

**Die effek van
mikronutriëntsupplementasie op
merkers van verworwe
immuniteitsgebreksindroom**

Wilmari Dercksen

(B.Sc. Dieetkunde, RD)

Skripsie voorgelê in die Skool vir Fisiologie, Voeding en
Verbruikerswetenskappe van die POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT VIR
CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS ter gedeeltelike voldoening aan die
vereiste vir die graad M.Sc. in Dieetkunde

Studieleier: Prof. C.S. Venter

POTCHEFSTROOM , Oktober 2001

BEDANKINGS

Graag wil ek die volgende persone bedank:

- Aan my God en Vader, wie se leidende hand, liefde en krag my dwarsdeur my lewe koester, kom die lof, eer en dank toe. Sonder genade en verstandelike vermoë sou hierdie studie nie moontlik gewees het nie.
- Aan my ouers, Wouter en Marie Dercksen, wat vir my 'n voorbeeld in alle opsigte stel, vir hulle gebede, liefde, motivering en ondersteuning, veral die afgelope vier jaar. My twee broers, Dirk en Bernard, vir liefde en ondersteuning.
- Francois Grant, vir liefde, inspirasie, aanmoediging en onselfsugtige opoffering.
- Prof. Christine Venter, my studieleier, vir haar bekwame leiding, entoesiasme, opregte belangstelling en positiewe houding.
- Aan Francine en Katrina, vir onvergeetlike kameraadskap, samewerking, liefde en ondersteuning.
- 'n Spesiale woord van dank aan al die lede van die MIV-navorsingsprojek, met wie dit 'n voorreg was om saam te werk.
- Prof. Johann Jerling, wat met insig en geduld die statistiese verwerkings gedoen het.
- Prof. P.D. van der Walt vir bekwame taalkundige versorging van die skripsie.
- Die personeel van die Departement Voeding en Verbruikerswetenskappe, vir empatie en gebede.

- Aan al my gewaardeerde vriende en familie vir belangstelling en ondersteuning tydens die studie.

- Die vriendelike personeel van die Ferdinand Postma Bibliotek vir hulle hulp en raad.

- Die *National Research Foundation* vir finansiële steun.

TITEL: DIE EFFEK VAN MIKRONUTRIËNTSUPPLEMENTASIE OP MERKERS VAN VERWORWE IMMUNITEITSGEBREKSINDROOM

OPSOMMING

Voedingsfaktore is nie die belangrikste etiologiese bepaler van menslike immunitetsgebrekvirus (MIV)-infeksie nie, maar dit kan immuunfunksies moduleer om virale uitdrukking te beïnvloed en 'n betekenisvolle impak op die siekteprogressie en verwante morbiditeit en mortaliteit te hê. Mikronutriënttekorte beïnvloed immuunfunksies en kom algemeen by MIV-pasiënte voor. Daarom was die doelwit van die studie om die effek van supplementasie met mikronutriënte en fitochemikalieë op spesifieke immuunmerkers van MIV-progressie en serumvitamienvlakke te ondersoek en daaruit vas te stel of mikronutriëntsupplementasie die siekteprogressie van MIV/VIGS (verworwe immunitetsgebreksindroom) kan vertraag.

'n Dubbelblinde, plasebogekontroleerde intervensiestudie is met 30 MIV-positiewe pasiënte (Afrikane) in die provinsies Noordwes en Gauteng uitgevoer. Proefpersone is ewekansig in twee groepe verdeel, wat of dieetsupplemente (Phytogard® en Ultragard Forté®) of plasebo's ses maande lank ontvang het. Beide groepe het vanweë etiese oorwegings 'n laedosis-multivitaminetablaet ontvang. Serumvitamienvlakke, CD4- en CD8-limfosiëttellings, viruslading en geselekteerde akutefaseproteïene is met basislyn en na ses maande bepaal.

Die belangrikste bevindings van die studie was dat die kontrolegroep se viruslading na ses maande statisties betekenisvol ($p < 0.04$) verhoog het. Beide groepe se CD8-limfosiëttellings het betekenisvol verlaag ($p = 0.019$ vir die eksperimentele groep en $p = 0.0047$ vir die kontrolegroep). Die CD4-telling van die eksperimentele groep het betekenisvol verlaag ($p = 0.025$). Daar was geen betekenisvolle verandering binne die groepe se akutefaseproteïene nie. Die kontrolegroep se C-reaktiewe proteïenvlakke was egter betekenisvol hoër as dié van die eksperimentele groep na ses maande ($p = 0.015$), wat ooreenstem met die verhoogde viruslading in hierdie groep. Die rooibloedsel-

besinkingspoed was hoër as die normale reikwydte in beide groepe en het verdubbel met die verloop van die studie ($p < 0.02$). Die serumvitamien C-vlakke van die eksperimentele groep het betekenisvol verhoog ($p = 0.02$) na ses maande. Die kontrolegroep se vitamien E-vlakke was betekenisvol laer ($p = 0.00074$) as dié van die eksperimentele groep na die intervensie.

Hoewel die suplementasie met mikronutriënte en fitochemikalieë die vitamienstatus verbeter het, kon geen klinies voordelige effek op immuunmerkers waargeneem word nie. Daar kan dus nie geldige gevolgtrekkings gemaak word of mikronutriëntsupplementasie die siekteprogressie van MIV klinies betekenisvol vertraag nie, en verdere studies ten opsigte van soortgelyke pasiëntgroepe is noodsaaklik om die vraagstuk op te los.

Sleuteltermes: MIV-infeksie, mikronutriëntsupplementasie, fitochemikalieë, viruslading, CD4-limfosiëttellings, siekteprogressie, akutfaseproteïene, immuunmerkers, vitamienstatus, Afrikane

TITLE: THE EFFECT OF MICRONUTRIENT SUPPLEMENTATION ON MARKERS OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

ABSTRACT

Nutritional factors are not the most important etiological determinant of human immunodeficiency virus (HIV) infection, but it may modulate immune functions to affect viral expression and have a significant impact on the disease progression and related morbidity and mortality. Micronutrient deficiencies affect immune functions and are common in HIV patients. The aim of the study was therefore to investigate the effect of micronutrient supplementation on specific immune markers of HIV progression and serum vitamin levels and to determine whether supplementation with micronutrients and phytochemicals can delay the disease progression of HIV/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome).

A double-blind, placebo controlled intervention trial was performed with 30 African HIV-infected patients in the North West and Gauteng provinces. Experimental subjects were randomly divided into two groups, receiving dietary supplements (Phytogard® and Ultragard Fort®) or placebos for six months. Both groups received a low-dose multivitamin tablet because of ethical considerations. Serum vitamin concentrations, CD4 and CD8 lymphocyte counts, viral load and selected acute-phase proteins were determined at baseline and after six months.

The most important findings of the study were a statistically significant ($p < 0.04$) increase in viral load in the control group after six months. The CD8 lymphocyte counts of both groups decreased significantly ($p = 0.019$ for the experimental group and $p = 0.0047$ for the control group). There were no significant changes in the acute phase proteins within the groups. However, the C-reactive protein levels of the control group were significantly higher than those of the experimental group after six months ($p = 0.015$), which correspond with the increased viral load in this group. The red blood cell sedimentation rate was higher than the normal range in both groups and doubled during the

study ($p < 0.02$). The serum vitamin C levels of the experimental group increased significantly after six months ($p = 0.02$). The vitamin E levels of the control group were significantly lower ($p = 0.00074$) than that of the experimental group after the intervention.

Although the vitamin status improved with micronutrient and phytochemical supplementation, no clinical beneficial effect on immune markers was observed. Therefore, no valid conclusions could be drawn whether micronutrient supplementation delayed the disease progression of HIV clinically significantly, and further studies in similar groups of patients are necessary to answer the question.

Key words: HIV-infection, micronutrient supplementation, phytochemicals, viral load, CD4-lymphocytes, disease progression, acute phase proteins, immune markers, vitamin status, Africans

Aan my ouers met liefde

INHOUDSOPGAWE

LYS VAN TABELLE	I
LYS VAN FIGURE	II
LYS VAN AFKORTINGS	III

HOOFSTUK 1: INLEIDING

1.1 INLEIDING	1
1.2 PROBLEEMSTELLING	2
1.3 DOELSTELLINGS	4
1.4 STRUKTUUR VAN DIE SKRIPSIE	5

HOOFSTUK 2: LITERATUUROORSIG

2.1 INLEIDING	6
2.2 BASIESE IMMUUNSISTEEM	6
2.3 DIE KLINIESE VERLOOP VAN MIV-INFEKSIES	8
2.4 MIV-IMMUUNMERKERS	10
2.4.1 T-limfosietsele	10
2.4.2 Viruslading	12
2.4.3 Akutefaseproteïene	14
2.5 MIKRONUTRIËNTE EN MIV-INFEKSIE	16
2.5.1 Faktore wat bydra tot mikronutriënttekorte	17
2.5.1.1 Verlaagde voedselinname	17
2.5.1.2 Wanabsorpsie en diaree	18
2.5.1.3 Verlaagde opberging en veranderde metabolisme	19
2.5.2 Meganismes waardeur mikronutriënttekorte MIV-infeksie beïnvloed	20
2.5.2.1 Verhoogde oksidatiewe stres	20
2.5.2.2 Immuunonderdrukking	21
a. Beta-karoteen	22
b. Vitamien C	24
c. Vitamien E	25

d. Vitamien B12	26
e. Vitamien B6	26
f. Sink	27
g. Selenium	28
2.6 NIENUTRIËNTKOMPONENTE	29
2.7 SAMEVATTING	30

HOOFSTUK 3: METODE

3.1 INLEIDING	31
3.2 ETIESE ASPEKTE	32
3.3 STUDIE-ONTWERP	32
3.4 PROEFPERSONE	34
3.5 SUPPLEMENTE	34
3.6 STEEKPROEFNEMING	37
3.7 EKSPERIMENTELE PROSEDURE	37
3.7.1 Demografie	38
3.7.2 Kliniese evaluering	38
3.7.3 Bloedmonsters	38
3.7.4 Antropometrie	40
3.7.4.1 Trisepsvelvou	40
3.7.4.2 Liggaamsmassa	41
3.7.4.3 Liggaamslengte	41
3.7.5 Dieetopname	42
3.7.6 Lewenskwaliteit	42
3.7.7 Dieetvoorligting	43
3.7.8 Inskiklikheid (Compliance)	43
3.7.9 Biochemiese analises	43
3.8 STATISTIESE VERWERKING	43
3.9 PROBLEME ONDERVIND MET DIE UITVOERING VAN DIE STUDIE	45

HOOFSTUK 4: RESULTATE

4.1 INLEIDING	48
4.2 DIEETINNAME	49
4.3 VOEDINGSTATUS	52
4.4 IMMUUNMERKERS	52
4.4.1 Witbloedseltelling	53
4.4.2 Persentasie CD4-limfosiete	55
4.4.3 Die verhouding CD4:CD8	55
4.4.4 Viruslading	55
4.4.5 CD4-limfosiete	56
4.4.6 CD8-limfosiete	56
4.5 AKUTEFASEMERKERS	56
4.6 VITAMIENSTATUS	58
4.6.1 Serumvitamien C	58
4.6.2 Serumvitamien E	58
4.6.3 Serumvitamien B12	59
4.6.4 Serumvitamien A	60
4.7 SAMEVATTING	60

HOOFSTUK 5: BESPREKING, GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS

5.1 INLEIDING	62
5.2 VOEDSELINNAME	62
5.3 VOEDINGSTATUS	63
5.4 VITAMIENSTATUS	64
5.4.1 Serumvitamien A	64
5.4.2 Serumvitamien E	66
5.4.3 Serumvitamien C	67
5.4.4 Serumvitamien B12	67
5.5 IMMUUNMERKERS	68
5.6 GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS	72

BIBLIOGRAFIE

75

BYLAES

83

TABELLE

Tabel 1.1	Voorkoms van MIV/VIGS in die nege provinsies in Suid-Afrika vir die jaar 1999 en 2000
Tabel 2.1	Opsomming van die verskillende positiewe en negatiewe akutefaseproteïene
Tabel 3.1	Samestelling van die dieetsupplement Ultragard Fortē® en Phytogard® vervaardig deur Sportron Internasionaal, Cramerview, Johannesburg
Tabel 3.2	Die samestelling van die multivitamientablet verskaf deur Becker Apteek, Brits
Tabel 3.3	Die samestelling van die plasebokapsule vervaardig deur Biomox Pharmaceuticals (PTY) LTD, Gezina, Pretoria
Tabel 3.4	Die samestelling van die plasebotablet vervaardig deur Biomox Pharmaceuticals (PTY) LTD, Gezina, Pretoria
Tabel 3.5	Opsomming van al die bloedmonsters wat tydens basislyn en na ses maande bepaal is
Tabel 3.6	Biochemiese analises
Tabel 4.1	Die mediaanbasislyn-CD4-telling (selle/mm ³) van al die proefpersone, insluitend dié wat die studie nie voltooi het nie
Tabel 4.2	Die basislynkarakteristieke van die proefpersone wat die studie voltooi het
Tabel 4.3	Die gemiddelde (95% VI) energie-, proteïen- en vitamieninname van die eksperimentele en kontrolegroep
Tabel 4.4	Gemiddelde (95% VI) van die belangrikste voedingsmerkers met basislyn (0) en na ses maande (6)
Tabel 4.5	Die basislyn- (0) en endwaardes (6) van beide groepe se immuunmerkers
Tabel 4.6	Akutefasemerkers met basislyn en na ses maande van beide groepe
Tabel 4.7	Die serumvitamienvlakke van die eksperimentele en kontrolegroep met basislyn en na ses maande

FIGURE

- Figuur 2.1 Die hoofsele van die immuunsisteem
- Figuur 2.2 Die kliniese verloop van MIV-infeksie
- Figuur 2.3 Die bese kringloop van mikronutriënttekorte en MIV-patogenese
- Figuur 3.1 Studie-ontwerp
- Figuur 3.2 Skematiese voorstelling van die statistiese verwerkings wat gebruik is.

AFKORTINGS

α	Alfa
ACTG	<i>AIDS Clinical Trial Group</i>
ADT	Aanbevole dieettoelae
APP	Akutefaseproteïene
β	Beta
BBS	Besinkingspoed
BMS	Basaalmetabolismespoed
$^{\circ}$ C	Graad Celsius
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (differensiasietros)
CDC	<i>Centres for Disease Control</i>
cm	Sentimeter
CRP	C-reaktiewe proteïene
DNA	Deoksiribonukleïensuur
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
EDTA	Etileendiamientetra-asynsuur
EI	Energie-inname
ELISA	Ensiematies-immunologiese metode
>	Groter as
γ	Gamma
g	Gram
g/L	Gram per liter
g/d	Gram per dag
g/mm ²	Gram per vierkante millimeter
GIK	Gastroïntestinale kanaal

HWF	Hoofweefselonverenigbaarheidskompleks
IE	Internasionale eenhede
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobiene
IL	Interleukin
<	Kleiner as
kg	Kilogram
kg/m ²	Kilogram per vierkante meter
kJ	Kilojoule
kopieë/mL	Kopieë per milliliter
LMI	Liggaamsmassa-indeks
Log ¹⁰	Logaritme tot die basis 10
MACS	<i>Multicenter AIDS Cohort Study</i>
m	Meter
mg	Milligram
mg/L	Milligram per liter
MIV	Menslike immuniteitsgebrekvirus
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubieke millimeter
mm/h	Millimeter per uur
mmol/L	Millimol/liter
n	Aantal
NF-kB	Nukleêre faktor-kB
opm	Omwentelinge per minuut

%	Persentasie
P	Persentiel
PGE	Prostaglandien E
pg/mL	Pikogram per milliliter
/mm ³	Per kubieke millimeter
/L	Per liter
RBP	Retinolbindende proteïene
RE	Retinolekwivalente
RNA	Ribonukleïensuur
SAA	Serumamiloïed A
TNF	Tumornekrosefaktor
TSR	T-selreseptorkompleks
ug	Mikrogram
umol/L	Mikromol per liter
VFV	Voedselfrekwensievraelys
VI	Vertrouensinterval
VIGS	Verworwe immuniteitsgebreksindroom
WBS	Witbloedseltelling

HOOFSTUK 1

1.1 INLEIDING

Per definisie is infeksie met die menslike immuniteitsgebrekvirus (MIV) 'n toestand wat veroorsaak word deur 'n menslike retrovirus (Berckson et al., 1992) wat in 1981 geïsoleer is (Centers for Disease Control, CDC, 1993). Die MIV-virus vorm deel van die klas retrovirusse wat oor die vermoë beskik om ribonukleïensuur (RNA) na deoksiribonukleïensuur (DNA) te transkribeer, om daarna in die gasheerselgenome opgeneem te word (Kumar & Clark, 1998). MIV-infeksie word gekenmerk deur die progressiewe verswakking van die immuunsisteem, waarvan die verworwe immuniteitsgebreksindroom (VIGS) die eindstadium is (Allard et al., 1998a). MIV behoort tot die lentivirusgroep van die retrovirusfamilie (Kumar & Clark, 1998). Daar is minstens twee tipes, MIV-1 en MIV-2. MIV-2 is feitlik uitsluitlik beperk tot Wes-Afrika, waar dit geassosieer word met 'n VIGS-tipe siekte (Kumar & Clark, 1998).

Daar is twee families molekulêre strukture op die seloppervlak van sirkulerende leukosiete, naamlik trosse van differensiasie (clusters of differentiation, CD) en adhesiemolekules (Kumar & Clark, 1998). Die primêre sellulêre reseptor vir MIV is CD4-molekules. Die feit dat CD4-molekules die sellulêre reseptor vir MIV is, maak CD4-positiewe T-limfosiete (CD4-selle) die vatbaarste selle vir MIV (Kumar & Clark, 1998). CD4-selle word met die tipiese verloop van MIV-infeksie vernietig. Wanneer die CD4-telling onder 200 selle per kubieke millimeter (mm^3) daal, word die persoon vatbaar vir opportunistiese infeksies en kankers, wat 'n VIGS-kenmerk is, en word dit as die finale stadium van MIV-infeksie beskou (NIAID, 1998). Daar is duidelike konsensus onder internasionale medici dat CD4-seltellings as 'n prognostiese aanduiding van die stadium van MIV-infeksie gebruik kan word (Fashey et al., 1990; Andrieu et al., 1995; Autran et al., 1997; O' Brien et al., 1997). Volgens die CDC (1992) in Amerika word die infeksie as VIGS geklassifiseer wanneer die CD4-seltelling minder as 200 per mm^3 is.

1.2 PROBLEEMSTELLING

Die wêreldwye pandemie van MIV/VIGS het reeds katastrofiese afmetings in Suid-Afrika bereik. Volgens die CDC (2001) het ongeveer 20 miljoen mense wêreldwyd reeds aan VIGS gesterf, en 'n geskatte 36 miljoen mense is met die MIV besmet, van wie twee-derdes in Sub-Sahara-Afrika woonagtig is. Gebaseer op opnames by voorgeboorteklinieke in Suid-Afrika gedurende 1999, word geskat dat MIV-infeksie onder die algemene bevolking soos volg is: mans, 1.9 miljoen, vroue, 2.2 miljoen en jong kinders 94 608. Die totale aantal individue in Suid-Afrika wat deur die MIV aangetas is, word op ongeveer 4.2 miljoen geskat (Makubalo *et al.*, 1999). Volgens die Departement van Gesondheid kom die meeste gevalle van MIV by vroue tussen die ouderdom van 20 en 29 jaar voor (Makubalo *et al.*, 1999). Die voorkoms van MIV/VIGS in die nege provinsies in Suid-Afrika vir die jaar 1999 en 2000 word in Tabel 1.1 weergegee.

Tabel 1.1 Die voorkoms van MIV/VIGS in die nege provinsies in Suid-Afrika vir die jaar 1999 en 2000 (Pienaar, 2001)

Provinsie	MIV/VIGS- voorkoms in 1999	MIV/VIGS- voorkoms in 2000
KwaZulu-Natal	32.5%	36.2%
Mpumalanga	29%	29.7%
Vrystaat	26%	27.9%
Gauteng	22.5%	29.3%
Noordwes-Provinsie	22%	22.9%
Oos-Kaap	17%	20.2%
Noordelike Provinsie	10%	13.2%
Noord-Kaap	9%	11.1%
Wes-Kaap	7.1%	8.7%

Die tydperk van MIV-infeksie tot VIGS en van VIGS tot dood varieer van persoon tot persoon (Mahan & Escott-Stump, 1996). Die mediaaninkubasieperiode vir VIGS is gemiddeld 10 jaar. Sommige pasiënte vorder tot VIGS binne twee jaar vanaf infeksie, waar ander 15 jaar of langer VIGS-vry bly (Tang et al., 1997). Beide virale en gasheerimmuunrespons tot MIV-1 beïnvloed die tydperk tussen infeksie en die aanvang van VIGS. Groot belangstelling word getoon in ko-faktore wat moontlik MIV-geïnfekteerde individue toelaat om langer periodes asimptomaties te bly en minder opportunistiese infeksies te veroorsaak in diegene wat reeds simptome is. Daar is bewyse dat veranderde nutriëntstatus die verloop van MIV-siekteprogressie en oorlewing kan beïnvloed (Tang et al., 1997; Baum & Shor-Posner, 1998). Morgan en medewerkers (1997) het aangedui dat die mortaliteitsyfer van VIGS-pasiënte in die ontwikkelende Uganda baie hoër is en die progressie tydperk tot dood baie korter is as in ontwikkelde lande, weens gebrekkige voedingstatus.

Alhoewel voedingsfaktore nie die belangrikste etiologiese bepalers van MIV-infeksie is nie, kan dit immuunfunksies verander om siekteprogressie te fasiliteer, virale uitdrukking te beïnvloed en 'n betekenisvolle impak op die siekteprogressie en verwante morbiditeit en mortaliteit te hê (Baum & Shor-Posner, 1998). Dit is lank reeds bekend dat aansteeklike siektes die voedingstatus beïnvloed, wat op sy beurt die gasheer se vatbaarheid vir infeksies verhoog. Die sinergistiese interaksie tussen infeksie, voedingstatus en immunologiese funksies is duidelik waarneembaar in VIGS-pasiënte wat verswakte immuunfunksies en veranderde nutriëntstatus toon (Baum & Shor-Posner, 1998).

Mikronutriënttekorte beïnvloed immuunfunksies en kom algemeen in MIV-pasiënte voor selfs voor die ontwikkeling van simptome. Verlaagde plasmavlakke van sink, selenium, vitamien B6, B12, A en E word algemeen onder MIV-pasiënte waargeneem (Allard et al., 1998a; Semba & Tang, 1999). Bogenoemde vitamien en minerale is belangrik vir 'n intakte immuunrespons en antioksidantverdedigingsstelsel (Allard et al., 1998b; Anon, 1998; Baum &

Shor-Posner, 1998). Onvoldoende vlakke van hierdie nutriënte word met verhoogde virusuitdrukking en siekteprogressie asook verhoogde mortaliteit geassosieer (Baum et al., 1995; Allard et al., 1998a; Semba & Tang, 1999). Die herstel van die voedingstatus word met vertraagde siekteprogressie geassosieer (Baum et al., 1995; Friis & Michaelsen, 1998). Mikronutriëntsupplementasie kan dus 'n moontlike oplossing wees vir MIV/VIGS-pasiënte in Suid-Afrika waar antiretrovirale middels nie vryelik beskikbaar en bekostigbaar is nie. Volgens Semba en Tang (1999) en Friis en Michaelsen (1998) is mikronutriëntsupplementasie in ontwikkelende lande 'n uitvoerbare en bekostigbare gesondheidsintervensie. Sover bekend is daar nog geen studie in Suid-Afrika uitgevoer wat die effek van mikronutriëntsupplementasie op MIV-siekteprogressie ondersoek het nie. Volgens Friis en Michaelsen (1998) is dit nie verstandig om 'n enkele mikronutriënt te evalueer in die konteks van 'n veelvuldige interaktiewe mikronutriënttekort, soos wat by MIV-infeksie voorkom nie. Daarom is daar besluit om die effek van 'n multimikronutriëntsupplement te ondersoek. Hierdie dubbelblinde, plasebogecontroleerde intervensie was deel van 'n multidissiplinêre ondersoek deur navorsers van die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys (PU vir CHO). In hierdie skripsie word slegs die resultate van die effek van mikronutriëntsupplementasie op spesifieke immuunmerkers en serumvitamiene gerapporteer. Ander skripsies wat oor die studie geskryf word, handel oor die vitamien A-status, ysterstatus en die serumlipiedprofiel van die proefpersone.

1.3 DOELSTELLINGS

Die hoofdoel van die studie was om vas te stel of mikronutriënt- en nienutriëntsupplementasie die siekteprogressie van MIV-geïnfekteerde persone in die omgewing van Potchefstroom kan vertraag om sodoende die tydperk van MIV-infeksie tot VIGS te verleng. Om dié doel te bereik, is die volgende spesifieke doelwitte gestel:

- 'n ondersoek na die effek van mikronutriëntsupplementasie op spesifieke

immuunmerkers van MIV-siekteprogressie, naamlik akutefaseproteïene (APP), besinkingspoed (BBS), witboedseltelling (WBS), persentasie CD4-limfosiete, absolute CD4-telling, absolute CD8-telling, CD4:CD8-verhouding en viruslading;

- bepaling van die effek van mikronutriëntsupplementasie op sekere serumvitamienvlakke, naamlik vitamien A, C, E en B12, en
- aanbevelings in verband met die inname van mikronutriëntsupplementasie deur MIV-geïnfekteerde persone.

1.4 STRUKTUUR VAN DIE SKRIPSIE

Die inleidende hoofstuk word deur 'n literatuuroorsig (Hoofstuk 2) gevolg. Die hoofstuk gee 'n kort oorsig oor die basiese immuunsisteem, kliniese verloop van MIV-infeksie en geselekteerde immuunmerkers. Reeds bestaande navorsing oor die effek van mikronutriënt- en nienutriëntsupplementasie op die immuunsisteem van MIV/VIGS-persone word uitgelig. Daar word veral gefokus op vitamien en minerale asook nienutriente (fitochemikalieë) wat teenwoordig was in die supplement wat in die studie gegee is. Wanneer na die werk van verskeie outeurs verwys is, is die verwysing in chronologiese volgorde van die oudste tot die resentste aangedui. Die prosedure, samestelling van die supplemente, die studie-ontwerp en eksperimentele metodes word in Hoofstuk 3 verduidelik. Die navorsingsresultate word volledig in Hoofstuk 4 getabuleer en kortliks beskryf. Die bespreking, gevolgtrekking en aanbevelings rakende die navorsing word in Hoofstuk 5 aangebied. 'n Volledige bibliografiese lys word aangeheg, gevolg deur bylaes van toestemmingsvorme, gestruktureerde vraelyste en kalenders waarop proefpersone daaglikse insiklikheid aangetoon het.

