

Hemodiyaliz Hastalarında Homosistein Düzeyleri ve Lipid Profili

HOMOCYSTEINE LEVELS AND LIPID PROFILE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Haluk DÜLGER,^a Dr. Tuğba GÜR,^a Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU,^b
Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU,^a Dr. Reha ERKOÇ,^c Dr. Hüseyin BEĞENİK^c

^aBiyokimya ABD, ^cİç Hastalıkları ABD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, VAN

^bİç Hastalıkları ABD, Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kronik böbrek yetersizliği (KBY) nedeniyle tedavi gören ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda homosistein düzeylerini ve lipid profilini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan KBY'li hastalar 2 gruba ayrıldı. Her grup 30'ar hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca bu hasta gruplarıyla karşılaştırmak amacıyla 20 adet sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Birinci grubu (Yeni KBY) daha önce hiçbir diyaliz veya medikal tedavi uygulanmamış hastalar, ikinci grubu (Eski KBY) ise ortalama 5 yıldan bu yana diyaliz ve medikal tedavi [vitamin B₁₂ (1 mg/ay) ve folik asit (15 mg/hafta)] gören hastalar oluşturmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında serum total homosistein, B₁₂ vitamini, folik asit, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Gerek grup 1 gerekse grup 2 hastalarında kontrollere göre homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla p < 0.01, p < 0.05) iken, serum HDL kolesterol seviyesi grup 2 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p < 0.01). Bunun yanında grup 2 hastalarında homosistein ve folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (r = -0.48, p < 0.01).

Sonuç: Buna göre, KBY hastalarında homosistein seviyelerinin arttığı, bu artışın grup 2 hastalarında daha az olduğu ve bu hastalara uygulanan folik asitin homosistein seviyelerini düşürerek KBY'nin ilerlemesini önlemede önemli bir faktör olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetersizliği; homosistein; lipidler

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:491-495

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the levels of homocysteine and lipid profiles in patients included in hemodialysis programs for chronic renal failure (CRF).

Material and Methods: The patients were divided into 2 groups and each group consisted of 30 patients, leading to a total of 60 patients. On the other hand, 20 healthy people comprised the control group. The first group (nontreated CRF) included new patients without a previous history of dialysis or any medical treatment; the second group (treated CRF) included patients who have received medical treatment [vitamin B₁₂ (1 mg/month) and folic acid (15 mg/week)] and dialysis for at least the last 5 years. Serum total homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid, creatinine, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, cholesterol levels were measured in all patients and the control group.

Results: Levels of homocysteine were high in group 1 and group 2 patients (respectively p < 0.01, p < 0.05), whereas serum HDL cholesterol levels in group 2 were low compared to those in the control group (p < 0.01). In addition, a negative correlation was observed between homocysteine and folic acid levels in group 2 patients (r = -0.48, p < 0.01).

Conclusion: The results of this study showed that homocysteine levels in CRF increased and this increase was lower in group 2 patients. Administration of folic acid reduced the levels of homocysteine. Thus, we suggest that folic acid may be a significant factor to prevent the progression of chronic renal failure.

Key Words: Kidney failure, chronic; homocysteine; lipids

Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz gelişiminde ciddi ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Homosistein ile

koroner arter hastalığının klasik risk faktörleri arasında bir korelasyon bulunamamış ve homosisteinin bu risk faktörlerine göre önemli bir üstünlüğü gösterilememiştir.^{1,2} KBY'nin erken evrelerinde homosistein düzeyleri yükselir. KBY'li hastalarda hem klirensin hem de renal metabolik fonksiyonun azalmasına bağlı olarak homosistein seviyesi artar. Son dönem böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemi çok belirgindir. Proksimal tübüler hücrelerde azalmış filtrasyona ve tübüler disfonksiyona

Geliş Tarihi/Received: 15.11.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 26.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Haluk DÜLGER
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya ABD, VAN
halukdulger@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

491

bağlı azalmış homosistein katabolizması ve üremik toksinlere bağlı azalmış ekstrarenal homosistein metabolizması, homosistein artışına katkıda bulunur.^{1,3}

Plazma homosistein konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır. Hemodiyaliz hastalarında, homosistein remetilasyonunun azaldığı transsülfürasyon yolunun ise değişmediği bildirilmiştir.^{4,5}

Bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen hiperhomosisteinemi ve lipid metabolizması bozukluklarının birçok hastalık gibi KBY'nin de etiopatogenezi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan folat, B₂, B₆, B₁₂, vitaminlerinin alınan diyetin içerisinde yeteri kadar bulunması zorunludur. Aksi takdirde homosistein metabolize edilemeyecek ve hiperhomosisteinemi oluşarak, bununla ilişkili hastalıklar meydana gelebilecektir.

