



Peran Vitamin C pada Pasien Hemodialisis

Indra Wijaya,* Agustina**

*Resident Medical Officer, Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village,

**Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospital Lippo Village, Tangerang, Indonesia

ABSTRAK

Prevalensi kematian akibat kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronik stadium akhir yang menjalani hemodialisis, baik di negara maju maupun berkembang masih tinggi. Penelitian berbasis populasi menilai efektivitas berbagai terapi untuk mengurangi faktor risiko kematian kardiovaskuler di populasi ini telah dilakukan, salah satunya adalah suplementasi vitamin C, yang merupakan sebuah suplemen kecil, tidak mahal, dan mudah didapat. Namun, pada praktik klinis masih ditemukan kontroversi seputar risiko dan manfaat suplemen ini.

Kata kunci: Hemodialisis, vitamin C

ABSTRACT

There has been increase of cardiovascular death among end-stage renal disease patients who undergo hemodialysis, in both developed and developing countries. Population-based studies have been conducted to assess the effectiveness of various preventive therapies in reducing the risk factors of cardiovascular death among this population, among others is vitamin C, an inexpensive and easily accessible supplement. However, there is still controversy surrounding the risks and benefits of its effectiveness. **Indra Wijaya, Agustina. The Role of Vitamin C in Hemodialysis Patients**

Keywords: Hemodialysis, vitamin C

PENDAHULUAN

Data *United States Renal Data System* tahun 2011 mencatat angka prevalensi kematian akibat kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronik stadium akhir yang menjalani hemodialisis (HD) sebesar 38,3% di Amerika¹ dan 47% di Indonesia (2013).² Mekanisme utama yang mendasari risiko kardiovaskuler tersebut adalah aterosklerosis progresif akibat proses saling terkait antara reaksi inflamasi, disfungsi endotel, dan hiperkoagulasi. Inflamasi berperan penting mencetuskan kaskade pembentukan lesi atheroma sebagai respons cedera vaskuler melalui fagosit lipid oleh makrofag.³

Berbagai studi berbasis populasi dan rumah sakit menilai efektivitas berbagai vitamin untuk menurunkan risiko kardiovaskuler pasien HD, tetapi sebagian besar membandingkan dosis rekomendasinya dengan plasebo dan hasilnya masih kontroversial, salah satunya adalah penelitian terhadap kinerja vitamin C.

Fungsi Umum Vitamin C

Vitamin C atau yang biasa dikenal sebagai asam askorbat menarik untuk dibahas karena

larut dalam air dan merupakan antioksidan non-enzimatik utama dalam plasma dan jaringan. Tidak seperti kebanyakan mamalia dan hewan lain, manusia tidak mampu membuat asam askorbat, sehingga harus mendapatkan vitamin C dari makanan. Fungsi vitamin C sebagai kofaktor penting dalam berbagai reaksi enzimatis, misalnya biosintesis kolagen, karnitin, katekolamin, dan berperan sebagai antioksidan kuat.⁴

Vitamin C dalam jumlah kecil dapat melindungi molekul penting dalam tubuh seperti protein, lipid (lemak), karbohidrat, dan asam nukleat (DNA dan RNA) dari kerusakan oleh radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*) yang dihasilkan selama metabolisme normal sel-sel kekebalan yang aktif melalui paparan racun dan polutan (misalnya: obat kemoterapi tertentu dan asap rokok). Vitamin C juga berperan pada daur ulang antioksidan redoks penting lainnya seperti sintesis vitamin E dari bentuk teroksidasi.⁴

Defisiensi vitamin C sering terjadi pada pasien HD karena restriksi diet sayur dan buah terlalu

ketat untuk menghindari hiperkalemia, kehilangan vitamin selama dialisis, kurangnya asupan akibat uremia, dan peningkatan katabolisme vitamin C *in-vivo* oleh proses peradangan. Selain konsentrasi total vitamin C, bentuk aktif vitamin C yaitu asam askorbat juga berkurang.⁵

Vitamin C dapat memperbaiki kondisi anemia karena dapat meningkatkan bioavailabilitas besi dari makanan dengan meningkatkan penyerapan usus besi non-heme. Suplementasi asam askorbat atau vitamin C juga telah disarankan untuk membantu keadaan hiporesponsif tubuh terhadap eritropoietin dan tingginya tingkat feritin pada pasien HD.⁵ Penelitian juga menunjukkan bahwa vitamin C terlibat dalam metabolisme kolesterol menjadi asam empedu, yang mungkin berpengaruh pada kadar kolesterol darah dan risiko batu empedu.⁶