HOOFSTUK 2

LITERATUUROORSIG

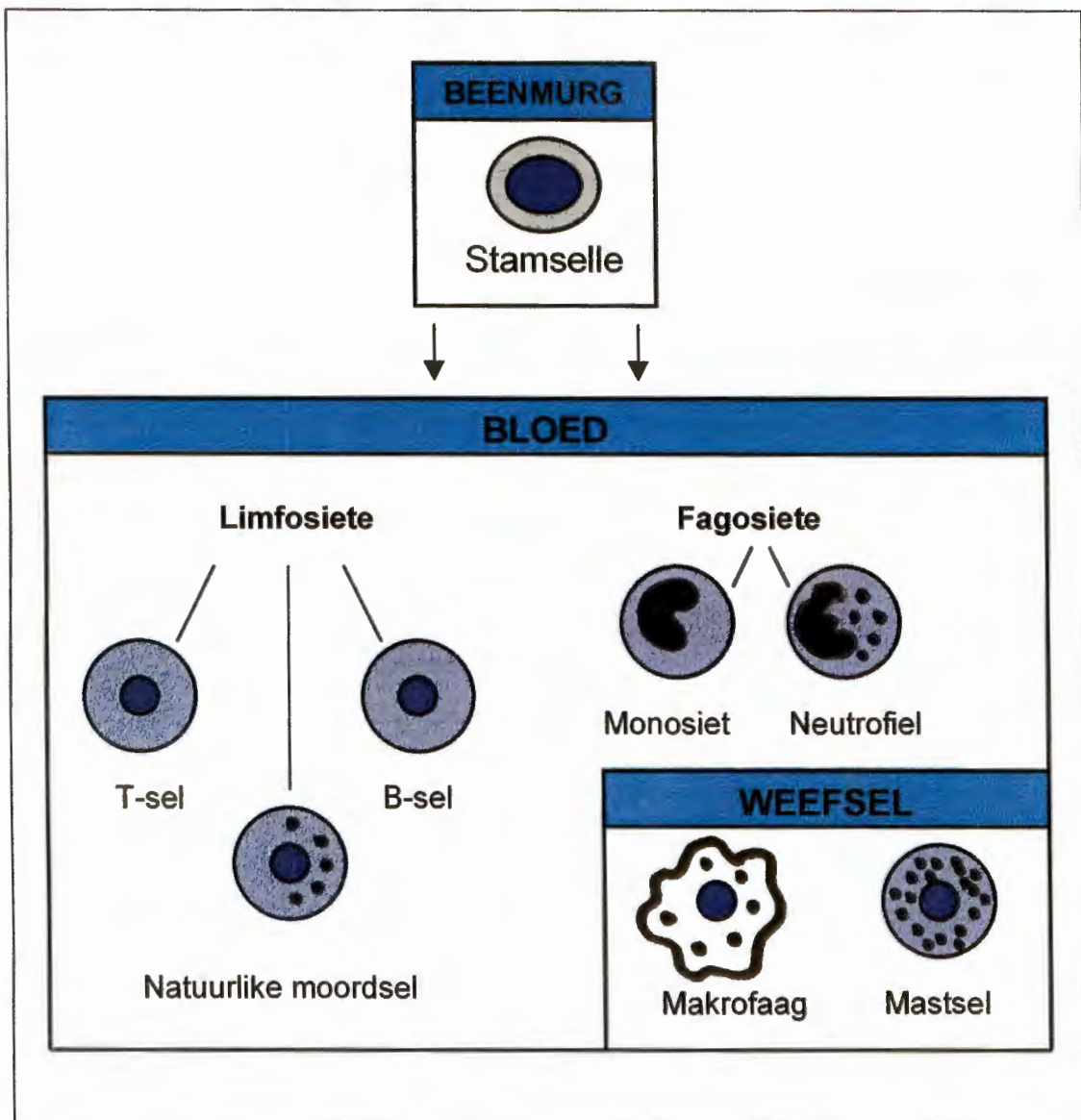
2.1 INLEIDING

CD4-limfosiete word deur die MIV-virus aangetas en vernietig, wat tot 'n veranderde immuunfunksie en 'n verhoogde vatbaarheid vir infeksies lei (Baum *et al.*, 2000). 'n Aantal studies toon verlaagde serumvlakke van vitamien A, B6, B12, C, E, folaat en karotenoïede sowel as selenium, sink en magnesium in MIV-geïnfekteerde pasiënte (Anon, 1998). Mikronutriënttekorte verswak die gasheer se immuunfunksies en verhoog oksidatiewe stres wat virusreplisering, patogeenese en oordrag van MIV affekteer (Anon, 1998; Friis & Michaelsen, 1998). Die identifisering van mikronutriënttekorte en die herstel daarvan kan 'n uiters belangrike rol speel in ontwikkelende lande waar voedingsprobleme algemeen voorkom en duur medikasie en teenmiddels nie vrylik beskikbaar is nie (Semba & Tang, 1999). In ontwikkelende lande is mikronutriëntsupplementasie aan hoërisikopopulasies via primêre gesondheidsdienste 'n uitvoerbare en bekostigbare publieke gesondheidsmaatreël (Friis & Michaelsen, 1998).

In die literatuuroorsig sal die basiese immuunsisteem, die kliniese verloop van MIV-infeksie, MIV-immuunmerkers, faktore wat bydra tot mikronutriënttekorte in MIV-pasiënte, oksidatiewe stres en voedingsimmunologie bespreek word.

2.2 DIE BASIESE IMMUUNSISTEEM

'n Algemene oorsig van die immuunsisteem is nodig om die kliniese verloop van MIV en VIGS te verstaan. Daar bestaan twee tipes immuunreaksies: nie-spesifieke en spesifieke immuunreaksies (Figuur 2.1). Spesifieke immuunreaksies word verder verdeel in sellulêre immuniteit en humorale immuniteit (Langseth, 1999).



Figuur 2.1 Die hoofsele van die immuunsisteem (Langseth, 1999)

Sellulêre immunititeit

T-selle ontstaan in die beenmurg maar ontwikkel in die timus. T-selle is limfosiete en vorm 'n belangrike deel van die immuunsisteem. T4-selle (T-helperselle) reguleer die immuunrespons deur die sekresie van sitokiene soos interleukiene-2 (IL2) en interferon- γ (IFN- γ). Sitokiene bind aan die teikensel

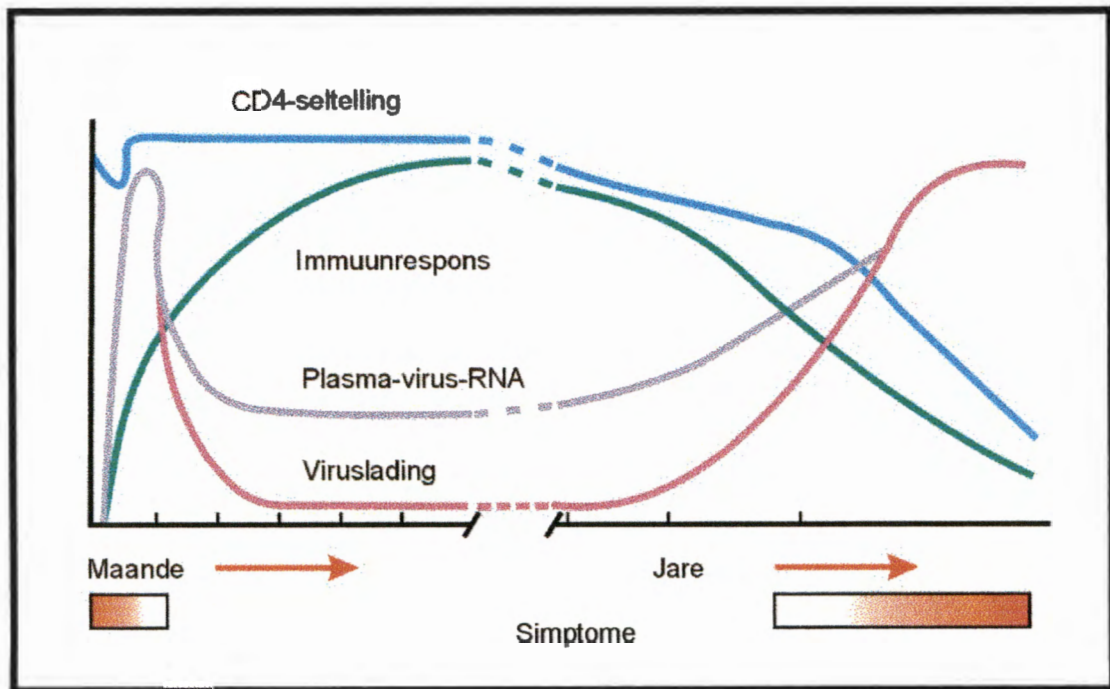
en mobiliseer ander selle en substansie, wat 'n kompleks met verskeie verdedigingsresponse vorm (Langseth, 1999). T8-selle (T-onderdrukkerselle) reguleer die afskakeling van die immuunsisteem. CD8-selle kan ook differensieer in moordselle wat kankerselle en virus-geïnfekteerde selle vernietig. Navorsers kan T-selle onderskei deur die spesifieke proteïene op die oppervlak van die sel. Die proteïene word ook reseptorbindings genoem, omdat sekere molekules daarmee kan bind. T4-selle is T-selle met CD4-reseptore op die oppervlak en staan ook as CD4-positiewe selle bekend (Anon, 1997).

Humorale immunititeit

B-selle ontstaan in die beenmurg. B-selle reageer nie direk met antigene nie maar vervaardig antiliggames wat met die antigene bind. Antiliggames is komplekse proteïene en behoort tot die klas immunoglobiene (Ig). 'n B-sel produseer slegs een tipe antiliggam wat met een spesifieke antigeen reageer. Sommige B-selaktiwiteite word deur T-selle gereguleer (Langseth, 1999).

2.3 DIE KLINIESE VERLOOP VAN MIV-INFESIE

Die kliniese verloop van MIV-infesie word in Figuur 2.2 voorgestel (Saag, 1997). Gedurende die eerste paar weke nadat die virus oorgedra is, volg daar 'n akute fase van die infesie. Die akute fase word deur hoë vlakke MIV in die bloed gekarakteriseer (King, 1994; Yang, 1998). Omdat MIV nie in rustende CD4-selle repliseer nie en die meeste T-selle in die perifere bloed in 'n rustende fase is, vind die meeste van die aanvangsreplisering in die limfnode plaas (King, 1994; Yang, 1998). Gedurende die aanvangsperiode ondervind individue matige griepsimptome. Die hoeveelheid MIV-replisering gedurende die akute fase is voldoende om beide sellulêre en humorale immuunresponse te ontlok (King, 1994; Yang, 1998).



Figuur 2.2 Die kliniese verloop van MIV-infeksie (Saag, 1997)

Antivirusliggaampies en sitotoksiese T-selle bereik hoë vlakke en word baie jare lank volgehou. Soos in die geval van ander virusinfeksies is daar 'n kortstondige verhoging in die aantal CD8-selle. Bogenoemde kom ooreen met 'n kortstondige verlaging in die aantal CD4-selle, wat toegeskryf kan word aan die direkte effek van MIV-infeksie op geaktiveerde T-selle in die bloed en die daaropvolgende sitopatiesse effek (King, 1994; Yang, 1998). Die gasheerse verdedigingsmeganisme is in staat om die hoeveelheid MIV in die perifere bloed tot klein hoeveelhede te verlaag, maar infeksie duur jare lank voort. Viremie fluktueer by lae vlakke, maar virusuitdrukking in die limfnode en weefselmakrofage bly aktief (King, 1994; Yang, 1998).

Geïnfekteerde selle het nie nodig om die MIV-virus of enige ander virusproteïene uit te druk om geïnfekteerd te bly nie, omdat die virale genetiese materiaal in die gasheerse DNA geïntegreer is en die gasheerse DNA-sintese-meganisme gebruik word vir replisering. Geïnfekteerde selle

wat die MI-provirus bevat, sal solank die sel lewe, geïnfekteerd bly, en al die dogterselle, geproduseer deur die replisering van die geïnfekteerde sel, sal ook die MI-provirus bevat (King, 1994).

'n Latente MIV-geïnfekteerde T-sel kan nie MIV-1-RNA uitdruk nie, maar virusuitdrukking kan deur agense, wat T-selle aktiveer, geïnduseer word. Aktivering van latente MIV-geïnfekteerde T-selle deur sekondêre infeksies dra by tot die viruslading. Na 'n paar jaar van volgehoue MIV-infeksie verlaag die aantal CD4-positiewe selle in die bloed geleidelik, en uiteindelik is die aantal CD4-positiewe selle te min om hul funksie in die sentrale immuunsisteem te vervul. Die verlaging van CD4-selle veroorsaak dat die viruslading verhoog en opportunistiese infeksies ontstaan. Opportunistiese infeksies kom gewoonlik voor as die aantal CD4-selle minder as 300 selle/mm³ is (King, 1994).

2.4 MIV-IMMUUNMERKERS

2.4.1 T-LIMFOSIETSELLE

CD4-selle bevat die primêre sellulêre reseptor vir MIV, wat die sel vatbaarder vir MIV-infeksie maak (Kumar & Clark, 1998). CD4-limfosiete word deur MIV geïnfekteer en vernietig, wat tot immuunonderdrukking en verhoogde vatbaarheid vir infeksie lei. T-selle word normaalweg as die aantal selle in 'n kubieke millimeter bloed uitgedruk. Daar bestaan meningsverskil omtrent die normaalgrense van T-selle. In gesonde mense varieer CD4-selle vanaf 500/mm³ tot 1 600/mm³ en CD8-selle vanaf 375/mm³ tot 1 100/mm³. T-selle varieer baie (Anon, 1997). Faktore soos ouderdom, oefening, rook, tyd van die dag, swangerskap en splenektomie (verwydering van die milt) beïnvloed die CD4-seltelling, en dit moet dus met oorleg geïnterpreteer word (Kumar & Clark, 1998). Infeksies het ook 'n groot uitwerking op T-selle. Tydens 'n

infeksie verhoog die aantal WBS (limfosiete). CD4- en CD8-selle verhoog ook tydens 'n infeksie (Anon, 1997). Infeksies soos tuberkulose en sarkoïdiese [volgens Brink (1979) 'n siekte gekenmerk deur die aanwesigheid van kutane nodules, swelling van die limf- en speekselklier, uveïtis en pulmonêre veranderinge] kan ook lei tot die verlaging van CD4-selle (Kumar & Clark, 1998).

Omdat die aantal tellings so varieer, heg die meeste navorsers meer waarde aan die persentasie (%) T-selle (Anon, 1997). Die persentasie verwys na die totale limfosietelling. As 'n toets CD4 = 34% rapporteer, beteken dit dat 34% van die persoon se totale T-selle CD4-selle is. Die normaalreikwydte varieer tussen 20% en 40% (Anon, 1997). Die verhouding van CD4-selle tot CD8-selle word ook dikwels gerapporteer. Dit word bereken deur die CD4-waarde deur die CD8-waarde te deel. In gesonde persone is die verhouding tussen 0.9 en 1.9, wat beteken dat daar twee CD4-selle vir elke een CD8-sel is. Een van die vroegste manifestasies van MIV-infeksie is die verlaging van CD4:CD8. Die verskil word aan die verhoging in CD8-selle toegeskryf eerder as die verlaging in CD4-selle (Anon, 1997; Chaplin, 1999).

Gedurende die lang asimptomaties fase van MIV-infeksie word groot hoeveelhede sitotoksiese CD8-selle geproduseer. Hierdie sitotoksiese CD8-limfosiete inhibeer virusreplisering deur die hoofweefselonverenigbaarheidskompleks (HWK)-beperkte sitotoksiese vernietiging van geïnfekteerde selle. Onlangse data toon dat CD8-selle MIV-replisering deur 'n oplosbare faktor inhibeer (Yang, 1998; Famularo et al., 1997). Hierdie CD8-selgeïnduseerde immuniteit is die oorheersende meganisme wat MIV-infeksie gedurende die lang asimptomaties fase kontroleer. Die virus besit egter die vermoë om CD8-sitotoksieseselle te ontvlug, en die CD8-selle verlaag met die progressie van MIV-infeksie. Die progressie van MIV-infeksie word met verhoogde vatbaarheid vir apoptose geassosieer (Famularo et al., 1997). Apoptose, anders as nekrose, is 'n aktiewe proses waar die sel "aangesê" word om af te sterf (Famularo et al., 1997). Bogenoemde is baie belangrik vir die kontroliering van limfosiete by gesonde mense. MIV kan apoptose

induseer deur die aktivering van T-selle via die T-selreseptorkompleks (TSR), of deur die effek van MIV-koevert ("envelope")-proteïen gp120 wat met die CD4-reseptor op die T-sel bind (Famularo et al., 1997). Die virale proteïen Tat reguleer die uitdrukking van die proteïen CD95 (ook bekend as APO-1/Fas-reseptor) van die T-sel opwaarts. Bogenoemde verhoog die tempo waarteen TSR- en gp120-bemiddelde apoptose plaasvind. Dus induseer die verhoogde Fas-uitdrukking apoptose in CD8- en CD4-selle (Frost & Michie, 1996). Demonstrasies toon dat CD8-selle *in vivo* met MIV geïnfekteer word en dat die direkte sitopatiesse effek van die MIV in kombinasie met die indirekte meganismes soos die opregulering van apoptose en oksidatiewe stres bydra tot die verlaging van CD8-selle in die gevorderde stadium van MIV-infeksie (Famularo et al., 1997). Die aantal CD8-selle kan moontlik ook 'n surrogaatmerker van MIV-siekteprogressie wees. Die nadeel van groot hoeveelhede sitotoksiese CD8-selle is dat hulle beide MIV-geïnfekteerde CD4-selle asook nie-geïnfekteerde CD4-selle vernietig. Laasgenoemde dra by tot verdere verlies van CD4-selle en immuunonderdrukking (Famularo et al., 1997).

2.4.2 VIRUSLADING

Plasma-MIV-1-RNA-vlakke kan as die aantal kopieë per milliliter of as die logaritme tot die basis 10 uitgedruk word (Nolte, 1999). MIV-1-RNA-vlakke word tans deur twee metodes bepaal, naamlik polimerase kettingreaksie en vertakte DNA (Saag, 1997). Virusreplisering vind gedurende alle fases van MIV-infeksie plaas: tot 10 miljoen nuwe MI-virusse word per dag geproduseer, met 'n halfleeftyd van ses uur in die plasma. MIV-genereringstyd, gedefinieer as die tyd vanaf die vrystelling van die virus tot dit 'n ander sel infekteer en die vrystelling van 'n nuwe generasie genereer, is 2.6 dae (Nolte, 1999). Met die aanvangsperiode van MIV-infeksie is daar 'n uitbarsting van virusse wat lei tot uiters hoë plasmavirusvlakke. Soos die immuunrespons teen MIV ontwikkel, daal die plasmavirusvlakke tot 'n konstante vlak. Die konstante toestand varieer van persoon tot persoon en is 'n voorspelling van die langtermyn-

kliniese uitkoms (Finzi & Siliciano, 1998; Nolte, 1999).

Data toon dat viruslading en CD4-telling gesamentlik 'n beter bepaling van kliniese uitkoms gee as net een merker (Saag, 1997; Churchill & Weber, 1999). Plasmaviruslading is egter die primêre bepaler van die kliniese uitkoms (Saag, 1997; Churchill & Weber, 1999). Daar bestaan 'n sterk verband tussen viruslading en CD4-limfosietverlaging. Hoe hoër die basislyn-MIV-1-RNA-vlakke is, hoe vinniger is die tempo van CD4-verlaging (Saag, 1997). Verhoging in DNA-lading van $1 \log^{10}$ binne twee jaar gaan gepaard met 'n 70% verlaging in CD4-selle en vinnige kliniese progressie, waar 'n stabiele DNA-lading oor sewe jaar met 'n stabiele CD4-telling korreleer (Ferre *et al.*, 1995). Die doel van terapeutiese behandeling is om die siekteprogressie van MIV na VIGS te vertraag en oorlewing te verhoog. Pasiënte met 'n lae viruslading (plasma MIV-1-RNA-vlakke $< 5\ 000$ tot $10\ 000$ kopieë/mL) het 'n beter kliniese prognose as pasiënte met 'n matig-verhoogde viruslading (plasma-MIV-1-RNA-vlakke $10\ 000$ - $25\ 000$ kopieë/mL) (Saag, 1997).

Die Multicentre AIDS Cohort Study (MACS) het die verband tussen plasma-MIV-1-RNA-vlakke en siekteprogressie van 181 individue van Pittsburg bekend gemaak. Die resultate van die studie demonstreer dat pasiënte met 'n viruslading groter as $100\ 000$ kopieë/mL 'n tienvoudig groter risiko het om VIGS oor tien jaar te ontwikkel as pasiënte met 'n viruslading kleiner as $100\ 000$ MIV-1-RNA kopieë/mL (Saag, 1997). Die AIDS Clinical Trial Group (ACTG) toon dat pasiënte met 'n MIV-1-RNA-vlak $> 100\ 000$ RNA kopieë/mL vinniger siekteprogressie ondervind as pasiënte met 'n MIV-1-RNA-vlak $< 100\ 000$ kopieë/mL (Saag, 1997).

'n Drievoudige of $0.5 \log^{10}$ verhoging of verlaging in plasmaviruslading reflekteer 'n biologies relevante (klinies betekenisvolle) verandering in die vlak van virusreplisering (Saag, 1997; Nolte, 1999). Die ideaal is om plasma-MIV-1-RNA-vlakke so te verlaag dat dit onbepaalbaar is. 'n Behandeling is onsuksesvol indien die viruslading bo die pre-behandelde waarde styg of

terugkeer na die basislynwaarde (Saag, 1997).

'n Kortstondige verhoging in plasma-MIV-1-RNA-vlakke kan voorkom tydens akute siektes soos genitale Herpes en tuberkulose en roetine-immunisasies vir griep, tetanus en Pneumococcus (Saag, 1997; Churchill & Weber, 1999). Daarom word daar aanbeveel dat MIV-1-RNA-vlakke nie binne 'n maand van immunisasie of heraktivering van 'n infeksie bepaal word nie (Saag, 1997). Dit is bevestig dat plasma-MIV-1-RNA-vlakke 'n goeie bepaler van siekteprogressie en 'n geskikte en betroubare surrogaatmerker vir responsbepaling van terapeutiese behandelings is (Saag, 1997).

2.4.3 AKUTEFASEPROTEÏEN

In die geval van weefselbeskadiging of infeksie word IL1, tumornekrosefaktor (TNF) en IL6 gesintetiseer wat 'n sistemiese akutefaserespons uitlok (Epstein, 1999). Die respons sluit koors en 'n verhoogde sintese van APP in. APP word deur hepatosiete in die lewer gesintetiseer (Jahoor et al., 1999). APP bestaan uit positiewe en negatiewe APP (Tabel 2.1) (Epstein, 1999).

Tydens die akutefaserespons verhoog die meeste positiewe APP twee tot vier keer die normaalwaarde. Die twee hoofpositiewe APP, serumamiloïed A (SAA) en C-reaktiewe proteïen (CRP), verhoog tot 1000 keer die normaalwaarde (Epstein, 1999; Jahoor et al., 1999). Positiewe APP speel 'n belangrike rol in die herstel van die homeostase en besit die volgende funksies:

- neutralisering van inflammatoriese agense deur die T-limfosietfunksies en komplementsisteem te moduleer;
- herstel beskadigde liggaamsweefsel;
- beskerm gesonde weefsel, en
- veroorsaak indirekte verandering van substraatmetabolismes deur die induksie van sitokiene (Jahoor et al., 1999).

Tabel 2.1 Opsomming van die verskillende positiewe en negatiewe akutefaseproteïene (Epstein, 1999; Jahoor *et al.*, 1999)

GROEP	INDIVIDUELE PROTEÏENE
POSITIEWE AKUTE-FASEPROTEÏENE	
Hoof-akutefaseproteïene	Serumamiloïed A, C-reaktiewe proteïen
Komplementproteïene	C2, C3, C4, C5, C9, B, C1 – inhibeerder, C4-indingsproteïen
Koagulasie & fibrinolitiese sisteem	Fibrinogeen, Von Willebrand-faktor, plasminogeen
Proteïenase-inhibeerders	Plasminogeenaktiveerder-inhibeerder-I, heparienkofaktor II, α 1-antitripsien, α 2-antiplasmin
Metaalbindende proteïene	Haptoglobien, hemopeksien, seruloplasmin
Ander proteïene	Leukosietproteïen I, lipoproteïen (a), lipopolisakkariedbindende proteïene
NEGATIEWE AKUTE-FASEPROTEÏENE	Albumien, pre-albumien, transferrien, lipoproteïene, retinolbindende proteïene (RBP)

Negatiewe APP verlaag met 25-75% in plasmakonsentrasie gedurende die akutefaserespons, wat die kapasiteit van die lewer verhoog om meer

positiewe APP te sintetiseer. Negatiewe APP is transportproteïene en is vir die meganisme van hemodinamika, transport en voeding van selle verantwoordelik (Jahoor et al., 1999).

'n Studie uitgevoer deur Jahoor en medewerkers (1999) op vyf asimptomatiese VIGS-proefpersone en vyf gesonde proefpersone, toon dat die asimptomatiese VIGS-proefpersone 'n betekenisvol hoër plasmakonsentrasie van CRP ($3.6 \pm 0.3 \text{ mg/L}$) en fibrinogeen ($3.1 \pm 0.2 \text{ g/L}$) as kontroles ($0.4 \pm 0.4 \text{ mg/L}$ en $2.3 \pm 0.2 \text{ g/L}$, respektiewelik) het. Die resultate van Grunfeld et al. (1992) bevestig dié van Jahoor et al. (1999) met betrekking tot CRP. Daar was geen verskil tussen die twee groepe se plasmakonsentrasies van RBP, albumien en transferrien gevind nie (Jahoor et al., 1999). Die resultate van Hommes et al. (1991) bevestig ook dié van Jahoor et al. (1999) met betrekking tot RBP, albumien en transferrien. Monnet en medewerkers (1991) het gevind dat die plasmakonsentrasie van RBP en transferrien betekenisvol laer is in asimptomatiese MIV-pasiënte as kontroles. Die resultate toon dat MIV-pasiënte wel 'n akutefaserespons uitlok tydens die asimptomatiese fase van MIV-infeksie, maar dat die respons atipies is omdat die hoë konsentrasie positiewe APP nie altyd met 'n verlaagde konsentrasie negatiewe APP gepaard gaan nie (Jahoor et al., 1999). Die bevinding van Jahoor et al. (1999) is teenstrydig met dié van Monnet et al. (1991) wat wel 'n verlaging in die negatiewe APP, RBP, gerapporteer het.

