

بررسی اثر ویتامین C خوراکی و تزریقی در درمان آنمی بیماران همودیالیزی فاقد فقر آهن

دکتر زهرا کاشی، دکتر فاطمه اسپهبدی، دکتر شهرام اعلا، دکتر نرجس هندوئی

چکیده

مقدمه: بیماران همودیالیزی مبتلا به کمبود آهن فانکشنال اغلب به درمان با اریتروپویتین پاسخ ضعیفی می‌دهند. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ویتامین C تزریقی می‌تواند در تصحیح آنمی این بیماران مؤثر باشد. در رابطه با ویتامین C خوراکی مطالعه‌های محدود بوده و چنین اثری را نشان نداده‌اند. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی اثر ویتامین C تزریقی و خوراکی در تصحیح آنمی فانکشنال در بیماران همودیالیزی سه مرکز درمانی استان مازندران انجام شد. **مواد و روش‌ها:** ۳۱ بیمار همودیالیزی که دارای فریتین سرم بیشتر از $100 \mu\text{g/L}$ ، و هموگلوبین کمتر از 11 mg/dL و درصد اشباع ترانسفرین کمتر از ۳۰ درصد بودند، به طور تصادفی به دو گروه خوراکی و تزریقی تقسیم شدند. گروه خوراکی روزانه 125 mg و گروه تزریقی هفته‌ای $1/5 \text{ g}$ (بعد از هر جلسه دیالیز 500 mg) وریدی به مدت دو ماه دریافت کردند. در ابتدا و پایان ۸ هفته هموگلوبین، آهن، ظرفیت آهن، فریتین و اگزالات سرم اندازه‌گیری و درصد اشباع ترانسفرین استفاده از فرمول محاسبه شد. **یافته‌ها:** تغییر میانگین هموگلوبین در طول دوره‌ی درمان در گروه خوراکی $1/1 \pm 0/1 \text{ g/dL}$ و در گروه تزریقی $0/1 \pm 1 \text{ g/dL}$ بود و از نظر آماری این افزایش در گروه خوراکی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه تزریقی بود ($p=0/02$). تغییر میانگین فریتین سرم و درصد اشباع ترانسفرین در طول دوره‌ی درمان بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/3$ ، $p=0/5$). تغییر میانگین در اگزالات سرم در گروه خوراکی $0/5 \pm 0/4 \text{ mg/L}$ و در گروه تزریقی $0/1 \pm 0/3 \text{ mg/L}$ بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($p=0/3$). **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه و اثر ویتامین C خوراکی در بهبود آنمی ناشی از کمبود آهن فانکشنال و با توجه به مصرف راحت‌تر و قیمت ارزان‌تر آن نسبت به فرم تزریقی تجویز آن در بیماران همودیالیزی توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: بیماران همودیالیزی، آنمی فانکشنال، ویتامین C خوراکی و تزریقی، هاپراگزالاتمی

دریافت مقاله: ۸۴/۹/۱۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۵/۳/۲۸ - پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱

مقدمه

سرم دارد، در اغلب بیماران همودیالیزی مکمل‌های آهن نیز مورد نیاز است^۱ برخی از بیماران همودیالیزی با وجود ذخیره‌ی کافی آهن به اریتروپویتین پاسخ مناسبی نمی‌دهند که می‌تواند ناشی از متابولیسم ناکافی آهن باشد.^۲ در این بیماران آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین پایین و ذخایر

آهنی یکی از مهم‌ترین عوارض نارسایی مزمن کلیه است که مهم‌ترین علت آن ترشح ناکافی اریتروپویتین از کلیه‌های نارسا می‌باشد. از این رو اریتروپویتین نوترکیب در تصحیح آنمی این بیماران نقش به سزایی دارد. از آنجا که پاسخ درمانی مناسب به اریتروپویتین، نیاز به ذخیره‌ی کافی آهن

آهن، طبیعی یا بالاست^{۲،۴} لذا آهن درمانی در این بیماران ممکن است منجر به هموسیدروز شود.

ویتامین C خاصیت آنتی اکسیدان داشته و می‌تواند موجب افزایش رهاسازی آهن از فریتین و سیستم رتیکیلواندوتلیال گردد و از این طریق میزان آهن در دسترس را افزایش دهد.^{۵-۷} این خصوصیت ویتامین C منجر به تحقیقاتی در زمینه‌ی استفاده از آن در بیماران همودیالیزی به ویژه افراد با پاسخ ناکافی به اریتروپویتین و فریتین بالا یا آنمی ناشی فقر آهن فانکشنال شد.

