مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۷، شماره ٤، پاییز ۱۳۸۸
صفحه ۲۶۱-۲۵۵

Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 17, No 4, Autumn 2009
Pages: 255-261

بررسی تأثیر تجویز همزمان ویتامین C و وارفارین بر مسیرهای انعقادی خون موش صحرایی

دکتر آمنه خوشوقتی[۱]، دکتر سعید نظیفی*[۲]، مهدی کاظمی[۳]

۱- استادیار بخش کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون
۲- استاد بخش کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز
۳- دامپزشک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۱۱ تاریخ پذیرش:۱۳۸۸/۴/۴

چکیده

مقدمه: هدف از پژوهش حاضرتعیین تغییرات مدت زمان مسیرهای انعقادی بعد ازتجویز همزمان وارفارین و ویتامین C بود.

روش بررسی: به منظور انجام این تحقیق ۵۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار انتخاب شدند. به جز گروه کنترل ۴ گروه موش به عنوان گروههای آزمایش انتخاب شدند. یک گروه از موشها برای تجویز وارفارین به مدت ۱۰ روز و گروه دیگر برای تجویز همزمان وارفارین و ویتامین C به مدت ۱۰ روز انتخاب گردیدند. وارفارین و ویتامین C از راه خوراکی تجویز شد. دو گروه باقی مانده نیزبه همین شکل اما برای مدت ۲۰ روز دارو درمانی شدند. بعد از پایان ۱۰ و ۲۰ روز از هر کدام از گروههای مربوطه خونگیری و پارامترهای PTT,PT، BT و CT مورد سنجش قرار گرفتند.

نتایج: در دوز تجویزی مصرف ویتامین C سبب کاهش زمان‌های PTT و PT در روز تجویز شده است. زمان PTT و PT در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین (به مدت ۲۰ روز) کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد. در دوز تجویزی، در روز دهم، میانگین مدت زمان‌های PTT و PT در گروه دریافت کننده وارفارین، به تنهایی کمتر از میانگین PT و PTT در گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C می‌باشد. اما در مورد زمان سیلان این مدت زمان‌ها در گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین به تنهایی بطور معنی‌داری کمتر می باشد($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: مصرف بیست روزه ویتامین C سبب کاهش میانگین زمان پروترومبین و ترومبوپلاستین نسبی در گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C شده است. از این رو تأثیر ویتامین C بر انعقاد خون می تواند مشابه تأثیر ویتامین K باشد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین C، وارفارین، آزمونهای انعقادی، موش صحرایی

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۷۱۱-۲۲۸۶۹۵۰ ، نمابر: ۰۷۱۱ -۲۲۸۶۹۴۰ ، پست الکترونیکی:nazifi@shirazu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

