

## مقایسه اثر ویتامین ث خوراکی و تزریقی بر تغییرات اگزالات سرم بیماران همودیالیزی

\*زهرا کاشی<sup>۱</sup> MD، فاطمه اسپهبدی<sup>۲</sup> MD، شهرام علا<sup>۳</sup> PhD، نرجس هندویی<sup>۴</sup> PhD

<sup>۱</sup> فوق تخصص غدد. استادیار دانشکده پزشکی ساری، <sup>۲</sup> فوق تخصص کلیه. استادیار دانشکده پزشکی ساری، <sup>۳</sup> متخصص داروسازی بالینی.

استادیار دانشکده داروسازی ساری، <sup>۴</sup> داروساز عمومی. دانشکده داروسازی ساری

تاریخ دریافت: ۸۴/۹/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۳/۵

### خلاصه

**مقدمه:** مصرف طولانی مدت میزان بالای ویتامین ث ممکن است خطر ابتلا به اگزالوزیس را در بیماران همودیالیزی افزایش دهد. رسوب کریستالهای اگزالات در بافتهای حیاتی بدن، خطر بروز بیماری های قلبی - عروقی و استخوانی را افزایش می دهد. بیماران همودیالیزی به علت محدودیت غذایی و از دست دادن مقداری از ویتامین ث حین دیالیز با کمبود ویتامین ث مواجهند که این مسئله این بیماران را در معرض بیماری اسکوربوت قرار می دهد، تاکنون مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده که اکثرا در رابطه با ویتامین ث تزریقی بوده و اثرات متفاوتی بر تغییر اگزالات سرم داشته است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر دو شکل ویتامین ث خوراکی و تزریقی، بر میزان اگزالات سرم بیماران همودیالیزی بوده است.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در بیماران همودیالیز مراجعه کننده به سه مرکز درمانی استان مازندران در سال ۱۳۸۴ انجام شده است. ۴۱ بیمار همودیالیزی که از دو ماه قبل هیچ مکمل ویتامین ث دریافت نکرده اند، به طور تصادفی به دو گروه خوراکی و تزریقی تقسیم شدند. گروه خوراکی روزانه ۱۲۵ mg و گروه تزریقی هفته ای ۱/۵ g (۵۰۰ mg) بعد از هر جلسه دیالیز، سه بار در هفته) وریدی به مدت دو ماه دریافت کردند در ابتدا و پایان مطالعه میزان اگزالات سرم به روش آنزیمی و باکیت مارک کنترل گردد. مشخصات فردی، نتایج آزمایشگاهی، عوارض دارویی در پرسشنامه جمع آوری گردید و سپس با استفاده از نرم افزار SPSS10 و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمونهای تی جفت و دانشجویی و غیروابسته پردازش شد ( $p < 0/05$ ).

**نتایج:** در هر دو گروه افزایش درمیزان اگزالات سرم مشاهده شد. ولی افزایش میزان اگزالات سرم در طول دوره درمانی نسبت به پایه در هر گروه (گروه خوراکی از  $\frac{1}{8} \pm 0/4 \frac{\mu\text{mol}}{L}$  به  $\frac{1}{8} \pm 0/8 \frac{\mu\text{mol}}{L}$ ،  $P=0/4$ ،  $1/85 \pm 0/8 \frac{\mu\text{mol}}{L}$  و گروه تزریقی از  $\frac{1}{8} \pm 0/7 \frac{\mu\text{mol}}{L}$  به  $\frac{1}{8} \pm 0/9 \frac{\mu\text{mol}}{L}$ ،  $p=0/3$ ،  $2/1 \pm 0/9 \frac{\mu\text{mol}}{L}$ ) و همچنین بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشت.

**نتیجه گیری:** میزان اگزالات سرم بیماران با تجویز این مقدار ویتامین ث و طول مدت درمان بدون تغییر می ماندومی تواند بدون نگرانی در این بیماران به عنوان مکمل مورد استفاده قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** ویتامین ث خوراکی و تزریقی، اگزالات سرم، بیماران همودیالیزی

\*ساری - دانشکده پزشکی، فوق تخصص غدد. استادیار - نویسنده رابط

## مقدمه

اگزالوزیس یا رسوب اگزالات کلسیم در بافتها می تواند در بیماران با اختلال ارثی در متابولسم اگزالات و یا به طور ثانویه همراه با دیگر بیماری ها ایجاد گردد (۱).

