

بررسی تأثیر ویتامین C تزریقی بر شاخص التهابی CRP در بیماران همودیالیزی

افشین قلی پور برادری^۱ امیر امامی زیدی^۲ محمد خادملو^۳ فرشاد نقش وار^۴
محمد رضوی بالادهی^۵ فاطمه اسپهبدی^۶

چکیده

سابقه و هدف: التهاب که با افزایش سطح شاخص های التهابی مانند CRP مشخص می شود در بیماران همودیالیزی شایع است. سطح بالای CRP پیشگویی کننده قوی عوارض و مرگ و میر در بیماران دیالیزی می باشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ویتامین C تزریقی بر شاخص التهابی CRP در بیماران همودیالیزی انجام شده است.

مواد و روش ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، ۶۰ بیمار در دو گروه مورد و شاهد تحت بررسی قرار گرفتند. در گروه مورد یک ویال ۵ cc حاوی ۵۰۰ mg ویتامین C به صورت ۳ بار در هفته در انتهای هر جلسه دیالیز به مدت ۸ هفته تزریق شد و در گروه شاهد همان میزان و به همان مدت دارونمای نرمال سالیین تزریق شد. سطح CRP سرم در هر دو گروه در شروع و انتهای مطالعه مورد سنجش قرار گرفت. در پایان مطالعه با استفاده از آزمون های آماری، T-test، Paired t-test و Chi-square مقایسه در دو گروه صورت گرفت.

یافته ها: در گروه دریافت کننده ویتامین C تزریقی کاهش میزان CRP سرم پس از پایان مطالعه از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/05$) در حالی که در گروه شاهد تغییرات میزان CRP سرم تفاوت معنی دار آماری نداشت ($p > 0/05$).

استنتاج: تجویز ویتامین C تزریقی می تواند موجب کاهش فاکتور التهابی CRP در افراد همودیالیزی شود.

کد ثبت کارآزمایی های بالینی ایران: IRCT1389042243765N1

واژه های کلیدی: همودیالیز، التهاب، ویتامین C، CRP

مقدمه

تحت درمان با همودیالیز وجود دارد که سالانه حدود ۸ درصد بر تعداد این بیماران افزوده می شود. میزان مرگ و میر در بیماران دیالیزی ۳/۵ تا ۴ برابر جمعیت عمومی می باشد که ۴۰ تا ۵۰ درصد آن به بیمارهای قلبی - عروقی

یکی از روش های درمانی جایگزین در مرحله انتهایی بیماری کلیوی، همودیالیز می باشد (۱). تعداد بیماران تحت همودیالیز به صورت ثابت و سریعی در حال افزایش می باشد (۲). در ایران نیز بالغ بر ۱۱۰۰۰ بیمار

E-mail: ftespahbodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: فاطمه اسپهبدی - ساری: بلوار امیر مازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، گروه نفرولوژی

۱. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۶. گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱۰/۵ تاریخ تصویب: ۸۹/۱۰/۲۴