مقدمه

وارفارین از مواد ضد انعقادی است که به منظور کاهش انعقاد خون، مورد استفاده درمانی قرار می‌گیرد. این ماده سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K را مهار می‌کند. علی‌رغم وجود خطر خونریزی، وارفارین معمول‌ترین داروی خوراکی است که امروزه به عنوان ضد انعقاد استفاده می‌شود. وارفارین می‌تواند به تنهایی یا همراه با دیگر داروهای انتخابی استفاده شود. در تحقیقی که Zhang و همکاران انجام دادند، میزان وقوع خونریزی به دنبال تجویز وارفارین به تنهایی یا همراه با برخی از داروهای دیگر بررسی شد(۱). وارفارین و هپارین می‌توانند ضد انعقادهای مؤثر و مناسبی برای حیوانات نیز باشند. عموماً دوز مناسب برای هر یک از این داروها در حیوانات بیشتر از انسان است(۲). Booth و همکاران گزارش کردند در بزرگسالانی که دوز بالای ویتامین E دریافت کردند و میزان ویتامین K آنها طبیعی بوده، ویتامین E منجر به افزایش میزان فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K شده است(۳). تجویز همزمان ویتامین E با وارفارین در افرادی که به طور مزمن وارفارین مصرف می‌کنند، می‌تواند مفید باشد(۴). Byshevskii و همکاران با انجام تحقیقی بر روی موشهای صحرایی سفید گزارش کردند که تجویز ۱۲ روز ویتامین A، E و C سبب کاهش میزان مرگ حیوانات مبتلا به ترومبوپلاستمیای خارجی و کاهش تغییرات انعقادی می‌شود(۵). Antoniades و همکار وی بیان کردند که تجویز ویتامین E و C در دوز بالا به افراد سیگاری سبب بهبود عملکرد اندوتلیال عروق شده و میزان مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن، فاکتور فون ویلبراند و نسبت مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن را به فعال کننده پلاسمینوژن بافتی کاهش می‌دهد(۶). ویتامین C، از ویتامین‌های محلول در آب می‌باشد که خاصیت آنتی اکسیدانی دارد. در حالی که ویتامین K و E محلول در چربی می‌باشند و برای جذب آنها وجود چربی ضروری می‌باشد. تجویز وارفارین معمولاً در بیماران قلبی-عروقی صورت می‌گیرد و مصرف چربی برای این بیماران مضر می‌باشد. در برخی موارد تجویز طولانی مدت وارفارین یا مصرف همزمان این دارو با دیگر داروهایی که تأثیر وارفارین را افزایش می‌دهند منجر به مشکلاتی می‌شود که باید به وسیله موادی که اثرات متضاد با وارفارین دارند برطرف شود. از جمله این مواد ویتامین‌ها می‌باشند. پیش از این معلوم شده است که ویتامین C بر فعالیت پلاکتها تأثیر دارد اما تاکنون در زمینه تأثیر ویتامین C بر انعقاد خون موش صحرائی پژوهشی صورت نگرفته است. باتوجه به مواردی که در بالا عنوان شد در صورتی که ثابت شود ویتامین C تأثیری مشابه ویتامین K بر انعقاد خون دارد، در موارد لازم استفاده از ویتامین C به جای ویتامین K می‌تواند بسیار ارزشمند باشد. تحقیق حاضر به منظور مشخص نمودن تأثیر ویتامین C بر مسیرهای انعقادی خون موش صحرائی صورت می‌گیرد.

روش بررسی

پس از بررسی‌های آماری اولیه و با استفاده از نظر متخصص آمار زیستی کمترین تعداد موشی که می‌توانست برای هر گروه آزمایشی انتخاب شود تا همچنان بتوان نتایج درستی بدست آورد ۱۰ سر بود، از این رو تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار جنس ماده به وزن ۲۰±۱۸۰ گرم انتخاب و در ۵ گروه ده تایی تقسیم شدند. قبل از شروع کار، موش‌ها توزین شده و سپس بر اساس وزن موش‌ها و دوز داروی وارفارین و ویتامین C، هر موش روزانه ۴ میکروگرم وارفارین و ۲ میلی‌گرم ویتامین C دریافت کرد. به جز گروه کنترل ۴ گروه موش به عنوان گروههای آزمایش انتخاب شدند. یک گروه از موشها برای تجویز وارفارین به مدت ۱۰ روز و گروه دیگر برای تجویز همزمان وارفارین و ویتامین C به مدت ۱۰ روز انتخاب گردیدند. وارفارین و ویتامین C از راه خوراکی تجویز شد. دو گروه باقی مانده نیزبه همین شکل اما برای مدت ۲۰ روز دارو درمانی شدند. به این شکل که به یک گروه وارفارین به مدت ۲۰ روز و به گروه دیگر وارفارین و ویتامین C به مدت ۲۰ روز تجویز شد. بعد از پایان ۱۰ و ۲۰ روز از هر کدام از گروه‌های مربوطه خونگیری به عمل آمد. یک گروه از موشها نیز به عنوان کنترل در نظر گرفته شد که پس از ۴ تا ۵ روز نگهداری از آنها خونگیری به عمل آمد. با استفاده از سمپلر مقدار ۱۰۰ میکرولیتر یا ۰/۱cc از ماده ضد انعقاد سدیم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