یکی از این بیماریها نارسایی مزمن کلیه است که به دلیل نارسایی در عملکرد کلیه سندرم اگزالوزیس ثانویه<sup>۱</sup> را سبب می شود (۲). مطالعات نشان داده است مصرف بیش از حد اسید آسکوربیک (ویتامین ث) میتواند سبب افزایش اگزالات سرم در بیماران همودیالیزی شود (۳، ۴).

با این افزایش احتمال رسوب اگزالات در بافتهای حیاتی و خطر بروز بیماری هایی چون آترواسکلروز افزایش می یابد (۳). مشخص شده است که ویتامین ث سرم بیماران همودیالیزی در حین دیالیز از سرم آنها پاک می گردد در نتیجه این بیماران را با کمبود پلاسمایی این ویتامین مواجه می نماید (۵، ۶).

از طرفی ویتامین ث به عنوان یکی از مهمترین آنتی اکسیدان ها در پلازما با مهار پراکسیداسیون لیپیدها در کاهش میزان اختلالات آندوتلیالی که در این بیماران بسیار شایع است، مؤثر بوده و از این طریق سبب کنترل فشار خون و کاهش خطر بروز بیماریهای عروقی در این بیماران می گردد (۷).

با این که اثر ویتامین ث در آزاد کردن آهن از فریتین در موارد افزایش بار آهن ثابت شده لیکن به دلیل نامشخص بودن میزان خطر ویتامین ث هنوز به صورت معمولی جهت درمان کم خونی فقر آهن عملی استفاده نمی شود. لذا تعیین مقدار مناسب مکمل ویتامین ث برای جلوگیری از آسکوربوت و عوارض آن بدون افزایش ثانویه اگزالات در این بیماران ضروری است.

در گذشته مطالعات اندکی با میزان های مختلف ویتامین ث در این بیماران انجام گرفته که اثرات متفاوتی در تغییر اگزالات سرم داشته اند (۴، ۷، ۱۰، ۱۱). هدف از این مطالعه بررسی اثر ویتامین ث بر تغییرات اگزالات سرم و مقایسه تاثیر دو شکل

ویتامین ث، خوراکی و تزریقی، بر میزان تغییرات اگزالات سرم در بیماران همودیالیزی بوده است.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در بیماران همودیالیزی در سال ۱۳۸۴ در سه مرکز درمانی بیمارستان امام خمینی (ره) و فاطمه زهرا (س) ساری و امام رضا (ع) آمل انجام گرفت.

بیماران همودیالیزی که از دو ماه قبل هیچ گونه مکمل ویتامین ث مصرف نکرده بودند، انتخاب گردیدند و به صورت تصادفی (بر اساس فهرست دیالیز بیماران) به دو گروه مورد (۲۷ نفر) که ویتامین ث خوراکی دریافت کردند و گروه شاهد ۲۴ نفر که ویتامین ث به صورت تزریقی برای آنها تجویز شد، تقسیم شدند. در ابتدای یکی از جلسات دیالیز از آنها ۵ cc خون جهت اگزالات سرم گرفته شد. به گروه خوراکی روزی نصف قرص ۲۵۰ میلی گرم ویتامین ث جویدنی (داروپخش) به علاوه ۵cc نرمال سالین به صورت تزریق سه بار در هفته (به صورت دارونما) به مدت دو ماه تجویز گردید.

به گروه تزریقی یک آمپول ویتامین ث تزریقی ۵۰۰ میلی گرم در ۵ میلی لیتر از شرکت دارو پخش ۳ بار در هفته به علاوه نصف قرص دارونما روزانه که در دانشکده داروسازی ساری تهیه شده بود به مدت دو ماه تجویز شد.

در طول مطالعه رژیم های دارویی بیماران مانند ب کمپلکس، I-L-کارنتین قطع نشد.

جهت اطمینان از مصرف درست قرص ها تعداد داروها هر دو هفته شمارش گردید.

همچنین عوارض ناشی از دارو نیز ثبت شد. بعد از ۲ ماه در ابتدای یکی از جلسات دیالیز نمونه دوم خون جهت اندازه گیری میزان اگزالات سرم گرفته شد و به روش آنزیمی و با کیت مارک کنترل شد.

