

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA ALFA TOKOFEROL, ASKORBİK ASİD, TRİGLİSERİD, TOTAL KOLESTEROL, HDL-KOLESTEROL, LDL-KOLESTEROL, ÜRE VE KREATİNİN DÜZEYLERİ

Dr. İsmail ÖZTOK*, Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ*, Dr. Mehdi YEKSAN**, Dr. Süleyman TÜRK**,
Bio. Mustafa YÖNTEM*, Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU*, Bio. Mehmet GÜRBİLEK*
*S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan 30 olguda ve 35 sağlıklı kontrol grubunda serum alfa tokoferol, askorbik asid, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, üre ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Bu parametreler kontrol grubunda sırası ile 1.10 ± 0.01 mg/dl, 1.02 ± 0.07 mg/dl, 92.2 ± 32.57 mg/dl, 168 ± 27.09 mg/dl, 47.4 ± 5.23 mg/dl, 104.2 ± 27.94 mg/dl, 34.6 ± 5.18 mg/dl ve 0.48 ± 0.09 mg/dl olarak ve KBY grubunda ise 1.104 ± 0.009 mg/dl, 0.47 ± 0.17 mg/dl, 204.2 ± 39.62 mg/dl, 199.3 ± 45.73 mg/dl, 25.93 ± 7.01 mg/dl, 125.6 ± 34.8 mg/dl, 223.5 ± 79.18 mg/dl ve 10.24 ± 4.79 mg/dl olarak saptandı. Bu sonuçlara göre KBY grubuna ait trigliserid, total ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli derecede yüksek (Trigliserid için $p < 0.001$, total kolesterol için $p < 0.005$, LDL-kolesterol için $p < 0.01$, üre için $p < 0.001$ ve kreatinin için $p < 0.001$) Askorbik asid ve HDL-kolesterol düzeyleri ise düşüktür (her ikisi içinde $p < 0.001$). KBY olgularında alfa tokoferol düzeyleri ise kontrol grubu değerlerine yakındır. Total kolesterol ile LDL-kolesterol arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.719$, $t = 5.48$).

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, alfa tokoferol, askorbik asid, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, üre, kreatinin.

SUMMARY

Serum Alpha Tocopherol, Ascorbic Acid, Triglycerid, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Urea and Creatinine Levels in Chronic Renal Failure Patients

Chronic renal failure patients sera were analyzed for alpha tocopherol, ascorbic acid, total cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, urea and creatinine. These values were compared with those of healthy subjects. The serum samples were obtained from 35 normal healthy and 30 patients with chronic renal failure. Normal healthy people serum levels were: alpha tocopherol 1.10 ± 0.01 mg/dl, ascorbic acid 1.02 ± 0.07 mg/dl, total cholesterol 168 ± 27.09 mg/dl, triglycerid 92.2 ± 32.57 mg/dl, HDL-cholesterol 47.4 ± 5.23 mg/dl, LDL-cholesterol 104.2 ± 27.94 mg/dl, urea 34.6 ± 5.18 mg/dl, creatinine 0.48 ± 0.09 mg/dl. The serum levels of patients with chronic renal failure were: alpha tocopherol 1.104 ± 0.009 mg/dl, ascorbic acid 0.47 ± 0.17 mg/dl, triglycerid 204.2 ± 39.62 mg/dl, total cholesterol 199.3 ± 45.73 mg/dl, HDL-cholesterol 25.93 ± 7.01 mg/dl, LDL-cholesterol 125.6 ± 34.8 mg/dl, urea 223.5 ± 79.18 mg/dl, creatinine 10.24 ± 4.79 mg/dl. The following values of patients were higher than those of healthy subjects: triglycerid ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.005$), LDL-cholesterol ($p < 0.01$), urea ($p < 0.001$), ceratinine ($p < 0.001$). On the other hand, ascorbic acid and HDL-cholesterol values were lower ($p < 0.001$). Alpha tocopherol levels of the patients were normal. A positive correlation was found between total cholesterol and LDL-cholesterol ($r = 0.719$, $t = 5.48$).

Key Words: Serum alpha tocopherol, ascorbic acid, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, urea, creatinine, chronic renal failure.

NOT: Çalışmamıza yazarların hepsi katılmıştır.