چندین مطالعه اثر فرم تزریقی ویتامین C را بر آنمی فانکشنال در بیماران همودیالیزی نشان داده‌اند.^{۸-۱۲} در این مطالعه‌ها تجویز ویتامین C تزریقی در بیماران همودیالیزی به ویژه افراد با آنمی فقر آهن فانکشنال با افزایش هموگلوبین و کاهش نیاز به اریتروپویتین همراه بوده است.

در رابطه با ویتامین C خوراکی دو مطالعه توسط جان انجام شده^{۱۴} که در مطالعه‌ی اول ۲۵۰ میلی‌گرم ویتامین C خوراکی با فرم تزریقی سه بار در هفته به مدت ۸ هفته و در مطالعه‌ی دوم هموگلوبین قبل و بعد از دریافت ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C خوراکی سه بار در هفته به مدت ۳ ماه مقایسه شده بود. در هر دو مطالعه ویتامین C خوراکی اثری بر آنمی بیماران نداشت. در این دو مطالعه بیماران با هموگلوبین (Hb) کمتر از ۱۲ انتخاب شده بودند و متوسط Hb در افراد بالاتر از^{۱۱} بود بنا بر این بیماران، قبل از مداخله آنمی شدیدی نداشتند از طرفی در این دو مطالعه افراد مورد نظر هم‌زمان پلاسبو دریافت نکرده بودند و در واقع مطالعه blind نبود. با توجه به اثر آنمی بر کیفیت زندگی این بیماران و با توجه به هزینه‌ی بالای داروی تزریقی و مشکلات ناشی از تزریق وریدی و همچنین نقص مطالعه‌های قبلی، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای بین ویتامین C خوراکی و تزریقی بر آنمی فانکشنال در بیماران همودیالیزی سه مرکز درمانی استان مازندران در سال ۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی^۱ یک سویه کور که در سه مرکز درمانی بیمارستان امام خمینی (ره) و فاطمه‌ی زهرا (س) ساری و امام رضا (ع) شهر آمل انجام شد، همه‌ی بیماران همودیالیزی بررسی قرار گرفتند. همه‌ی افرادی که

طی ۶ ماه اخیر اریتروپویتین به طور منظم استفاده کرده بودند و هموگلوبین $<11\text{g/dL}$ و هماتوکریت کمتر از ۳۳ درصد، فریتین سرم بالای $100\mu\text{g/dL}$ ، درصد اشباع ترانسفرین کمتر از ۳۰ درصد و CRP کمتر از ۲+ داشتند که طی دو ماه اخیر تغییر نکرده بود وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از دریافت مکمل آهن یا خون طی ۲ ماه اخیر، عفونت حاد، بیماری حاد کبدی، خونریزی‌های گوارشی، ایسکمی حاد و نارسایی قلبی علامت‌دار و مصرف ویتامین C یا مولتی ویتامین‌های حاوی ویتامین C طی ۲ ماه اخیر بودند.

در این مطالعه از ۱۳۹ بیمار همودیالیزی، ۳۱ بیمار واجد شرایط بودند که از تمامی آن‌ها نمونه خون مجدد برای اندازه‌گیری میزان هموگلوبین، هماتوکریت، آهن، فریتین، TIBC و اگزالات سرم گرفته شد و در حد اشباع ترانسفرین (Tsats) با فرمول ۱۰۰ (Fe/TIBC) محاسبه شد.

سپس بیماران به صورت تصادفی (بر اساس شماره‌ی بیماران در لیست) به دو گروه خوراکی و تزریقی تقسیم شدند. به گروه اول روزی نصف قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی (۱۲۵ mg) ویتامین C جویدنی (تولید شرکت داروپخش) به علاوه‌ی ۵ سی‌سی نرمال سالین به صورت تزریقی سه بار در هفته (از طریق لاین وریدی دیالیز) در انتهای هر جلسه دیالیز (به عنوان پلاسبو) به مدت ۲ ماه تجویز شد. به گروه دوم یک ویال ۵ سی‌سی (۵۰۰ mg) ویتامین C تزریقی (تولید شرکت داروپخش) ۳ بار در هفته در انتهای هر جلسه دیالیز از طریق لاین وریدی دیالیز به علاوه‌ی نصف قرص پلاسبو که در دانشکده‌ی داروسازی ساری تهیه شده بود به مدت ۲ ماه تجویز شد. برای اطمینان از مصرف درست قرص‌ها تعداد داروها هر دو هفته شمارش شد. همچنین عوارض ناشی از دارو ثبت گردید.