2.5 MIKRONUTRIËNTE EN MIV-INFEKSIE

Wanvoeding is 'n baie belangrike kliniese manifestasie van VIGS. Die feit dat 'n wangevoede gasheer 'n groter vatbaarheid vir infeksies het, word universeel aanvaar; tog is dit moeilik om te demonstreer watter spesifieke nutriënttekorte tot 'n verswakte kliniese uitkoms lei (Baum & Shor-Posner, 1998; Semba & Tang, 1999). Die meeste pasiënte word as wangevoed geklassifiseer op grond van die volgende:

- > gewigsverlies by mans en vroue > 10%;
- > trisepsvelvou by mans < 10 mm en vroue < 13 mm;

- serumalbumien by mans en vroue < 35 g/L;
- serumtransferrien by mans en vroue < 1.5 g/L en
- limfosietelling by mans en vroue < 1.5×10^9 /L (Kumar & Clark, 1998).

Wanvoeding kan tot die volgende immuunabnormaliteite in die liggaam lei:

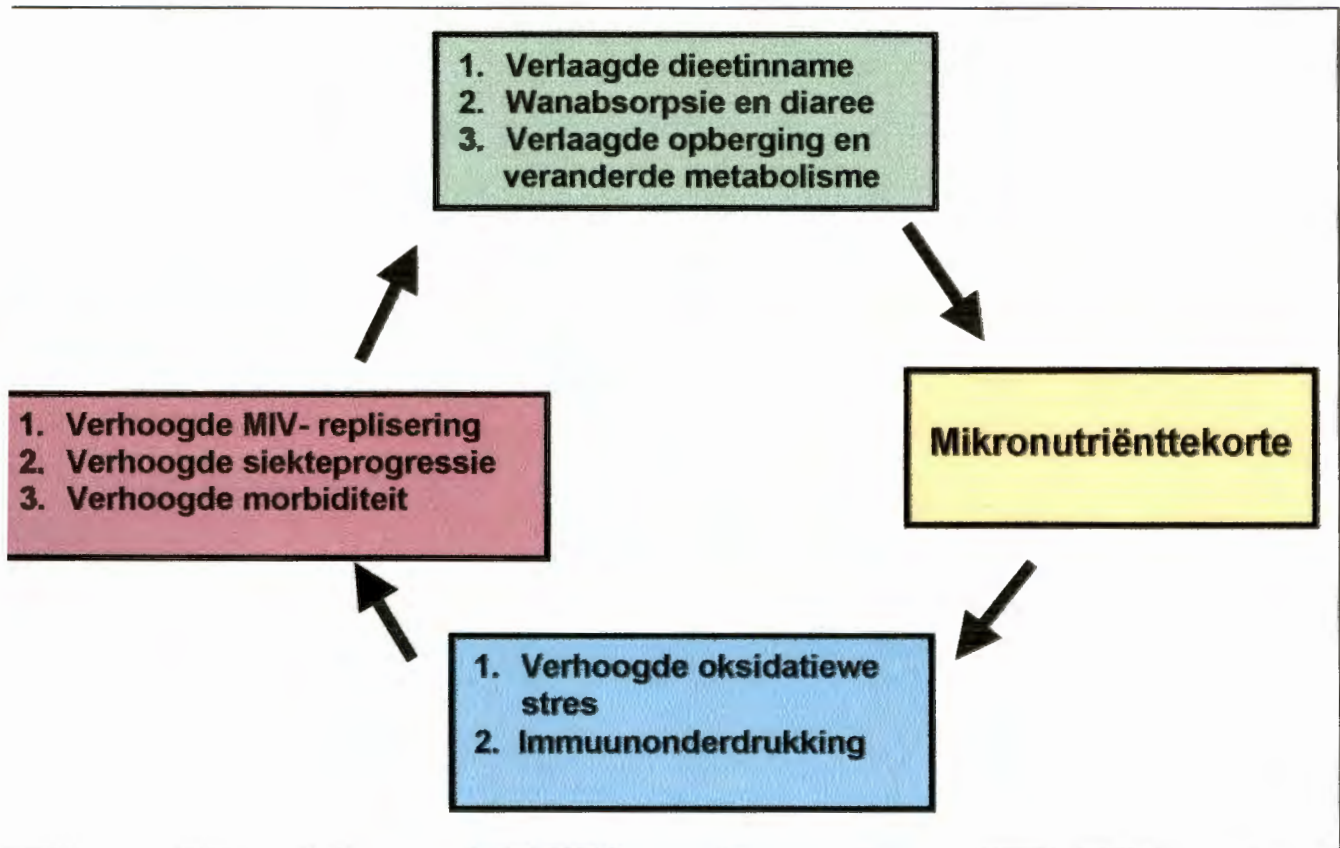
- verswakte makrofaagfunksie;
- onderdrukte T-limfosietfunksie;
- anergiese selbemiddelde immuunrespons (verlaagde/geen gevoeligheid vir antigene);
- onderdrukte antiliggaamproduksie, en
- verlaagde komplementvlakke (Kumar & Clark, 1998).

Mikronutriënttekorte verswak die gasheer se immuunfunksies en affekteer virusreplisering en patogenese (Friis & Michaelsen, 1998). Daar is gevind dat beide MIV-positiewe en VIGS-pasiënte minder as 50% van die aanbevole dieettoelaes (ADT's) vir spesifieke mikronutriënte inneem (Gramlich & Mascioli, 1995). Alhoewel vitamien- en mineraalvlakke dikwels met die nutriëntinname korreleer, kan vitamien- en mineraaltekorte voorkom ten spyte van inname gelyk aan of meer as die ADT's (Liang *et al.*, 1996; Anon, 1997; Friis & Michaelsen, 1998). Mikronutriënttekorte, nutriëntverwante immuunonderdrukking en oksidatiewe stres vorm 'n bese kringloop (Figuur 2.3) wat die progressie van MIV tot VIGS verhaas (Semba & Tang, 1999).

FAKTORE WAT BYDRA TOT MIKRONUTRIËNTTEKORTE

2.5.1.1 Verlaagde voedselinname

Die gastroïntestinale weg is die hoofteiken vir VIGS-verwante siektes met diaree, orale en esofageale kandidiase, disfagie, odinofagie en mukosale sere van die mond, farinks en esofagus as algemene manifestasies. Die komplikasies verlaag mikronutriëntinname en dra by tot wanvoeding (Friis & Michaelsen, 1998; Semba & Tang, 1999). Opportunistiese infeksies en aantasting van die senuweesisteem wat dementia veroorsaak, kan ook



Figuur 2.3 Die bese kringloop van mikronutriënttekorte en MIV-patogenese (aangepas uit Semba & Tang, 1999)

voedselinname beïnvloed (Gramlich & Mascioli, 1995). Psigososiale faktore soos depressie, armoede en nie-genoegsame voedselbronne kan ook dieetinname belemmer (Gramlich & Mascioli, 1995).

2.5.1.2 Wanabsorpsie en diaree

Wanabsorpsie is 'n algemene probleem in MIV/VIGS pasiënte en word al in die vroeë fase van die siekte aangetref (Anon, 1994). Die oorsake van wanabsorpsie blyk multifaktoriaal te wees en sluit in enteriese patogene, abnormale gastroïntestinale kanaal (GIK)-motiliteit, outonومiese wanfunksie, dundermvilli-atrofie, kriptiperplasia en bakteriële oorgroei (McKinley *et al.*, 1994; Friis & Michaelsen, 1998). Hierdie GIK-abnormaliteit word deur

opportunistiese infeksies of MIV self veroorsaak en lei gewoonlik tot diaree (spelling volgens Woordeboek van Afrikaanse Geneeskundeterme). Wanabsorpsie van vet lei tot verlaagde absorpsie van vetoplosbare vitamienesoos vitamien A en E (Semba & Tang, 1999).

2.5.1.3 Verlaagde opberging en veranderde metabolisme

'n Laemolekulêremassa-proteïenurie kom gedurende alle stadiums van MIV-infeksie voor, wat tot die verlies van retinolbindende proteïene en albumien lei (Semba & Tang, 1999). Infeksies mag die inname en absorpsie van mikronutriënte verlaag en die verbruik en uitskeiding daarvan verhoog, wat aanleiding gee tot 'n verswakte gasheermikronutriëntstatus. Bogenoemde effekte word deur die akutefaserespons teenoor infeksies veroorsaak (Friis & Michaelsen, 1998). Anoreksie en koors is algemene kliniese tekens van die akutefaserespons. Anoreksie lei tot verlaagde mikronutriëntstatus as gevolg van verlaagde voedselinname. Koors veroorsaak katabolisme van die spierweefsel. Aminosure word gemobiliseer vir die poliferasie van neutrofiele, limfosiete en fibroblaste asook die sintese van immunoglobiene en hepatiese APP (Friis & Michaelsen, 1998).

Yster- en sinkkonsentrasies verlaag dramaties as gevolg van herverspreiding in die liggaam met akkumulاسie in die lewer (Friis & Michaelsen, 1998). Yster en sink is meer beskikbaar vir organe en selle met 'n hoër behoefte, maar tegelykertyd verminder die beskikbaarheid van die minerale vir indringende mikroorganismes. Die serumkonsentrasies van retinol (vitamien A) verlaag ook omdat vitamien A aan die negatiewe APP, RBP en transferrien bind, wat na die ekstrasellulêre spasie tydens infeksie beweeg. Serumretinolvlakke word ook verlaag deur verhoogde retinolverbruik en verhoogde uitskeiding in die urien (Friis & Michaelsen, 1998).

Infeksie verlaag nie net die mikronutriëntstatus nie maar beïnvloed ook onafhanklik die serumvlakke wat gebruik word vir die bepaling van status en lei dus tot verkeerdelike belangrik om te onderskei tussen mikronutriëntstatus

en -vlakke (Friis & Michaelsen, 1998). Bloedvlakontledings word om hierdie rede aangevul met balansstudies en haaranalises. Infeksies word ook deur die vrystelling van reaktiewe suurstofspesies en pro-oksidantsitokiene vanaf geaktiveerde fagosiete gekenmerk. Bogenoemde lei tot verhoogde behoefte aan vitamien en minerale wat 'n belangrike deel vorm van die antioksidantverdedigingsmeganisme (Friis & Michaelsen, 1998).

2.5.2 MEGANISMES WAARDEUR MIKRONUTRIËNTTEKORTE MIV-INFESIËS BEÏNVLOED

Mikronutriënttekorte kan op twee verskillende maniere bydra tot die patogeenese van MIV-infeksie (Semba & Tang, 1999, Figuur 2.3). Hierdie twee meganismes, naamlik verhoogde oksidatiewe stres en immuunonderdrukking, sal vervolgens bespreek word.

2.5.2.1 Verhoogde oksidatiewe stres

Geaktiveerde makrofages en neutrofiel speel 'n belangrike rol in die vernietiging van mikroörganismes deur die generering van reaktiewe suurstofspesies soos superoksied- (O_2^{2-}), waterstofperoksied- (H_2O_2) en hidroksielradikale (HO°). 'n Oormaat reaktiewe suurstofspesies kan tot geïnduseerde sellulêre beskadiging lei, omdat vry-radikale die vermoë het om nukleïensure te oksideer, chromosome te breek, peroksidase van lipiede in selmembrane te veroorsaak, kollageen te beskadig en proteïene en ensieme te vernietig. Oksidatiewe beskadiging word verlaag of voorkom deur die antioksidantverdedigingsstelsel (Semba & Tang, 1999).

Oksidatiewe stres kom in alle stadiums van MIV-infeksie voor en verwys na die toestand wanneer die balans tussen pro-oksidante en antioksidante versteur is en daar 'n oorproduksie van vry-radikaalspesies is (Semba & Tang, 1999; Treitinger *et al.*, 2000). In MIV-geïnfekteerde pasiënte hou die oormaatproduksie van vry-radikaalspesies verband met die verhoogde

aktivering van polimorfonukleêre leukosiete en die pro-oksidadanteffek van α -TNF geproduseer deur geaktiveerde makrofage (Delmas-Beauvieux et al., 1996; Allard et al., 1998b). Daar bestaan 'n verband tussen oksidatiewe stres en abnormale immuunfunksies, veral dié van T-limfosiete. Een van die moontlike meganismes wat tot verlaagde CD4-selle lei, is oksidatiewe stresgeïnduseerde apoptose (Friis & Michaelsen, 1998). Verhoogde oksidatiewe stres in MIV-positiewe pasiënte mag kliniese betekenis hê, omdat eksperimentele bewyse toon dat oksidatiewe stres MIV-replisering stimuleer. *In vitro*-eksperimente toon dat vry-radikale soos waterstofperoksied spesifiek nukleêre faktor-kB (NF-kB) kan aktiveer om die uitdrukking en replisering van MIV-1 in T-selle te verhoog. In teenstelling hiermee kan die antioksidant-verdedigingsmeganisme die aktivering van nukleêre faktor-kB blokkeer en MIV replisering inhibeer (Delmas-Beauvieux, 1996; Allard et al., 1998a; Allard et al., 1998b, Treitinger et al., 2000).

Die antioksidantverdedigingsmeganisme is eerstens afhanklik van 'n intakte ensiemsisteem wat voldoende inname van spoorelemente soos selenium, koper, sink en magnesium vereis. Tweedens is dit van voldoende konsentrasies van vitamien A, E, C en β -karoteen in die sitoplasma en lipiedmembrane van selle afhanklik (Allard et al., 1998a; Allard et al., 1998b). Alhoewel observasiestudies voorstel dat verhoogde inname van sommige antioksidante die progressie van VIGS kan vertraag, het te min kliniese studies die effek van antioksidant-supplementasie op oksidatiewe stres en viruslading ondersoek om enige aanbeveling te kan maak (Allard et al., 1998a; Allard et al., 1998b).

2.5.2.2 Immuunonderdrukking

Verskeie mikronutriënttekorte dra by tot immuunonderdrukking (Semba & Tang, 1999). Hierdie mikronutriënte sal vervolgens bespreek word.

a) β -Karoteen

β -Karoteen is een van die meer as 600 karotenoïede wat in fotosinterende plante en bakterieë voorkom. β -Karoteen is 'n voorloper van vitamien A en word hoofsaaklik in vetweefsel geberg. β -Karoteen het geen toksiese effek nie, maar baie hoë dosisse kan lei tot 'n omkeerbare vergeling van die vel (Coodley et al., 1996).

Supplementering van β -karoteen en ander karotenoïede versterk die veelvoudige immuunrespons wat makrofaagfunksies, mitogeenreageerbaarheid en natuurlike moordselsitoksisiteit insluit. β -Karoteen verhoog ook die aantal T-limfosietselle en selle met IL2. Moontlike meganismes van bogenoemde aksies sluit verlaging van suurstofvryradikale, verbetering van sel-tot-sel-kommunikasie, modulering van lipo-oksigenaseaktiwiteit en verhoging van sitokienvrystelling asook stabilisering van lisosomale membrane in. 'n Aantal studies toon verlaagde vlakke van totale karotenoïede by pasiënte met MIV-infeksie. Die laagste vlakke kom voor by pasiënte met 'n CD4-telling van $<200/\text{mm}^3$ (Coodley et al., 1996).

'n Aantal studies toon dat die supplementering van β -karoteen verskeie voordelige effekte soos verhoging van sekere immuunselle in MIV-geïnfekteerde pasiënte het. 'n Studie uitgevoer deur Coodley et al. (1992), soos aangehaal deur Coodley et al. (1996), het getoon dat β -karoteen-supplementasie die WBS, persentasie verandering in CD4-telling en persentasie verandering in CD4:CD8-verhouding betekenisvol in MIV-geïnfekteerde pasiënte verhoog in vergelyking met die plasebogroep. 'n Tweede studie is deur Coodley et al. (1996) uitgevoer om die eerste studie te bevestig, maar die studie kon geen betekenisvolle verskil tussen die β -karoteengesupplementeerde groep en die plasebogroep toon nie. Die enigste betekenisvolle verskil was die verhoging in serum- β -karoteenkonsentrasies na drie maande se behandeling. Beide groepe in Coodley et al. (1996) se studie het 'n multivitamientablet (wat onder andere 5000 IE, 1500 RE bevat het) ontvang, wat die resultate ten opsigte van β -karoteen kon beïnvloed het.

In ooreenstemming met die resultate van Coodley en medewerkers in 1992, het die inname van 180 mg β -karoteen deur MIV-geïnfekteerde individue oor 'n periode van twee weke CD4-seltellings met 89% verhoog, met 'n groter verhouding CD4:CD8 en meer B-limfosiete (Liang et al., 1996). Bianchi-Santamaria et al. (1992) het gevind dat toediening van 60mg β -karoteen per dag die basislyn CD4-limfosietelling vanaf $451/\text{mm}^3$ tot $519/\text{mm}^3$ na 21 maande van suplementering verhoog het. In 'n soortgelyke studie is sewe VIGS-pasiënte met 60mg β -karoteen en 'n multivitamien twee maal per dag gesupplementeer (Fryburg et al., 1992). Proefpersone se mediaan-CD4-selle het vanaf $53/\text{mm}^3$ na $76/\text{mm}^3$ verhoog, sonder dat die verhouding CD4:CD8 verander het. Garewal et al. (1992) het 11 MIV-geïnfekteerde pasiënte met dieselfde dosis (60mg β -karoteen per dag) gesupplementeer. Proefpersone se natuurlike moordselle het verhoog en meer limfosiete is geaktiveer, maar daar was geen verandering in die totale CD4-limfosietelling nie.

In 'n groep MIV-geïnfekteerde pasiënte met chroniese kandidiase, gesupplementeer met 60-120 mg β -karoteen per dag drie tot sewe maande lank, is 'n verlaagde CD4:CD8-verhouding gerapporteer (Liang et al., 1996). Nimmagadda en medewerkers (1998) het egter geen betekenisvolle assosiasie tussen MIV-1-RNA-merkers of persentasie CD4-limfosiete en β -karoteensupplementasie gevind nie. Geen voordeel kon met β -karoteensupplementasie gevind word nie. Trouens, meer pasiënte se CD4-limfosiete het verlaag en hul MIV-RNA-vlakke het verhoog. Dit wil dus voorkom asof studies voor 1996 almal gevind het dat β -karoteensupplementasie 'n voordelige effek op die immuunsisteem het, veral met betrekking tot CD4-seltelling. Studies na 1996 kon egter geen voordelige effek van β -karoteensupplementasie vind nie; trouens, sekere studies het nadelige effekte gevind. Dus moet daar nog baie navorsing gedoen word ten opsigte van die effek van β -karoteensupplementasie en die immuunsisteem van MIV-pasiënte.

b) Vitamien C

Vitamien C is 'n wateroplosbare nutriënt wat die immuunsisteem reguleer deur antivirale en antioksidanteienskappe. Verhoogde inname van vitamien C stimuleer fagositiese en T-limfositiese aktiwiteite. Die produksie van interferons verhoog in die teenwoordigheid van vitamien C. Vitamien C inaktiveer virusse en hul groei deur antioksidanteienskappe (Liang et al., 1996). 'n Koöperatiewe interaksie bestaan tussen vitamien E en vitamien C. Vitamien C is belangrik vir die generering van vitamien E tydens die antioksidantverdedigingsproses (Favier et al., 1994; Allard et al., 1998a).

Volgens Liang et al. (1996) het vitamien C 'n marginale betekenis by VIGS. Sewe tot 27% van VIGS-pasiënte het 'n vitamien C-tekort, en dit korreleer met verlaagde IgM-vlakke (Liang et al., 1996). Lacey et al. (1996) het 'n betekenisvolle verlaging van vitamien C in MIV-pasiënte (38mmol/L) teenoor kontroles (53mmol/L) gevind. Massiewe hoë dosisse askorbiensuur (50-200g/d) word met verbeterde kliniese uitkoms en verlaging van simptome geassosieer sonder enige verandering in die CD4:CD8-verhouding (Liang et al., 1996). Askorbiensuur verlaag MIV-omgekeerde transkriptase-aktiwiteit *in vitro* in MIV-geïnfekteerde T-limfosietselle. Dit inhibeer ook sinsitiavorming en omgekeerde transkriptase-aktiwiteit van ekstrasellulêre MI-virusse. Alhoewel vitamien C 'n voordelige effek op die normalisering van die immuunsisteem gedurende retrovirusinfeksie het, is die effek minder betekenisvol as dié van ander mikronutriënte (Liang et al., 1996).

c) Vitamien E

α -Tokoferol is die sterkste en volopste lipofiliese antioksidant *in vivo* (Allard et al., 1998a). Vitamien E is nie net belangrik vir immuunfunksionering nie maar besit ook immuunstimulerende eienskappe (Tang et al., 1997). Vitamien E-supplementasie van twee tot tien keer die ADT verhoog die humorale en selgeïnduseerde immuunrespons teen antigene en verhoog fagositiese funksies. Verhoogde dosisse vitamien E en voldoende dieet verbeter verskeie immuunfunksies soos antiliggamproduksie *in vitro* en *in vivo*, fagositose, limfproliferasierespons en weerstand teen virusse en aansteeklike siektes (Tang et al., 1997).

Vitamien E kan virusreplisering direk deur die inhibering van proteïenkinase C inhibeer. Die MIV-proteïen gp120 induseer proteïenkinase C-aktiwiteit in limfosiete, wat veroorsaak dat latente limfosiete na aktiewe MIV-repliserende limfosietselle omskakel word. Hierdie begrip word sterk ondersteun deur die demonstrasie dat MIV-transkripsie redoks-regulerend is (Liang et al., 1996). 'n Ander meganisme waarop vitamien E die immuunsisteem verbeter, is deur antioksidantaktiwiteit. Vinnigprolifererende selle van die immuunsisteem is hoogs vatbaar vir peroksidatiewe beskadiging deur vry-radikale. Vitamien E tree op as vry-radikaalopruimer en voorkom lipiedperoksidasie van selmembrane (Tang et al., 1997).

'n Onlangse studie van vitamien E-supplementering is uitgevoer op muis met muis-VIGS, 'n retrovirus-geïnduseerde infeksie soortgelyk aan mens-VIGS. Die muis wat met vitamien E behandel is, het 'n hoër sekresie van IL 2, interferons en natuurlike moordselle getoon as onbehandelde muis. Vitamien E word ook met verlaagde vlakke van IL4, IL6, IL 5 en TNF geassosieer (Tang et al., 1997). Die produksie van prostaglandien E 2 (PGE2) word deur vitamien E in die liggaam gemoduleer (Tang et al., 1997). Verhoogde vlakke PGE2 verlaag die produksie van IL2, 'n sitokien wat kritiek is vir die groei en differensiering van T- en B-limfosiete. Dit is ook verantwoordelik vir verhoogde differensiasie van PGE2-reseptorbindings-T-

selle in T-onderdrukkende selle. PGE2 inhibeer ook natuurlike moordselle wat die hoofbron van IFN- γ is, 'n ander belangrike sitokien van die gasheerverdedigingsisteem. Vitamien E reguleer PGE2 afwaarts en verhoog die produksie van IL2 en IFN- γ , wat die immuunsisteem stimuleer (Tang et al., 1997). Die direkte interaksie van vitamien E met makrofage reguleer IL1 en IL2 opwaarts. TNF word deur vitamien E se antioksidanteienskappe verlaag (Tang et al., 1997).

MIV-positiewe volwassenes is met 800 IE vitamien E en 1000 mg vitamien C per dag drie maande lank gesupplementeer (Allard et al., 1998a). Proefpersone se oksidatiewe stres en viruslading het betekenisvol verlaag (Allard et al., 1998a). Afgesien van vitamien E se rol as vry-radikaalopruimer, reguleer vitamien E 'n verskeidenheid sitokiene in die immuunsisteem wat 'n belangrike rol speel in die inhibering van MIV-1-replisering (Tang et al., 1997).

d) Vitamien B12

'n Vitamien B12-tekort kom algemeen in alle stadiums van MIV-infeksie voor. 'n Studie uitgevoer met MIV-geïnfekteerde mans toon dat vitamien B12-tekort die aantal CD4- selle verlaag (Liang et al., 1996). Vitamien B12-tekort lei tot megaloblastiese anemie en veranderde immuunfunksies deur die respons van T-limfosiete en B-limfosiete tot antigene te onderdruk. 'n Vitamien B12-tekort word ook met neurologiese wanfunksie geassosieer. Metaboliese en kliniese versteurings weens verlaagde serumvitamien-B12-vlakke lei tot verlaagde vlakke van hemoglobien, leukosiete, limfosiete, CD4-limfosiete en 'n verlaagde verhouding CD4:CD8. Herstel van vitamien B12 word met 'n hoër CD4-limfosieteltelling geassosieer (Liang et al., 1996).

e) Vitamien B6

'n Vitamien B6-tekort by MIV-pasiënte varieer vanaf 12 – 52% (Liang et al., 1996). 'n Vitamien B6-tekort by MIV-pasiënte lei tot vertraagde kutane

sensitiwiteit, onderdrukte sel-geïnduseerde immuunrespons, onderdrukte proliferatiewe respons, verlaagde aktiwiteit van timushormone en onderdrukte antigeenrespons tot teenmiddels. MIV-pasiënte met 'n vitamien B6-tekort toon verlaagde CD4-limfosietvlakke, verlaagde natuurlike moordsel-sitotoksisiteit en verlaagde limfosietmitogeen-respons in vergelyking pasiënte sonder 'n vitamien B6-tekort. 'n Vitamien B6-tekort kom ook by asimptomatiese MIV-pasiënte voor ten spyte van voldoende dieetinname. Die verwantskap tussen vitamien B6-tekort en immuunwanbalans is die veranderde humorale en sel-geïnduseerde respons met MIV-infeksie wat versterk word deur nutriënttekorte. Vitamien B6-versadiging verhoog IgG, CD4-limfosiete en die verhouding CD4:CD8 by diere (Liang et al., 1996).

f) Sink

In die konteks van MIV is sink nie net 'n antioksidant nie maar tree ook in ander meganismes van die immuunsisteem op, byvoorbeeld sekresie van IL2, aktivering van die timus en die voorkoming van apoptose. Tydens infeksie bind IL 1 aan reseptore van verskeie selteipes, wat die toegang van sink vanaf die ekstrasellulêre selkomponente na die binnekant van die sel verhoog. Die verandering in sinkverspreiding veroorsaak hiposinkemie. Laasgenoemde veroorsaak die vinnige induksie van metalotioniene deur sitokien IL1 of intrasellulêre sinkgebergde proteïene (Favier et al., 1994).

Redes vir bogenoemde meganisme is onbekend. Daar bestaan wel twee hipoteses (Favier et al., 1994). Eerstens, sink penetreer die sel, waar dit die regulerende proteïene in staat stel om op DNA te reageer en IL2-gene oop te stel. Sinkvingerproteïene stel hormoonreseptore in staat om hul aksies in die kern uit te voer. Die toevoeging van sink tot 'n serumvrye (sinkvrye) kultuurmedium verhoog die proliferasie van T-limfosiete en die sintese van IL2 in respons tot IL2-stimulering. Sink tree op deur die sintese van hoë-affiniteit-IL2-reseptore te induseer. Die tweede meganisme is die noodsaaklikheid van sink vir timulien. Timulien is 'n nie-peptied geproduseer deur die epiteelselle van die timus. In die teenwoordigheid van sink neem timulien 'n aktiewe

sikliese vorm aan, wat die hormoon in staat stel om deur hoë-affiniteit-reseptore van T-limfosiete herken te word. Dit veroorsaak differensiasie van T-limfosiete deur die induksie van antigeen B. Stimulienaktiwiteit verlaag met sinktekort (Favier et al., 1994).