Haberleşme Adresi: Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ, S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, Akyokuş-Meram/KONYA

GİRİŞ

KBY fonksiyonel nefron kaybı ile orantılı olarak ortaya çıkan, sıklıkla progresif olarak seyreden ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile karakterize klinik bir tablodur (1-4). KBY karakteristik bulgularından olduğu kabul edilen hiperlipemi 1917'den beri bilinmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılanı hipertrigliseridemi olup özellikle böbrek hastalığının son döneminde olan hastaların %70'inde ortaya çıkar (5,6). Ayrıca HDL-kolesterol düzeyi düşüktür (7,8). Böbrek hastalıklarındaki lipid metabolizma bozukluklarının mekanizması tartışmalıdır (9,10). Bazı araştırmacılar lipoproteinlerde önemli bazı değişiklikler saptamışlardır (11,12). Lipid metabolizmasındaki bu değişiklikler üremiden daha önce geliştiği için KBY olguları hastalığın son dönemine gelinceye kadar uzun yıllar hipertrigliseridemiden zarar görmüş olabilirler (13,14).

KBY olgularında vitamin anormallikleri tahmin edilenden daha sık olmaktadır. Vitamin K hariç yağda eriyen vitaminlerin vücutta depolanma kapasiteleri yüksek olup, ekskresyon kapasiteleri sınırlıdır. Araştırmacıların çoğu vitamin anormalliğinin sadece ağır böbrek yetmezliğinde ve diyaliz hastalarında olduğunu bildirmesine rağmen (15-19) KBY'nin başlangıç döneminde de vitamin anormalliği olabilir (20). Suda eriyen vitaminlerdeki eksiklik genellikle diyet kısıtlaması ile ilgili olarak gelişebilir. Böbrek hastalıklarında görülen anemide alfa tokoferol, askorbik asit ve folik asit etkili faktörler olabilir. Alfa tokoferolün rolü tartışmalı olmasına rağmen biyolojik membranlardaki antioksidan rolü kabul edilmektedir. Vitamin E'nin yeterli konsantrasyonda bulunması eritrosit membranındaki yağ asitlerinin normal düzeyde olmasını ve eritrosit fragilitésinin azalmasını sağlamaktadır (20). Askorbik asidin en önemli rolü destek doku proteinleri içindeki prolin ve lizin kalıntılarının hidroksilasyonundan sorumlu olan protokollajen hidroksilaz enzimi için kofaktör olmasıdır (21,22). Askorbik asidin polimorf nüveli lökositlerin metabolik ve fagositik fonksiyonlarını etkileyerek antiinfeksiyöz etkiye katkıda bulunması bilinen diğer önemli bir fonksiyonudur (23).

Biz bu çalışmamızda: a) Trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol gibi lipid ve lipoprotein düzeyleri ile alfa tokoferol ve askorbik asit vitamin serum düzeylerini KBY olgularında hemodiyaliz öncesi dönemde saptamayı ve bu parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Şubat 1989 - Kasım 1989 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fak. İç hastalıkları kliniği Hemodiyaliz Ünitesine başvuran 17-68 yaşları arasında 30 KBY olgusu ile Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan, yaşları 25-46 arasında değişen personel ve yakınlarından oluşan 35 sağlıklı kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 65 olguda 12 saat açlığı takiben sabah saat 8.00-10.00 arası alınan kan serum örneklerinde analizler gerçekleştirildi.

Trigliserid analizi için enzimatik (Cromatest-Barcelona Espana) kit yöntemi (24), total kolesterol analizi için (Boehringer Monotest CHOD-PAP) enzimatik kit yöntemi (25), HDL-kolesterol analizi için (Boehringer HDL-kolesterol precipitant) çöktürme kit yöntemi (26) LDL-kolesterol analizi için (Boehringer LDL-kolesterol PVS-Polivinil sülfat) kit yöntemi (27), alfa tokoferol analizi için Hashim makro yöntemi (28), askorbik asit analizi için kolorimetrik fosfotungustik asit yöntemi (29) uygulandı. Ayrıca rutin olarak üre (Üreaz modifiye Berthelot yöntemi) ve kreatinin (Cromatest Colorimetrik Kinetik yöntem) analizleri çalışıldı (30-31).

Elde edilen sonuçlar t-testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca parametreler arasında korelasyon araştırıldı.

BULGULAR

Kontrol grubuna ve KBY grubuna ait serum üre, kreatinin, alfa tokoferol, askorbik asit, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri Tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir.

