آنتی اکسیدان و MDA را قبل از درمان دارویی نشان میدهد. این یافته ها با گزارشات اخیر مطابقت دارد (۱۸ و ۲۲). همزمانی افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش غلظت انواع آنتی اکسیدانها، احتمالاً اثرات بیماریزایی مهمی در بیماران مسلول دارد. مشاهده شده که افزایش استرس اکسیداتیو سبب تولید انواع سیتوکینهای التهابی گردیده است (۲۳). بعلاوه بر اساس یافته های حاصل از همبستگی بین افزایش MDA و کاهش سطح توتال آنتی اکسیدان، بنظر می رسد افزایش مصرف انواع رادیکالهای اکسیژنی فعال، یک فاکتور مهم در کاهش آنتی اکسیدانها در بیماران مسلول باشد. سوء تغذیه سبب کاهش دریافت آنتی اکسیدانها و افزایش تولید ROS موجب افزایش استفاده از این مواد می گردد. در حقیقت پیوستگی این دو عمل، احتمالاً نشان دهنده حلقه معیوب بیماریزایی است،

References

1. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*, UK, W.B. Saunders, Philadelphia, 4th ed, 2001, PP: 1-6, 40.
2. Ray M, Kumar R, Prasad R. Plasma zinc status in Indian children tuberculosis: impact of antituberculosis therapy. *Int J Tuberc Dis* 1998; 2(9): 719-725.

3. کمیته فنی کشوری مبارزه با سل (وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت مرکز مدیریت بیماریها). راهنمای کشوری مبارزه با سل. مرکز نشر صدا، ۱۳۸۱، ص ۹-۱۰، ۴۷-۴۳.

4. Gay R, Meydani SN. The effect of Vitamin E, vitamin B6, and vitamin B12 on immune function. *Nutr Clin Care* 2001; **4** (4): 188.
5. Guleria RS, Jain A, Tiwari V, Misra MK. Protective effect of green tea extract against the erythrocytic oxidative stress injury during mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Mol Cell Biochem* 2002 Jul; **236** (1-2): 173-81.
6. Janiszewska-Dorbinska B, Kowalski J, Blaszczyk J, Kedziora J, Kaczmarek P, Ciecwiez J. Estimation of plasma malonyldialdehyde concentration in patients with pulmonary tuberculosis. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; **11**: 310-3.
7. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003; **78**(1): 117-22.
8. Bhaskaram P. Micronutrient, malnutrition, infection and immunity: An overview. *Nutr Rev* 2002; **60**(5): 40-45
9. Shimouchi A. Tuberculosis problems in Asia-Pacific Region. *Respirology* 2001; **6**(1): 75-78.
10. Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 2000; **182** suppl 1: 55-16. 2003, PP: 484-491.
11. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RHH, Gross R, Amin Z, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and Zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effect on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 720-7.
12. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RHH, Gross R, HH, Gross R, Amin Z, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr* 2000; **130**: 2953-2958.
13. Wiid I, Seaman T, Hoal EG, Benade AJ, Van Helden PD. Total antioxidant levels are low during active TB and rise with anti-tuberculosis therapy. *IUBMB Life* 2004; **56**(2): 101-6.
14. Deveci F, Ilhan N. Plasma malodialdehyde and serum trace element concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Bio Trace Elem Res* 2003; **95**(1): 29-38.
15. Kowalski J, Janiszewska – Drobinska B, Pawlicki L, Ceglinski T. Plasma antioxidant activity in patients with active pulmonary tuberculosis. *Pol merkuriusz Lek* 2004; **16**(92): 119- 122. (Abstract)
16. Fidanza F. *Nutrition status assessment: A manual for population studies*. 1st ed, Chapman and Hall, London, 1991; 191: 209, 309-315, 385- 396.
17. Wasowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem* 1993; **39**(2): 2522-2526.
18. Ramachandran G, Santha T, Garg R, Baskaran D, Iliayas SA, Venkatesan P, et al. Vitamin A levels in sputum-positive pulmonary tuberculosis patients in comparison with household contacts and healthy 'normal'. *Int J Lung Dis* 2004; **8**(9): 1130-3.
19. Mugusi fm, Rusizoka O, Habib N, Fawzi W. Vitamin A status of patients presenting with pulmonary tuberculosis and asymptomatic HIV-infected individual, Dar es Salam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; **7**(8): 804-7.
20. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy JR, Gammon JR, et al. Vitamin A excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr* 1994; **60**: 388-92.
21. Yu KJ. Determination and analysis of some serum trace elements of active pulmonary tuberculosis. *Zhonghua J He He Hu Xi Za Zhi*, 1989; **12**: 10-1, 60.
22. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, PP: 223-237.
23. Kowalski J, Janiszewska-Drobinska B, Pawlicki L, Ceglinski T. Plasma antioxidant activity in patients with active pulmonary tuberculosis. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; **16**(92): 119-122.
24. Bhaskaram P. Micronutrient, malnutrition, infection and immunity: An overview. *Nutr Rev* 2002; **60**(5): 40-45
25. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci* 1993; **84**: 407-412.