در طول مدت مطالعه رژیم‌های قبلی بیماران مانند اسید فولیک (۵mg/d) و ویتامین B₁₂ ($100\mu\text{g}$) بعد از هر جلسه دیالیز قطع نشد. و همه بیماران سه بار در هفته EPO (Eprex, janssen Cilag switzerland) دریافت کردند.

بعد از ۲ ماه در ابتدای یکی از جلسات دیالیز نمونه‌ی دوم خون جهت اندازه‌گیری میزان هموگلوبین، هماتوکریت، آهن، فریتین، TIBC و اگزالات سرم گرفته شد.

هموگلوبین با Cell counter (کولتر T۸۹۰) و آهن سرم و ظرفیت آهن به روش اسپکتروفتومتری و با کیت زیست

تغییر میانگین هموگلوبین در طول دوره‌ی درمان در گروه خوراکی $11 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ و در گروه تزریقی $11 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ بود که در گروه خوراکی به طور معنی‌داری بالاتر بود ($p=0.02$). (نمودار ۱) تغییر میانگین فریتین سرم در طول دوره‌ی درمان در گروه خوراکی $10.6 \pm 1.8 \mu\text{g/L}$ و در گروه تزریقی $6.2 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$ بود و از نظر آماری تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

تغییر میانگین درصد اشباع ترانسفرین در طول دوره‌ی درمان در گروه خوراکی $2.1 \pm 0.5\%$ درصد و در گروه تزریقی $4.8 \pm 1.1\%$ درصد بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (نمودار ۳). تغییر میانگین دراگزالات سرم در گروه خوراکی $4.0 \pm 0.5 \text{ mg/L}$ و در گروه تزریقی $3.0 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ بود که این تغییر، بین دو گروه معنی‌دار نبود.

شیمی اندازه‌گیری شد و Tsat طبق فرمول محاسبه شد. فریتین به روش گاما کانتر (RIA) و با کیت کاوشیار و اگزالات سرم به روش آنزیمی و با کیت Merck اندازه‌گیری گردید. KT/V نیز از مدل تک‌بخشی Daugirdas برای بررسی کفایت دیالیز در طول دوره‌ی درمان محاسبه شد. تغییرات درون سنجش آزمایش‌های (Inter-assay coefficient of variation) برای هموگلوبین، آهن، فریتین، TIBC و اگزالات به ترتیب کمتر از $1/1$ ، $4/5$ ، $8/7$ ، $4/2$ و $3/5$ بود.

جهت آنالیز آماری از نرم‌افزار (SPSS 10) استفاده و برای مقایسه‌ی میانگین اختلافات بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. تمام نتایج توصیفی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان و p کمتر از 0.05 معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۱ بیمار واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه ۱۶ نفره‌ی خوراکی و ۱۵ نفره‌ی تزریقی تقسیم شدند. ۹ بیمار به دلایلی مانند مصرف نادرست و نامنظم اریتروپویتین (از گروه خوراکی یک نفر، از گروه تزریقی دو نفر)، فوت به علت بیماری قلبی حاد (از گروه خوراکی یک نفر، از گروه تزریقی یک نفر)، واکنش آلرژیک به ویتامین C به صورت کهیر و شکاف در زبان (از گروه خوراکی یک نفر، از گروه تزریقی یک نفر)، ناراحتی گوارشی به صورت درد و سوزش سر دل ناشی از مصرف ویتامین C خوراکی یک نفر، و دریافت خون (از گروه تزریقی یک نفر) از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۲۲ بیمار تا انتهای مطالعه باقی ماندند (۱۲ نفر گروه خوراکی، ۱۰ نفر گروه تزریقی).