Apoptose van CD4-limfosiete is belangrik in die progressie van VIGS. Sink inhibeer die endogene endonuklease wat verantwoordelik is vir apoptose. Sink is ook 'n goeie antivirale middel wat omgekeerde transkriptase in verskeie virusse inhibeer (Favier et al., 1994). Sinkiname van meer as 30% van die ADT word egter met versnelde siekteprogressie geassosieer en verhoog ook MI-virusreplisering (Anon, 1998; Friis & Michaelsen, 1998). Voordat hierdie effek van sink bekend was, het Mathe en medewerkers (1986) 42 pasiënte met kanker of VIGS met sink gesupplementeer en gevind dat die CD4:CD8-limfosietverhouding verhoog. Cabotin et al. (1990) het ook gevind dat die inname van hoë dosisse sink (400 mg/d) deur volwasse asimptomatiese pasiënte CD4-seltellings verhoog. Volgens Favier et al. (1994) in 'n oorsigartikel, was die aantal proefpersone in die studie van Cabotin et al. te min om 'n betekenisvolle gevolgtrekking te kan maak.

g) Selenium

Op sellulêre vlak vorm selenium 'n integrale deel van die ensiem glutatioonperoksidase, wat die suurstofopname van die sel verhoog en selle en membrane teen peroksidatiewe beskadiging beskerm (Baum & Shor-Posner, 1998). Selenium verbeter 'n persoon se weerstand teen infeksies deur die modulering van interleukienproduksie en daaropvolgende PGE1/PGE2- respons. Seleniumsupplementasie reguleer IL2 opwaarts en verhoog die aktivering, proliferasie en differensiasie van T-helperselle. Seleniumsupplementasie kan abnormale hoë vlakke van IL8 en TNF, wat voorkom tydens MIV-infeksie, afreguleer. Verhoogde vlakke van IL8 en TNF word met neurologiese beskadiging, Karposi-sarkoma, wegkwyningsindroom en verhoogde virusreplikasie geassosieer (Baum et al., 2000).

2.6 NIENUTRIËNTKOMPONENTE (Fitochemikalieë)

Fitochemikalieë onderdruk die ensiemsisteem wat MIV-resplisering opreguleer (NF-kB en proteïenkinase-C) (Greenspan, 1993; Critchfield, 1996). Dit verminder die beskadiging van weefsel deur oksidatiewe stres en help om die liggaam se antioksidantverdigingsisteem te herstel. Beskadiging aan die derm- en gastroïntestinalefunksies kan daardeur grootliks verlaag word (Greenspan, 1993; Critchfield, 1996).

Fenoliese komponente sluit bioflavonoïede, kinone (ko-ensiem Q) en kumariene in. Bioflavonoïede soos sekwestrien en rutin is verantwoordelik vir die verwydering van vry-radikale soos hidroksiele en peroksiede. Dit kan skadelike metale soos yster cheleer. Dit verlaag MIV-replisering deur NF-kB en die geaktiveerde proteïenkinase-C te verlaag (Greenspan, 1993; Critchfield, 1996). Volgens hierdie outeurs reguleer bioflavonoïede die vrystelling van reaktiewe suurstofspesies deur makrofage en neutrofiële. Bioflavonoïede moduleer ook die aragidonsuurmetabolisme en verlaag daardeur die produksie van die inflammatoriese prostaglandiene. Kinone (ko-ensiem Q) is ook fenoliese komponente wat help om die funksies van die elektrontransportketting te herstel, terwyl kumarien dieselfde funksies as bioflavonoïede verrig. Kumarien inhibeer verder lipoproteïengenase- en siklo-oksigenase-ensieme van die aragidonsuurweg, cheleer ysterione en verlaag hidroksiel- en superoksiedradikale (Greenspan, 1993; Critchfield, 1996).

IL 6, 'n pro-inflammatoriese monokien, veroorsaak virusreplisering van latente geïnfekteerde T-selle (Bouic, 1997). Bouic (1997) toon aan dat die suplementasie van plantsterole ses maande lank IL6-serumvlakke verlaag. Verlaging van IL6-serumvlakke kan indirek virusreplisering verlaag. Dus is dit duidelik uit bogenoemde literatuur dat nienutriëntkomponente net so 'n belangrike rol in die vertraging van MIV-infeksie mag speel as mikronutriënte.

2.7 SAMEVATTING

Dit word in die literatuur bevestig dat plasma-MIV-1-RNA-vlakke 'n goeie bepaler van siekteprogressie en 'n geskikte en betroubare surrogaatmerker vir responsbepaling van terapeutiese behandeling is. Data toon dat CD4-telling en viruslading gesamentlik 'n beter bepaling van kliniese uitkoms gee as net een bepaler. CD4-telling en viruslading is dus die belangrikste immuunmerkers van MIV-infeksie. Oksidatiewe stres, veroorsaak deur die wanbalans tussen pro-oksidente en antioksidante, lei tot verhoogde viruslading deur die aktivering van NF- κ B. Die antioksidant-verdedigingsmeganisme kan die aktivering van NF- κ B blokkeer en MIV-replisering inhibeer.

Die antioksidantverdedigingsmeganisme is van 'n intakte ensiemsisteem afhanklik wat voldoende inname van spoorelemente soos selenium, koper, sink en magnesium vereis. Tweedens is dit van voldoende konsentrasies vitamien E, C en β -karoteen afhanklik. Verskeie studies toon dat oksidatiewe stres in alle fases van MIV-infeksie verhoog is en dat MIV-pasiënte 'n tekort aan vitamien E en minerale het. β -Karoteenstudies voor 1996 het getoon dat β -karoteensupplementasie CD4-tellings en verskeie ander immuunfunksies verhoog. Studies na 1996 kon geen voordelige effek vind nie; dus word verdere navorsing benodig. 'n Onlangse studie toon dat vitamien E- en C-supplementasie oksidatiewe stres en viruslading betekenisvol verlaag. Baie studies toon belowende resultate, maar daar is te min studies rakende die effek van mikronutriëntsupplementasie en MIV-progressie uitgevoer om enige aanbeveling te kan maak. Bogenoemde literatuur het aanleiding gegee tot die uitvoering van die studie, waarvan die metodes in Hoofstuk 3 bespreek gaan word.

HOOFSTUK 3

METODES

3.1 INLEIDING

In hierdie hoofstuk sal die studie-ontwerp, die proefpersone, die samestellings en dosisse van die suplemente, die algemene metodologie en die eksperimentele metodes wat gebruik is, bespreek word.

Die navorsing het deel gevorm van die MIV-Navorsingsprojek 2000. Die projek was 'n multidisiplinêre onderneming wat verskillende skole van die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys ingesluit het. Skole wat deelgeneem het aan die projek, was die Skool vir Fisiologie, Voeding en Verbruikerswetenskappe, die Skool vir Psigo-Sosiale Gedragwetenskappe en die Skool vir Biokinetika, Rekreasie en Sportwetenskappe. Die bloedmonsters is in die laboratoria van die Instituut vir Chemiese Patologie van die Universiteit van Pretoria en Pathcare (Drs. De Villiers, De Beer, Strydom en Van Zijl Patoloë) in Potchefstroom en Klerksdorp ontleed.

Navorsers van elke skool was vir die insameling van data in hul spesifieke veld van spesialiteit verantwoordelik. Die outeur van hierdie studie was betrokke by die werwing van proefpersone, algemene organisering van die projek, ontwikkeling en vermenigvuldiging van vorms en proefpersoonlyste, verspreiding van suplemente, dieetvoorligting en insameling en verwerking van dieetdata. In hierdie skripsie word slegs die resultate van die voedingstatus en immuunmerkers gerapporteer.

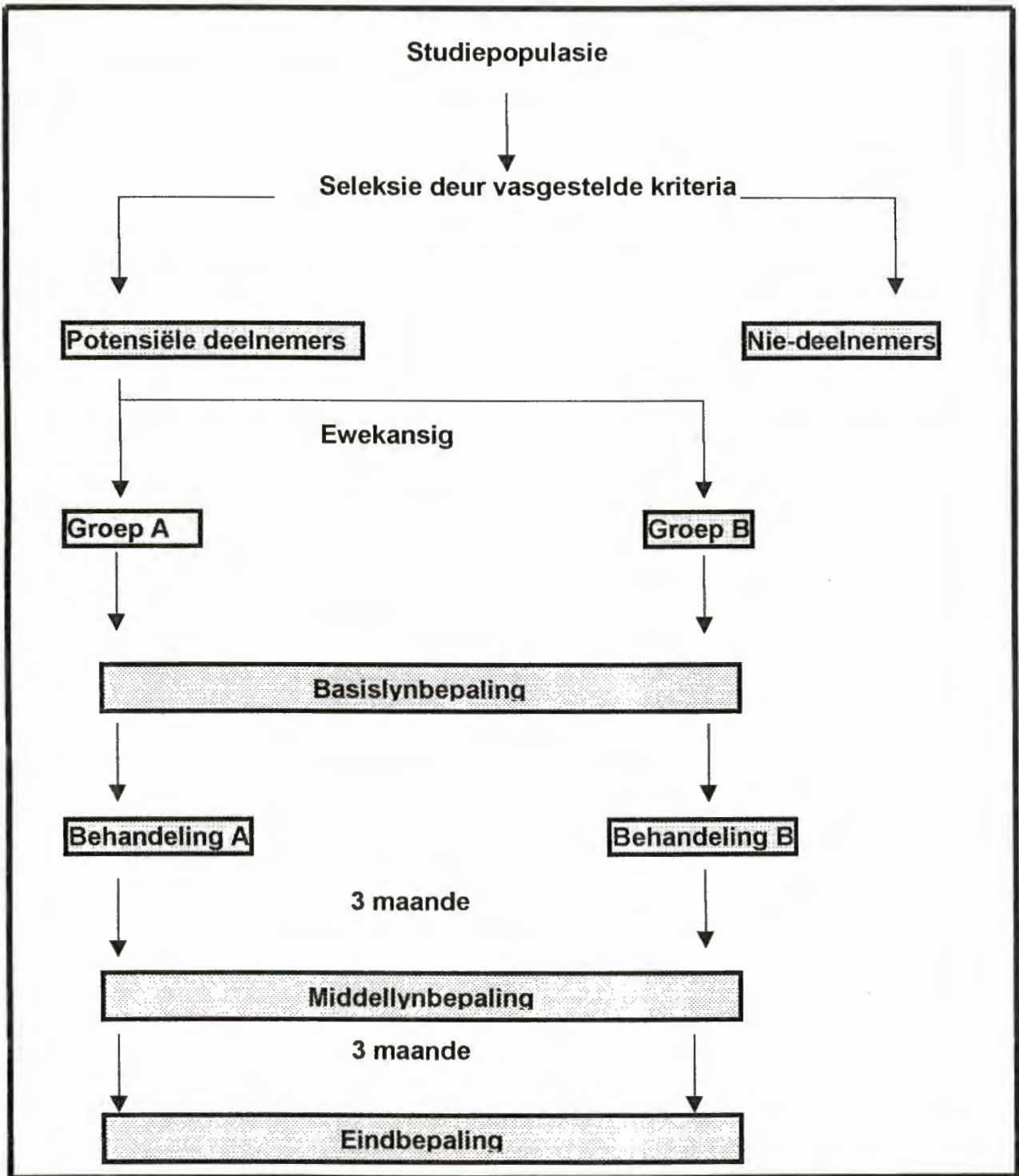
3.2 ETIESE ASPEKTE

Die studie is deur die Etiekkomitee van die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys goedgekeur (etieknommer 99M04). Omdat dit oneties sou wees om slegs plasebokapsules aan die kontrolegroep te verskaf, is besluit om 'n laedosis-multivitamientablet vir die eksperimentele sowel as die kontrolegroep te gee. Nadat die protokol van die studie aan die proefpersone verduidelik is, het die proefpersone 'n ingeligte toestemmingsvorm (Bylae A) voor getuies onderteken. Wanneer 'n proefpersoon ongeletterd was, moes hy/sy 'n kruis trek. Uit die aard van hierdie studie was dit van die uiterste belang dat die beskerming van regte, met spesifieke verwysing na vertroulikheid, altyd vooropgestel is. Die projekteur het die verduideliking en die bespreking van die studie aan alle proefpersone behartig. Twee navorsers, wat self Tswanasprekend is, en 'n tolk wat Zulu en Xhosa-magtig is, het verseker dat alle proefpersone verstaan waaroor die studie gaan en wat hulle deelname daaraan behels.

3.2 STUDIE-ONTWERP

'n Plasebo-gekontroleerde, dubbelblinde intervensiestudie is uitgevoer. Die eksperimentele ontwerp van die studie word in Figuur 3.1 geïllustreer. Proefpersone is ewekansig in twee groepe, groep A en groep B, verdeel. Proefpersone in groep A het 'n tydperk van ses maande lank behandeling A (supplement A, supplement C en 'n multivitamientablet) ontvang, terwyl proefpersone in groep B behandeling B (supplement B, supplement D en 'n multivitamientablet) ontvang het. Die verskaffers (Sportron Internasionaal, Cramerview) het na voltooiing van die studie die supplemente soos volg geïdentifiseer:

- supplement A : Phytogard®,
- supplement B : plasebo,
- supplement C : Ultragard Forté®, en



Figuur 3.1 Studie-ontwerp

➤ supplement D : plasebo.

Groep A was dus die eksperimentele groep en groep B die kontrolegroep. Kliniese simptome, bloedwaardes, antropometriese metings, dieetinname en lewenskwaliteit is tydens basislyn, middellyn en einde van die studietydperk

bepaal. Tydens middellynbepalings is slegs sekere bloedwaardes soos volboedtellings en T-seltellings bepaal weens finansiële beperkings. In hierdie verslag sal slegs die basislyn- en endwaardes gerapporteer word.

3.3 PROEFPERSONE

Die navorserspan in samewerking met die klinieksusters en kliniekhulpers het daarin geslaag om meer as 50 MIV-positiewe proefpersone te werf. Met basislyn is 53 proefpersone ewekansig aan die eksperimentele en plasebogroepe toegeken. Gedurende die projek het 23 proefpersone weens verskeie redes onttrek (redes word in 3.8 bespreek). Slegs 30 proefpersone het die studie voltooi. Die hoë uitvalsyfer het daartoe gelei dat groep A aan die einde van die studie uit 18 proefpersone (drie mans en 15 vroue) bestaan het en groep B uit 12 (drie mans en nege vroue). Die proefpersone was almal swart en woonagtig in die Noordwes-Provinsie. Die insluitingskriteria vir die projek was soos volg:

- ouderdom 21-50 jaar;
- geen swanger of lakterende vroue nie;
- geen chroniese siektes nie;
- geen ander dieetsupplementasie tydens die studie nie, en
- geen anti-virale terapie nie.

3.4 SUPPLEMENTE

Die dieetsupplemente, Ultragard Forté®, Phytogard® asook plasebo's, is deur Sportron Internasionaal (Cramerview) verskaf. Die proefpersone het daagliks twee kapsules Phytogard®, een kapsule of tablet Ultragard Forté® (afwisselend) en een multivitamiertablet soggers na ete geneem. Verspreiding van supplemente het op 'n maandelikse basis plaasgevind. Die samestelling van die dieetsupplemente, multivitamiertablet en plasebo's asook die verskaffers word onderskeidelik in Tabel 3.1, Tabel 3.2, Tabel 3.3 en Tabel 3.4 weergegee. Die dieetsupplemente bevat verskeie nienutriënt-

Tabel 3.1 Samestelling van dieetsupplemente Ultragard Forté® en Phytogard® vervaardig deur Sportron Internasionaal, Cramerview, Johannesburg

PHYTOGARD®		ULTRAGARD FORTÉ®	
Elke kapsule bevat: > Selenium > Glutatioon > Plantsterole	75ug 10mg 30mg	Elke kapsule bevat: > Ultragard- kruiemengsel > Betateen > Druiwedopekstrak > Kool > Druiwepitekstrak > Groentee > Knoffel > Seegras > Lipoïensuur > Ko-ensiemQ10 > Likopeen > Resveratrol	200mg 32mg 50mg 30mg 20mg 20mg 12,5mg 10mg 5mg 2mg 2mg 2mg
		Elke tablet bevat > Beta-karoteen > Vitamien D > Vitamien E > Vitamien C > Tiamien > Riboflaviën > Niasienamied > Vitamien B6 > Foliensuur > Vitamien B12 > Biotien > Pantoteensuur > Kalsium > Fosfor > Yster > Magnesium > Sink > Jodium > Selenium > Kalium > Boron > Koper > Chroom > Choliën > Para-aminoben- soësuur > Molibdeen > Inositol > Mangaan	2.2mg 2.5ug 21mg 123mg 3mg 8mg 37mg 5mg 100ug 0.5ug 15mg 12mg 185mg 123mg 7.5mg 62mg 2.5mg 75ug 150ug 3mg 0.5mg 0.25mg 25ug 10mg 10mg 15ug 10mg 5mg

Tabel 3.2 Die samestelling van die multivitamientablet verskaf deur Becker Apteek, Brits

Multivitamientablet	
Een tablet bevat:	
➤ Vitamien A	500IE
➤ Tiamien	0.5mg
➤ Vitamien C	2.5mg
➤ Vitamien D	25IE
➤ Nikotienamied	2.5mg

Tabel 3.3 Die samestelling van die plasebokapsules vervaardig deur Biomox Pharmaceuticals (PTY) LTD, Gezina, Pretoria

Elke kapsule bevat:	
➤ Stysel	642mg
➤ Magnesiumstearaat	5mg
➤ Aerosil	3mg
➤ Kakao	8.33mg

Tabel 3.4 Die samestelling van die plasebotablet vervaardig deur Biomox Pharmaceuticals (PTY) LTD, Gezina, Pretoria

Elke tablet bevat:	
➤ Sorbitol	441.66mg
➤ Magnesiumstearaat	4.5mg
➤ Aerosil	2.25mg
➤ Kakao	33.33mg

komponente waarvan die samestelling nie bekend is nie. Volgens die vervaardigers werk die nienutriënte sinergisties met vitamienes en minerale om die immuunsisteem te versterk.

3.5 STEEKPROEFNEMING

MIV/VIGS-lyers is vanaf Januarie tot Maart 2000 by Makwassie, Fochville en Potchefstroom se gemeenskapsklinieke gewerf deur kennisgewings op te plak, wat vrywilligers vra om deel te neem aan die projek (Bylae B). Susters van die klinieke het tydens persoonlike onderhoude proefpersone gewerf. Bloedmonsters is deur 'n geregisteerde verpleegkundige geneem vir die bepaling van die MIV-status deur middel van die ensiematies-immunologiese metode (ELISA, Abbott). MIV-positiwiteit is deur die Westelike kladtoets (Bio-rad, Duitsland) bevestig. Individuele berading met MIV/VIGS-lyers is voor en na toetsing deur opgeleide beraders in die navorsingspan (Kaptein Moses Mooko, mevrou Adri Roux en mevrou Cornelia Wessels) waargeneem.

3.6 EKSPERIMENTELE PROSEDURES

Data-opnames is in klinieke en gemeenskapsale gemaak. Tydelike veldlaboratoriums is opgerig vir die prosessering van die bloed. Proefpersone het in 'n vastende toestand op die geskeduleerde tye by die lokale aangemeld. 'n Kontrolekaart is aan elke proefpersoon uitgereik wat by elke stasie deur die betrokke navorser onderteken is en aan die einde van die dag gekontroleer is (Bylae C). Die proefpersone moes deur die volgende stasies beweeg tydens die data-insameling:

Stasie 1: Demografie

Stasie 2: Bloedmonsters en kliniese evaluering

Stasie 3: Antropometrie

Stasie 4: Lewenskwaliteitsvraelys

Stasie 5: Sosiale ondersteuningsprogram: insameling van gegewens

Stasie 6: Dieetopnames

Stasie 7: Dieetvoorligting en uitdeel van supplemente

3.6.1 DEMOGRAFIE

Professor C.S. Venter van die Skool vir Fisiologie, Voeding en Verbruikerswetenskappe was vir die insameling van demografiese inligting verantwoordelik. Demografiese inligting is deur middel van 'n gestruktureerde vraelys ingesamel (Bylae D).

3.6.2 KLINIESE EVALUERING

Kliniese evaluering (mondse, velsere) is deur suster C. Lessing van die Lipiedkliniek, PU vir CHO, gedoen. Bloeddruk is met behulp van 'n Tycos® sfigmomanometer en stetoskoop in 'n sittende posisie bepaal. Proefpersone se oortemperatuur is met behulp van 'n *Termoscan* (Braun®, Medsurg, Pretoria) bepaal. Die normale gekalibreerde grense vir die apparaat is 35.8-38 °C. Proefpersone is ook uitgevra na algemene welsyn soos voorkoms van diaree en hoesbuie asook die gebruik van medikasie.

3.6.3 BLOEDMONSTERS

Die suster het veneuse bloedmonsters uit die *vena cephalica* met behulp van steriele wegdoenbare infusiestelle (Johnson & Johnson, 21G, 19 mm) en spuite getrek. Twee navorsers van die Skool vir Fisiologie, Voeding en Verbruikerswetenskappe was verantwoordelik vir die bereiding van die serum- en plasmamonsters. Die sentrifuge wat gebruik is, was 'n Universal 16R®, Hettich, met verkoelingsfasiliteite. Die bloedveranderlikes wat tydens basis- en endlyn bepaal is sowel as die hoeveelhede en bereiding van die bloedmonsters, word in Tabel 3.5 opgesom. Basislynmonsters is ses maande lank in 'n biovrieskas by -82°C opgeberg en tesame met die endmonsters biochemies ontleed om variasie in laboratoriumomstandighede te voorkom.

Tabel 3.5 Opsomming van al die bloedwaardes wat tydens basislyn na ses maande bepaal is

VERANDERLIKES	BLOEDBUIS	PROSESSERING
Hemoglobien Hematokrit Plaatjietelling Besinkingspoed (BBS) Totale T-seltelling CD4 T-limfosiete CD8 T-limfosiete CD3 T-limfosiete Witbloedseltelling (WBS) Neutrofile Eosinofiele	5ml etileendiamientetra-asynsuur (EDTA)	Bloedmonsters is onmiddellik in 'n koelhouer geplaas en na Pathcare-patoloë gestuur vir ontleding.
CRP Albumien Lipiede RBP Ferritien, yster Transferrien Totale ysterbindingskapasiteit Lewerfunksies	10 ml stolbuis	Bloedmonsters is gelaat om te stol, en binne 2 uur gesentrifugeer teen 3000 opm. Die serum is verdeel in afgemete deelvolumen en in plastiekmikrobuis geplaas, waarna dit onmiddellik op droë ys gevries is. Mikrobuis is ook op droë ys vervoer en dieselfde dag by -82 °C opgeberg totdat die monsters op droë ys na Pretoria vervoer is vir analisering.
Vitamien B12 Vitamien A Vitamien E	5 ml stolbuis	Bloedmonster is onmiddellik met foelie bedek om dit teen lig te beskerm. Bloed is gelaat om te stol en binne 2 uur gesentrifugeer teen 3000 opm. Die serum is verdeel in afgemete deelvolumen en in plastiekmikrobuis geplaas, waarna dit onmiddellik op droë ys gevries is. Mikrobuis is ook op droë ys vervoer en dieselfde dag by -82 °C opgeberg totdat die monsters op droë ys na Pretoria vervoer is vir analisering.
Fibrinogeen	5 ml sitraatbloed (0.5 ml van 1 mmol/L sitraat, pH 4.5-4.8 plus 9.5 ml veneuse bloed)	Bloed-sitraatmengsel is onmiddellik by 3000 opm gesentrifugeer. Plasma is in 'n plastiekmikrobuis geplaas en onmiddellik op droë ys gevries. Mikrobuis is ook op droë ys vervoer en dieselfde dag by -82 °C opgeberg totdat die monsters op droë ys na Pretoria vervoer is vir analisering.

MIV-1-RNA-virale lading	5 ml EDTA-bloed	Bloedmonsters is binne 4 uur by 3000 opm gesentrifugeer. 2ml Plasma is in 'n steriele plastiekmikrobuis gepipetteer deur van steriele filterpunte gebruik te maak. Plasma is onmiddellik op droë ys gevries en vervoer. Plasma is dieselfde dag by -82 °C opgeberg totdat plasma op droë ys na Pretoria vervoer is vir analisering.
Vitamien C		0.5 ml Plasma is in 0.5 ml 10% perchloorsuur en 1% metafosforsuur-reagens gepipetteer. Plasmamengsel is 2 minute lank gemeng en 7 minute lank gesentrifugeer. Die supernatant is in 'n mikroplastiekbuis gepipetteer en onmiddellik op droë ys gevries en vervoer. Die supernatant is dieselfde dag by -82 °C opgeberg totdat dit op droë ys na Pretoria vervoer is vir analisering.

CRP = C-reaktiewe proteïen

RBP = Retinolbindende proteïen

3.6.4 ANTROPOMETRIE

Antropometriese metings is deur me. R. van der Merwe uitgevoer as deel van haar Meestersgraadstudie in Biokinetika. Die proefpersone was gekleed in 'n broekie (vroue) of onderbroekie (mans). Daar is van gekalibreerde antropometriese apparaat gebruik gemaak. Volgens die voorgeskrewe norme is al die metings drie keer geneem. By al die tegniekbeskrywings word aanvaar dat die kinantropometris regshandig is. Antropometriese metings het velvoue, omtrekke, liggaamsmassa en lengte ingesluit. In hierdie verslag word die trisepsvelvou, liggaamsmassa (kg), lengte (m) en liggaamsmassa-indeks (LMI) gerapporteer. LMI is soos volg bereken : $LMI = kg/m^2$

3.6.4.1 Trisepsvelvou

'n Vertikale velvou is op die halfpadmerk tussen die akromiale en radiale landmerke op die posterioroppervlak van die bo-arm gemeet. Velvoumates is met 'n Harpenden-velvoutang met 'n konstante druk van $10 g/mm^2$ geneem. Die plek waar die velvou gemeet moes word, is duidelik geïdentifiseer en

gemerk. 'n Dubbellaag vel tesame met onderhuidse vet is ferm met die duim en wysvinger gevat en opgelig op die presiese plek waar die merk aangebring is. Die velvou is vanaf die onderliggende spierweefsel weggetrek, waarna die bek van die velvoutang ongeveer 1-2 cm onderkant die vingers en ongeveer 1cm diep oor die velvou geplaas is. Die sneller van die velvoutang is heeltomal gelos, en die velvou is ferm gehou vir die duur van die meting. Die lesing is twee tot drie sekondes na die velvoutang oor die velvou geplaas is geneem nadat die naald 'n oomblik lank gestabiliseer het. Velvoue is tot die naaste 0.2 mm gemeet.