محلول در آب است (۲۵) و کمبود آن ریسک فاکتوری برای ابتلاء و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران همودیالیزی می‌باشد (۲۶). بیماران تحت همودیالیز به علت کاهش اشتها، محدودیت‌های رژیم، محلول بودن ویتامین C در آب و از دست رفتن از طریق غشای دیالیز و تداخل داروهای مصرفی با جذب، عمل و متابولیسم آن با کمبود این ویتامین مواجه می‌باشند (۲۷، ۲۸). در نتیجه توصیه به مصرف مکمل ویتامین C در بیماران تحت همودیالیز، به عنوان یک جزء مهم در رژیم درمانی آن‌ها به شمار می‌رود (۲۹). ویتامین C دارای خاصیت ضدالتهابی است (۳۰) و مصرف آن یکی از راهکارهای پیشنهادی جهت کاهش میزان فاکتورهای التهابی می‌باشد که می‌تواند باعث کاهش ریسک آترواسکلروز در بیماران همودیالیزی گردد (۳۱). در ارتباط با مصرف ویتامین C در کاهش شاخص‌های التهابی از جمله CRP مطالعات اندکی صورت گرفته که به نتایج متناقضی نیز دست یافته‌اند (۳۰-۳۲). لذا با توجه به مطالب مذکور و تناقضات موجود و همچنین با توجه به اینکه مطالعات اندکی در این زمینه انجام گردیده، این پژوهش با هدف تعیین تاثیر ویتامین C تزریقی بر شاخص التهابی CRP در بیماران همودیالیزی انجام گرفت تا با تعیین تاثیر آن گامی موثر در بهبود کیفیت زندگی و میزان بقا و کاهش هزینه‌های بستری این بیماران برداشته شود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده است که در بیماران تحت همودیالیز مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری انجام گرفت. برای اجرای پژوهش پس از کسب مجوزهای لازم و پس از گرفتن رضایت نامه و توضیح پیرامون تحقیق مورد نظر به بیماران، از ۶۰ بیمار تحت همودیالیز مرکز همودیالیز بیمارستان امام خمینی ساری، نمونه

مربوط می‌شود، به طوری که میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران همودیالیزی ۵ تا ۲۰ برابر جمعیت عمومی تخمین زده می‌شود (۱). گرچه ریسک فاکتورهای کلاسیک قلبی-عروقی در این بیماران شایع‌تر است اما برای توجه میزان بالای مرگ و میر در آن‌ها کافی نمی‌باشد. امروزه مشخص گردیده که التهاب سیستمیک نقش کلیدی در این مسئله دارد. نقش التهاب مزمن در پاتوژنز آترواسکلروتیک جدار عروق و بیماری قلبی-عروقی، مرگ و میر و عوارض طولانی مدت اثبات شده است (۳، ۴). از طرفی التهاب در بیماران همودیالیزی شایع می‌باشد (۲، ۵، ۶) به طوری که شیوع آن را ۳۵ تا ۶۵ درصد گزارش کرده‌اند (۷، ۸). علت التهاب نیز در بیماران همودیالیزی کاملاً شناخته شده نمی‌باشد (۳). CRP^۱ یک پروتئین مرحله حاد می‌باشد که در کبد تولید می‌شود (۹) و مهمترین جزء سندرم التهابی است (۱۰) زیرا در پاسخ به التهاب سریعاً افزایش می‌یابد و بر خلاف سایر پروتئین‌های فاز حاد که عملکردهای دیگری هم دارند، فقط در شرایط التهابی بالا می‌رود و لذا ابهامی در تفسیر آن وجود ندارد (۵). CRP یکی از قوی‌ترین عوامل پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ و میر کلی در بیماران دیالیزی است (۱۵-۱۰). شواهد موجود اظهار می‌کنند که CRP پلاسما ممکن است مستقیماً پیشرفت آترواسکلروز را تحت تاثیر قرار دهد (۱۹-۱۶). طبق مطالعات انجام شده سطح CRP در بیماران همودیالیزی و قبل از شروع دیالیز بالا بوده و شیوع آن ۳۰ تا ۵۰ درصد گزارش شده است (۵، ۲۳-۲۰). لذا با توجه به اهمیت التهاب در ایجاد و عواقب آترواسکلروز لازم است فاکتورهای التهابی به صورت معمول در بیماران دیالیزی چک شود و درمان لازم در جهت کاهش آن صورت گیرد (۵) و همچنین باید تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی به عنوان یک راه کار در درمان این بیماران در نظر گرفته شود (۲۴). ویتامین C یکی از مهمترین ویتامین‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی

1. C reactive protein

روش Nephelometry ارزیابی شد. پس از جمع آوری و طبقه‌بندی اطلاعات، تحلیل‌های آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت. متغیرهای کیفی با آزمون Chi-square و Fisher's exact ارزیابی شد. مقایسه قبل و بعد از مصرف مکمل در داخل هر گروه با آزمون Paired t-test و مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌ها توسط T-test انجام شد. p-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار بودن رابطه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۶۰ بیمار در ۲ گروه ۳۰ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه در گروه مورد ۱۴/۶۴ ± ۵۹/۶۷ سال و در گروه شاهد ۱۳/۲۶ ± ۶۰/۵۷ سال بود که از این نظر دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($p > 0/05$). از نظر مدت زمان تحت دیالیز در گروه مورد این زمان ۱۶/۱۵ ± ۲۸/۳۳ ماه و در گروه شاهد ۲۲ ± ۲۹/۲ ماه بود که از این نظر نیز دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($p > 0/05$). میانگین و انحراف معیار نمایه توده بدن (BMI^1) افراد مورد مطالعه در گروه مورد برابر با ۲۴/۲۲ ± ۵/۲ و در گروه شاهد ۲۲/۷۳ ± ۳/۹ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری از این نظر نیز بین دو گروه مشاهده نشد ($p > 0/05$). سایر اطلاعات دموگرافیک افراد مورد بررسی در جدول شماره ۱ آورده شده است. همانطوری که در جدول مشخص است دو گروه از نظر توزیع جنسی، وضعیت تأهل، بیماری زمینه‌ای منجر به دیالیز و مصرف سیگار تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($p > 0/05$). در شروع مطالعه سطح CRP سرم در دو گروه اندازه‌گیری شد که از این نظر هم دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($p > 0/05$) (جدول شماره ۲).

خون ناشتا جهت تعیین میزان CRP سرم گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمایل بیمار جهت شرکت در مطالعه و کسب رضایت آگاهانه، تحت همودیالیز بودن حداقل به مدت ۶ ماه قبل از شروع مطالعه، سه بار در هفته تحت همودیالیز قرار گرفتن و سن بین ۲۰ تا ۷۰ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: عدم تمایل بیمار در هر زمان مبنی بر ادامه شرکت در مطالعه، داشتن سابقه بیماری عفونی و بستری شدن در بیمارستان در ۲ ماه گذشته، سابقه مصرف ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان C، E و یا مولتی‌ویتامین‌های حاوی ویتامین C و E، روغن ماهی و الکل تا ۲ ماه قبل از مطالعه، قرار گرفتن تحت پیوند کلیه و برگشت دوباره به همودیالیز، مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، داشتن بیماری‌های کبدی و بدخیمی بود. سپس بیمارانی که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، به روش تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد یک ویال ۵ سی سی (۵۰۰ mg) ویتامین C تولید شرکت داروپخش و به گروه شاهد ۵ سی سی نرمال سالین به عنوان پلاسبو به صورت تزریقی سه بار در هفته در انتهای هر جلسه دیالیز و از طریق لاین ورودی و به مدت ۸ هفته تجویز شد. همچنین از بیماران خواسته می‌شد که در طی دوره مطالعه تغییری در داروهای مصرفی، رژیم غذایی و فعالیت بدنی خود ندهند. در ابتدای مطالعه مشخصاتی مانند وزن، قد، سن، جنس، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت تأهل، بیماری زمینه‌ای منجر به دیالیز و مدت زمان تحت دیالیز در برگه مربوطه یادداشت می‌گردید. در پایان مطالعه از هر بیمار تحت همودیالیز تحت مطالعه در ابتدای یکی از جلسات دیالیز ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتای ورودی قبل از اتصال به دستگاه دیالیز گرفته شد و به آزمایشگاه فرستاده شد و سطح CRP که در ابتدای مطالعه ارزیابی شده بود، بار دیگر ارزیابی می‌گردید. میزان CRP با کیت Norway (انگلیس) و با دستگاه Nyco card و با

1. Body mass index

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک افراد مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد

متغیرها	شاهد	مورد	سطح معنی داری
جنس			
مرد	۱۶	۱۲	
زن	۱۴	۱۸	۰/۳
مصرف سیگار			
بلی	۲	۵	
خیر	۲۸	۲۵	۰/۲
وضعیت تاهل			
مجرد	۳	۲	
متاهل	۲۷	۲۸	۰/۶
بیماری زمینه‌ای منجر به دیالیز			
دیابت	۱۱	۱۶	
فشارخون بالا	۱۲	۱۴	۰/۳
علل دیگر	۷	۱۰	

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار سطح سرمی CRP (mg/l) قبل از شروع و پس از اتمام مداخله

گروه	قبل از مداخله		بعد از مداخله	سطح معنی داری
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	سطح معنی داری	
شاهد	۱۱/۲۶ ± ۹/۸۱	۱۰/۵ ± ۷/۹	۰/۲۴	
مورد	۱۰/۷۳ ± ۸/۱۱	۷/۶ ± ۶/۶	۰/۰۳	

در گروه مورد (دریافت کننده ویتامین C) پس از پایان مطالعه سطح سرمی CRP تغییرات معنی دار آماری نسبت به شروع مطالعه داشت ($p < 0/05$) (جدول شماره ۲). همانطور که در جدول شماره ۲ مشخص است میزان CRP سرم در گروه دریافت کننده ویتامین C از $10/73 \pm 8/11$ به $7/6 \pm 6/6$ میلی گرم در لیتر، رسید که این کاهش در میزان CRP از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/05$)، در حالی که در گروه شاهد میزان CRP از $11/26 \pm 9/81$ به $10/5 \pm 7/9$ رسید که این کاهش از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$) (جدول شماره ۲).

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که ویتامین C تزریقی باعث تغییرات معنی داری در سطح سرمی CRP شد که با یافته‌های مطالعات انجام شده توسط Block و همکاران که نشان داد مصرف مکمل ویتامین C سبب کاهش معنی دار سطح سرمی CRP می‌شود، همخوانی دارد (۳۵،۳۲). نتایج این تحقیق با یافته‌های مطالعه

Fumeron و همکارانش که نشان دادند مصرف مکمل ویتامین C به عنوان یک آنتی اکسیدان تأثیری بر میزان CRP سرم بیماران همودیالیزی ندارند، متناقض است (۳۳) که یک دلیل عمده آن می‌تواند در روش مورد استفاده از ویتامین C باشد. به طوری که در مطالعه Fumeron، مکمل ویتامین C به صورت خوراکی و آن هم با دوز پائین تر (۲۵۰ میلی گرم سه بار در هفته) مورد استفاده قرار گرفته بود. نشان داده شده است که استفاده از روش تزریقی ویتامین C باعث افزایش غلظت سرمی ویتامین C نسبت به نوع خوراکی می‌شود (۳۶) که این افزایش سطح، خود می‌تواند سبب کاهش سطح سرمی CRP شود. از دیگر دلایل عدم همخوانی مطالعه Fumeron با مطالعه حاضر می‌توان به کم بودن تعداد نمونه در مطالعه Fumeron (۳۳ نفر) نسبت به این مطالعه اشاره نمود. لازم به ذکر است که خود نویسنده مقاله محدودیت مطالعه خود را در تعداد کم نمونه‌ها و دوز کم ویتامین C خوراکی دانسته که در نهایت پیشنهاد نموده است که مطالعات دیگری با دوز بالاتر ویتامین C یا استفاده از فرم تزریقی آن انجام پذیرد تا شاید بتواند تأثیرات مثبت ویتامین C را بر میزان CRP و کلسترول سرم نشان دهد (۳۳).