<sup>1</sup> Scendry Oxalosis

تمام بیماران ۳ بار در هفته به مدت ۴ ساعت دیالیز می شدند. به طور متوسط هر بیمار ۱۲ ساعت در هفته دیالیز می شد (جدول ۱).

### جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصات فردی

بیماران مورد مطالعه مازندران ۱۳۸۴

توزیقی	خوراکی	تعداد (نفر)
۱۹ نفر (۱۱ زن، ۸ مرد)	۲۲ نفر (۱۱ زن، ۱۱ مرد)	
۵۵/۴۵ ± ۶/۸	۵۵/۵۵ ± ۶/۱	میانگین سن (سال)
۲/۷ ± ۳/۷	۲/۹ ± ۱/۴	مدت همودیالیز (سال)
۱/۲۸ ± ۰/۰۵	۱/۳ ± ۰/۰۴	KT/V
۷	۸	علت نارسایی
۷	۹	دیابت
۷	۹	فشار خون بالا
۵	۵	علل متفرقه

میزان اگزالات سرم پایه، سن بیماران و KT/V پایه در دو گروه با هم تفاوت معنی داری نداشت.

در گروه خوراکی میزان میانگین اگزالات سرم پایه از  $1/8 \pm 0/4 \text{ mg/l}$  به  $0/8 \text{ mg/l} \pm 1/85$  و در گروه تزریقی از  $1/8 \pm 0/9 \text{ mg/l}$  به  $2/1 \pm 0/9 \text{ mg/l}$  افزایش یافت. (خوراکی  $p=0/4$ ، تزریقی  $p=0/3$ ) تغییر میانگین اگزالات سرم پایه و بعد از ۲ ماه در گروه خوراکی  $0/2 \text{ mg/l} \pm 0/05$  و در گروه تزریقی  $0/4 \text{ mg/l} \pm 0/3$  بود.

افزایش میزان اگزالات سرم در بین دو گروه در طول دوره درمانی از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول ۲).

### جدول ۲- توزیع فراوانی اگزالات سرم در ابتدا و بعد از دو ماه

در بیماران مورد مطالعه مازندران ۱۳۸۴

P Value	توزیقی	خوراکی	
۰/۹	$1/8 \pm 0/7$	پایه $1/8 \pm 0/4$	
۰/۱	$1/85 \pm 0/9$	۸ هفته $1/85 \pm 0/8$	اگزالات
۰/۳	$0/3 \pm 0/4$	م خ $0/5 \pm 0/2$	سرم (mg/l)

م خ: میانگین اختلاف پایه و بعد از دو ماه

kt/v نیز از مدل تک بخشی داگیرداز<sup>۲</sup> برای بررسی کفایت دیالیز در طول دوره درمان محاسبه گردید. ۱۰ نفر از بیماران از مطالعه خارج شد در نهایت ۴۱ بیمار تا انتهای مطالعه باقی ماندند (۲۲ نفر گروه خوراکی، ۱۹ نفر گروه تزریقی) مشخصات فردی، نتایج آزمایشات و عوارض داروها در پرسشنامه جمع آوری گردید.

پس از جمع آوری و طبقه بندی اطلاعات توسط نرم افزار (SPSS10) و آمار توصیفی پردازش شد.

جهت بررسی میانگین اختلافات درون گروهی از روش تی دانشجویی و جفت و جهت مقایسه میانگین اختلافات بین گروهها از روش آزمون تی غیروابسته استفاده شد. تمام نتایج توصیفی به صورت میانگین بیان گردید ( $p < 0/05$ ).

### نتایج

۱۰ بیمار به دلایل مختلف از مطالعه خارج شدند. ۵ نفر به علت مصرف نامرتب و نادرست داروهای مثل اریترپوئیتین (گروه خوراکی ۲ نفر، گروه تزریقی ۳ نفر)، ۲ نفر فوت به علت مشکلات قلبی- عروقی (گروه خوراکی یک نفر، گروه تزریقی یک نفر)، ۲ نفر به علت واکنش آلرژیک (گروه خوراکی یک نفر با کبیر، گروه تزریقی یک نفر با ایجاد شکاف در زبان)، ناراحتی گوارشی ناشی از مصرف ویتامین ث خوراکی به صورت دیس پیسی یک نفر.