سیترات برداشته و داخل لوله اپندورف ریخته شد. در هنگام خونگیری، این ۰/۱cc از ماده ضد انعقاد سدیم سیترات را توسط سرنگ کشیده و با همان سرنگ از قلب خونگیری انجام شد. سپس روی نمونه‌ها، آزمایش‌های PT و PTT به روش کوآگولومتریک وبا استفاده ازکیت‌های شرکت DADE BEHRING و به وسیله دستگاه Coagulometer stage 4 channels انجام شد تا مقادیر طبیعی PT و PTT، قبل از تجویز داروها مشخص شود. دو آزمون دیگر که روی نمونه‌های خون انجام شد آزمایشهای BT و CT بود. آزمایش BT با ایجاد زخم روی لاله گوش و آزمایش CT به روش اسلاید انجام شد.

نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر به وسیله آزمون‌های آنالیز واریانس یکطرفه و مقایسه دو به دو بر اساس آزمون آماری Least Square Deviation (LSD) آنالیز گردیدند.

نتایج

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر در جداول ۱ و ۲ ارائه شده است. جدول ۱ میانگین و انحراف معیار زمان پروترومبین، ترومبوپلاستین نسبی، سیلان و انعقاد خون را در گروه کنترل، دریافت کننده‌های وارفارین و نیز دریافت کننده‌های وارفارین و ویتامین C، در روزهای دهم و بیستم بررسی نشان می‌دهد. جدول ۲ احتمال معنی‌دار بودن مقادیر را بین گروههای مختلف مورد مطالعه در روزهای دهم و بیستم بررسی نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که بین میانگین زمان پروترومبین در موش‌های گروه کنترل (گروهی که وارفارین و ویتامین C دریافت نکردند) و موش‌هایی که فقط وارفارین دریافت کردند در روز دهم بررسی، اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد(P=۰/۵۴۵). همچنین بین میانگین زمان پروترومبین موش‌هایی که تنها وارفارین دریافت کردند و موش‌هایی که وارفارین و ویتامین C دریافت نمودند(P=۰/۶۴۸) و نیز بین گروه کنترل و موش‌هایی که وارفارین و ویتامین C دریافت کردند در روز دهم تحقیق، اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۲۰۴) (جدول۲).

بررسی‌های آماری نشان داد که در روز دهم تحقیق بین میانگین زمان ترومبوپلاستین نسبی گروه کنترل در مقایسه با گروهی که وارفارین و ویتامین C دریافت نمودند در سطح ۰/۰۵ اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد، ولی در سطح ۰/۱ اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد(P=۰/۰۵۷). اما بین میانگین زمان ترومبوپلاستین نسبی گروه کنترل در مقایسه با گروهی که وارفارین دریافت کردند در روز دهم بررسی اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد(P=۰/۰۰۲) (جدول۲).

بررسی‌های آماری نشان داد که بین میانگین زمان پروترومبین در گروه کنترل در مقایسه با گروهی که تنها وارفارین دریافت نمودند در روز بیستم تحقیق اختلاف آماری معنی دار وجود دارد(P=۰/۰۲۲) اما بین میانگین زمان پروترومبین موش‌های گروه کنترل و موش‌هایی که در این مدت وارفارین و ویتامین C دریافت کردند اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد(P=۰/۲۰۴) ولی بین موش‌هایی که وارفارین و ویتامین C دریافت نمودند در مقایسه با گروهی که تنها وارفارین دریافت کردند در روز بیستم بررسی، اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد(P=۰/۰۲۲)(جدول ۲). از دیگر نتایج این تحقیق وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان ترومبو پلاستین نسبی گروه کنترل و گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C در مقایسه با موش‌هایی که تنها وارفارین دریافت نمودند در روز بیستم(به ترتیب(P=۰/۰۰۹) و (P=۰/۰۰۲)) و عدم وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان ترومبوپلاستین نسبی گروه کنترل در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C(به مدت ۲۰روز) می‌باشد(P=۰/۱۰۶) (جدول۲).