Bulgularımıza göre KBY olgularında trigliserid ($p<0.001$), total kolesterol ($p<0.005$) ve LDL-kolesterol ($p<0.01$), üre ($p<0.001$), kreatinin ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselirken, askorbik asit ($p<0.001$) ve HDL-kolesterol ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı derecede düşmüştür.

KBY olgularının korelasyon testine göre Üre ile Kreatinin ($r: 0.738$, $t: 5.81$), Total Kolesterol ile LDL-Kolesterol ($r: 0.719$, $t: 5.48$) düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunurken diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Cramp, Balzano ve Asayama gibi araştırmacılar KBY olgularında trigliserid düzeyinde artış bulmuşlardır (32-34). Bizim bulgularımızda serum trigliserid düzeyi artışı belirgin olup ($p<0.001$) lite-

Tablo 1: Kontrol ve KBY gruplarının serum üre, kreatinin, alfa tokoferol, askorbik asid, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri (E: Erkek, K: Kadın)

	Kontrol	KBY	t-testi
Vaka sayısı	35	30	-
Yaş	33.8 ± 5.88	35.0 ± 13.3	-
Cins	28 E 7 K	14 E 16 K	-
Üre (mg/dl)	34.6 ± 5.18	223.5 ± 79.18	p<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.48 ± 0.09	10.24 ± 4.79	p<0.001
Alfa tokoferol (mg/dl)	1.106 ± 0.012	1.104 ± 0.009	p>0.5
Askorbik asid (mg/dl)	1.02 ± 0.07	0.47 ± 0.17	p<0.001
Trigliserid (mg/dl)	92.2 ± 32.57	204.2 ± 39.62	p<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	168 ± 27.09	199.3 ± 45.73	p<0.005
HDL-kolesterol (mg/dl)	47.4 ± 5.23	25.93 ± 7.01	p<0.001
LDL-kolesterol (mg/dl)	104.2 ± 27.94	125.6 ± 34.8	p<0.01

ratürle uyumludur (5,6). Lewis, Gitlin, Cramp, Balzano ve Asayama gibi araştırmacılar bu olgularda serum HDL düzeyinde düşme olduğunu bildirirken (12,32-35), Gofman ve arkadaşları (37) ise artış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim bulgularımızda serum HDL-kolesterol düzeyi belirgin olarak düşüktür (p<0.001). KBY olgularında serum LDL düzeylerini Lewis ve Gofman (35,40) yüksek düzeyde bildirirken Gitlin ve arkadaşları (36) ise normal veya düşük olabileceğini bildirmektedirler. Bizim bulgularımızda serum LDL-kolesterol düzeyleri belirgin olarak yüksek olup (p<0.01), Gofman ve Lewis gibi araştırmacıların bulgularını desteklemektedir.

Lipid metabolizmasındaki bu değişikliklerden sorumlu primer defekt olarak lipoproteinlerin katabolizmasının azalması gösterilmektedir (6,7,11,38-41). Özellikle trigliserid temizlenmesi azalabilir ve bunun sonucu olarak hipertrigliseridemi oluşur. Lipid anomalileri üzerine böbrek yetmezliğinin etkisi olmadığını ileri süren araştırmacılara (7,8,42) karşın Cosh ve arkadaşları (14) böbrek yetmezliği şiddetiyle lipid anormalliği arasında direk ilişki olduğunu iddia

etmektedirler. Bizim kanaatimize göre bu ilişki hastalığın şiddetinin yanısıra hastalığın süresiyle de ilgili olabilir.

KBY olgularında vitamin değişiklikleri, değişen metabolizma, diyet kısıtlaması, böbrek fonksiyonlarının yeterli olmaması gibi faktörlere bağlı olmasına rağmen bu görüşler tartışmalıdır (15,16,20,43-45). Bu hastalarda potasyum kısıtlanması amacıyla yüksek miktarda vitamin C içeren potasyumdan zengin gıdaların diyetten çıkarılmasıyla vitamin alımı yetersiz olur (47). Diyetle alım yetersizliğine ilaveten hastanın rezidüel nefronlarında transportun değişmesine bağlı olarak askorbik asid ekskresyonunun artması da serum ve doku askorbik asid düzeyini düşürecektir (47). Sullivan, De Bari ve Lasker gibi araştırmacılar KBY olgularında serum askorbik asid düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlardır (44,46). Bizim olgularımızda da serum askorbik asid düzeyi belirgin olarak düşüktür (p<0.001). Serum ve doku (özellikle lökosit) askorbik asid düzeyi düşüklüğü fagositozu bozarak enfeksiyona karşı antienflamatuvar cevabı azaltabilir (47).