۵۴٪ بیماران را زنان و ۴۶٪ را مردان تشکیل دادند. زنان همگی آمنوره داشتند. مهم‌ترین علت نارسایی مزمن کلیوی در بیماران این پژوهش فشار خون بالا و دیابت بود و کل بیماران ۳ بار در هفته به مدت ۴ ساعت تحت همودیالیز قرار داشتند. (جدول ۱). میزان پایه‌ی هموگلوبین، آهن، فریتین و اگزالات سرم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۱- خصوصیت‌های پایه‌ی بیماران

تعداد (نفر)	خوراکی	تزریقی
میانگین سن (سال)	۵۵/۵۵±۶/۱	۵۵/۴۵±۶/۸
مدت همودیالیز (سال)	۲/۹±۱/۴	۲/۷±۳/۷
KT/V	۱/۳±۰/۰۴	۱/۲۸±۰/۰۵
علت نارسایی	۵	۴
دیابت	۴	۳
فشارخون بالا	۳	۳
علل متفرقه	۳	۳

جدول ۲- میزان پایه‌ی هموگلوبین، فریتین، آهن، Tsat و اگزالات سرم بیماران

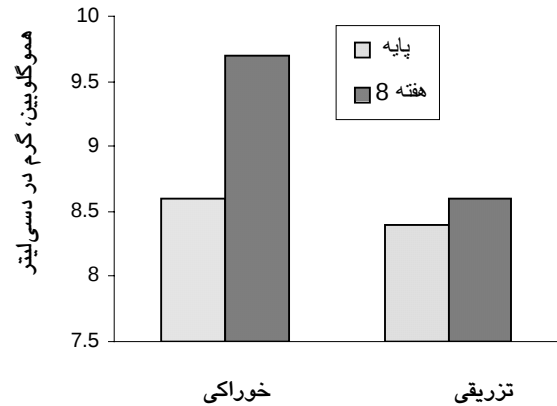
P value	تزریقی پایه	خوراکی پایه
هموگلوبین g/dL	۸/۴±۱/۵	۸/۶±۰/۸
آهن سرم g/dL	۷۷/۲±۵۶/۱	۱۰۸/۵±۳۷/۸
فریتین g/dL	۷۲۹/۷±۸۳۸/۷	۶۷۵/۱±۳۴۳/۱
Tsat (%)	۱۹/۲۵±۱۲/۸	۲۹/۵±۸/۷
اگزالات	۱/۷±۰/۴	۱/۷±۰/۸

بحث

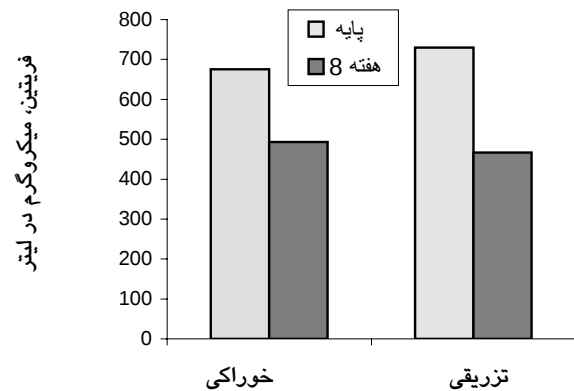
در مطالعه‌ی حاضر سطح هموگلوبین نسبت به قبل از مداخله در هر دو گروه خوراکی و تزریقی افزایش یافت و این افزایش در گروه خوراکی به طور معنی‌دار بیشتر از گروه تزریقی بود. در هر دو گروه بعد از مداخله، درصد اشباع ترانسفرین (Tsat) افزایش و فریتین کاهش یافت.

برخی از بیماران آنمیک همودیالیزی به درمان با اریتروپویتین پاسخ ضعیفی می‌دهند. از دلایل مقاومت و پاسخ نامناسب به اریتروپویتین می‌توان به کمبود آهن، التهاب، کمبود ویتامین B₁₂ و فولات اشاره کرد.^{۱۵-۱۹} اما در این بین مهم‌ترین علت کاهش پاسخ به اریتروپویتین، ذخیره‌های آهن کافی اما غیر قابل دسترس است. این افراد آنمیک، دارای فریتین سرمی بیشتر از ۱۰۰ µg/L (بدون التهاب) هستند، اما به دلیل متابولیسم نامناسب آهن قادر به استفاده از این بار مناسب آهن نمی‌باشند.^{۲۰} برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ویتامین C با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی قادر است با دخالت در متابولیسم آهن در تصحیح آنمی این بیماران مفید واقع شود.^{۵-۷} اثر ویتامین C تزریقی در تصحیح آنمی فانکشنال در بیماران همودیالیزی در مطالعه‌های قبلی نشان داده شده است.^{۸-۱۳}