3.6.4.2 Liggaamsmassa

Liggaamsmassa is tot die naaste 0.1 kg met 'n draagbare skaal (Precision Health Scale, A & D Company, Japan) gemeet. Proefpersone het slegs onderklere tydens die meting aangehad. Tydens die meet van die liggaamsmassa het die persoon regop in die middel van die skaal se platform gestaan met die gewig eweredig op beide voete versprei. Die persoon moes doodstil staan, met die oë na vore gerig en die arms ontspanne langs die sye.

3.6.4.3 Liggaamslengte

Liggaamslengte is gemeet deur gebruik te maak van 'n draagbare stadiometer. Met hierdie meting is gepoog om die maksimale afstand vanaf die oppervlak waarop die persoon staan tot by sy verteks (die hoogste punt op die skedel in die midsagitale vlak, met die kop in die Frankfortvlak) te verkry. Die proefpersone is kaalvoet gemeet in 'n regopstaande houding, hakke bymekaar met die gewig eweredig versprei op beide voete en arms wat natuurlik langs die sye hang. Die hakke, boude, bokant van die rug en, indien moontlik, die agterkant van die kop, moes raak aan die vertikale deel van die stadiometer met die kop in die Frankfortvlak. Indien dit vir die proefpersoon moeilik was om die agterkop teenaan die vertikale gedeelte vas te druk en terselfdertyd die kop in die Frankfortvlak te hou, is voorkeur aan die Frankfortvlak gegee.

Die persoon is versoek om die asem in te trek en sover moontlik na bo te strek sonder om die hakke van die grond af op te lig. Die persoon se hare is platgedruk met behulp van die kopplankie, sodat die direkte lesing op die vlak van die verteks geneem is. Die lesing is geneem tot die naaste 0.1 cm.

3.6.5 DIEETOPNAMES

'n Kwantitatiewe voedselrekwensievraelys (VFV), ontwikkel en gevalideer deur MacIntyre et al. (2000) vir swartes in Noordwes, asook die 24-herroepmetode is gebruik vir die insameling van dieetdata (Bylae E). Drie M.Sc. Dieetkunde-studente, van wie die outeur een was, en een M.Sc. Voedingstudent asook twee opgeleide veldwerkers wat Tswana magtig is, was verantwoordelik vir die insameling van dieetdata. Die veldwerkers is in 1996 deur McIntyre (2000) opgelei en word sedertdien gereeld genader om dieetopnames vir Voedingnavorsing te doen. Gevalideerde fotoboekes van porsiesgroottes (Venter et al., 2000) en voedselmodelle is as hulpmiddels gebruik.

Dieetdata is deur die M.Sc. Dieetkunde-studente, van wie die outeur een was, verwerk, gekodeer en gerekenariseer. Die rekenaarprogram "Foodfinder" (Grant et al., 1992) is gebruik vir die analisering van dieetdata.

3.6.6 LEWENSKWALITEIT

Lewenskwality is bepaal deur gebruik te maak van 'n affektometerfraelys, gevalideer deur Wissing et al. (1999) van die Skool vir Psigo-Sosiale Gedragwetenskappe (Bylae F). Mev. A. Roux, Ph.D-student en dosent in dieselfde skool, was verantwoordelik vir die administrering van die vraelys. Die resultate hiervan word nie in hierdie skripsie gerapporteer nie.

3.6.7 DIEETVOORLIGTING

Dieetvoorligting is deur die M.Sc. Dieetkunde-studente, van wie die outeur een was, aan die proefpersone gegee. Dieetriglyne is gebaseer op die nuwe dieetriglyne vir Suid-Afrikaners (Love, 2001). Inligting oor persoonlike en voedselhygiëne asook inligting aangaande die behandeling van voedselverwante simptome is ook aan die proefpersone verskaf. Bogenoemde inligting is ook in die vorm van 'n pamflet, ontwikkel deur die M.Sc. Dieetkunde-studente, van wie die outeur een is, aan die proefpersone voorsien (Bylae G).

3.6.8 INSKIKLIKHEID (“COMPLIANCE”)

Die inskiklikheid van die proefpersone sou deur middel van kalenders gekontroleer word. Proefpersone moes op die kalenders aandui watter suplemente hulle die dag geneem het asook watter simptome hulle ondervind het (Bylae H). Datums van opvolgbesoeke is ook op die kalender aangedui. Elke proefpersoon het ook 'n afspraakkaartjie ontvang waarop die datum, tyd en plek van die volgende afspraak aangedui is (Bylae I).

3.6.9 BIOCHEMIESE ANALISES

Al die biochemiese analises met betrekking tot die algemene voedingstatus en immuunsisteem word in Tabel 3.6 opgesom. Die tabel beskryf die veranderlike, die normaalwaarde, metode en apparaat wat gebruik is vir die analisering asook die laboratorium wat verantwoordelik was vir die analisering.

3.7 STATISTIESE VERWERKING

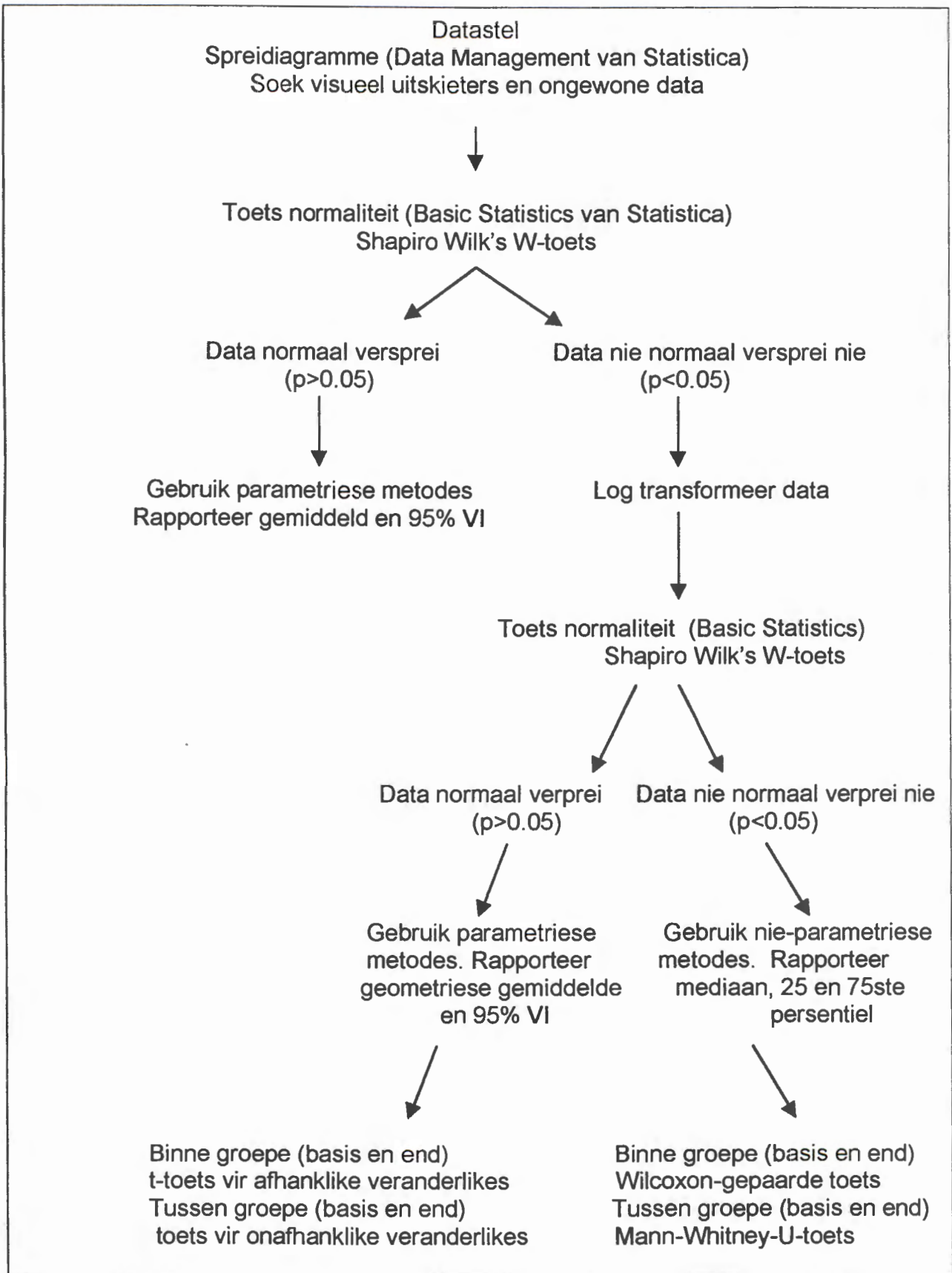
Die statistiese ontleding van die data is met die rekenaarverwerkingspakket Statistica 1999 (Statsoft, Inc.) vir Windows 1995 van die PU vir CHO gedoen. Die analises is deur prof J.C. Jerling van die Skool vir Fisiologie, Voeding en

Verbruikerswetenskappe in samewerking met die outeur gedoen.

Nadat die data in die rekenaar ingesleutel is, is die rekenaarstukke met die oorspronlike datavorm vergelyk vir enige foute. Die datastel is ook met behulp van spreidiagramme (Data Management) visueel gekontroleer vir uitskieters en ongewone data. Die veranderlikes se normaalverspreiding is met behulp van die Shapiro Wilk's-W-toets (Basic Statistics) bepaal. Vir normaal verspreide data is parametriese metodes gebruik, en data is as gemiddelde en 95% vertrouensintervalle (VI) gerapporteer. Nie normaal verspreide data is eers na logaritmeskale (log) getransformeer en getoets vir normaliteit deur die Shapiro Wilk's-W-toets. Indien die data dan normaal versprei was, is daar van parametriese metodes gebruik gemaak, en data is as geometriese gemiddelde en 95% VI gerapporteer. Nie-parametriese metodes is gebruik vir data wat nog steeds nie normaal versprei was nie. Nie normaal verspreide data is as mediaan, 25 en 75ste persentiele (P) gerapporteer. Figuur 3.2 gee 'n skematiese voorstelling van die statistiese verwerkings wat gebruik is. Die verskil tussen basislyn en endlyn in die groepe is parametries deur die t-toets vir afhanklike veranderlikes bepaal en nie-parametries deur die Wilcoxon-gepaarde toets. Die verskil tussen basis- en endwaardes tussen die groepe is parametries deur die t-toets vir onafhanklike veranderlikes bepaal en nie-parametries deur die Mann-Whitney-U-toetse.

3.8 PROBLEME ONDERVIND MET DIE UITVOERING VAN DIE STUDIE

Die werwing van proefpersone is bemoelik weens die stigma rakende MIV en die feit dat MIV 'n nie-aanmeldbare siekte is. Geheimhouding en beskerming van regte moes te alle tye gedurende die studie vooropgestel word. Bogenoemde redes het daartoe aanleiding gegee dat die plaaslike gemeenskappe baie onwillig was om aan die projek deel te neem. Dit het die werwing van proefpersone in verafgeleë dorpe soos Makwassie en Fochville genoodsaak. Die verafgeleë dorpe het die opvolg van pasiënte baie bemoelik. Proefpersone wat nie hul opvolgafsprake nagekom het nie, kon



VI = vertrouensinterval

Figuur 3.2 Skematiese voorstelling van die statistiese verwerkings wat gebruik is

weens geheimhouding en etiese aspekte nie deur lede van die navorsingspan gekontak of tuis besoek word nie. Susters of kliniekhulpers van die onderskeie klinieke is genader om die proefpersone op te spoor, maar weens vals adresse en swak straatuitleg was die pogings nie altyd suksesvol nie. Die hoë uitvalsyfer van die studie (43%) kan grootliks aan hierdie probleme toegeskryf word. Met ander soortgelyke studies is dieselfde probleem ondervind. Chikobvu en medewerkers (2000) het 'n uitvalsyfer van 61.4% gerapporteer en Coodley en medewerkers (1996) 'n syfer van 30%.

Die projek het in 'n vrylewende omgewing plaasgevind waar kontrole en motivering nie so haalbaar is as in 'n gekontroleerde opset soos 'n hospitaal nie. Die stigma rakende MIV asook die etiese aspekte het die insiklikheid van MIV-proefpersone beïnvloed. Sommige MIV-proefpersone kon nie hul MIV-status aan hul werkgewers bekendmaak nie en dit het meegebring dat hulle nie altyd tyd by die werk kon vry kry om hul suplemente te kom haal nie. Van die proefpersone se familie en vriende was nie met hul MIV-status bekend nie. Proefpersone kon dus nie die kalenders en suplemente aan hul families verduidelik nie, en dit het aanleiding daartoe gegee dat hulle nie weer van die suplemente kom haal het nie. Die verloop van MIV het daartoe bygedra dat baie van die proefpersone weens infeksies en siektes te swak was om hul suplemente te kom haal. Twee proefpersone het ook gedurende die studie gesterf. Redes wat verder deur die proefpersone aangevoer is, is dat hulle niemand kon kry wat die kinders kon versorg nie, hul kinders was siek en gehospitaliseer, het geen geld vir vervoer gehad nie of hulle het by familieledes in ander dorpe of stede gaan kuier. Ongeletterdheid het aanleiding daartoe gegee dat pasiënte die kalender onakkuraat en onvolledig ingevul het. Proefpersone kon ook nie aandui of hulle enige MIV-verwante simptome gedurende die verloop van die studie ondervind het nie. Hierdie probleme kon die resultate beïnvloed het, en die resultate wat vervolgens in Hoofstuk 4 aangebied word, behoort in die lig hiervan versigtig geïnterpreteer te word.

HOOFSTUK 4

RESULTATE

4.1 INLEIDING

In hierdie hoofstuk sal die resultate met behulp van tabelle en kort besprekings weergegee word. Gemiddelde en 95% VI word vir die data wat normaal versprei is, gerapporteer, geometriese gemiddelde en 95% VI vir data wat log getransformeer is en mediaan, 25ste en 75ste persentiel vir data wat nie-normaal versprei is nie. Betekenisvolle verskille binne groepe (basislyn en endwaardes) asook tussen groepe (basislyn en endwaardes) word aangetoon.

Die basislyn-CD4-tellings van al die proefpersone, insluitend dié wat nie die studie voltooi het nie, word in Tabel 4.1 vergelyk. Die mediaan-CD4-telling van die totale eksperimentele groep met basislyn het nie betekenisvol van die totale kontrolegroep verskil nie; dus was die twee groepe op grond van CD4-tellings vergelykbaar. Die proefpersone wat die studie voltooi het, se CD4-tellings het nie verskil van dié wat nie die studie voltooi het nie. Dus kan die hoë uitvalsyfer van die kontrolegroep nie aan 'n laer of hoër CD4-telling toegeskryf word nie en sou die resultate van die studie waarskynlik nie anders gewees het as hierdie proefpersone die studie voltooi het nie.

Tabel 4.1 Die mediaan-basislyn-CD4-telling (selle/mm³) van al die proefpersone, insluitend dié wat die studie nie voltooi het nie

	EKSPERIMENTELE GROEP	KONTROLE-GROEP
Totale groep CD4-selle	422(298;649) n=25	395(327;503) (n=26)
Studie voltooi CD4-selle	412(298;649) (n=18)	384(341;503) (n=15)
Studie nie-voltooi CD4-selle	439(327;695) (n=4)	434(196;591) (n=11)

n=aantal proefpersone

Slegs die proefpersone wat die studie voltooi het, se serumwaardes word weergegee. Die basislynkarakteristieke van die proefpersone wat die studie voltooi het, word in Tabel 4.2 weergegee. Die eksperimentele groep het uit 18 proefpersone bestaan van wie 15 vroue en drie mans was. Die kontrolegroep het uit 12 proefpersone bestaan van wie nege vroue en drie mans was. Daar was geen betekenisvolle verskil tussen die twee groepe ten opsigte van ouderdom, LMI, kliniese simptome en gemiddelde liggaamstemperatuur nie. Voor die aanvang van die studie het 'n aantal proefpersone mikronutriëntsupplemente, hoofsaaklik deur die klinieksusters verskaf, 'n onbepaalde tydperk lank geneem. Hierdie supplemente is gestaak met die aanvang van die studie. Elf van die 18 proefpersone in die eksperimentele groep het daagliks die volgende supplemente voor die aanvang van die studie geneem:

- agt proefpersone het vitamien B-kompleks geneem;
- een proefpersoon het vitamien B-kompleks en vitamien E geneem;
- een proefpersoon het vitamien B-kompleks en vitamien C geneem, en
- een proefpersoon het Moducare® en Bioboost® geneem.

Twee van die 12 proefpersone in die kontrolegroep het daagliks die volgende supplemente geneem:

- een proefpersoon het 'n multivitamien (naam nie bekend nie) en ysterglukonaat geneem, en
- een proefpersoon het vitamien B-kompleks geneem.

4.2 DIEETINNAME

Die verhouding van energie-inname (EI) tot basaalmetabolismespoed (BMS) is bereken as 'n aanduiding van die akkuraatheid van die dieetrekords (beide 24 uur-herroep en VFV). 'n EI:BMS onder 1.2 word beskou as 'n energie-inname te laag vir die handhawing van liggaamsmassa (Goldberg *et al.*, 1991). Sommige proefpersone het 'n telling laer as 1.2 met die 24 uur-herroep getoon, wat beskou word as onderrapportering. Slegs die resultate van die VFV word dus in die onderhawige skripsie gerapporteer.

Tabel 4.2 Die basislynkarakteristieke van die proefpersone wat die studie voltooi het

VERANDERLIKES	EKSPERIMENTELE GROEP	KONTROLE-GROEP
Aantal proefpersone	18	12
Gemiddelde ouderdom (jaar)	33 (29;36)	31(26;35)
Mediaan-CD4-telling (selle/mm ³)	412(298;649)	384(341;503)
Gemiddelde viruสลading (kopieë/mL)	5962(1728;20570)	6439(1123;36927)
Aantal MIV-positiewe proefpersone (CD4>200/mm ³)	17	12
Aantal VIGS-proefpersone (CD4< 200/mm ³)	1	0
Gemiddelde LMI (Normaal = 20-25)	21.9 (19.7;24.2)	22.4(20.1;24.8)
Kliniese simptome		
* diaree	3	3
* mondsere	4	1
* velsere	2	3
* hoes	0	0
Gemiddelde liggaamstempratuur	37°C	37°C
Mikronutriëntsupplementasie voor aanvang van studie	11	2

LMI = liggaamsmassa-indeks

Die voedsel- en mikronutriëntsupplementinname van beide groepe word in Tabel 4.3 aangetoon. Die mikronutriëntinname is bereken deur die gemiddelde van 'n Ultragard®- en 'n Phytogard® kapsule plus die dieetinname. Die eksperimentele groep het 'n betekenisvol verlaagde dieetinname van vitamien A met endlyn getoon in vergelyking met basislyn, naamlik $p=0.0098$. Die inname van energie en proteïen word vergelyk met die ADT (Food and Nutrition Board, 1989) vir volwasse mans en vroue en die vitamieninname met die *Dietary Reference*

Intake (DRI) (Food and Nutrition Board, 1998-2001). Die gemiddelde ADT en DRI vir mans en vroue is as verwysing gebruik, omdat beide geslagte se dieetinname gesamentlik bereken is. Die inname van vitamien C (35% en 38% respektiewelik) en vitamien E (48% en 45% respektiewelik) van die eksperimentele en kontrolegroepe met basislyn was minder as 50% van die DRI. Die endwaarde van kontrolegroepe se vitamien C- inname was steeds minder as 50% van die DRI. Die vitamien E-inname van beide groepe met endlyn het tot bo 50% van die DRI gestyg, naamlik 123% vir die eksperimentele groep en 61% vir die kontrolegroep. Die totale vitamien A-inname van eksperimentele groep het van 139% tot 68% van die DRI afgeneem. Die karoteeninhoud van die Ultragard Forté®-tablet (2.2 mg elke tweede dag) en -kapsule (32 mg betateen per dag) is egter nie hierby ingereken nie.

4.2 VOEDINGSTATUS

Die belangrikste voedingstatusmerkers vir beide groepe word in Tabel 4.4 aangedui. Volgens Kumar en Clark (1998) is een van die merkers van wanvoeding 'n trisepsvelvou kleiner as 13 mm vir vroue en 10 mm vir mans. Tagtig persent van die proefpersone was vroue; daarom is 13 mm as verwysing gebruik. Met basislyn was die eksperimentele groep se gemiddelde trisepsvelou 12.9 mm (9.7;17.2), wat 'n aanduiding van wanvoeding mag wees. Die eksperimentele groep se trisepsvelvou het na ses maande van mikronutriëntsupplementasie tot 14.8 mm (10.6;20.5) verhoog. Die verhoging was egter nie statisties betekenisvol nie.

4.3 IMMUUNMERKERS

Die basislyn en endwaardes van beide groepe se immuunmerkers word in Tabel 4.5 aangedui.

Tabel 4.4 Gemiddelde (95%VI) van die belangrikste voedingstatusmerkers met basislyn (0) en na ses maande (6)

VERANDERLIKE	NORMAAL- WAARDE	EKSPERIMENTELE GROEP (n=18)		KONTROLEGROEP (n=12)	
		GEMIDDELDE	95%VI	GEMIDDELDE	95%VI
Gewig (kg)					
0		56.4	(51.3;61.7)	56.8	(50.6;62.9)
6		56.9	(51.3;62.6)	54.7	(47.9;61.4)
Trisepsvelvou* (mm)	>13.0				
0		12.9	(9.7;17.2)	14.5	(10.7;19.5)
6		14.8	(10.6;20.5)	14.3	(9.9;20.8)
LMI (kg/m ²)	19-24				
0		21.9	(19.7;24.2)	22.4	(20.1;24.8)
6		22.0	(19.7;24.4)	21.1	(18.6;23.6)
S-Albumien (g/L)	34-48g/L				
0		37	(34;40)	37	(33;39)
6		36	(34;40)	35	(33;38)
S-Transferrien (g/L)	2.12-3.60g/L				
0		2.70	(2.50;3.03)	2.68	(2.30;3.06)
6		2.78	(2.56;3.01)	2.71	(2.37;3.07)
Limfosieltelling (x10 ⁹ /L)	1-4x10 ⁹ /L				
0		1.9	(1.6;2.3)	2.1	(1.6;2.6)
6		1.9	(1.5;2.2)	1.6	(1.3;1.9)

* waardes word as geometriese gemiddelde gerapporteer

Geen statisties betekenisvolle verskille nie

n=aantal proefpersone

VI=vertrouensinterval

S=serum

4.3.1 Witbloedseltelling

Die normale reikwydte vir WBS, soos aangegee deur Pathcare, Klerksdorp, is 4.0-11.0 x 10⁹/L. Die basislyngemiddelde vir die eksperimentele groep en kontrolegroep was 5.2 x 10⁹/L (4.5;5.9) en 5.9 x 10⁹/L (4.9;7.0) respektiewelik. In die eksperimentele groep was daar 'n betekenisvolle afname in WBS na ses

Tabel 4.5 Die basislyn (0) en endwaardes (6) van beide groepe se immuun-merkers

VERANDERLIKE	NORMAAL- WAARDE	EKSPERIMENTELE GROEP (n=18)		KONTROLEGROEP (n=12)	
		GEMIDDELDE	95%VI	GEMIDDELDE	95%VI
WBS* (x10 ⁹ /L)	4-11x10 ⁹ /L				
0		# 5.2	(4.5;5.9)	5.9	(4.9/7.0)
6		□# 4.6	(3.9;5.3)	□5.5	(4.9;6.2)
Persentasie CD4-limfosiete*	27-76%				
0		26	(22;31)	25	(21;29)
6		25	(21;30)	28	(23;34)
CD4:CD8*	0.92-3.41				
0		0.40	(0.32;0.50)	# 0.35	(0.30;0.44)
6		0.40	(0.28;0.48)	# 0.44	(0.34;0.56)
Viruslading (kopieë/mL)	<50kopieë/mL				
0		5961	(1727;20570)	# 6439	(1122;36927)
6		7633	(2656;21930)	#10901	(2353;50494)
VERANDERLIKE	NORMAAL- WAARDE	MEDIAAN	25 EN 75 ^{STE} PERSENTIEL	MEDIAAN	25 EN 75 ^{STE} PERSENTIEL
CD4-limfosiete (selle/mm ³)	355-1213/mm ³				
0		# 412	(298;649)	384	(341;503)
6		# 368	(221;642)	358	(313;438)
CD8-limfosiete (selle/mm ³)	208-796/mm ³				
0		# 1156	(770;1782)	# 1138	(904;1576)
6		# 1134	(734;1356)	# 875	(633;1197)

* waardes word as geometriese gemiddelde gerapporteer

n=aantal proefpersone

VI=vertrouensinterval

WBS =witbloedseltelling

p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die basislyn- en endwaardes binne die groep

□ p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die endwaardes van die eksperimentele en kontrolegroep

maande (p=0.028). Die gemiddelde waarde was egter nog binne die normale grense. Die WBS van die kontrolegroep was aan die einde van die studie betekenisvol hoër as dié van die eksperimentele groep (p=0.05).

4.3.2 Persentasie CD4-limfosiete

Die normaalreikwydte vir persentasie CD4-limfosiete, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit van Pretoria, is 27-76%. Die basislyngemiddelde vir die eksperimentele en kontrolegroep was 26% (22;31) en 25% (21;29) respektiewelik. Beide dié waardes is onder die normale reikwydte vir persentasie CD4-limfosiete. Daar was geen betekenisvolle verskil tussen die basis- en endwaardes binne die groepe sowel as tussen die groepe nie.

4.4.3 Die verhouding CD4 tot CD8

Die normale reikwydte vir die verhouding CD4 tot CD8, soos aangegee deur Pathcare, Klerksdorp, is 0.92-3.41. Die gemiddelde basislynwaardes vir beide groepe was onder die normale reikwydte, naamlik 0.40 (0.32;0.50) vir die eksperimentele groep en 0.35 (0.30;0.44) vir die kontrolegroep. Die kontrolegroep het, teen die verwagting in, 'n betekenisvolle toename ($p=0.0047$) in CD4:CD8 getoon (Tabel 4.5). Die gemiddelde waardes van die twee groepe het nie betekenisvol van mekaar verskil nie.

4.4.4 Viruslading

Die afsnypunt vir viruslading, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit van Pretoria, is < 50 kopieë/mL. Die geometriese basislyngemiddelde vir beide groepe was heelwat hoër as die afsnypunt, naamlik 5 961 kopieë/mL (1727;20 570) vir die eksperimentele groep en 6439 kopieë/mL (1122;36927) vir die kontrolegroep. Die kontrolegroep se viruslading het met verloop van die studie betekenisvol verhoog ($p=0.04$).