Biz bu çalışmada, bölgemizde yaşayan KBY'li hastalarda, bağımsız risk faktörleri olarak belirtilen homosistein seviyelerini ve lipid profili olarak da trigliserid, total kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, nefroloji kliniğine müracaat eden KBY teşhisi konulmuş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan KBY'li hastalar 2 gruba ayrıldı, her grupta 30'ar hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca bu hasta gruplarıyla karşılaştırmak amacıyla 20 adet sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur.

1. Grup (Yeni KBY'li) Hastalar: Yeni müracaat eden ve daha önce hiçbir diyaliz veya medikal tedavi uygulanmamış hastalardan oluşturuldu.

2. Grup (Eski KBY'li) Hastalar: Ortalama 5 yıllık KBY hastaları olup, haftada 3 kez diyalize giren hastalardan oluşturuldu. Bu grup düzenli olarak vitamin B₁₂ (1 mg/ay) ve folik asit (15 mg/hafta) uygulanan hastalardan oluşturuldu.

Gerek hasta gerekse kontrol gruplarına özel bir diyet uygulanmadı.

Çalışma yerel etik kurulu tarafından uygun görülmüş olup, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sabah alınan açlık kanlardan elde edilen serumlarda total homosistein, B₁₂ vitamini, folat, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri ölçüldü. Serum homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri, Immulite marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesans immünometrik yöntemle Immulite marka hormon analizöründe ölçüldü. Serum keratinin, trigliserid, total kolesterol, HDL ve VLDL kolesterol düzeyleri, Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche marka modüler otoanalizörde ölçüldü. Serum LDL kolesterol seviyesi Friedwold formülüne göre hesaplandı.⁶

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için önce grupların dağılımının normal olup olmadığını incelemek amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve dağılımın normal olduğu görüldü. Daha sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grupların varyansları homojen idi ve gruplar arasındaki anlamlılık Post-Hoc Tukey HSD (honestly significant difference) testi ile gösterildi. Veriler, ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) şeklinde ifade edildi. Parametrelerin birbirleri ile olan korelasyonları için Pearson'un korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Böbrek yetmezliği olan hastalardan oluşan bir grup ile sağlıklı insanlardan oluşan bir kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre yaş ortalamaları, kontrol grubunun 43.80 (20-67), yeni KBY grubunun 51.67 (15-77), eski KBY grubunun ise 49.77 (22-77) idi.

Tablo 2'de yeni ve eski KBY'si olan hastalara ve kontrol grubuna ait serum homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinin Ort. \pm SS'leri ve standart sapmaları verilmiştir. Gerek yeni gerekse eski KBY hastalarının homosistein düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla

Tablo 1. Kontrol ve KBY bulunan hasta gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Kontrol (n= 20)	Yeni KBY (n= 30)	Eski KBY (n= 30)
Yaş	43.80 (20-67)	51.67 (15-77)	49.77 (22-77)
Cinsiyet			
Erkek	11	14	20
Kadın	9	16	10

$p < 0.01$, $p < 0.05$). Ayrıca vitamin B₁₂ konsantrasyonları bakımından kontrol grubu ile yeni KBY hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmezken, eski KBY hastalarının serum vitamin B₁₂ değerleri hem kontrol grubundan hem de yeni KBY hastalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Serum folik asit düzeylerine bakıldığında da; yeni KBY hastalarına ait değerlerle kontrol grubuna ait değerler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın eski KBY hastalarının serum folik asit düzeylerinin hem kontrol hem de yeni KBY hastaları gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Kontrol grubu ve KBY'li hastaların serum kreatinin ve lipid düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. Yeni KBY hastaları ile kontrol grubu arasında, kreatinin konsantrasyonları bakımından istatistik-

sel açıdan anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0.001$). Eski KBY hastalarının kreatinin konsantrasyonları, Yeni KBY ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.01$).