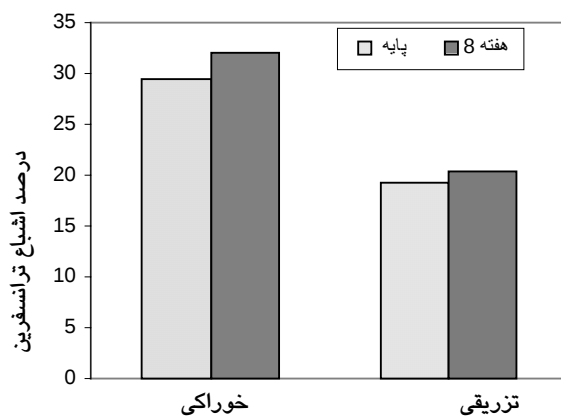
تارنگ بیمار همودیالیزی با فریتین بالای ۵۰۰ و هماتوکریت بالای ۳۰٪ را مورد مطالعه قرار داد و ۳۰۰ میلی‌گرم ویتامین C تزریقی بعد از هر دیالیز سه بار در هفته برای ۸ هفته به بیماران تجویز کرد و سپس ۴ هفته پیگیری انجام داد. ۳۷ بیمار، مطالعه را کامل کردند که ۱۸ نفر پاسخ خوبی به اریتروپویتین دادند و Hb آن‌ها از ۸/۸ به ۱۰/۷ افزایش یافت و دوز مورد نیاز اریتروپویتین دو سوم کاهش یافت.^۹ همچنین در مطالعه‌ی دیگری که توسط کوین به صورت Crossover طراحی و اجرا شد، ۶۳ بیمار همودیالیزی بدون در نظر گرفتن وضعیت آهن و مقاومت به اریتروپویتین به مدت ۶ ماه ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C تزریقی یا پلاسبو سه بار در هفته دریافت کردند سپس بدون washout درمان بعدی دریافت شد. ویتامین C باعث افزایش معنی‌دار هموگلوبین و Tsat شد. دوسوم بیماران به ویتامین C پاسخ مناسب دادند و Hb حداقل ۱ g/dL افزایش یافت^{۱۲} در رابطه‌ی با ویتامین C خوراکی دو مطالعه توسط جان انجام شده که در یک مطالعه‌ی Crossover، ۲۵۰ mg ویتامین C خوراکی با ۲۵۰ mg فرم تزریقی سه بار در هفته به مدت ۸ هفته با هم



نمودار ۱- میانگین هموگلوبین قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۲- میانگین فریتین قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۳- میانگین درصد اشباع ترانسفرین قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه

ایجاد نشد و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در افزایش اگزالات سرم وجود نداشت.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر تعداد کم نمونه و طول مدت کوتاه درمان و ریزش ۹ نفر از مطالعه است گرچه آنالیز worst-best عدم تأثیر این نمونه‌ها را در نتیجه‌ی نهایی نشان داد.

نتیجه‌گیری

ویتامین C خوراکی می‌تواند در تصحیح آنمی فانکشنال بیماران همودیالیزی مفید باشد. از مزیت‌های ویتامین C خوراکی قیمت پایین‌تر و مصرف راحت‌تر آن است. با توجه به این که درمان آنمی علاوه بر بهبود کیفیت زندگی و افزایش عمر بیماران از هزینه‌های درمانی می‌کاهد، لازم است مطالعه‌های بیشتری در مورد کارایی ویتامین C خوراکی و تزریقی با دوز بیشتر بدون عوارض ثانویه انجام گیرد و با توجه به تعداد محدود افراد مورد مطالعه توصیه می‌شود مطالعه‌های بعدی با تعداد نمونه‌ی بالا، مدت زمان بیشتر و دوزهای بالاتر انجام شود. تعیین میزان دقیق فریتین پایه برای شروع درمان با ویتامین C برای به دست آوردن حداکثر پاسخ نیاز به مطالعه‌های بیشتر دارد.