در مطالعه انجام شده توسط Padayatty و همکاران نشان داده شد که با افزایش دوز مورد استفاده ویتامین C تزریقی، سطح سرمی ویتامین C افزایش می‌یابد در حالی که با افزایش دوز ویتامین C خوراکی، غلظت پلاسمایی ویتامین C به صورت ثابتی باقی می‌ماند (۳۶). همچنین در مطالعه انجام شده توسط Bruunsgaard و همکاران نیز مصرف مکمل‌های ترکیبی حاوی آلفا توکوفرول و ویتامین C تأثیر معنی داری در کاهش سطح فاکتورهای التهابی از جمله CRP نداشت (۳۴) که ممکن است ناشی از تفاوت در نمونه‌های مورد بررسی باشد. به طوری که در مطالعه انجام شده توسط Bruunsgaard، مردان سالمی که دچار هیپرکلسترومی بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین در مطالعه انجام شده توسط

با دوز 500 mg ، سه بار هفته به مدت دو ماه و به صورت وریدی، که مشابه مطالعه حاضر بود، تغییر معنی داری در سطح اگزالات سرم رخ نداد و میزان اگزالات سرم بیماران با تجویز این مقدار ویتامین C و طول مدت درمان بدون تغییر باقی ماند و لذا بیان گردید که می توان بدون نگرانی در این بیماران به عنوان مکمل مورد استفاده قرار گیرد (۳۸). لذا با توجه به یافته های پژوهش حاضر و کمبود ویتامین C در بیماران همودیالیزی و همچنین فواید استفاده از ویتامین C در این بیماران، بنظر می رسد بتوان ویتامین C تزریقی را به صورت معمول برای بیماران همودیالیزی تجویز نمود تا از عوارض قلبی و عروقی در بیماران همودیالیزی کاسته شود.

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در تصویب و مراحل اجرایی این طرح همکاری داشتند و همچنین از پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی (ره) ساری و بیماران ارجمند که بدون همکاری آنها انجام این پژوهش غیر ممکن بود صمیمانه سپاسگزاری می نمایم. این مقاله حاصل پایان نامه دوره پزشکی عمومی محمد رضوی بالادهی می باشد.

References

1. Abdollahzad H, Eghtesadi SH, Noormohammadi E, Khadem ansari MH, Nejadghashti H, Esmailzadeh A. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress in hemodialysis patients. *Urumia Med J* 2007; 18(2): 490-497 (persian).
2. Kalantar-zadeh K, Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 864-881.
3. Seifi S, Mokhtari A. Serum IL-6 level and

Brunnsgaard، نیز از روش خوراکی مصرف مکمل ها استفاده گردید که ممکن است بر نتایج حاصل از تحقیق موثر بوده باشد. کاهش سطح آنتی اکسیدان های محلول در آب، بیماران همودیالیزی را در معرض استرس های اکسیداتیو قرار می دهد. پراکسیداسیون لیپدها و لیوپروتئین ها به ویژه LDL باعث پیشرفت آترواسکروز و ایجاد بیماری های قلبی در این بیماران می شود (۳۷). ویتامین C آنتی اکسیدانی است که با مهار پراکسیداسیون لیپدی باعث کاهش استرس های اکسیداتیو در این بیماران می گردد ولی به علت محلول بودن در آب و عدم اتصال به پروتئین های پلاسما به راحتی از غشای دیالیز عبور می کند که خود باعث کاهش سطح آن در بیماران همودیالیزی می شود. دریافت ناکافی ویتامین C از رژیم غذایی و تاثیر داروهای مصرفی بر متابولیسم آن نیز از دیگر دلایل سطح پایین این ویتامین در بیماران دیالیزی است (۱). تجویز دوزهای تزریقی ویتامین C شاید این نگرانی را در مورد بیماران همودیالیزی ایجاد نماید که ممکن است سبب افزایش سطح اگزالات سرم شده و با افزایش احتمال رسوب اگزالات در بافت های حیاتی باعث افزایش خطر بروز آترواسکروزیس شود. اما در مطالعه انجام شده توسط کاشی و همکاران، ویتامین C تزریقی

- associated factors: hemodialysis patients. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2008; 66(4): 270-276 (persian).
4. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1272-1280.
 5. Razeghi E, Lessan Pezeshki M, Aazaripour A. Evaluation of variability of acute phase proteins in hemodialysis patients. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2006;