در این مطالعه ۵۳/۶۵٪ بیماران را زنان و ۴۶/۳۵٪ بیماران را مردان تشکیل داده بودند مهمترین علت نارسایی مزمن کلیوی در بیماران این پژوهش فشار خون بالا (۳۹/۰۲٪)، دیابت (۳۷٪)، علل متفرقه (۲۴/۳۹٪) بود.

کل بیماران ۲/۷ سال تحت همودیالیز قرار داشتند که این مدت در بیماران گروه خوراکی  $2/9 \pm 4/1$  سال و در گروه تزریقی  $2/7 \pm 3/7$  سال بود.

## بحث

( نامشخص) ۵۰۰ میلی گرم هفتگی ویتامین ث تزریقی به مدت ۱۸ ماه دریافت نمودند.

تفاوت معنی داری در افزایش اگزالات سرم با افزایش میزان ویتامین ث از هفته ای ۲۵۰ میلی گرم به ۵۰۰ میلی گرم مشاهده شد ( $p < 0.001$ ) (۸).

دوز هفتگی ویتامین ث تزریقی در مطالعه کانواس بسیار کمتر از مطالعه حاضر (۱۵۰۰ گرم) بود. اما طول مدت دریافت ویتامین ث بسیار طولانی تر از مطالعه حاضر بود که می تواند علت تفاوت در نتایج باشد.

همچنین این مطالعه با مطالعه چان<sup>۶</sup> و همکاران که در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت و ۲۱ بیمار به طور اتفاقی به دو گروه تزریقی و خوراکی تقسیم شدند و هر گروه هفتگی ۷۵۰ میلی گرم ویتامین ث (هر دو گروه خوراکی و تزریقی ۲۵۰ mg سه بار در هفته) را به مدت دو ماه دریافت می نمودند مخالف بود زیرا در مطالعه چان در هر دو گروه در طول دو ماه اگزالات سرم افزایش بارزی گزارش شد (۱۰).

با توجه به این که دیالیز ناکافی می تواند در سطح اگزالات سرمی موثر باشد در مطالعه حاضر KT/V قبل و در طول دوره درمان در بین دو گروه مقایسه شد که تفاوت معنی داری وجود نداشت ولی در هیچ کدام از مطالعات فوق این شاخص مورد ارزیابی قرار نگرفت.

همچنین با توجه به اثر کمبود پیریدوکسین بر سطح اگزالات سرم، ترکیبات ب - کمپلکس در بیماران حاضر قطع نشد و هر دو گروه به طور یکسان به طور معمول، روزانه ب - کمپلس دریافت می کردند که در مطالعه چان به این مسئله توجه نشده که می تواند یکی از علل تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با مطالعه چان باشد. از محدودیهای مطالعه حاضر عدم بررسی سطح ویتامین ث سرم قبل و بعد از درمان و همچنین طول مدت کوتاه درمان بود.

مصرف مکمل های ویتامین ث در بیماران همودیالیزی خصوصا بیماران کم خونی با بار بالای آهن توصیه شده است (۸). مصرف بیش از حد ویتامین ث می تواند سبب افزایش اگزالات سرم گردد که خود خطر بروز بیماری های قلبی - عروقی، عفونت و بیماری های متابولیک استخوانی را افزایش می دهد (۳، ۹).

در مطالعه فعلی میزان اگزالات سرم بعد از دو ماه مصرف ویتامین ث (دوز هفتگی خوراکی ۸۷۵ میلی گرم، تزریقی ۱/۵ گرم) در بیماران بدون تغییر باقی ماند و تفاوتی بین ویتامین ث خوراکی و تزریقی در این مورد وجود نداشت (جدول ۲).

مطالعه حاضر موافق با مطالعه ترک<sup>۳</sup> و همکاران بوده است که در سال ۱۹۹۹ بر روی ۶۵ بیمار همودیالیزی انجام گرفت، بیماران به مدت ۸ هفته، هفته ای سه بار ۳۰۰ میلی گرم ویتامین ث تزریقی دریافت نمودند، میزان اگزالات سرم در این بیماران تغییر بارزی نکرد (۷). البته میزان ویتامین ث تزریقی در این مطالعه بیشتر بود.