Kontrol grubu, Yeni KBY ve Eski KBY hastalarında; trigliserid, total kolesterol ve VLDL kolesterol bakımından hiçbir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). HDL kolesterol bakımından ise eski KBY hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma bulundu ($p < 0.01$). Buna karşılık yeni KBY hastaları ile kontrol grubu arasında hiçbir farklılık gözlenmedi. Kontrol grubu ile KBY'li hastaların LDL kolesterol konsantrasyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Kontrol grubu ve KBY'li hastaların vitamin B₁₂, folik asit, kreatinin ve lipid düzeylerinin homosistein düzeyi ile arasındaki ilişki Tablo 3'te verilmiştir. Elde edilen bu verilere göre, her 3 grupta da vitamin B₁₂, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol ile homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$). Folik asit ile homosistein konsantrasyonları arasında kontrol grubu ve yeni KBY hastaları bakımından anlamlı bir ilişki gözlenmezken, eski KBY hastalarında ise anlamlı bir negatif korelasyon gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Tablo 2. KBY ve kontrol gruplarında homosistein, vitamin B₁₂, folik asit, kreatinin ve lipid düzeyleri (Ort. ± SS).

	Kontrol (n= 20)	Yeni KBY (n= 30)	Eski KBY (n= 30)	F
Homosistein (µmol/L)	7.02 ± 2.42	10.63 ± 3.51 ^{a**}	9.89 ± 4.89 ^{a*}	5.42
Vitamin B ₁₂ (pg/L)	287.85 ± 219.64	473.07 ± 277.15	882.00 ± 363.45 ^{a***b***}	26.42
Folik asit (ng/L)	6.09 ± 2.77	4.68 ± 2.36	13.72 ± 9.79 ^{a***b***}	17.14
Kreatinin (mg/dL)	0.74 ± 0.25	5.84 ± 2.94 ^{a***}	8.17 ± 3.08 ^{a***b**}	48.98
Trigliserid (mg/dL)	130.45 ± 43.61	145.30 ± 83.46	143.53 ± 58.10	0.34
Total kolesterol (mg/dL)	163.10 ± 29.31	155.97 ± 51.83	140.93 ± 36.45	1.92
VLDL-kol. (mg/dL)	26.10 ± 8.64	29.10 ± 16.74	28.73 ± 11.71	0.35
HDL-kol. (mg/dL)	46.30 ± 11.34	41.63 ± 17.23	34.13 ± 9.18 ^{a**}	5.44
LDL-kol. (mg/dL)	90.86 ± 26.56	85.27 ± 50.10	77.76 ± 28.02	0.76

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^b Yeni KBY ile karşılaştırıldığında.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Tablo 3. Vitamin B₁₂, folik asit, kreatinin ve lipid değişkenlerinin homosistein ile korelasyonu (r).

	Kontrol (n= 20)	Yeni KBY (n= 30)	Eski KBY (n= 30)
Vitamin B ₁₂	-0.27	-0.05	-0.07
Folik asit	-0.30	0.02	-0.48*
Kreatinin	-0.23	0.32	0.07
Trigliserit	-0.19	0.31	0.12
Total kolesterol	-0.13	0.33	0.07
VLDL	-0.19	0.31	0.12
HDL	0.11	-0.06	-0.20
LDL	-0.13	0.25	0.10

*p< 0.01

Tartışma ve Sonuç

Hiperhomosisteinemi plazma total homosistein düzeylerinin artması ile karakterize patolojik bir durumdur.⁷ Vitamin B₁₂ ve folat, homosisteinin intrasellüler remetilasyonunda ve yıkımında önemli kofaktörlerdir.^{8,9} Selhub ve ark.¹⁰ homosistein seviyeleri ve vitamin B₁₂ ile folat seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.¹⁰

Bu çalışmada KBY'li hastaların serum homosistein, vitamin B₁₂ ve folat seviyeleri araştırıldı. Bu seviyeler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem yeni hem de eski KBY hastalarının serum homosistein seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu gözlemlendi. Eski KBY'li hastalarda folik asit ve vitamin B₁₂ seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olması beklenen bir sonuçtu. Çünkü bu hastalara düzenli olarak folik asit ve vitamin B₁₂ uygulanmaktaydı.