- 64(9): 78-82 (persian).
6. Kalantar-zadeh K, Block G, McAlilister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 299-307.
 7. Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FW, De Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2916-2922.
 8. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Inter* 2004; 8(2): 118-129.
 9. Eduardo L, Nathan WL. C-Reactive Protein and End-Stage Renal Disease. *Semi Dial* 2004; 17(6): 438-448.
 10. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8): 29-32.
 11. Own WF, Lowrie EG. C-reactive Protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2): 627-636.
 12. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(8): 1956-1960.
 13. Selim G, Stojceva-Taneva O, Zafirovska k, Sikole A, Gelev S, Dzekova P, et al. Inflammation Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Haemodialysis patients. *Biol Med Sci* 2006; 27(1): 133-144.
 14. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(2): 648-658.
 15. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469-476.
 16. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2348-2354.
 17. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165-2168.
 18. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2): 513-520.
 19. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2094-2099.
 20. Razeghi E, Shah nazari B, Lesan pezeski M, Maziyar S. Importance of CRP in patients with renal failure. *Medical Journal of Mashad University of Medical Sciences* 2005; 48(89): 263-266 (persian).
 21. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreno A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-Reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(6): 1105-1109.
 22. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8): 33-38.
 23. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozd J, et al. Blood Serum Level of IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α and

- IL-1 β in patients on maintenance Hemodialysis. *Cell Mol Immunol* 2006; 3(2): 151-154.
24. Hemmati M, Kadkhodae M, Zahmatkesh M, Mahdavi-Mazde M, Ghaznavi R, Mirershadi F. Blood antioxidant levels and alterations of serum calcium and pH in hemodialysis patients. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2008; 66(1): 12-17 (persian).
 25. Yan LJ, Traber MG, Kobuchi H, Matsugo S, Tritschler HJ, Packer L. Efficacy of hypochlorous acid scavengers in the prevention of protein carbonyl formation. *Arch Biochem Biophys* 1996; 32(7): 330-334.
 26. Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M, Horl WH. Low Total Vitamin C Plasma Level Is a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6): 1811-1818.
 27. Kopple JD. Renal disorders and nutrition. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Editors). *Modern nutrition in health and disease*. 9 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. PP: 1458-1459.
 28. Richter A, Kuhlmann KM, Seibert E, Kotanko P, Levin NW, Handelman GJ. Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 2058-2063.
 29. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic Acid Depletion in patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1970; 23(10): 1339-1346.
 30. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(3): 567-574.
 31. Moshtaghi Kashanian GR, Rashtchi N, Ardakani H, Ghorbani Haghjoo A. Evaluation of Hemodialysis and Renal Transplanted Patients. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2007; 6(1): 15-24 (persian).
 32. Block G, Jensen CD, Dietrich M, Norkus EP, Hudes M, Packer L. Plasma C-reactive protein Concentration in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(2): 141-147.
 33. Fumeron C, Nguyen-khoa T, Saltiel C, Kebede M, Buisson C, Drücke TB, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9): 1874-1879.
 34. Bruunsgaard H, Poulsen HE, Pedersen BK, Nyssonen K, Kaikkonen J, Salonen JT. long-term combined supplementations with α -tocopherol and vitamin c have no detectable anti inflammatory effects in healthy men. *J Nutr* 2003; 133(4): 1170-1173.
 35. Block G, Jensen CD, Dalvi TB, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB, et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(1): 70-77.
 36. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C Pharmacokinetic: Implication for Oral and Intravenous use. *Ann Intern Med* 2004; 140(7): 533-537.
 37. Chao JCJ, Yuan MD, Chen PY, Chien SW. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxidant in hemodialysis patients. *Nutr Biochem* 2002; 13: 653-663.
 38. Kashi Z, Espahbodi F, Ala Sh, Hendoee N. Efficacy of Oral versus Intravenous Vitamin C on Serum Oxalate Level in Hemodialysis Patients. *Medical Journal of Mashad University of Medical Sciences* 2007; 50(96): 171-176 (persian).