سپاسگزاری

نگارندگان از آقای دکتر محمدپور (برای آنالیز داده‌ها)، آقای دکتر سعیدی (برای ساخت پلاسبو)، آقای دکتر عزیزی (پاتولوژیست)، آقای دکتر عمادیان (پاتولوژیست) و پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان‌های امام رضا (ع)، فاطمه زهرا (س) و امام خمینی (ره) و آزمایشگاه پاتولوژی مازندران ساری تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مقایسه شدند و در مطالعه‌ی دوم در ۲۱۲ بیمار همودیالیزی بدون در نظر گرفتن وضعیت آهن، هموگلوبین قبل و بعد از دریافت ۲۵۰ mg ویتامین C خوراکی سه بار در هفته به مدت ۳ ماه مقایسه شد. در مطالعه‌ی اول از ۳۰ بیمار، ۲۱ نفر و در مطالعه‌ی دوم از ۲۱۲ بیمار، ۱۵۳ نفر مطالعه را کامل کردند. در هر دو مطالعه ویتامین C اثری بر آنمی بیماران نداشت.^۹ علت اختلاف مطالعه‌ی حاضر با این دو مطالعه می‌تواند به چند دلیل باشد. در هر دو مطالعه‌ی جان، بیماران با هموگلوبین کمتر از ۱۲ و هماتوکریت ۳۶٪ انتخاب شده بودند و متوسط Hb قبل از مداخله، بیشتر از ۱۱ بود بنا بر این بیماران، قبل از مداخله آنمی شدیدی نداشتند در صورتی که در بیماران مطالعه‌ی حاضر متوسط هموگلوبین کمتر از ۹ بود. در مطالعه‌ی جان اشاره ای به وضعیت فولات و B₁₂ بیماران که در عدم پاسخ‌دهی به اریتروپویتین مؤثرند نشده است در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، بیماران مصرف اسیدفولیک و B₁₂ را طی مطالعه ادامه دادند. از طرفی به افراد مورد مطالعه‌ی جان هم‌زمان پلاسبو داده نشده بود و مطالعه blind نبود.

در مطالعه‌ی حاضر فریتین بالاتر از ۱۰۰ μg/L معیار ورود به مطالعه بود، در صورتی که در مطالعه‌های قبلی فریتین بالاتر از ۵۰۰ μg/L در نظر گرفته شده بود. اگرچه منابع موجود، بیماران همودیالیزی با فریتین بیشتر از ۱۰۰ μg/L را به عنوان بیماران فاقد فقر آهن دانسته‌اند،^{۲۰-۲۱} میزان فریتین برای شروع درمان با ویتامین C جای سؤال دارد و هنوز میزان فریتین پایه‌ی مشخصی برای شروع درمان با ویتامین C در بیماران با بار بالای آهن وجود ندارد.^{۱۱}

مصرف بالا و طولانی مدت ویتامین C سبب افزایش اگزالات سرم می‌شود که با افزایش رسوب کریستال‌های اگزالات در بافت‌های حیاتی منجر به بروز بیماری‌های قلبی - عروقی، عفونی و استخوانی می‌گردد.^{۲۲} در مطالعه‌ی حاضر اگزالات سرم در طول دوره‌ی درمان اندازه‌گیری گردید که در این دوز از ویتامین C افزایش بارزی در میزان اگزالات

References

1. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
2. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141-57.
3. Scigalla P, Messinger D, Wiczorek L. Reasons for differences in dose requirements of recombinant human

- erythropoietin in haemodialysis patients. *Contrib Nephrol*. 1990; 82: 55-64.
4. Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *BMJ* 1989; 299: 157-8.
5. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986; 261: 14273-7.
6. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The role of ascorbic acid in the

- metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; 20: 155-63.
7. Goldberg A. The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin; importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. *Br J Haematol* 1959; 5: 150-7.
8. Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-72.
9. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-86.
10. Deira J, Diego J, Martinez R, Oyarbide A, Gonzalez A, Diaz H, et al. Comparative study of intravenous ascorbic acid versus low-dose desferrioxamine in patients on hemodialysis with hyperferritinemia. *J Nephrol*. 2003; 16: 703-9.
11. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-9.
12. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, Arat Z, Turan M, Haberal M. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 366-70.
13. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1233-9.
14. Chan D, Irish A, Dogra G. Efficacy and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anaemia in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 336-40.
15. Adamson JW, Eschbach JW. Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Q J Med* 1989; 73: 1093-101.
16. Kaiser L, Schwartz KA. Aluminum-induced anemia. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 348-52.
17. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 1983; 33: 229-31.
18. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, Snyder D, Merrill JP. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1967; 276: 551-4.
19. National Kidney Foudnation. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 suppl 3: S16-85.
20. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S192-240.
21. Cameron JS. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 2: 61-5.
22. Ogawa Y, Machida N, Jahana M, Gakiya M, Chinen Y, Oda M, et al. Major factors modulating the serum oxalic acid level in hemodialysis patients. *Front Biosci* 2004; 9: 2901-8.