Vitamin C dan Risiko Kardiovaskuler

Penyakit jantung koroner (PJK) ditandai dengan penumpukan plak (aterosklerosis) di dalam arteri yang mensuplai darah ke jantung. Plak-plak tersebut berakumulasi sehingga



merusak arteri koroner, menimbulkan penyakit jantung koroner dan dapat menyebabkan infark miokard. Hasil analisis sembilan studi kohort prospektif (tahun 2004) menemukan bahwa konsumsi suplemen/tablet vitamin C (tanpa mengikutsertakan sumber vitamin C dari makanan sehari-hari) ≥ 400 mg/hari selama rata-rata 10 tahun, berbanding terbalik dengan risiko PJK.⁷ Sebaliknya, hasil meta-analisis 14 studi kohort (tahun 2008) menyimpulkan bahwa diet tanpa suplemen vitamin C, berbanding terbalik dengan risiko PJK.⁸ Penelitian kohort prospektif terbaru menemukan adanya hubungan terbalik antara asupan vitamin C dan kematian PJK pada wanita Jepang, tetapi tidak pada pria.⁹

Beberapa studi prospektif mengukur tingkat plasma atau serum vitamin C sebagai indeks yang lebih akurat dibandingkan asupan vitamin C dan *biomarker* status vitamin C tubuh.⁴ *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)-Norfolk melakukan penelitian kohort prospektif (tahun 2011) yang meneliti hubungan antara status vitamin C dan insidens gagal jantung pada orang dewasa sehat (9.187 laki-laki dan 11.112 perempuan, usia $58,1 \pm 9,2$ tahun). Setelah 12,8 tahun, kadar vitamin C plasma berbanding terbalik dengan kasus insidens gagal jantung. Kadar vitamin C plasma berkisar 23-70 mikromol/L pada pria dan 33-82 mikromol/L pada wanita; pada kisaran ini, setiap 20 mikromol/L peningkatan vitamin C plasma dikaitkan dengan penurunan 9% risiko gagal jantung, sedangkan jumlah konsumsi vitamin C dari buah-buahan dan sayuran yang dinilai melalui kuesioner frekuensi makanan, tidak berhubungan dengan kejadian gagal jantung;¹⁰ konsisten dengan pendapat bahwa keterbatasan terkait metode penilaian diet dapat diatasi dengan menggunakan *biomarker* asupan gizi.^{11,12}

Sebuah meta-analisis 13 percobaan acak terkontrol (tahun 2008) menilai pengaruh suplementasi vitamin C pada kolesterol serum dan trigliserida, yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Analisis ini melibatkan 549 subjek hiperkolesterolemia, dengan rentang usia 48-82 tahun, yang menerima suplemen vitamin C atau plasebo pada dosis 500-2.000 mg/hari selama 4-24 minggu. Secara keseluruhan, suplemen vitamin C secara signifikan mengurangi kadar serum kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL-C) ($-7,9$ mg/dL, 95% CI: $-12,3$ s/d $-3,5$) dan trigliserida

serum ($-20,1$ mg/dL, 95% CI: $-33,3$ s/d $-6,8$), tetapi tidak berpengaruh pada kadar serum kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C).¹³

Penelitian lain, RCT (*randomized control trial*) pada lebih dari 14.000 laki-laki usia >60 tahun dalam *Physicians' Health Study II* menemukan bahwa suplementasi vitamin C (500 mg/hari) selama rata-rata 8 tahun tidak berpengaruh signifikan terhadap kejadian kardiovaskuler mayor, jumlah infark miokard, dan mortalitas kardiovaskuler.¹⁴ Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk tidak terdapat pengukuran status vitamin C dan perekrutan populasi penelitian dengan gizi baik.¹⁵

Hasil analisis studi prospektif besar dalam hubungannya dengan data farmakokinetik vitamin C pada manusia dan RCT menunjukkan bahwa pengurangan maksimal risiko PJK mungkin memerlukan asupan vitamin C ≥ 400 mg/hari.¹⁶

Asosiasi antara Vitamin C dan Aterosklerosis

Linus Pauling dan Matthias Rath pada tahun 1989/1994 menyatakan bahwa kekurangan vitamin C dari asupan makanan dapat menyebabkan tubuh kekurangan kolagen.⁴ Kolagen berfungsi menghambat perlekatan antara kolesterol LDL dan lipoprotein a (Lp(a)). Akibat pasokan kolagen yang berkurang secara kronik, pembuluh darah menjadi cenderung lebih tipis dan rentan rusak karena terjadi perlekatan kolesterol LDL dengan Lp(a) secara berlebihan. Tubuh mengompensasi kondisi ini dengan membentuk plak aterosklerotik yang mengganggu kemampuan vasodilatasi pembuluh darah. Keadaan ini meningkatkan risiko *stroke*.¹⁷