در مطالعه اونو<sup>۴</sup> که در سال ۱۹۸۶ که بر روی ۴۶ بیمار همودیالیزی انجام گرفت بیماران با میزان ۵۰۰ میلی گرم ویتامین ث خوراکی روزانه شروع کرده و هر دو هفته دوز ویتامین ث به ۱۰۰ میلی گرم سپس ۵۰ میلی گرم و در نهایت به صفر کاهش یافت. مدت مطالعه ۶ ماه بود، در پایان ارتباط بارزی بین افزایش غلظت پلاسمایی ویتامین ث و افزایش اگزالات سرم بیماران گزارش گردید ( $p = 0.01$ ) (۴).

علت تفاوت نتایج مطالعه فعلی با مطالعه اونومی تواند ناشی از تفاوت در طول مدت درمان باشد که در مطالعه حاضر طول مدت درمان کمتر از مطالعه اونو بود. همچنین در مطالعه کانواس<sup>۵</sup> و همکاران که در سال ۱۹۸۹ بر روی ۱۸ بیمار همودیالیزی انجام گرفت بیماران ابتدا هفته ای ۲۵۰ میلی گرم و بعد از مدتی

<sup>3</sup> Tarng

<sup>4</sup> Ono

<sup>5</sup> Canvas

<sup>6</sup> Chan

**نتیجه گیری**

با توجه به مطالعه حاضر ویتامین ث خوراکی و تزریقی در این دوز و مدت درمانی، اثری بر افزایش اگزالات سرم ندارند و می توان از ویتامین ث خوراکی با توجه به مزیت آن به تزریقی، مصرف راحت تر و قیمت ارزانتر، در بیماران بدون ناراحتی های گوارشی به عنوان مکمل استفاده کرد. اما جهت مصرف میزانهای بالاتر، و مدت درمان طولانی، تا انجام مطالعات بیشتر در این زمینه تعیین سطح اگزالات سرم به صورت دوره ای توصیه می شود. در مطالعه حاضر مصرف روزانه ۱۲۵ میلی گرم ویتامین ث خوراکی در کوتاه مدت با اگزالوزیس همراه نبود اما جهت بررسی میزان بالاتر، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می باشد.

همچنین مطالعاتی در زمینه اثر پیریدوکسین و مدت زمان دیالیز بر تغییرات اگزالات سرم و تأثیر زمان بر این تغییرات پیشنهاد می گردد.

**تشکر و قدردانی**

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی به خاطر حمایت مالی این پروژه. آقای دکتر محمد پور (تجزیه و تحلیل داده ها)، قای دکتر سعیدی (ساخت دارونما)، دکتر عزیزی (پاتولوژی)، آقای دکتر عمادیان (پاتولوژی) و پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان های امام رضا (ع) آمل، فاطمه زهرا (س) و امام خمینی (ره) ساری و آزمایشگاه پاتولوژی مازندران ساری و بیمارستان امام رضا (ع) آمل تشکر و قدردانی می شود.

\*\*\*\*\*

**References:**

- 1- Alkhunaizi A, Chan L. Secondary oxalosis: a cause of delayed recovery of renal functional in the setting of acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1996; 7:2320-2360.
- 2- Thompson C. Relationship Between vitamin C intake and increasing oxalosis. Seminars in Dialysis 1988, 1(2):94-98.
- 3- Ogawa Y, Machida N, Masahide J, Gakiya M, Chinen Y, Oda M, et al. Major factors modulation the serum oxalic acid level in hemodialysis patients. Frontiers in Bioscience 2004 Sep; 9:2901-2908.
- 4- Ono K. Secondary hyperoxalemia caused by vitamin c supplementation in regular hemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26:239-243.
- 5- Melendez O. Intravenous vitamin C for Erythropoietin resistance Patient. Semin Dial 2002; 13:335-360.
- 6- Descambres E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1993; 43:1319-1328.
- 7- Tarng D, Wei Y, Huang T, Kuo T, Yang W. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. Kidney Int 1999; 55:2477-2486.
- 8 - Canvese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, Lanfranco G, Bergamo D, Sandri I, Marangella M. Long-term intravenous vitamin c leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1989; 31:31-34.
- 9- Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin c intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patient. Nephrol 1985; 39(2):112-116.
- 10- Chan D, Irish A, Dogra G. Efficacy and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anemia in hemodialysis patients. Nephrol 2005; 10:336-340.
- 11- Kalantar-zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. J Ren Nutr 2002; 12:17-31.