از دیگر نتایج این تحقیق وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان سیلان خون موشهای گروه کنترل در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین(P=۰/۰۱۳) و نیزعدم وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان خونریزی موش‌های گروه کنترل در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C در روز دهم تحقیق(P:۰/۱۵۶) و وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان خونریزی موش‌های گروه کنترل در مقایسه با موشهای دریافت کننده وارفارین(P=۰/۰۱۱) و نیز

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

دریافت کننده‌های وارفارین و ویتامینC در روز بیستم تحقیق می‌باشد (P=۰/۰۴۹). از نظر میانگین زمان انعقاد خون تنها بین گروه کنترل در مقایسه با گروه دریافت کننده وارفارین(P=۰/۰۲۶) و نیزدر مقایسه با موشهای دریافت کننده وارفارین و ویتامین C، درروز بیستم تحقیق اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد(P=۰/۰۴۵).

جدول ۱: میانگین وانحراف معیار زمان پروترومبین، زمان ترومبوپلاستین نسبی، زمان سیلان و زمان انعقاد خون موش صحرائی در گروه‌های مختلف مورد آزمایش

گروه	میانگین ± انحراف معیار			
	زمان پروترومبین(ثانیه)	زمان ترومبوپلاستین نسبی(ثانیه)	زمان سیلان(دقیقه)	زمان انعقاد(ثانیه)
کنترل (n=۱۰)	۱۷/۱۸ ±۱/۰۵	۱۷/۳۲ ±۲/۹۵	۱۰۹ ±۲۲/۷	۵۷/۳۳ ±۱۶
وارفارین (روز ۱۰) (n=۱۰)	۱۷/۲۸ ±۱/۳۰	۱۷/۶۵ ±۱/۴۰	۱۴۰/۰ ±۳۸/۵	۹۷/۲۵ ±۲۹/۵۰
وارفارین و ویتامین C (روز ۱۰) (n=۱۰)	۱۷/۴۰ ±۰/۵۵	۲۰/۳۰ ±۱/۳۰	۹۵/۰ ±۱۴/۴	۴۴/۹۰ ±۱۵/۰۰
وارفارین (روز ۲۰) (n=۱۰)	۱۷/۵۰ ±۰/۹۰	۱۹/۱۴ ±۳/۳۵	۱۴۸/۸۰ ±۵۰/۹۰	۱۵۷/۸۰ ±۶۷/۵۰
وارفارین و ویتامین C (روز ۲۰) (n=۱۰)	۱۶/۷۲ ±۱/۱۰	۱۷/۳۲ ±۱/۲۵	۸۸/۰ ±۱۰/۱۰	۱۴۲ ±۲۴

جدول ۲: احتمال معنی دار بودن زمان پروترومبین و زمان ترومبوپلاستین نسبی، زمان سیلان و زمان انعقاد خون موش صحرائی بین گروه های مختلف مورد مطالعه در روزهای ۱۰ و ۲۰ مطالعه

گروه			وارفارین (روز ۱۰)	وارفارین و ویتامین C (روز ۱۰)	وارفارین (روز ۲۰)	وارفارین و ویتامین C (روز۲۰)
کنترل	Pvalue	PT	۰/۵۴۵	۰/۸۷۹	۰/۰۲۲	۰/۲۰۴
		PTT	۰/۰۰۲	۰/۰۷۴	۰/۰۰۹	۰/۱۰۶
		BT	۰/۰۱۳	۰/۱۵۶	۰/۰۱۱	۰/۰۴۹
		CT	۰/۹۰۴	۰/۰۵۹	۰/۰۲۶	/۰۴۵
وارفارین (روز ۱۰)	Pvalue	PT		۰/۶۴۸		
		PTT		۰/۰۵۷		
		BT		۰/۰۰۱		
		CT		۰/۰۷۴		
وارفارین (روز ۲۰)	Pvalue	PT			۰/۰۲۲	
		PTT			۰/۰۰۲	
		BT			۰/۰۰۰	
		CT			۰/۷۶۹	

بحث

مصرف بیست روزه ویتامین C سبب کاهش میانگین زمان پروترومبین و ترومبوپلاستین نسبی در گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C شده است و این تأثیر به گونه‌ای بوده که علاوه بر خنثی کردن تأثیر وارفارین سبب شده است که میانگین این زمان‌ها در گروه دریافت کننده همزمان وارفارین و ویتامین C حتی از گروه کنترل نیز کمتر شود. اما نه به اندازه‌ای که باعث به وجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C شود(P=۰/۲۰۴) . ظاهراً