4.4.5 CD4-limfosiete

Die normale reikwydte vir CD4-limfosiete, soos aangegee deur Pathcare, Klerksdorp, is 355-1213/mm³. Die mediaan-basislynwaardes vir die eksperimentele groep en kontrolegroep was 412/mm³ (298;649) en 384/mm³ (341;503) repektiewelik. Die eksperimentele groep se CD4-limfosiete het 'n betekenisvolle afname (p=0.025) na ses maande van suplementasie getoon (Tabel 4.5).

4.4.6 CD8-limfosiete

Die normale reikwydte vir CD8-limfosiete, soos aangegee deur Pathcare, Klerksdorp, is 208-796/mm³. Die basislynmediaan vir beide groepe was bo die normale reikwydte, naamlik 1156/mm³ (770;1782) vir die eksperimentele groep en 1138/mm³ (904;1576) vir die kontrolegroep. Beide groepe se mediaan-CD8-limfosietelling het betekenisvol afgeneem na ses maande, naamlik p = 0.019 vir die eksperimentele groep en p=0.0047 vir die kontrolegroep (Tabel 4.5).

4.5 AKUTEFASEMERKERS

Beide groepe se akutefasemerkers met basislyn en na ses maande word in Tabel 4.6 aangedui. Beide groepe se APP was binne die normaalreikwydtes vir die duur van die studie. Die kontrolegroep se mediaan CRP-vlakke het vanaf basislyn [5.9mg/L (5.0; 14.6)] na endlyn 9.5mg/L (5.1;19.8)] verhoog, terwyl die eksperimentele groep se mediaan-CRP-vlakke konstant gebly het (Tabel 4.6). Die endwaardes van die kontrolegroep en eksperimentele groep het betekenisvol verskil (p=0.015). Die kontrolegroep se gemiddelde pre-albumienvlakke het vanaf basislyn [226.1mg/L (190;262)] na endlyn [212mg/L (157;267)] verlaag, terwyl die eksperimentele groep se gemiddelde pre-albumienvlakke vanaf 219mg/L (197;242) na 248mg/L (210;286) verhoog het. Die verandering was nie statisties betekenisvol nie, maar die verhoging van die

Tabel 4.6 Akutefasemerkers met basislyn en na ses maande van beide groepe

VERANDERLIKE	NORMAAL- WAARDE	EKSPERIMENTELE GROEP (n=18)		KONTROLEGROEP (n=12)	
		GEMIDDELDE	95%VI	GEMIDDELDE	95%VI
Fibrinogeen * (g/L)	2-4g/L				
0		2.6	(2.3;2.9)	3.2	(2.7;3.8)
6		1.9	(1.6;2.2)	3.1	(2.6;3.6)
S-RBP (mg/L)	3-6mg/L				
0		3.3	(2.8;3.8)	3.5	(2.6;4.4)
6		3.0	(2.3;3.8)	3.1	(1.9;4.3)
S-Albumien (g/L)	34-48mg/L				
0		37	(34;40)	37	(33;40)
6		36	(34;39)	34	(33;38)
S-Transferrien (g/L)	2.12-3.60g/L				
0		2.77	(2.50;3.03)	2.68	(2.30;3.06)
6		2.78	(2.56;3.01)	2.71	(2.37;3.07)
S- Pre-albumien (mg/L)	180-450mg/L				
0		219	(197;242)	226	(190;262)
6		248	(210;286)	212	(157;267)
VERANDERLIKE	NORMAAL- WAARDE	MEDIAAN	25 EN 75 ^{STE} PERSENTIEL	MEDIAAN	25 EN 75 ^{STE} PERSENTIEL
Besinkingspoed (mm/h)	3-12mm/h				
0		# 27	(12;65)	# 32	(15;67)
6		# 50	(28;114)	# 70	(41;94)
S-CRP (mg/L)	0-10mg/L				
0		5.0	(5.0;6.6)	5.9	(5.0;14.6)
6		□ 5.0	(5.0;6.2)	□ 9.5	(5.0;19.8)

* waardes word as geometriese gemiddelde gerapporteer

n=aantal proefpersone

VI=vertrouensinterval

RBI = Retinolbindende proteien

CRP = C-reaktiewe proteïen

S= serum

p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die basislyn- en endwaardes binne die groep

□ p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die endwaardes van die eksperimentele en kontrolegroep

kontrolegroep se mediaan-CRP-vlakke en verlaging van gemiddelde pre-albumienvlakke kan 'n aanduiding van infeksie wees (Jahoor et al., 1999). Die

normale reikwydte vir BBS, soos aangegee deur Pathcare, Klerksdorp, is 3-12mm/h. Die mediaan-basislynwaardes vir die eksperimentele groep en die kontrolegroep was 27mm/h (12;65) en 32mm/h (15;67) respektiewelik. Die BBS van beide groepe het verdubbel vanaf basislyn na endlyn. Die verandering van beide groepe se BBS was statisties betekenisvol, naamlik $p=0.019$ vir die eksperimentele groep en $p=0.012$ vir die kontrolegroep (Tabel 4.6). Die res van die twee groepe se positiewe APP (fibrinogeen) en negatiewe APP (RBP, pre-albumien, albumien en transferrien) het geen betekenisvolle verskil getoon nie.

4.6 VITAMIENSTATUS

Die serumvitamienvlakke van beide groepe met basislyn en verandering na ses maande word in Tabel 4.7 aangetoon en in die verdere paragrawe in besonderhede aangebied.

4.6.1 Serumvitamien C

Die normale reikwydte vir vitamien C-vlakke, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit van Pretoria, is 11-96 $\mu\text{mol/L}$. Die basislyngemiddelde vir die eksperimentele groep was binne die normale reikwydte, naamlik 15 $\mu\text{mol/L}$ (10;22), maar die kontrolegroep se basislynwaarde was onder die normale reikwydte, naamlik 9 $\mu\text{mol/L}$ (5;17). Die eksperimentele groep het 'n betekenisvolle toename ($p = 0.02$) in vitamien C-vlakke getoon, terwyl die kontrolegroep se vlakke konstant gebly het (Tabel 4.7). Die endwaardes tussen die kontrolegroep en eksperimentele groep het betekenisvol ($p=0.016$) verskil.

4.6.2 Serumvitamien E

Die normale reikwydte vir serumvitamien E, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit van Pretoria, is 12-42 $\mu\text{mol/L}$. Die gemiddelde

Tabel 4.7 Die serumvitamienvlakke van die eksperimentele en kontrolegroep met basislyn en na ses maande

VERANDERLIKE	NORMAAL-WAARDE	EKSPERIMENTELE GROEP (n=18)		KONTROLEGROEP (n=12)	
		GEMIDDELDE	95%VI	GEMIDDELDE	95%VI
S-Vitamiën C* (umol/L)	11-96umol/L				
0		# 15	(10;22)	9	(5;17)
6		# 25	(18;34)	# 11	(5;22)
S-Vitamiën A* (umol/L)	0.8-3.5umol/L				
0		2.0	(1.7;2.4)	1.7	(1.4;2.1)
6		1.9	(1.5;2.2)	1.7	(1.3;2.1)
S-Vitamiën E (umol/L)	12-42umol/L				
0		26	(23;30)	# 26	(23;29)
6		26	(23;28)	# 22	(19;26)
S-Vitamiën B12	223-1132 pg/mL				
0		# 398	(286;473)	356	(270;470)
6		# 305	(233;402)	344	(242;489)

* waardes word as geometriese gemiddelde gerapporteer

n=aantal proefpersone

VI=vertrouensinterval

S=serum

p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die basislyn- en endwaarde binne die groep

#p<0.05 betekenisvolle verskil tussen die endwaardes van die eksperimentele en kontrolegroep

basislynwaardes vir die eksperimentele groep en kontrolegroep was 26 umol/L (23;30) en 26 umol/L (23;29) respektiewelik. Die kontrolegroep se vitamien E-vlakke het na ses maande betekenisvol verlaag (p = 0.00074).

4.6.3 Serumvitamien B12

Die normaalreikwydte vir serumvitamien B12, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit vir Pretoria, is 223-1132 pg/mL. Die basislyngemiddelde vir beide groepe was binne die normale reikwydte, naamlik 398 pg/mL (286;473) vir die eksperimentele groep en 356 pg/mL (270;470) vir die

kontrolegroep. Die eksperimentele groep het 'n betekenisvolle afname ($p=0.00074$) in vitamien B12-vlakke getoon (Tabel 4.6).

4.6.4 Serumvitamien A

Die normale reikwydte vir serumvitamien A-vlakke, soos aangegee deur die Instituut vir Patologie, Universiteit van Pretoria, is 0.8-3.5 μ mol/L. Die basislyn- en endwaardes was binne die normaalreikwydte, en daar was geen betekenisvolle verandering tydens die studie nie.

4.7 SAMEVATTING

Die belangrikste waarnemings tydens die studie betreffende die eksperimentele groep was:

- Die gemiddelde endlyn-vitamien A-dieetinname is betekenisvol verlaag.
- Die trisepsvelvou wat kleiner as 13mm met basislynopname was ('n aanduiding van marginale voedingstatus), het vermeerder (nie betekenisvol nie).
- Die WBS het betekenisvol verlaag.
- Die CD4- sowel as CD8-limfosiete het betekenisvol verlaag.
- Die BBS het verdubbel vanaf basislyn na endlyn.
- Die vitamien C-vlakke het betekenisvol verhoog.
- Die vitamien B12-vlakke het betekenisvol verlaag.

Die belangrikste waarnemings tydens die studie betreffende die kontrolegroep was:

- Die viruslading het betekenisvol verhoog.
- Die CD4:CD8-verhouding het betekenisvol verlaag.
- Die CD8-limfosiete het betekenisvol verlaag.

- Die CRP-vlakke was statisties betekenisvol hoër as dié van die eksperimentele groep.
- Die BBS het vanaf basislyn na endlyn statisties betekenisvol verhoog.
- Die vitamien E-vlakke het betekenisvol verlaag.
- Die vitamien C-vlakke was betekenisvol laer as dié van die eksperimentele groep aan die einde van die studietydperk.

Die verhoging van die eksperimentele groep se serumvitamien C en instandhouding van hul vitamien E-vlakke is 'n aanduiding dat die proefpersone inskiklik was en gereeld hul supplemente geneem het. Vervolgens sal die resultate in Hoofstuk 5 bespreek word.

HOOFSTUK 5

BESPREKING, GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS

5.1 INLEIDING

In hierdie hoofstuk sal die resultate van Hoofstuk 4 aan die hand van reeds bestaande literatuur bespreek word. Uit die literatuur is dit duidelik dat die immuunsisteem 'n groot komplekse stelsel is wat uit talle primêre en sekondêre immuunmerkers bestaan. Weens die kompleksiteit van die immuunsisteem sal daar net op spesifieke immuunmerkers gefokus word. Weens finansiële beperkings kon slegs enkele serumvitamienvlakke en immuunmerkers bepaal word. Dus kon die globale effek van die mikronutriëntsupplement op die mikronutriënt- en immuunstatus nie bepaal word nie. Sommige meganismes en verklarings van veranderinge kan dus opgesluit wees in parameters wat nie bepaal is nie. Die doel van die studie was om 'n bydrae te lewer tot die ontrafeling van die groter probleem. Verder het 'n studie uitgevoer deur Coodley en medewerkers (1996) getoon dat die toevoeging van 'n multivitamien aan beide groepe (plasebo en supplement) moontlik die effek van die mikronutriëntsupplement kan beïnvloed en tot negatiewe resultate lei. Vanweë etiese aspekte is dit moeilik om MIV-positiewe pasiënte slegs plasebokapsules of -tablette toe te laat, veral wanneer sulke proefpersone voor die aanvang van die studie vitamien-supplemente gebruik het. Soos aangedui in Hoofstuk 4.1, het die meeste proefpersone wat supplemente voor die aanvang van hierdie ondersoek gebruik het, vitamien B-kompleks geneem.

5.2 VOEDSELINNAME

In 'n oorsigartikel het Gramlich & Mascioli (1995) gerapporteer dat MIV-positiewe en VIGS-pasiënte oor die algemeen minder as 50% van die DRI vir sekere mikronutriënte inneem. Die resultate van die studie wat in hierdie skripsie aangebied word, ondersteun hierdie waarnemings. Beide die

eksperimentele en kontrolegroep se vitamien E- en C-dieëtinname met basislyn was minder as 50% van die DRI, terwyl die vitamien B12-inname meer as die DRI was. Die resultate stem ook ooreen met dié van Baum en medewerkers (1992). Baum en medewerkers het gevind dat die dieetinname van MIV-positiewe individue vir vitamien B12, B6 en A oor die algemeen gelykstaande of groter is as die DRI, en ander mikronutriënte soos vitamien E, C en sink word in hoeveelhede kleiner as die DRI ingeneem. In hierdie studie was daar geen betekenisvolle verskil tussen die basis- en endwaardes vir enige dieetinname binne die groepe nie, behalwe die eksperimentele groep se vitamien A-inname wat betekenisvol verlaag het. Dus kan die meeste biochemiese veranderinge toegeskryf word aan die mikronutriëntsupplementasie.

Alhoewel vitamien en mineraaltekorte in MIV/VIGS-pasiënte dikwels met die nutriëntinname korreleer, kan vitamien- en mineraaltekorte voorkom ten spyte van inname hoër of gelyk aan die DRI's (Liang *et al.*, 1996; Anon, 1997; Friis & Michaelsen, 1998). Mikronutriëntabnormaliteite in MIV/VIGS-pasiënte word hoofsaaklik deur drie faktore veroorsaak, naamlik redistribusie, wanabsorpsie en verlaagde dieetinname (Lacey *et al.*, 1996). Die serumvitamienvlakke in hierdie studie (behalwe die serumvitamien C-vlakke van die kontrolegroep), was met basislyn binne die normaalreikwydtes ten spyte van dieetinnames kleiner of gelyk aan die DRI. Van die proefpersone het wel mikronutriëntsupplemente (hoofsaaklik B-kompleks) gebruik voor die aanvang van die studie, wat moontlik kon bydra tot die verhoogde serumwaardes.

5.3 VOEDINGSTATUS

Wanvoeding word algemeen by MIV/VIGS-pasiënte aangetref en word as die hoofsaak van morbiditeit beskou (McKinley *et al.*, 1994; Van Stader *et al.*, 1998). Gewigsverlies en afname in velvoudiktes en middel-bo-armomtrek word algemeen gerapporteer (McKinley *et al.*, 1994; Timbo & Tollefson, 1994; Luder *et al.*, 1995; Beisel, 1996; Mahan & Escott-Stump, 1996; Macallan, 1999). Die resultate van die studie hier aangebied, stem ooreen met dié van

bogenoemde studies. Volgens die parameters vir wanvoeding, soos aangegee in Kumar & Clark (1998), het wanvoeding aan die begin van die studie in die eksperimentele groep voorgekom. Die gemiddelde trisepsvelvou van die eksperimentele groep aan die begin van die studie was minder as 13 mm. Wanvoeding is 'n belangrike kliniese manifestasie van VIGS en lei tot 'n verskeidenheid immuunabnormaliteite (Hoofstuk 2.5) wat die immuunsisteem onderdruk en die vatbaarheid vir opportunistiese infeksies verhoog (McKinley *et al.*, 1994; Timbo & Tollefson, 1994; Beisel, 1996; Mahan & Escott-Stump, 1996; Macallan, 1999). Die voedingstatus van die eksperimentele groep het oor die algemeen na ses maande verbeter (Tabel 4.4). Daar sal vervolgens spesifiek na die vitamienstatus verwys word.

5.4 VITAMIENSTATUS

5.4.1 Serumvitamien A

Vitamien A is essensieel vir baie aspekte van immuunfunksies, onder andere die groei en funksionering van B- en T-selle (Tang *et al.*, 1997). Tydens die studie was daar geen betekenisvolle verandering in vitamien A-vlakke binne die groepe nie. Vitamien A-vlakke was gedurende die periode van die studie binne die normale reikwydte. Volgens Lee en Nieman (1993) is serumvitamien A net 'n voorspeller van vitamien A-status wanneer die liggaam se berging kritiek verlaag of oorversadig is. Serumvitamien A-vlakke kan binne die normale reikwydtes lê ten spyte van verlaagde konsentrasies vitamien A in die lewer. Om hierdie rede beveel sommige navorsers nie vitamien A-serumbepalings as siftingstoets vir vitamien A-status aan nie (Lee & Nieman, 1993). Dus is die serumvitamien A-vlakke van die groepe nie 'n goeie aanduiding van hul vitamien A-status nie.

Literatuur toon dat vitamien A-inname en MIV-siekteprogressie 'n U-vormige verband het (Anon, 1998; Friis & Michaelsen, 1998). Die hoogste en die laagste kwartiel vir vitamien A is met verhoogde siekteprogressie geassosieer; die middelste twee kwartiele (9 000 – 20 000 IE) is met

verlaagde progressie van MIV na VIGS geassosieer. Die totale vitamien A-inname (voedsel en supplement) van die eksperimentele en kontrolegroep in die studie was laer as bogenoemde aanbeveling (Tabel 4.3). Tang et al. (1997) kon geen betekenisvolle korrelasie tussen vitamien A-voedselinname en serum-vitamien A-vlakke vind nie. Daar is ook geen korrelasie tussen totale vitamien A-inname (voedsel en supplemente) en serumvitamien A-vlakke gevind nie. Die verlaagde vitamien A-inname deur die eksperimentele en kontrolegroep in hierdie studie het dus volgens die literatuur waarskynlik nie 'n invloed op die serumvitamien A- vlakke gehad het nie.

Ten spyte van die groot hoeveelhede β -karoteen in die mikronutriënt-supplement Ultragard Forté®, was daar geen betekenisvolle verhoging in die groepe se serumvitamien A-vlakke nie. Die resultate stem ooreen met dié van Coodley en medewerkers (1996). Ander studies, soos aangehaal deur Coodley et al. (1996), het gevind dat β -karoteensupplementasie die β -karoteenkonsentrasie verhoog maar nie die vitamien A-konsentrasies nie. In die studie hier gerapporteer, is serum- β -karoteenvlakke egter nie bepaal nie. Friis en Michaelsen (1998), bevestig deur Anon (1998), kon geen verband tussen serumvitamien A-konsentrasie en plasma-viruslading vind nie. Tang en medewerkers (1997) kon ook geen verband tussen serumvitamien A-vlakke en die progressie tot VIGS vind nie. Die moontlike rede hiervoor is dat biologiese funksies eers beïnvloed word as die serumretinolvlakke laer as 1.05 $\mu\text{mol/L}$ daal (Semba et al., 1995). Uitgesproke of marginale vitamien A-tekort kan die risiko vir progressie tot VIGS betekenisvol verhoog (Tang et al., 1997). Die serumretinolvlakke van die eksperimentele en kontrolegroep was vir die duur van die studie bo 1.05 $\mu\text{mol/L}$; dus kan daar aangeneem word dat die serumvitamien A-vlakke geen invloed op die viruslading en siekteprogressie gehad het nie. Lacey en medewerkers (1996) het gevind dat die serumvlakke van β -karoteen, vitamien A, -C en -E nie verlaag met verhoogde siekteprogressie nie, maar dié van ander karotenoïede wel.

5.4.2 Serumvitamien E

Verhoogde oksidatiewe stres en infeksies in MIV-pasiënte verhoog die behoefte aan vitamien E (Anon, 1998, Allard et al., 1998a; Allard et al., 1998b). Tang en medewerkers (1997) het 'n statisties betekenisvolle korrelasie tussen serumvitamien E en totale vitamien E-inname (voedsel en supplemente) gevind. Die studie wat hier gerapporteer word, toon dieselfde tendens. Die basislyngemiddelde van serumvitamien E-vlakke van die twee groepe was dieselfde. Weens die lae vitamien E-inname kon bogenoemde bygedra het tot die betekenisvol verlaagde vitamien E-serumwaarde van die kontrolegroep aan die einde van die studie.

Allard et al. (1998a) het MIV-positiewe volwassenes met 800 IE vitamien E (536 mg, 36 keer die DRI) en 1000 mg vitamien C per dag drie maande lank gesupplementeer. Die eksperimentele groep se plasmavitamien E- en C-konsentrasies het betekenisvol verhoog in vergelyking met die kontrolegroep. Die viruslading van die eksperimentele groep het ook betekenisvol verlaag. Die eksperimentele groep in die onderhawige studie het 'n kleiner hoeveelheid vitamien E ontvang (10.5mg, 118% van die DRI) as in die studie van Allard en medewerkers (1998a). Bogenoemde is moontlik die verklaring waarom die eksperimentele groep se vitamien E-vlakke nie betekenisvol verhoog het nie maar konstant gebly het.

Die viruslading het statisties betekenisvol verhoog by die kontrolegroep maar nie by die eksperimentele groep nie. Die verhoging in viruslading kan volgens die literatuur moontlik aan twee faktore toegeskryf word, naamlik verhoogde oksidatiewe stres en immuunonderdrukking (Semba & Tang, 1999). Vitamien E speel 'n belangrike rol in die verlaging van beide dié faktore (die meganismes word in Hoofstuk 2.5.2.1 en 2.5.2.2 C bespreek) en kon moontlik bygedra het dat die viruslading van die eksperimentele groep ietwat stadiger verhoog het as by die kontrolegroep.

Tang et al. (1997) kon geen verband tussen verlaagde vitamien E-vlakke en die risiko vir siekteprogressie vind nie. Daar is wel gevind dat proefpersone in die hoogste kwartiel (>23.5 $\mu\text{mol/L}$) 'n betekenisvol verlaagde risiko vir siekteprogressie het as in die laagste kwartiel ($<23.5\mu\text{mol/L}$). Dus, al het die supplement nie die vitamien E-vlakke van die eksperimentele groep betekenisvol verhoog nie, het dit die vitamien E-vlakke bo 23.5 $\mu\text{mol/L}$ in stand gehou, wat volgens Tang et al. (1997) die risiko vir siekteprogressie betekenisvol verlaag.

5.4.4 Serumvitamien C

Die kontrolegroep se basislyn serumvitamien C was onder die normale reikwydte van $11-96\mu\text{mol/L}$, naamlik 9 $\mu\text{mol/L}$ (5;17). Die eksperimentele groep se gemiddelde vitamien C-vlak was $15\mu\text{mol/L}$. Die resultate aangebied in die studie stem ooreen met dié van Allard en medewerkers (1998a) wat bogenoemde waardes as laag beskou. Volgens Allard en medewerkers (1998a) toon verskeie ander studies ook verlaagde vitamien C- en E-vlakke. Volgens Liang en medewerkers (1996) ontwikkel sewe tot 27% van MIV-pasiënte vitamien C-tekort. Alhoewel die literatuur toon dat vitamien C 'n marginale betekenis het in die progressie van VIGS (Liang et al., 1996), speel vitamien C 'n belangrike rol in die normalisering van die immuunsisteem (Hoofstuk 2.5.2.2). Vitamien C is die belangrikste antioksidant op sellulêre vlak, veral in die waterige dele. 'n Tekort kan tot verhoogde oksidatiewe stres by MIV-pasiënte lei (Lacey et al., 1996). Vitamien C is ook belangrik vir die generering van vitamien E tydens die antioksidantverdedigingsproses (Favier et al., 1994; Allard et al., 1998a). Soos verwag, het die eksperimentele groep se vitamien C-vlakke verhoog tydens die studie, wat 'n aanduiding is dat pasiënte wel hul supplemente gedrink het.

5.4.5 Serumvitamien B12

Serumvitamien B12 speel 'n belangrike rol in neurologie. 'n Tekort aan vitamien B12 kan lei tot neurologiese wanfunksies en kan dementia in VIGS-

persone vererger (Liang et al., 1996). Baum en medewerkers (1995) het gevind dat lae serumvitamien B12-vlakke 'n aanduiding van MIV-siekteprogressie is. Proefpersone wat lae vitamien B12-, retinol- en sinkstatus ontwikkel het, het 'n betekenisvolle verlaging in CD4-selle getoon (Liang et al., 1996). Die resultate van hierdie studie bevestig die waarnemings van Liang en medewerkers ten opsigte van vitamien B12. Die verlaging van die eksperimentele groep se vitamien B12-vlakke is teen die verwagting in, omdat die eksperimentele groep se vitamien B12-inname meer as die aanbevole DRI was. Sover bekend het geen megaloblastiese anemie in die eksperimentele groep voorgekom nie. Pasiënte het ook geen ernstige diaree gerapporteer nie. Die enigste moontlike verduideliking vir die verlaagde vitamien B12-vlakke is die verhoogde vitamien C-inname van die eksperimentele groep. Volgens Herbert (1996) kan groot hoeveelhede vitamien C die beskikbaarheid van vitamien B12 vanaf voedsel inhibeer. Verder is ook gevind dat 10-30% van die vitamien B12 in multivitamiensupplemente omgeskakel word tot 'n analoog wat nie deur die mens geabsorbeer kan word nie (Herbert, 1996). Dié analoog vorm weens die redoksreaksie van vitamien C, yster en ander antioksidante in die vitamienpreparate (Herbert, 1996). Verdere navorsing in dié verband moet uitgevoer word voordat enige gevolgtrekkings gemaak kan word.

5.5 IMMUNMERKERS

Die eksperimentele groep se WBS het betekenisvol verlaag gedurende die studie, maar die waarde was steeds binne die normale reikwydte. 'n Hoë WBS is 'n aanduiding van infeksie. 'n Lae witbloedseltelling is 'n aanduiding van immuunonderdrukking, byvoorbeeld MIV self of geneesmiddels soos Bactrim® en Granciclovir® (Byrne & Judith, 1981). Siektes soos tuberkulose en swamsiektes kan ook tot beenmurgonderdrukking lei en sitopenie veroorsaak (Byrne & Judith, 1981). Die verlaging van die eksperimentele groep se WBS kan moontlik aan die MIV-infeksie, wat die beenmurg onderdruk, toegeskryf word, omdat pasiënte nie swamsiektes of tuberkulose gerapporteer het nie.

- Volgens die kliniese verloop van MIV, soos bespreek in Hoofstuk 2.3, neem CD4-selle af hoe verder die siekte vorder. Dus is CD4-selle 'n aanduiding van siekteprogressie. Die absolute CD4-telling by die eksperimentele groep het betekenisvol met die verloop van die studie verlaag. Die absolute CD4-telling van die kontrolegroep het nie-betekenisvol verhoog. Coodley en medewerkers (1996) het ook gevind dat die suplementering met β -karoteen die CD4-telling by MIV-pasiënte verlaag het en die kontrolegroep se CD4-telling verhoog het. Geen moontlike redes vir dié verskynsel is deur Coodley et al. aangevoer nie. Soos reeds in Hoofstuk 2.5 bespreek, word T-selle deur baie ander faktore benewens MIV beïnvloed. Dus is die neiging tot verhoging in die kontrolegroep se CD4-telling nie noodwendig 'n aanduiding van verbetering nie. Bogenoemde word ook nie in hierdie studie deur ander belangrike immuunmerkers soos viruslading ondersteun nie.