Asosiasi antara Vitamin C dan Stres Oksidatif, Inflamasi, dan Disfungsi Endotel

Chien, dkk. (2004) menyebutkan bahwa 2500 mg vitamin C intravena 2x/minggu pada setiap sesi dialisis selama 6 bulan dapat menurunkan kadar stres oksidatif pasien HD dan kadar CRP turun signifikan (dari $1,33 \pm 0,36$ mg/L menjadi $0,28 \pm 0,09$ mg/L, $p < 0,05$).¹⁸

Weissinger, dkk. (2005) meneliti efek vitamin C terhadap fungsi endotel pasien diabetes melitus (DM) dengan penyakit jantung koroner (PJK), DM tanpa PJK, dan pada pasien non-DM. Pemberian vitamin C 2000 mg/hari selama 4 minggu secara signifikan dapat meningkatkan respons vasodilatasi terhadap

hiperemia reaktif pada pasien DM dengan PJK.¹⁹

Wannamethee, dkk. (2006) di Amerika, dalam studi potong lintang terhadap 3.258 laki-laki, usia 60-79 tahun, tanpa diagnosis infark miokard, *stroke*, dan DM mendapatkan bahwa kadar plasma vitamin C dan diet vitamin C secara signifikan berhubungan terbalik dengan kadar CRP dan *tissue plasminogen activator* (t-PA) antigen yang merupakan *marker* disfungsi endotel.²⁰

Namun, Wulandari, dkk. (2008) di Denpasar, dalam studi uji klinis terhadap 32 pasien HD kronik (17 laki-laki, 15 wanita), tanpa penyakit infeksi akut, infeksi kronik, sepsis, sirosis hepatitis, penyakit keganasan, terapi radiasi, mendapatkan bahwa vitamin C 1000 mg intravena selama 4 minggu tidak dapat menurunkan kadar CRP pada pasien HD.²¹

Asosiasi antara Vitamin C dan Kadar Serum Oksalat

Karena oksalat adalah metabolit vitamin C, asupan vitamin C tinggi dikhawatirkan dapat meningkatkan risiko batu ginjal kalsium oksalat. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa suplemen vitamin C meningkatkan kadar oksalat urin.⁴ Dua penelitian kohort prospektif besar, salah satunya adalah pada 45.251 orang selama 6 tahun dan 85.557 wanita selama 14 tahun, melaporkan bahwa konsumsi vitamin C $\geq 1,500$ mg/hari tidak meningkatkan risiko pembentukan batu ginjal dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi <250 mg/hari.²²⁻²³ Pada studi lain, dua studi prospektif besar melaporkan bahwa asupan tinggi asam askorbat dihubungkan dengan peningkatan risiko pembentukan batu ginjal pada pria.²⁴⁻²⁵

Health Professionals Follow-Up Study pada 45.619 laki-laki (usia 40-75 tahun) melaporkan asupan vitamin C dari makanan dan sumber-sumber tambahan setiap empat tahun. Setelah 14 tahun, pria yang mengonsumsi vitamin C $\geq 1,000$ mg/hari memiliki risiko batu ginjal 41% lebih tinggi dibandingkan laki-laki mengonsumsi vitamin C <90 mg setiap hari.²⁶

Canavese, dkk. (2005) di Italia setelah mengobservasi selama 6 bulan, menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan progresif kadar oksalat plasma pada 7 dari 18 pasien yang diberi vitamin C 500 mg/minggu per oral ataupun intravena. Hal ini diasosiasikan dengan supersaturasi kalsium



oksalat pada konsentrasi kalsium normal.²⁷

National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tahun 2008 menyatakan bahwa asupan vitamin C berlebihan (500-1000 mg/hari pada orang dewasa) dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi oksalat dalam plasma dan jaringan.²⁸

Faktor kerentanan genetik pada subjek studi mungkin berkontribusi terhadap perbedaan hasil temuan studi-studi tersebut di atas, selain itu, kurangnya jumlah subjek serta kurangnya kontrol makanan mungkin juga berkontribusi. Meskipun terdapat perbedaan temuan studi di atas, kebanyakan studi mengaitkan suplemen vitamin C, khususnya dosis tinggi, dengan peningkatan kadar oksalat dan risiko batu ginjal, sehingga individu yang mempunyai kecenderungan pembentukan batu ginjal oksalat, sebaiknya menghindari suplemen vitamin C dosis tinggi.