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

تأثیر وارفارین بر فعالیت پلاکت‌ها بیشتر از مسیرهای انعقادی است، زیرا پس از ده روز مصرف وارفارین فعالیت پلاکت‌ها کاهش چشمگیر نشان می‌دهد به طوری که سبب به وجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان خونریزی در گروه کنترل و گروه دریافت کننده وارفارین شده است(P=۰/۰۱۳). تأثیر ویتامین C نیز بر فعالیت پلاکت‌ها بیشتر از مسیرهای انعقادی است، زیرا در روز دهم افزایش زمان خونریزی در گروه دریافت کننده وارفارین و کاهش آن در گروه دریافت کننده همزمان وارفارین و ویتامین C به اندازه‌ای بوده است که سبب به وجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه دریافت کننده وارفارین و دریافت کننده‌های همزمان وارفارین و ویتامین C شده است(P=۰/۰۰۱). اما این تأثیر در روز دهم به اندازه‌ای نبوده که سبب به وجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان خونریزی گروه کنترل و گروه دریافت کننده وارفارین و ویتامین C شود(P=۰/۱۵۶) اما پس از بیست روز تجویز همزمان وارفارین و ویتامین C، تأثیر ویتامین C به اندازه‌ای بود که سبب به وجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان خونریزی گروه کنترل و گروه دریافت کننده همزمان وارفارین و ویتامین C شده(P=۰/۰۴۹) ومیانگین زمان خونریزی درگروه کنترل بیشترازگروه دریافت کننده همزمان وارفارین و ویتامین C شده است.

Toffler و همکاران بیان کردند که ویتامین C بر مقادیر هموستاتیک خون تأثیر کاهنده ندارد. اگرچه میزان آنتی ژن فعال کننده پلاسمینوژن بافتی با ویتامین C رابطه عکس دارد. با افزایش ویتامین C فاکتور فون ویلبراند به مقدار جزئی افزایش می‌یابد اما همچنان در محدوده‌ی طبیعی قرار دارد(۷).

Wannamethee و همکاران گزارش کردند که بین میزان ویتامین C و غلظت فیبرینوژن و چسبندگی خون رابطه عکس وجود دارد. اما بین میزان ویتامین C پلاسما و فاکتور فون ویلبراند و فاکتور هشت انعقادی همبستگی معنی‌دار وجود ندارد. همچنین این محققین گزارش کردند که ویتامین C تأثیر ضد التهابی دارد و سبب کاهش نقص اندوتلیوم رگها در افراد مبتلا به بیماری قلبی- عروقی یا مبتلایان به دیابت نیز می‌شود(۸).

مصرف همزمان وارفارین و ویتامین C سبب کاهش زمان انعقاد خون در مقایسه با گروهی که تنها وارفارین دریافت کردند شده است اما این تأثیر به اندازه‌ای نبوده که سبب بوجود آمدن اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین زمان انعقاد خون این دو گروه شود(P=۰/۰۷۴).

بطور کلی با توجه به نتایج این تحقیق، مشخص می‌شود که ظاهراً ویتامین C بر روی مسیرهای انعقادی تأثیر دارد اما با توجه به دوز مورد استفاده ما در مدت زمان این مطالعه تأثیر آن چشمگیر نبوده است، این در حالی است که تأثیر ویتامین C بر فعالیت پلاکتها بسیار زیاد است.

در این رابطه Wynne و Khan گزارش کردند که دوز معمول و روزانه ویتامین C پاسخ ضد انعقادی وارفارین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد(۹).

Savini و Catani بیان نمودند که تغییرات محتوای اسید اسکوربیک داخل سلولی تظاهرات فیزیولوژیک دارد، به طوری که با تغییرات اسید اسکوربیک محتوای سولفیدریل سطحی و ویژگی‌های ویسکوالاستیکی ترومبوز تغییر می‌کند(۱۰).