Omdat CD4-selle so varieer, heg navorsers meer waarde aan die CD4-selle as persentasie van die totale T-selle (Anon, 1997). In hierdie studie was daar geen betekenisvolle verandering in die persentasie CD4-selle binne die groepe of tussen die groepe nie. Beide groepe se persentasie CD4-selle was onder die normale reikwydte van 27-67%, wat 'n aanduiding van immuunonderdrukking is.

Volgens die kliniese verloop (soos bespreek in Hoofstuk 2.3 en 2.4) verhoog die aantal CD8-selle na aanvang van die studie. Dit lei tot 'n uitermatig hoë getal CD8-selle in die perifere bloed. Bogenoemde, saam met ander hiperaktiewe immuunreaksies, is verantwoordelik vir die kontrolering van die virusinfeksie gedurende die asimptomatiese fase (die meganismes word in Hoofstuk 2.4.1 bespreek). Soos MIV vorder, verlaag die aantal CD8-selle en hul funksies, weens apoptose (kyk Hoofstuk 2.4.1) (Famularo et al., 1997). Die verlaging van CD8-selle dui dus op immuunonderdrukking en verhoogde vatbaarheid vir opportunistiese infeksies (Famularo et al., 1997). Beide groepe se CD8-telling was ver bo die normale reikwydte met basislyn. Gedurende die verloop van die studie het beide groepe se CD8-selle verlaag,

wat 'n aanduiding is dat apoptose toeneem en die siekte in beide groepe vorder. Coodley en medewerkers (1996) het ook verlaagde CD8-tellings in die eksperimentele en kontrolegroep waargeneem.

Volgens Chaplin (1999) is die vroegste manifestasie van MIV die verlaging van die verhouding CD4:CD8. Die verlaging word toegeskryf aan die verhoging van CD8-selle eerder as die verlies aan CD4-selle. Beide die eksperimentele en kontrolegroep se CD4:CD8 met basislyn was onder die normale reikwydte weens verhoogde CD8-vlakke. Tydens die studie het die kontrolegroep se CD4:CD8 betekenisvol verhoog. Die verhoging kan aan betekenisvol verlaagde CD8-selle en verhoging van CD4-selle toegeskryf word. Die verhoging is nie noodwendig 'n aanduiding van verbetering nie, omdat verlaging van CD8-selle 'n aanduiding is van siekteprogressie en CD4-selle deur ander faktore benewens MIV beïnvloed word.

Volgens Saag (1997) en Churchill en Weber (1999) is viruslading die primêre bepaler van kliniese uitkoms. Volgens Nolte (1999) en Saag (1997) moet die plasmaviruslading drievoudig ($0.5 \log^{10}$) verhoog of verlaag om biologies relevant te wees. In hierdie studie het die viruslading van die kontrolegroep statisties betekenisvol verhoog, maar nie genoeg om klinies betekenisvol te wees nie. Volgens Saag (1997) is 'n behandeling onsuksesvol wanneer die viruslading bo die basislynwaarde styg of terugkeer na basislynwaarde. Hieruit is dit duidelik dat die multivitamiensupplement wat in hierdie studie gebruik is, geen antivirale eienskappe binne ses maande toon nie. Die multivitamien het wel daarin geslaag om die viruslading van die eksperimentele groep tussen 5000 en 10 000 kopieë/mL te hou, wat die kliniese prognose verbeter as dit vergelyk word met die verhoogde viruslading van 10 000 – 25 000 kopieë, soos waargeneem in die kontrolegroep (Saag, 1997). Soos in die studie van Bouic (1997) was die tydperk van suplementasie baie kort en die aantal proefpersone baie min. Die effek van die mikronutriëntsupplement op die viruslading mag dalk groter wees indien die groep groter is en die tydperk van suplementering langer.

Besinkingspoed (BBS) is die tempo van rooibloedselafname in die bloedkolom en bepaal die akutfaserespons (Kumar & Clark, 1998). Die patologiese proses kan immunologies, infektief, iskemies, malignies of traumaties wees. 'n Verhoogde BBS reflekteer 'n verhoging in die plasmakonsentrasies van groot proteïene soos fibrinogeen en immunoglobiene. Die proteïene veroorsaak rouleauformasie (stapelmuntstukke) en sak daarom vinniger uit. BBS verhoog met ouderdom en is hoër by mans as vroue. Dit verhoog ook by pasiënte met anemie (Kumar & Clark, 1998). Gedurende die aanvangsinfeksie van die MIV-toestand verlaag die produksie van IL2 deur die CD4-selle. Gedurende die volgende twee jaar verlaag IL2 met die helfte, en IL4 en IL10 verhoog. Laasgenoemde lei tot die verhoogde aktivering van B-selle en hipergammaglobulinemie (Chaplin, 1999). Beide die eksperimentele en kontrolegroep se BBS in die studie was met basislyn verhoog. Tydens die verloop van die studie het beide groepe se BBS verdubbel. Die verhoogde BBS is nie noodwendig 'n aanduiding van akutfaserespons nie maar kan ook 'n aanduiding van MIV-siekteprogressie wees.

Gedurende 'n akutfaserespons verhoog die positiewe APP en verlaag die negatiewe APP (Jahoor et al., 1999) (kyk Hoofstuk 2.4.3). Die CRP-vlakke van die twee groepe met basislyn was dieselfde. Met endlyn het die CRP-vlakke van die kontrolegroep betekenisvol verhoog. CRP is een van die hoofproteïene wat geproduseer word gedurende die akutfaserespons (Kumar & Clark, 1998). In 'n gesonde mens oorskry CRP-konsentrasies nie 5mg/L nie, en die mediaanvlak is 1mg/L (Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994; Poole et al., 1998). CRP-vlakke bly verhoog met volgehoue inflammasie maar verlaag vinnig met opklaring van infeksie weens CRP se halfleeftyd van 19 uur (Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994)

Verhoging van CRP-vlakke onder 10 mg/L is klinies nie betekenisvol nie (Steel & Whitehead, 1994). Volgens Nakayama en medewerkers (1993), Miwata et al. (1993) en Van Leeuwen en Van Rijswijk (1994) verhoog bakteriële infeksies beide CRP en SAA (serumamiloïed-A) parallel binne 6-12

uur en bereik hoë vlakke van 100 mg/L. Akutefase- virale infeksies word deur normale of matig verhoogde CRP-vlakke en betekenisvol verhoogde SAA-vlakke gekenmerk. Chroniese virale infeksies toon geen verhoogde SAA-konsentrasies nie. By VIGS-pasiënte is SAA wel verhoog in die teenwoordigheid van opportunistiese infeksies en kan dit 'n aanduiding wees van siekteprogressie (Nakayama et al., 1993; Miwata et al., 1993; Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994). Uit die literatuur kan dus afgelei word dat bakteriële infeksie waarskynlik nie by die twee groepe voorgekom het nie. Hoewel die kontrolegroep se CRP-vlakke betekenisvol hoër as die eksperimentele groep s'n was, was dit steeds binne normale grense [9.5mg/L (5.0;19.8) en 5.0mg/L (5.0;6.2) respektiewelik]. Jahoor en medewerkers (1999) het gevind dat asimptomatiese MIV-pasiënte se CRP-vlakke betekenisvol hoër is as dié van MIV-negatiewe persone, maar geen negatiewe APP was verlaag nie. Daaruit kon Jahoor en medewerkers aflei dat MIV self wel 'n akutefaserespons ontlok maar dat die respons atipies is, omdat verhoging van positiewe APP nie noodwendig met verlaging van negatiewe APP gepaard gaan nie. Die resultate van die studie bevestig dié van Jahoor en medewerkers. Die feit dat die CRP-vlakke van die kontrolegroep aan die einde van die studie betekenisvol hoër was as dié van die eksperimentele groep, dui moontlik op 'n groter atipiese akutefaserespons by die kontrolegroep en kan moontlik 'n aanduiding wees van verhoogde MIV-siekteprogressie. Verdere navorsing word egter benodig ten opsigte van hierdie aspek.

5.6 GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS

Volgens die serumvitamienvlakke was die proefpersone inskiklik en het hulle die kapsules gereeld geneem. Geen nuwe-effekte van die mikronutriëntsupplement is waargeneem nie.

Die verwagte voordelige effek van die mikronutriënte op MIV-immuunmerkers is nie in hierdie studie waargeneem nie. Die meeste immuunmerkers by die eksperimentele groep het net soveel MIV-siekteprogressie aangedui as by

die kontrolegroep. Enkele immuunmerkers soos viruslading en CRP-vlakke was met endlyn statisties betekenisvol hoër by die kontrolegroep as by die eksperimentele groep, maar dit was nie klinies betekenisvol nie. Indien die studie met 'n groter proefgroep oor 'n langer tydperk uitgevoer kon word, mag die effek van die mikronutriëntsupplement groter en meer betekenisvol gewees het. Tans is daar geen bewyse dat mikronutriëntsupplementasie immuunmerkers klinies betekenisvol verbeter en die progressie MIV vertraag nie.

Die mikronutriëntsupplement het wel die serumvitamien E-vlakke van die supplementgroep konstant gehou en die vitamien C-vlakke betekenisvol verhoog. Die vlakke het wel nie so 'n groot effek op viruslading getoon soos in die studie uitgevoer deur Allard en medewerkers (1998a) nie, maar dit het voorkom dat vitamienvlakke statisties betekenisvol verlaag soos in die geval van die kontrolegroep se vitamien E-vlakke. Die meganisme verantwoordelik vir die betekenisvolle verlaging van die vitamien B12-vlakke by die eksperimentele groep bly 'n vraagstuk en verg verdere navorsing. Die eksperimentele groep se voedingstatus het met die verloop van die studie verbeter. Parameters van voedingstatus soos trisepsvelvou en LMI het by die eksperimentele groep verbeter. Die verbetering van die voedingstatus sowel as vitamienstatus kan moontlik 'n groter effek op die immuunsisteem toon indien die studie met 'n groter groep en gedurende 'n langer tydperk uitgevoer word.

Alhoewel mikronutriëntsupplementasie die voedingstatus en vitamienstatus van die eksperimentele groep oor die algemeen verbeter het, kon die mikronutriëntsupplement geen klinies voordelige effek op immuunmerkers en siekteprogressie toon nie. Daar kan dus geen aanbevelings gemaak word of mikronutriëntsupplementasie enige kliniese voordele inhou nie, en verdere studies is noodsaaklik om hierdie vraag te beantwoord. Vir MIV-positiewe en VIGS-pasiënte in ontwikkelende lande waar antiretrovirale medikasie onbekostigbaar is, mag 'n supplement soos gebruik in hierdie studie, tog van waarde wees om die voedingstatus en algemene welsyn so lank as moontlik

in stand te hou.

Vir toekomstige soortgelyke studies word 'n groter studiepopulasie aanbeveel. Die uitvalsyfer van hierdie tipe studies is baie hoog, soos bevestig deur hierdie studie asook dié van Coodley et al. (1996) en Chikobvu et al. (2000). Daarom moet voorsiening gemaak word vir 'n gemiddelde uitvalsyfer van ongeveer 43% as populasiegrootte bepaal word. Daar word aanbeveel dat die studietydperk langer as ses maande moet duur, omdat navorsers soos Bouic (1997) wat MIV-positiewe pasiënte met plantsterole gesupplementeer het, gevind het dat 12 maande van suplementasie te kort is om die effek van die supplement op viruslading waar te neem, en indien die studie verleng sou word, die effek groter mag wees. Die studie moet ook in 'n meer gekontroleerde omgewing soos 'n hospitaal of metaboliese eenheid (wat hoë koste meebring) uitgevoer word, sodat daar gekontroleer kan word dat pasiënte wel die regte dosis supplemente drink.

Die meeste literatuur beskikbaar ondersoek slegs die effek van een mikronutriënt in hoë dosisse, maar megadosisse van een nutriënt mag die behoefte aan 'n ander aansienlik verhoog. Verder neem die meeste supplementgebruikers multimikronutriënt-supplemente. Daarom word daar aanbeveel dat meer studies ten opsigte van multimikronutriëntsupplementasie sowel as nienutriënt-supplementasie uitgevoer word. Totdat meer inligting oor die mikronutriënt-behoefte van pasiënte met MIV/VIGS beskikbaar is, word aanbeveel dat pasiënte met ontoereikende diëte (soos wat die geval is in hierdie bevolkingsgroep) 'n mikronutriëntsupplement inneem wat 100% van die DRI voorsien (Mahan & Escott-Stump, 1996). Kennedy (2001) beveel ook die gebruik van 'n enkele mikronutriëntsupplement aan, eerder as verskeie supplemente wat verskillende vitamieë en minerale bevat. Verder waarsku hy Suid-Afrikaners met MIV/VIGS teen die gebruik van vitamieë in dosisse meer as twee keer die DRI. Dit is verstandige raad wat ter harte geneem moet word. Vanselfsprekend is 'n gebalanseerde dieet wat verskeidenheid voedsel insluit, die basis waarop gebou moet word om die immuunsisteem te versterk.

BRONNELYS *

ALLARD, J.P., AGHDASSI, E., CHAU, J., TAM, C., KOVACS, C.M., SALIT, I.E. & WALMSLEY, S.L. 1998a. Effect of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS*, 12: 1653-1659.

ALLARD, J.P., AGHDASSI, E., CHAU, J., TAM, C., SALIT, I.E. & WALMSLEY, S.L. 1998b. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *American journal of clinical nutrition*, 67: 143-147.

ANDRIEU, J.M., LU, W. & LEVY, R. 1995. Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for one year. *Journal of infectious diseases*, 171(3):523-530, March.

ANON. 1994. Position of the American Dietetic Association and the Canadian Dietetic Association: Nutrition intervention in the care of persons with human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(9): 1042-1044, Sept.

ANON. 1997. T-cell test. *New Mexico AIDS infonet*, Fact Sheet 412, March 28.

ANON. 1998. Micronutrients: their role in the management of the AIDS patient. *Medical update*, 31, Nov.

AUTRAN, B., CARCELAIN, G. & LI, T.S. 1997. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 227(32): 112-116.

BAUM, M.K., SHOR-POSNER, G. & BONVEHI, P. 1992. Influence of HIV infection on vitamin status and requirements. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 669:165-173.

BAUM, M.K., SHOR-POSNER, G. & LU, Y. 1995. Micronutrients and HIV disease progression. *AIDS*, 9: 1051-1056.

BAUM, M.K. & SHOR-POSNER, G. 1998. Micronutrient status in relation to mortality in HIV-1 disease. *Nutrition reviews*, 56(1): S135-S139.

BAUM, M.K., MIGUEZ-BURBANO, M.J., CAMPA, A. & SHOR-POSNER, G. 2000. Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type-1. *The journal of infectious disease*, 182 (Suppl 1): S69-73.

*Tegniese versorging: VAN DER WALT, E.J. 2000. Quoting sources. 2nd ed. Potchefstroom: PU for CHE. 64p.

BIANCHI-SANTAMARIA, A., FEPELI, S. & SANTAMARIA, L. 1992. Possible activity of beta-carotene in patients with AIDS related complex. *Medical oncology and tumor pharmacotherapy*, 9: 151-153.

BEISEL, W.R. 1996. Nutrition and immune function: overview. *Journal of nutrition*, 126: S2611-2615.

BERKCON, R., FLETCHER, A.J., BONDY, P.K., DILTS, P.K., DOUGLAS, R.G., DROSMAN, D.A., FALLING, L.J., FARENKEL, E.P., HOEKELMAN, R.A., PLUM, F., ROMANO, J., ROSS, G.V. & TANSER, P.H. 1992. Merck manual of diagnosis and therapy. 16th ed. New York: Merck Research Laboratory. 2844p.

BOUIC, P.J.D. 1997. Immunomodulation in HIV/AIDS: the Tygerberg/Stellenbosch University experience. *AIDS Bulletin*, 6 (3):18-20.

BRINK, A.J. 1979. Woordboek van Afrikaanse geneeskundeterme. Goodwood: Nasou. 790p.

BYRNE, I. & JUDITH, C. 1981. Laboratory test. 1st ed. California: Addison-Wesley. 360p.

CABOTIN, P., JANIER, M., RABIAN, R., FERCHAL, F., BOURDAN, R. & CIVATTE, J. 1990. Communication to the VI International Conference on AIDS, San Francisco, 20-24 June.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1992. 1993 Revised HIV classification system and expanded AIDS surveillance definition for adolescents and adults. *Morbidity and mortality weekly report*, 41: RR-17.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 2001. The global HIV and AIDS epidemic, 2001. *Morbidity and mortality weekly report*, 50(21): 434-439.

CHAPLIN, J.W. 1999. HIV pathogenesis: gp120-antibody complexes bind CD4 and kill T4 cell-immunotoxin therapy should prevent the progression of HIV to AIDS. *Medical hypotheses*, 52(2): 133-146.

CHIKOBVU, P., STEINBERG, W.J., JOUBERT, G., VILJOEN, J.I., COETZEE, M., KRIEL, J. & VAN DER RYST, E. 2000. Lessons learned in establishing a randomised controlled trail to investigate the effect of vitamin A on vertical transmission of HIV-1. *South African journal of epidemiological infections*, 15 (1):19-22.

CHURCHILL, D. & WEBER, J. 1999. Measurement of plasma HIV viral load – clinical applications. *Journal of infection*, 38: 147-150.

COODLEY, G.O., COODLEY, M.K., LUSK, R., GREEN, T.R., BAKKE, A.C., WILSON, D., WACHENHEIM, D., SEXTON, G. & SALVESON, C. 1996. β -carotene in HIV infection: an extended evaluation. *AIDS*, 10: 967-973.

CRITCHFIELD, J.W., BUTERA, S.T. & FOLKS, T.M. 1996. Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds. *AIDS research and human retroviruses*, 12(1):39-46, Jan.

DELMAS-BEAUVIEUX, M., PEUCHANT, E., CONTANS, J., SERGEANT, C., SIMONOFF, M., PELLEGRIN, J., LENG, B., CONRI, C. & CLERC, M. 1999. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus(HIV)-infected patients: effect of supplementation with selenium or β -carotene. *American journal of clinical nutrition*, 64: 101-107.

ELDRIDGE, B.1996. Nutritional care in HIV infection and AIDS. (In Mahan, K.L., & Escott-Stump, S. red. Krause's food, nutrition and diet therapy Philadelphia: W.B. Saunders. p. 829-842.)

EPSTEIN, F.H. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*, 340 (6): 448-454, Feb.

FASHEY, J.L., TAYLOR, J.M.G., DETELS, R., HOFMAN, B., MELMED, R., NISHARIAN, P. & GIORGI, J.V. 1990. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type-1. *The New England journal of medicine*, 322(3): 166-172, Jan.

FAMULARO, G., MORETTI, S., MARCELLINI, S., NUCERA, E. & DE-SIMONE, C. 1997. CD8 lymphocytes in HIV infection: helpful and harmful. *Journal of clinical immunology*, 49: 15-32.

FAVIER, A., SAPPEY,C., LECLERC, P., FAURE, P. & MICOUD, M. 1994. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chemico-biological interactions*, 91: 165-180.

FERRE, F., MOSS, R.B., DAIGLE, A., RICHIERI, S.P., JENSEN, F. & CARLO, J.C. 1995. Viral load in peripheral blood mononuclear cell as surrogate for clinical progression. *Journal of acquired immune deficiency syndrome and human retrovirology*, 10 (suppl 2): S51-S56.

FINZI, D. & SILICIANO, R.F. 1998. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Cell*, 93: 665-671, May.

FOOD AND NUTRITION BOARD. 1989. Commission on Life Sciences-National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, D.C.: National Academy Press.

FOOD AND NUTRITION BOARD. 1998-2001. Commission of Life Sciences-National Research Council. Dietary reference intakes. Washington, D.C.: National Academy Press.

FRIIS, H. & MICHAELSEN, K.F. 1998. Micronutrients and HIV infection: a review. *European journal of clinical nutrition*, 52: 157-163.

FROST, S.D. & MICHIE, C.A. 1996. Lymphocytes dynamics, apoptosis and HIV infection. *Trends in microbiology*, 4(2): 77-82, Feb.

FRYBURG, D.A., MARK, R., ASKENASE, P.W. & PATTERSON, T.F. 1992. The immunostimulatory effects and safety of beta-carotene in patients with AIDS. Abstract, VII International Conference on AIDS, Amsterdam.

GAREWAL, H.S., AMPEL, N.M., WATSON, R.R., PRABHALA, R.H. & DOLS, C.L. 1992. A preliminary trail of beta-carotene in subjects with the human immunodeficiency virus. *Journal of nutrition*, 122:728-732.

GRAMLICH, L.M. & MASCIOLI, A.E. 1995. Nutrition and HIV infection. *Nutritional biochemistry*, 6: 2-11.

GRANT, K.L., LANGENHOVEN, M.L., STOCKTON, M.A., DAY, R.S. & BAUERMEISTER, P. 1992. Foodfinder dietary analysis software. Release 1.10.1992. Parowvallei: Medical Research Council.

GREENSPAN, H.C. 1993. The role of reactive oxygen species, antioxidants and phytopharmaceuticals in human immunodeficiency virus activity. *Medical hypotheses*, 40:85-92.

GRUNFELD, C., PANG, M., DOERRLER, W., SHIGENAGA, J.K., JENSEN, P. & FEINGOLD, K.R. 1992. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of clinical endocrinology metabolism*, 74: 1045-1052.

GOLDBERG, G.R., BLACK, A.E., JEBB, S.A., COLE, T.J., MURGATROYD, P.R., COWARD, W.A. & PRENTICE, A.M. 1991. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: I. Derivation of cut-off limits to identify underrecording. *European journal of clinical nutrition*, 45: 569-581.

HERBERT, V. 1996. Vitamin B-12. (In Ziegler, E.E & Filer, I.J. eds. Present knowledge in nutrition. Washington, D.C.:ILSI Press. p191-198).

HOMMES, M.J.T., ROMIJN, J.A., ENDERT, E. & SAUERWEIN, H.P. 1991. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *American journal of clinical nutrition*, 54: 311-315.

JAHOOR, F., GAZZARD, B., PHILLIPS, G., SHARPSTONE, D., DELROSARIO, M., FRAZER, M.E., HEIRD, W., SMITH, R. & JACKSON, A. 1999. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. *American journal of physiology*, 276 (6) : E1092-1098.

KENNEDY, R.D. 2001. South African National Guidelines on nutrition for people living with HIV/AIDS. Pretoria: National Department of Health. 13p.

KING, S.R. 1994. HIV: virology and mechanisms of disease. *Annals of emergency medicine*, 24(3): 443-449, Sept.

KUMAR, P.S. & CLARK, M. 1998. Clinical medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1326 p.

LACEY, C.J., MURPHY, M.E., SANDERSON, M.J., MONTEIRO, E.F., VAIL, A. & SCHORAH, C.J. 1996. Antioxidant-micronutrients and HIV infection. *International journal of STD & AIDS*, 7: 485-489.

LANGSETH, L. 1999. Nutrition and immunity in man. 1st ed. Washington, D.C.: ILSI Press. 26p.

LEE, R.D. & NIEMAN, D.C. 1993. Nutritional assessment. 10th ed. Madison: Brown & Benchmark. 407p.

LIANG, B., CHUNG, S., ARAGHINIKNAM, M., LANE, L.C. & WATSON, R.R. 1996. Vitamins and immunomodulation in AIDS. *Nutrition*, 12(1):1-7, Jan.

LOVE, P. 2001. South African food based dietary guidelines. *South African journal of clinical nutrition*, 14(2): 42-43.

LUDER, E., GODFREY, E., GODBOLD, J. & SIMPSON, D.M. 1995. Assessment of nutritional, clinical and immunologic status of HIV infected, inner-city patients with multiple risk factors. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(6): 655-660, Jun.

MACALLAN, D.C. 1999. Wasting in HIV-infection and AIDS. *Journal of nutrition*, 129: S238-242.

MACINTYRE, U.E., VENTER, C.S. & VORSTER, H.H. 2000. A culture sensitive quantitative food frequency questionnaire used in an African population. 2. Relative validation by 7-day weighed records and biomarkers. *Journal of public health*, 4(1): 63-72.

MAKUBALO, L.E., LEVIN, J. & MULUMBA, R. 1999. Survey of HIV prevalence among women attending antenatal clinics in South Africa – 1999. [Web:] <http://www.mrc.ac.za/aids/june2000/hivprevalence.htm> [Date of access: 10 Oct. 2000].

MATHE, G., BLASZEC, I., CANON, C., GIL-DALGADO, M. & MISSET, J.L. 1986. Experimental to clinical attempts in immunorestitution with bestatin and zinc. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 9:241-252.

MCKINLEY, M.J., GOODMAN-BLOCK, J., LESSER, M.L. & SALBE, A.D. 1994. Improved body weight status as a result of nutrition intervention in adult, HIV-positive outpatients. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(9): 1014-1017, Sept.

MIWATA, H., YAMADA, T. & OKADA, M. 1993. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Archives of disease in childhood*, 68: 210-214.

MONNET, D., KACOU, E., DAMET, G.M.G., LONSDORFER, K., ODEHOURI, K. & YAPO, A.E. 1991. Inflammatory reaction markers and nutritional markers in HIV infection. *Annales de biologie clinique*, 49: 428-432.

MORGEN, D., MAUDE, G.H., MALAMBA, S.S., OKONGO, M.J., WAGNER, H.U., MULDE, D. & WITWORTH, J.A. 1997. HIV-1 disease progression and AIDS-defining disorders in rural Uganda. *Lancet*, 350: 245-250.

NAKAYAMA, T., SONODA, S. & URANO, T. 1993. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clinical chemistry*, 39(2): 293-297.

NIAID kyk NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. 1998. How HIV causes AIDS. [Web:] <http://www.aegis.com/topics/basics/hivandaids.htm> [Date of access: 6 Jun. 2000].

NIMMAGADDA, A.P., BURRI, B.J., NEIDLINGER, T., O'BRIEN, W.A. & GOETZ, M.B. 1998. Effect of oral β -carotene supplementation on plasma human immunodeficiency virus (HIV) RNA levels and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *Clinical infectious diseases*, 27:1311-1313.

NOLTE, F.S. 1999. Impact of viral load testing on patient care. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 123 (11): 1011-1014, Nov.

O' BRIEN, W.A., HARTIGAN, P.M. & DAAR, E.S. 1997. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4⁺ lymphocyte count predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Annals of internal medicine*, 126:12.

PIENAAR, A. 2001. MIV erger in Gauteng, KZN. *Beeld*, Maart 21.

POOLE, S., WALKER, D., DAS, R.E.G., GALLIMORE, J.R. & PEPYS, M.B. 1998. The first international standard for serum amyloid A protein (SAA). Evaluation in an international collaborative study. *Journal of immunological methods*, 214: 1-10.

SAAG, M.S. 1997. Use of virologic markers in clinical practice. *Journal of acquired immune deficiency syndrome and human retrovirology*, 16 (Suppl 1): S3-S13.