Hubungan Vitamin C dengan Kadar Hemoglobin dan Dosis *Erythropoietin Stimulating Agent* (ESA)

Banyak faktor penyebab anemia pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis kronik. Defisiensi eritropoietin merupakan penyebab utama, selain itu adanya defisiensi besi dan kehilangan darah kronik juga turut berperan. Pengelolaan anemia hendaknya bersifat terpadu dengan memperhatikan berbagai aspek seperti mencari faktor penyebab anemia, mengatasi defisiensi besi, dan terapi optimal *Erythropoietin Stimulating Agent* (ESA).²⁹

Attalah, dkk. (tahun 2006) di Amerika meneliti 42 pasien hemodialisis (HD) dengan rerata dosis ESA ≥ 450 unit/kgBB/minggu, serum feritin ≥ 500 ng/mL, saturasi transferin $\leq 50\%$, dan kadar Hb ≤ 11 g/dL yang diberi vitamin C intravena 300 mg tiap sesi HD. Setelah 6 bulan observasi, terdapat kenaikan kadar Hb yang signifikan (9,3 menjadi 10,5 g/dL vs 9,3 menjadi 9,6 pada grup standar), kadar saturasi

transferin (29 menjadi 37% vs 29 tetap 29%), dan dosis ESA lebih rendah (477 menjadi 429 unit/kg/minggu vs tetap 447 unit/kg/minggu).³⁰

Sirover, dkk. (2008) di Amerika, meneliti secara retrospektif 21 pasien HD dengan kadar feritin ≥ 350 ng/mL, dan menyimpulkan bahwa vitamin C 500 mg/hari per oral menurunkan kadar feritin dan dosis ESA yang dibutuhkan, serta meningkatkan hemoglobin dan kadar hematokrit.³¹

Deved, dkk. (tahun 2009) di Amerika dalam studi kontrol meta-analisis acak menemukan bahwa terapi vitamin C meningkatkan hemoglobin, mengurangi dosis ESA, dan meningkatkan saturasi transferin pada pasien HD yang anemia.³²

Akan tetapi, *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) tahun 2012 menyarankan tidak menggunakan adjuvan untuk pengobatan *Erythropoietin Stimulating Agent* termasuk vitamin C, vitamin D, vitamin E, asam folat, L-karnitin, dan pentoksifilin, karena belum terdapat bukti yang cukup meyakinkan.³³

Studi lebih lanjut dengan kontrol yang baik diperlukan untuk menentukan peranan vitamin C dalam tatalaksana anemia pada pasien penyakit ginjal kronis. Namun, studi singkat vitamin C oral atau intravena dapat dicoba pada pasien yang hiporesponsif terhadap ESA dengan pemantauan ketat terhadap toksisitas dan efikasi, dan sebaiknya diberikan pada pasien yang tidak mampu mencapai dan mempertahankan kadar hemoglobin meskipun cadangan besi adekuat dan pada terapi ESA yang tinggi.

Hubungan Vitamin C dengan Kadar Serum Fosfat

Studi prospektif skala besar di University of Minnesota pada pasien PGK yang tidak menjalani dialisis, menunjukkan bahwa semua penyebab dan risiko kematian

kardiovaskuler secara independen meningkat dengan meningkatnya fosfat serum pada pasien PGK stadium 3 sampai 4. Bahkan pasien dengan tingkat fosfat sesuai pedoman PGK diasosiasikan dengan hasil lebih buruk dibandingkan jika fosfat serum di bawah kisaran sasaran. Hal ini menunjukkan bahwa bahkan pada tahap awal disfungsi ginjal, kadar fosfat lebih rendah dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik.³⁴ Gholipur, dkk. (tahun 2012) di Iran menyimpulkan bahwa pemberian vitamin C 500 mg intravena dapat menurunkan kadar fosfat pasien hemodialisis secara bermakna, sehingga dapat menurunkan secara tidak langsung angka kejadian kardiovaskuler dan mortalitas.³⁵