Khaw و Woodhouse گزارش کردند که بین میزان ویتامین C و فیبرینوژن و فاکتور هفت انعقادی رابطه عکس وجود دارد. همچنین این محققین گزارش نمودند که مقادیر بالای ویتامین C از عفونت‌های تنفسی و بیماری های قلبی – عروقی جلوگیری می‌کند(۱۱). Arnaud و Bost بیان کردند که مقادیر کم مولتی آنتی‌اکسیدان می‌تواند در کاهش فعالیت پلاکت‌ها شرکت کند که برای عمل قلبی- عروقی سودمند است(۱۲). Antoniades و همکار وی عنوان نمودند که تجویز دوگانه ویتامین C و E در مقادیر بالا عمل اندوتلیوم را بهبود می‌بخشد و میزان پلاسمایی مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن، فاکتور فون ویلیراند و نسبت مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن به فعال کننده پلاسمینوژن بافتی را در افرادی که مدت‌ها سیگار مصرف می‌کنند، کاهش می‌دهد(۶). Rodrigo و همکاران به نقش بسیار مهم ویتامین‌های C و E در کاهش استرس‌های اکسیداتیو و کاهش فشار خون در مبتلایان به فشار خون اشاره کردند(۱۳).

بطور خلاصه با توجه به یافته‌های این تحقیق، گرچه در دوز

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

و مدت زمان تجویز ویتامین C تأثیر این ویتامین بر مسیرهای انعقادی چشمگیر نبوده، اما بی‌تأثیر نیز نبوده و این مسأله نشان می‌دهد ویتامین C می‌تواند بر انعقاد خون تأثیری مشابه ویتامین K داشته باشد و مصرف همزمان وارفارین و ویتامین C سبب کاهش میانگین زمان پروترومبین، ترومبوپلاستین نسبی، زمان سیلان و زمان انعقاد می‌شودکه بطور کلی تا حدودی سبب خنثی شدن اثر وارفارین می‌گردد.

منابع:

1- Zhang K, Yong C, Berger J. ***Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions***. J Manag Care Pharm 2006; 12: 640-8.

2- Connell JM, Khalapyan T, AL-Mondhiry HA, Wilson RP, Rosenberg G, Weiss WJ. ***Anticoagulation of juvenile sheep and goats with heparin.*** warfarin and clopidogrel. ASAIOJ 2007; 53: 229-37.

3- Booth SL, Golly I, Sacheck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, et al. ***Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status.*** Am J Clin Nutr 2004; 80: 143-8.

4- Ray D, Deshmukh P, Goswamik Gary N. ***Antioxidant vitamin levels in sickle cell disorders.*** Nat Med J India 2007; 20: 11-3.

5- Byshevskii Ash, Solov'er GS, Galian SL, Solov'er VG, Solov'er SV. ***Effects of vitamins A, E, C and P on intensity of blood coagulation in experimental animals***. Biul Eksp Biol Meel 1992; 114(9): 262-5.

6- Antoniades C, Tousoulis D. ***Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers***. Thromb Haemost 2003; 89: 990-5.

7- Toffler GH, Stec II, Stubbe I, Beadle J, Feng D, Lipinska I, et al. ***The effect of vitamin C supplementation on coagulability and lipid levels in healthy male subjects***. Thromb Res 2000; 100: 35-41.

8- 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: 567-74.

9- Wynne H, Khan T. ***Dietary related plasma vitamin C concentration has no effect on anticoagulation response to warfarin***. Thromb Res 2006; 118: 501-4.

10- Savini I, Catani MV. ***Translational control of the ascorbic acid transporter SVCT2 in human platelets***. Free Radic Biol Med 2007; 42: 608-16.

11- Khaw KT, Woodhouse P. ***Interrelation of vitamin C, infection Haemostatic factors, and cardiovascular disease.*** BMJ 1995; 310: 1559-63.

12- Arnaud J, Bost M. ***Effect of low dose antioxidant vitamin and trace element supplementation on the urinary concentrations of thromboxane and prostacyclin metabolites***. J A Col Nut 2007; 26:405-11.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

13- Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Buchler JP. ***Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension.*** Clin Sci 2008; 114: 625-34.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]