SEMBA, R.D., CAIAFFA, W.T., GRAHAM, N.M.H., COHN, S. & VLAHOV, D. 1995. Vitamin A deficiency and wasting as predictors of mortality in HIV-infected adults. *Journal of infectious disease*, 171: 1196-1202.

SEMBA, R.D. & TANG, A.M. 1999. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *British journal of nutrition*, 81: 181-189.

STEEL, D.M. & WHITEHEAD, A.S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology today*, 15(2): 81-88.

TANG, A.M., GRAHAM, N.M.H., SEMBA, R.D. & SAAH, A.J. 1997. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*, 11: 613-620.

TIMBO, B.B. & TOLLEFSON, L. 1994. Nutrition : A cofactor in HIV disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(9): 1018-1022, Sept.

TREITINGER, A., SPADA, C., VERDI, J.C., MIRANDA, A.F.B., OLIVEIRA, O.V., SILVEIRA, M.V.S., MORIEL, P. & ABDALLA, D.S.P. 2000. Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *European journal of clinical investigations*, 30: 454-459.

VAN LEEUWEN, M.A. & VAN RIJSWIJK, M.H. 1994. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's clinical rheumatology*, 8(3):531-552, Aug.

VAN STADEN, A.M., BARNARD, H.C., NEL, M., ATTWOOD, E.M., OOSTHUIZEN, G.M., DANNHAUSER, A., VAN DER RYST, E. & LE ROUX, G.L. 1998. Nutritional status of HIV-1 seropositive patients in the Free State Province of South Africa – laboratory parameters. *Central African journal of medicine*, 44(10): 246-250.

VENTER, C.S., MACINTYRE, U.E. & VORSTER, H.H. 2000. The development and testing of a food portion photograph book for use in an African population. *Journal of human nutrition and dietetics*, 13: 205-218.

WISSING, M.P., THERISO, S., VAN QUICKELBERGE, L., CHOABI, P., MOROENG, C. & NIENABER, A.W. 1999. The psychometric properties of scales measuring psychological well-being in an African group. Abstract, International Africa Psychology Congress, 18-23 July, Durban, South Africa.

YANG, O.O. 1998. CD8 T cells in HIV infection: mechanisms of immunity. *Hospital practice*, 33(11):105-108, Nov.

BYLAE

BYLAE A
TOESTEMMINGSVORM

TOESTEMMINGSVORM: HIV NAVORSINGSPROJEK
ETIEK NO: 99M04

Ek, die ondergetekende _____ het die mondelinge weergawe van die projek aangehoor en ek verklaar dat ek dit verstaan. Ek was die geleentheid gegun om tersaaklike aspekte van die projek met die projekteier te bespreek en ek verklaar hiermee dat ek vrywillig aan die projek deelneem. Ek gee hiermee my toestemming om as proefpersoon in bogenoemde projek op te tree en my identiteit in 'n groep te openbaar.

Ek vrywaar hiermee die Universiteit asook enige werknemer of student van die Universiteit, teen enige aanspreeklikheid wat teenoor my, in die loop van die projek mag ontstaan. Ek onderneem verder om geen eise teen die Universiteit in te stel weens skade of persoonlikheids nadeel wat ek weens die projek mag ly nie, hetsy dit aan die nalatigheid van die Universiteit, sy werknemers of studente, of ander proefpersone mag ontstaan nie.

(Hantekening van proefpersoon)

Onderteken te _____ op _____

Getuies:

1. _____

2. _____

Onderteken te _____ op _____



Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

BYLAE B
KENNISGEWING



AIDS RESEARCH



PROJECT 2000



GET **FREE** SUPPLEMENT



AND FEEL BETTER!



Do you want to participate?

CONFIDENTIALITY GUARANTEED



Contact numbers:



Miss Labuschagne 082 365 5240



Miss W Dercksen 083 480 7629

Prof CS Venter 018 299 2473

or

Clinic sisters at

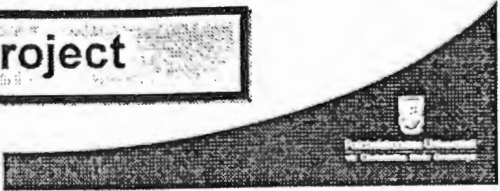
CARLETONVILLE CLINIC



Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

BYLAE C
KONTROLEKAART

The HIV 2000 project



Date _____

Place _____

Subject name: Subject no:

Signature

STATION 1	Demographic questionnaire
STATION 2	Blood Samples Clinical signs: skin mouth diarrhoea TB Other Blood pressure Oral temperature Medication Blood samples:	mm Hg ° C
STATION 3	Anthropometry and activity questionnaire Weight..... kg height m waist cm hip..... cm triceps..... mm sub-scapula..... mm
STATION 4	Quality of life
STATION 5	Family Support Programme
STATION 6	Dietary questionnaire
STATION 7	Dietary education, supplement, next appointment, calender, station card, busfare (R10), snacks Supplements received: Multivitamin Sportron A Sportron B SPP

BYLAE D
DEMOGRAFIE

The HIV 2000 project

CONFIDENTIAL



Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

Subject number

--

Date

D	M	Y
---	---	---

Place

--

Interviewer

--

Home address

Sex

Male	1
Female	2

Age

--

Date of birth

D	M	Y
---	---	---

First Language

Tswana	1
Afr	2
Eng	3
Xhosa	4
Zulu	5
Other	6

What is your marital status?

Never married	1
Married	2
Divorced	3
Widowed	4

Do you suffer from:	High blood	Yes	1
		No	2
	Diarrhoea	Yes	1
		No	2
	CHD	Yes	1
		No	2

Do you take medicine regularly?	Yes	1
	No	2

If yes – what do you take?	

Do you take any supplements regularly?	Yes	1
	No	2

If yes – what do you take?	

If vitamin supplement – what type?	

How often?	
------------	--

What is your highest qualification?	None	1
	<St.6	2
	St. 6-8	3
	St. 6-8 + trade	4
	St. 9-10	5
	St. 9-10 + trade	6
	St. 9-10 + academic	7

Do you have a job at the moment?	Yes	1
	No	2

If yes – what kind of jobs?	
-----------------------------	--

How much money do you earn? Is it between.....	R0-100	
	R101-500	
	R501-1000	
	R1000-2000	
	R2000-3000	
	R3000+	

What type of house do you live in? Specify other:	Traditional	1
	Mokuku	2
	Brick house	3
	Other	4

Do you share a toilet with other households?	Yes	1
	No	2

What type of toilet do you have?	Communal	1
	None	2
	Bucket system	3
	Outside longdrop	4
	Outside chemical	5
	Outside water flush	6
	Inside water flush	7

Where do you get your drinking water from?	Fountain, river	1
	Communal tap	2
	Tap on premises	3
	Tap in house	4
Specify	Other	5

THANK YOU!

BYLAE E
24-HERROEP
&
VOEDSELFREKWENSIEVRAELYS

Subject number _____

Interviewer _____

QUANTITATIVE FOOD FREQUENCY QUESTIONNAIRE

INTRODUCTION:

Greeting

Thank you for giving up your time to participate in this study. I hope you are enjoying it so far. Here we want to find out what people living in this area eat and drink. This information is important to know as it will tell us if people are eating enough and if they are healthy.

Please think carefully about the food and drink you have consumed during the past four weeks. I will now go through a list of foods and drinks with you and I would like you to tell me:

- if you eat the food
- how the food is prepared
- how much of the food you eat at a time
- how many times a day you eat it and if you do not eat it every day, how many times a week or a month you eat it.

To help you to describe the amount of a food you eat, I will show you pictures of different amounts of the food. Please say which picture is the closest to the amount you eat, or if it is smaller, between sizes or bigger than the pictures.

THERE ARE NO RIGHT OR WRONG ANSWERS.

EVERYTHING YOU TELL ME IS CONFIDENTIAL. ONLY YOUR SUBJECT NUMBER APPEARS ON THE FORM.

IS THERE ANYTHING YOU WANT TO ASK NOW?

ARE YOU WILLING TO GO ON WITH THE QUESTIONS?

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Breakfast cereals	Brand names of cereals at home now: (5) Don't know							

Do you pour milk on your porridge or cereal?

YES 1 NO 2

If YES, what type of milk (whole fresh, sour, 1%, fat free, milk blend.) _____

INSTRUCTION: Show subject examples.

If YES, how much milk?								
------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Do you pour sugar on your cereal/porridge/mabella

YES 1 NO 2

If YES, how much sugar?							9012	
Samp	Bought						4077	
	Self ground						4073	
Samp and beans							A014	

Are the amounts of samp and beans the same as in the picture?

YES NO

If no, do you use more beans than in the picture or less?

MORE LESS

Samp and peanuts							A013	
------------------	--	--	--	--	--	--	------	--

Are the amounts of samp and peanuts the same as in the picture?

YES NO

If no, do you use more peanuts than in the picture or less?

MORE LESS

Rice	White						4040	
	Brown						4134	
	Maize rice						4043	
Pastas	Macaroni						4062	
	Spaghetti							
	Other:							

You are being very helpful. Can I now ask you about meat?

CHICKEN, MEAT, FISH

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Chicken	Boiled						1521	
	Fried: in batter/crumbs Not coated						1634 1520	
	Roasted/grilled						1520	

Do you eat chicken skin ALWAYS 1 SOMETIMES 2 NEVER 3

Chicken bones stew							A003	
Chicken feet							A004 1609	
Chicken offal							1610	
Red meat:	How do you like meat? With fat Fat trimmed							
Red meat	Fried							
	Stewed						A001	
	Mince with tomato and onion						1585	
Beef Offal	Intestines: boiled, nothing added						1616	
	Stewed with vegetables							
	Liver						1515	
	Kidney						1518	
	Other specify:							
What vegetables are usually put into meat stews?								
Wors / sausage	Fried						1526	
Bacon							1501	
Cold meats	Polony						1514	
	Ham						1564	
	Viennas						1531	
	Other - specify							
Canned meat	Bully beef						1535	
	Other specify:							
Meat pie	Bought						1548	
Hamburger	Bought						A015	

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Dried beans/peas/lentils (10)	Soup						3033	
	Salad						3508	
Soya products eg. Toppers	Brands at home now (5)						3527	
	Don't know _____ Show examples							
Pilchards in tomato/chilli/brine	Whole						2557	
	Mashed with fried onion						A005	
Fried fish	With batter/crumbs						2509	
	Without batter/crumbs						2523	
Other canned fish	Tuna						2547	
	Pickled fish Other:						2562	
Fish cakes	Fried						2531	
Eggs	Boiled/poached						1001	
	Scrambled						1025	
	Fried						1003	

WE NOW COME TO VEGETABLES AND FRUIT

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Cabbage	How do you cook cabbage?							
	Boiled, nothing added						8066	
	Boiled with potato and onion and fat						A006	
	Fried, nothing added						A007	
	Boiled, then fried with potato, onion						A006	
	Other: Don't know							

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Spinach/morogo/ other green leafy	How do you cook spinach?							
	Boiled, nothing added					8071		
	Boiled fat added					8209		
	Boiled with onion/tomato and fat					A011		
	- onion, tomato & potato							
	- with peanuts							
	Other: Don't know							
Tomato and onion 'gravy'	Home made - with fat - without fat					A012 A016		
	Canned					8221		
Pumpkin	How do you cook pumpkin?							
	Cooked in fat & sugar					A010		
	Boiled, little sugar and fat					A009		
	Other:							
	Don't know							
Carrots	How do you cook carrots?							
	Boiled, sugar & fat					8129		
	With potato/onion					A008		
	Raw, salad					8015		
	Chakalaka							
	Other:							
	Don't know							
Mealies/Sweet corn	How do you eat mealies?							
	On cob					8033		
	Off cobb - creamed sweet corn - whole kernel					8034 8261		
Beetroot salad	Home made Bought					8005		

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Potatoes	How do you cook potatoes?							
	Boiled/baked with skin					8046		
	- without skin					8045		
	Mashed					8187		
	Roasted					8189		
	French fries					8048		
	Salad Other:					8236		
Sweet potatoes	How do you cook sweet potatoes?							
	Boiled/baked with skin					8057		
	- without skin					8214		
	Mashed							
	Other:							
	Don't know							
Salad vegetables	Raw tomato					8059		
	Lettuce					8031		
	Cucumber					8025		
Other vegetables, specify:								

FRUIT:

Do you like fruit?

YES

NO

Apples/Pears	Fresh						7001	
	Canned pears						7054	
Bananas							7009	
Oranges/naartjie							7031	
Grapes							7020	
Peaches	Fresh						7036	
	Canned						7038	
Apricots	Fresh						7003	
	Canned						7004	
Mangoes	Fresh						7026	

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUN
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Guavas	Fresh Canned						7021 7023	
If subject eats canned fruit: Do you have custard with canned fruit:			<input type="checkbox"/> YES 1		<input type="checkbox"/> NO 2			
Custard	Home made Ultramel						0004	
Wild fruit/berries	Specify type						7070	
Dried fruit	Types:							
Other fruit								

BREAD AND BREAD SPREADS

Bread/Bread rolls	White						4001	
	Brown						4002	
	Whole wheat						4003	

Do you spread anything on the bread? ALWAYS 1 SOMETIMES 2 NEVER 3

Margarine	What brand do you have at home now? _____ Don't know _____ Show examples							
Peanut butter							6509	
Jam/syrup/honey							9008	
Marmite/Fray BENTOS							9501	
Fish/meat paste							1512	

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Cheese	Type:						0010	
Achaar							A017	
Other spreads:	Specify							
Dumpling							4001	
Vetkoek							4057	
Provita, crackers, etc.								
Mayonnaise/salad dressing	Number of spoons _____ / number in family						6573	

DRINKS:

Tea							9514	
Coffee							9513	
Sugar/cup tea or coffee							9012	
Milk/cup tea or coffee	What type of milk do you use in tea and coffee?							
	Fresh/long life whole						0006	
	Fresh/long life 2%						0069	
	Fresh/long life fat free						0072	
	Whole milk powder Brand						0009	
	Skimmed milk powder Brand						0008	
	Milk blend Brand						0068	
	Whitener Brand						0039	
	Condensed milk						0002	
	Evaporated milk						0003	
	None							
Milk as such	What type of milk do you drink as such?							

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
	Fresh/long life whole						0006	
	Sour / Maas						0006	
Milk drinks Brand	Nestle _____ Milo _____ Flavoured milk _____ Other _____						0023	
Yoghurt	Drinking yoghurt Thick yoghurt						0044 0020	
Squash	SweetO SixO Oros/Lecol with sugar - artificial sweetener Kool Aid Other						9013 9013 9002 9013 9002	
Fruit juice	Fresh/Liquifruit/Ceres						0535	
	Tropica Show examples						0089	
Fizzy drinks Coke, Fanta	Sweetened Diet						9001 9013	
Mageu/Motogo							9562	
Home brew							9516	
Tlokwe							9516	
Beer							9506	
Spirits							9510	
Wine red							9508	
Wine white							9518	
Other specify								

SNACKS AND SWEETS:

Potato crisps							8049	
Peanuts	Raw Roasted						6001 6007	
Cheese curls: Niknaks etc.							4076	
Raisins							7022	

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT/DAY
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		
Peanuts and raisins						6007 7022		
Chocolates	Name					9024		
Candies	Sugus, gums, hard sweets					9009		
Sweets	Toffees, fudge, caramels					9014		
Biscuits	Type							
Cakes & tarts	Type							
Scones						4029		
Rusks						4160		
Savouries	Sausage rolls Samoosas Biscuits eg bacon kips Other:					1534 4196 4162		
Jelly						9004		
Baked pudding						4181		
Instant pudding						4066		
Ice cream Sorbet						6507 6516		
Other Specify:								

SAUCES / GRAVIES / CONDIMENTS

Tomato Sauce Worcester sauce						9505	
Chutney						9524	
Pickles						8176	
Packet soups						4069	
Others:							

WILD BIRDS, ANIMALS OR INSECTS (hunted in rural areas or on farms)

Wild fruit							

MISCELLANEOUS: Please mention any other foods used more than once/two weeks which we have not talked about:

FOOD	DESCRIPTION	Amount	TIMES EATEN				CODE	AMOUNT
			Per day	Per week	Per month	Seldom/ Never		

SALT USE:

What type of salt do you use? _____

The next few questions are to find out if you use salt, where you use it and how much you use?

Do you add salt to food while it is being cooked?

Always 1	Sometimes 2	Never 3	Don't k 4
-------------	----------------	------------	--------------

Do you add salt to your food after it has been cooked?

Always 1	Sometimes 2	Neve 3
-------------	----------------	-----------

Do you like salty foods eg. salted peanuts, crisps?

Very much 1	Like 2	Not al 3
----------------	-----------	-------------

Do you use any of the following:

	Name of product	Amount/
Vitamins/vitamins & minerals		
Tonics		
Health foods		
Body building preparations		
Dietary fibre supplement		
Other: specify		

THANK YOU FOR YOUR COOPERATION AND PATIENCE

GOOD-BYE!

BYLAE F
LEWENSKWALITEIT

AFFECTOMETER (AFM)

(Kammann, & Flett, 1983)

Instructions

This inventory consists of 20 sentence items. Read each sentence and decide how often the feeling was present over the past few weeks, according to the following graded response scale:

Not at all	Occasionally	Some of the time	Often	All the time
1	2	3	4	5

You are to mark your answer next to each statement as it applies to you. Please answer every statement

1.	My life is on the right track	1	2	3	4	5	(3)
2.	I wish I could change some part of my life	1	2	3	4	5	(4)
3.	My future looks good.	1	2	3	4	5	(5)
4.	I feel as though the best years of my life are over	1	2	3	4	5	(6)
5.	I like myself	1	2	3	4	5	(7)
6.	I feel there must be something wrong with me.	1	2	3	4	5	(8)
7.	I can handle any problems that come up.	1	2	3	4	5	(9)
8.	I feel like a failure.	1	2	3	4	5	(10)
9.	I feel loved and trusted	1	2	3	4	5	(11)
10.	I seem to be left alone when I don't want to be.	1	2	3	4	5	(12)
11.	I feel close to people around me.	1	2	3	4	5	(13)
12.	I have lost interest in other people and don't care about them	1	2	3	4	5	(14)
13.	I feel I can do whatever I want to.	1	2	3	4	5	(15)
14.	My life seems stuck in a rut.	1	2	3	4	5	(16)

15.	I have energy to spare	1	2	3	4	5	(17)
16.	I can't be bothered doing anything.	1	2	3	4	5	(18)
17.	I smile and laugh a lot.	1	2	3	4	5	(19)
18.	Nothing seems very much fun any more.	1	2	3	4	5	(20)
19.	I think clearly and creatively.	1	2	3	4	5	(21)
20.	My thoughts go around in useless circles.	1	2	3	4	5	(22)

BYLAE G
DIEETVOORLIGTING

DIETARY GUIDELINES

- 1. Enjoy a variety of foods.
- 2. Be active.



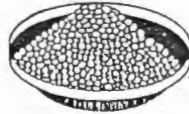
3. Make starchy foods the basis of most meals.



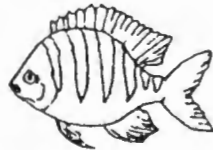
4. Eat plenty of fruits and vegetables every day.



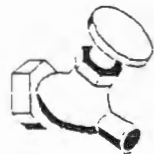
5. Eat lentils, dried beans and dried peas regular.



6. Food of animals can be eaten everyday.



7. Use fat sparingly.



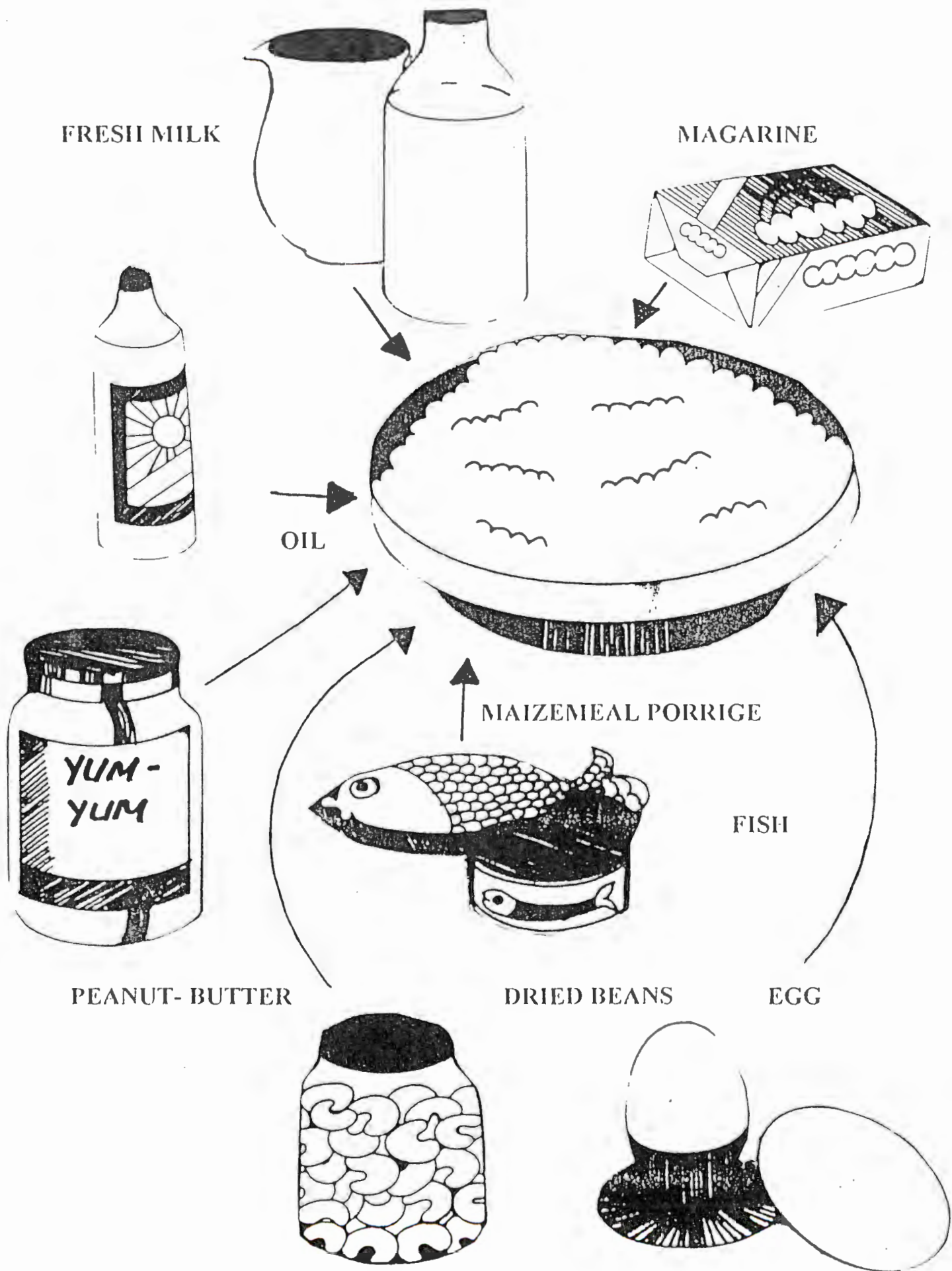
8. Use salt sparingly.

9. Drink lots of clean, safe water.

10. If you drink alcohol, drink sensibly.



HOW TO ENRICH MAIZEMEAL PORRIGE:



MANAGEMENT OF SYMPTOMS

Lack of appetite:

- ▶ Eat a lot of energy and body building foods.
- ▶ Small frequent meals.
- ▶ Ask someone to prepare your food.

Mouth soreness and problems swallowing:

- ▶ Use straw for drinks and soups.
- ▶ Eat cold or room temperature foods.
- ▶ Eat soft foods like mash potatoes, custard, puree food and fruits.

Taste changes:

- ▶ Use herbs and spices like lemon, sugar, cinnamon, parsley to increase taste.

Bloating:

- ▶ Small, frequent meals.
- ▶ Avoid gas forming foods like beans, cabbage, carbonated drinks and beer.

Fullness:

- ▶ Avoid greasy and fried foods.

Heart burn:

- ▶ Small, frequent meals
- ▶ Avoid greasy and spicy foods
- ▶ Don't lie down directly after a meal

Nausea:

- ▶ Eat and drink cold or room temperature foods.
- ▶ Drink carbonated drinks.
- ▶ Eat toast.
- ▶ Avoid the smell of food.
- ▶ Eat sour foods like lemon wedges.
- ▶ Eat slowly and chew food good.
- ▶ Small, frequent meals.

Diarrhea:

- ▶ Mashed brown banana, apple or carrots.
- ▶ Avoid milk and milkproducts like cheese, sour milk .
- ▶ Oral rehydration solution

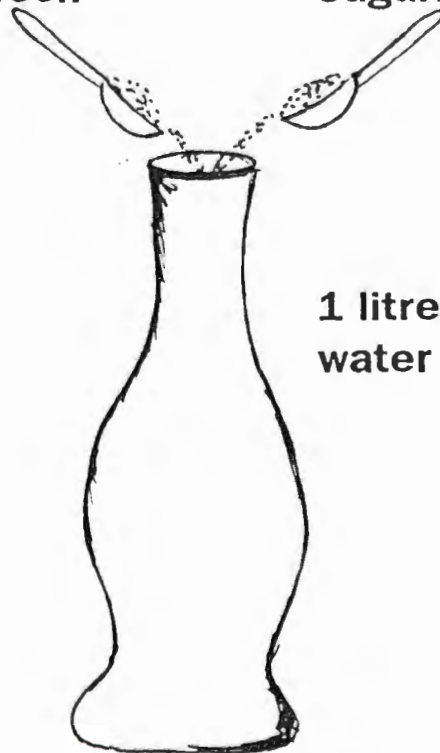
Prepare as follows:

- ▶ 1 litre boiled and cooled water
- ▶ 8 teaspoons sugar
- ▶ $\frac{1}{2}$ teaspoon salt

Mix together and drink a glass after each stool.

Salt: $\frac{1}{2}$ teaspoon

Sugar: 8 teaspoons



1 litre boiled, cooled water















BYLAE H
KALENDER

AUGUST

Sun

Mon

Tue

			1 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		2 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes
6 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		7 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		8 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes	
13 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		14 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		15 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes	
20 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		21 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		22 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes	
27 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		28 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		29 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes	
			30 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes		30 Mouth sores Diarrhoea Vomiting Cough Fever Skin Rashes

2000

Thu

Fri

Sat

3

Next
appointment
clinic

4

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



5

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



10

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



11

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



12

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



17

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



18

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



19

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



24

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



25

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



26

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



31

Mouth sores
Diarrhoea
Vomiting
Cough
Fever
Skin Rashes



BYLAE I
AFSPRAAKKAARTJIE

NEXT APPOINTMENT



12 April 2000
Fochville Clinic
08:00

Nothing to eat and drink in the
morning before you come. We
will provide sandwiches
Bring your ID book