SIMPULAN

The European Best Practice Guidelines (tahun 2004) tidak merekomendasikan penggunaan rutin vitamin C dosis tinggi, karena membutuhkan pemantauan terhadap risiko deposisi oksalat.³⁶ *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) tahun 2008 merekomendasikan kombinasi diet dan asupan suplemen tidak boleh melampaui batas toleransi tertinggi *Dietary Reference Intake* (DRI), yaitu 1800 mg/hari.²⁸ Konsensus Nutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik (tahun 2011) merekomendasikan asupan vitamin C dari sumber makanan sehari-hari pada pasien HD sebanyak 75-90 mg/hari dengan suplementasi tablet vitamin C 100 – 200 mg/hari.³⁷

Hingga saat ini belum ada kesepakatan untuk rekomendasi dosis vitamin C yang cukup efektif memenuhi kebutuhan optimal dan menurunkan risiko kardiovaskuler dan kematian serta efek samping pembentukan batu oksalat paling minimal bagi pasien HD. Suplementasi vitamin C pada populasi pasien HD hendaknya dilakukan dengan menimbang risiko dan manfaatnya serta pemantauan terhadap efek samping yang mungkin timbul.

DAFTAR PUSTAKA

1. 2013 Atlas of CKD and ESRD. United States Renal Data System. 2013.
2. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Indonesian Renal Registry 2013. 6th Annual report of Indonesian renal registry 2013. PERNEFRI 2014:22.
3. Druke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: Differences from the general population. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):723-35.
4. Higdon J. Vitamin C. Micronutrient Information Center. Oregon: Linus Pauling Institute Oregon State University; 2013.
5. Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M, Hörl WH. Low total vitamin C plasma level is a risk for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1811-8.



6. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med.* 2000;160(7):931-6.
7. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: A pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1508-20.
8. Ye Z, Song H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: Meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(1):26-34.
9. Kubota Y, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. *Stroke* 2011;42(6):1665-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.601526
10. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk prospective study. *Am Heart J.* 2011;162(2):246-53.
11. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:4229.
12. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, McMillan CR, Thabane L. Is plasma vitamin C an appropriate biomarker of vitamin C intake? A systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2007;6:41.
13. McRae MP. Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Chiropr Med.* 2008;7(2):48-58.
14. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(18):2123-33.
15. Roberts LJ, Traber MG, Frei B. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease and cancer in men. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(11):1558.
16. Frei B. To C or not to C, that is the question! *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):253-5.
17. Rath M, Pauling L. Prevention and treatment of occlusive cardiovascular disease with ascorbate and substances that inhibit the binding of lipoprotein (A). United States patents document. 1994.
18. Chien CT, Chang WT, Chen HW, Wang TD, Liou SY, Chen TJ, et al. Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1111-7.
19. Weissinger EM, Nguyen-Khoa T, Fumeron C, Saltiel C, Walden M, Kaiser T, et al. Effect of oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients: A proteomic assessment. *Proteomics* 2006; 6:993-1000.
20. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Association of vitamin C status, fruit and vegetable intakes and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):567-74.
21. Wulandari DC, Suryana K, Suwitra K. Pengaruh vitamin C terhadap C-reactive protein sebagai petanda inflamasi pada gagal ginjal kronik dengan hemodialisisi regular. *Jurnal Penyakit Dalam* 2008;9(3).
22. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol.* 1996;155(6):1847-51.
23. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):840-5.
24. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3225-32.
25. Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: A prospective study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(5):386-8.
26. Kohlstadt I. Food and nutrients in disease management e-book. UK: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2011.
27. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):540-9.
28. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) Recommendation 6. Vitamin and trace elements requirements and therapy. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update [Internet]. 2009 [cited 2015 June 6]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ped_ckd/cpr6.htm.
29. Esbach JW. Anemia in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Morby; 2000: 71.1-6.
30. Attalah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4):644-54.
31. Sirover WD, Siddiqui AA, Benz RL. Beneficial hematologic effect of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: A preliminary study. *Ren Fail.* 2008;30(9):884-9.
32. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1089-97.
33. International Society of Nephrology. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Official Journal of International Society of Nephrology; 2012:3(1).
34. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysoschou C, Lane B, Foley RN, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(12): 2251-7.
35. Gholipur Baradari A, Emami Zeydi A, Espahbodi F, Aarabi M. Effect of intravenous vitamin C on the phosphorus level reduction in hemodialysis patients: A double blind randomized clinical trial. *Med Glas (Zenica).* 2012;9(1):37-41.
36. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud, et al. European best practices guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(suppl 2):45-87.
37. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Konsensus nutrisi pada penyakit ginjal kronik. *PERNEFRI* 2011;15.