Taes ve ark., yüksek doz folik asit, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ verilen kronik hemodiyaliz hastalarına kreatin ilavesinin total homosistein üzerine olan etkilerini incelemişlerdir.¹¹ Bu hastalara kreatin uygulanmasının total homosistein konsantrasyonlarını etkilemediği, plazma kreatin konsantrasyonu ile total homosistein konsantrasyonları arasında bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda diyaliz, kreatin ilavesi gibi homosistein hemostazı ile uyum içinde olan durumlarda total homosisteinin belirgin olarak azaldığı belirtilmektedir.¹²⁻¹⁶ Bizim çalış-

mamızda ise, Taes ve ark.'nın çalışmasını destekler şekilde sonuçlar elde edilmiştir.¹¹ Zira gerek yeni gerekse eski KBY hastalarında kan kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artış olmasına rağmen, homosistein seviyeleri ile kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Kronik renal yetmezliğin değişik evrelerinde serum lipid düzeylerinin dağılım paterni, trigliserid, lipoprotein (a), kolesterol, apolipoprotein A, apolipoprotein B, LDL, HDL düzeyleri değerlendirildiğinde renal yetmezliğin değişik evreleri ile renal hasar ve lipid parametreleri arasında korelasyon bulunmuştur.¹⁷ Diğer yandan KBY'si olan hastalarda, hemodiyaliz sonrasında lipoprotein (a) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) gibi faktörlerin de arttığı ve aterosklerotik olaylara katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹⁸

Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre gerek eski gerekse yeni KBY hastaları lipid profili açısından incelendiğinde, serum trigliserid, total kolesterol, VLDL ve LDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, trigliserid ve VLDL kolesterol seviyelerinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre artış eğiliminde olduğu görüldü. Bununla birlikte HDL kolesterol seviyesinin her iki hasta grubunda da azaldığı ve bu azalmanın eski KBY hastalarında anlamlı olduğu tespit edildi (p< 0.01).

Homosistein ile vitamin B₁₂, folik asit, kreatinin ve lipid parametrelerinin korelasyonunda eski KBY hastalarında folik asit dışında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Eski KBY hastalarında folik asit ile homosistein arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı. Bu da eski KBY hastalarına uygulanan folik asitin homosisteinin metabolize edilmesini arttırması ile açıklanabilir. Bu şekilde artan folik asit düzeyinin homosisteinin kısmen azalmasına katkı sağladığını düşündürebilir. Diğer yandan vitamin B₁₂ uygulaması sonucu eski KBY hastalarının kan vitamin B₁₂ düzeylerinde anlamlı bir artış olmasına rağmen, homosistein ve vitamin B₁₂ seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu ise daha yüksek dozda vitamin B₁₂ uygulanmasının gerekliliğini düşündürebilir. Bütün bunların sonucunda KBY'si olan hasta-

larda, homosisteinin metabolize edilerek düşürülmesinde etkili olan folik asit ve vitamin B₁₂'nin terapötik dozlarda verilmesinin gerektiği, söylenebilir.

Sonuç olarak, KBY'si olan hastalarda serum homosistein düzeylerinin arttığı, eski KBY hastalarının homosistein seviyelerinde yeni KBY hastalarına göre bir azalma eğiliminin olduğu, bu azalmada da uygulanan folik asidin etkili olabileceği, ayrıca lipid profilindeki değişikliklerin artan homosistein seviyeleri ile birlikte böbrek yetmezliğini olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir.

Teşekkür

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerindeki katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Hanefi Özbek'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med* 2006;355:138-47.
2. Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zachee P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1998;11:185-95.
3. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13.
4. de Gomez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure, treated with folic acid. *Int J Vitam Nutr Res* 2003;73:215-20.
5. Arnadottir M, Hultberg B. The effect of vitamin B₁₂ on total plasma homocysteine concentration in folate-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59:186-9.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
7. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: A suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704-6.
8. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44(8 Pt 2):1833-43.
9. Nurmohamed SA, Nube MJ. Reverse epidemiology: Paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med* 2005;63:376-81.
10. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
11. Taes YE, Delanghe JR, De Vriese AS, Rombaut R, Van Camp J, Lameire NH. Creatine supplementation decreases homocysteine in an animal model of uremia. *Kidney Int* 2003;64:1331-7.
12. Wyss M, Schulze A. Health implications of creatine: Can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience* 2002;112:243-60.
13. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2181-9.
14. House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Renal uptake and excretion of homocysteine in rats with acute hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 1998;54:1601-7.
15. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, van de Voorde J, Lameire NH. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:258-64.
16. Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: Fact or fiction? *Sports Med* 2000;30:155-70.
17. Yang WQ, Song NG, Ying SS, Liang HQ, Zhang YJ, Wei MJ, et al. Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure. *Clin Lab Sci* 1999;12:104-8.
18. Bukan N, Sancak B, Paşaoğlu H, Elbeg Ş, Ünal A, Erten Y. Serum homocysteine, lipoprotein (a), tumor necrosis factor-alpha, total cholesterol and triglyceride levels in hemodialysis patients. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:435-9.