Bu nedenle KBY olgularında enfeksiyona duyarlılık artar (45,48,49). Serum alfa tokoferol düzeyi bazı çalışmalarda düşük (50), bazı çalışmalarda normal (51) ve bazı çalışmalarda ise yüksek (47) bulunmuştur. Bizim olgularımızda serum alfa tokoferol düzeyi normal gruba kıyasla hafif derecede düşük olup bu fark önemsizdir ($p>0.5$). Çalışmalardaki bu farklılık diyetle ilgili olabilir. Hastaların diyet uygulamasının düzensizliği bu farkı oluşturabilir. Yağlı diyet kısıtlamasının düzenli yapılması durumunda alfa tokoferol düzeylerinin düşük düzeyde bulunması sürpriz değildir. KBY hastalarında serum alfa tokoferol düzeyinin düşük olması eritrosit membran düzeyinin de düşük olmasına sebep olabilir. Bu da

eritrosit fragilitelerini artırarak hemolize eğilimi artırır. Bu durum askorbik asid ve folik asid gibi vitamin eksikliğinin yanısıra yardımcı diğer bir faktör olarak anemiye katkıda bulunabilir. Üre ve kreatinin analizlerinin KBY grubunda patolojik olarak yüksek çıkması beklenen bir sonuç olup böbrek fonksiyonunu yansıtan kriterlerdir.

Sonuç olarak; KBY olgularında diyet ayarlamasında özellikle hipertrigliseridemi ve askorbik asid eksikliği gözönüne alınarak bu olguların ateroskleroz riskinin ve enfeksiyon eğiliminin takip ve kontrolünde bu parametrelerin kullanılması faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Öbek A. İç Hastalıkları. Bursa: Korkmaz Ofset, 1987: 525-542.
2. Akın V. Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda ve normal şahıslarda pH, kan gazları ve elektrolit değerleri. İhtisas tezi, Atatürk Ün. Tıp Fak. Erzurum 1981.
3. Titiz İ, Oktay S, Aktan H. İç hastalıkları semptomatoloji ve tedavi. Ankara: Anı Basımevi, 1974; 1329-1355.
4. Skorecki KL, Nadler SP, Kamal P, Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC. The kidney. Canada: WB Saunders, 1986: 891-925.
5. Mujais SK, Sabatini S, Kurtzman NA. Pathophysiology of the uremic syndrome. In: Brenner BM, Rector FC. The kidney. Canada: WB Saunders, 1986: 1578-1630.
6. Reaven G, Swenson RS, Sanfelippo ML. An inquiry into the mechanism of hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1476-1479.
7. Attman P, Gustafson A. Lipid and carbohydrate metabolism in uremia. Eur J Clin Nutr 1980; 33: 1476-1479.
8. Felts JM, Zacherle B, Childress G. Lipoprotein spectrum analysis of uremic patients maintained on chronic hemodialysis. Clin Chim Acta 1979; 93: 127-130.
9. Mc Dermatt ED. Textbook of medicine. Philadelphia: Saunders Company, 1975: 1630.
10. Chatys-Gorska L. Blood lipids and lipoproteins in children with nephrotic syndrom. Pediatr Pol 1973; 48: 713-720.
11. Norbeck HE. Serum lipoproteins in chronic renal failure. Acta Med Scand Suppl 1981; 649-652.
12. Cramp DG, Tickner TR, Varghese Z, Beale DJ, Moorhead JF, Will MR. Plasma lipoprotein patterns in patients receiving dialysis therapy for chronic renal failure. Clin Chim Acta 1977; 76: 233-236.
13. Sanfelippo ML, Swenson RS, Reaven GM. Reduction of plasma triglycerides by diet in subjects with chronic renal failure. Kidney Int 1977; 11: 54-57.
14. Mc Cosh EJ, Solangi K, Rivers JM, Goodman A. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal insufficiency. Am J Clin Nutr 1975; 28: 1036-1038.
15. Stein G, Sperschneider II, Koppe S. Vitamin levels in chronic renal failure and need for supplementatation. Blood Purification 1985; 3: 52-62.
16. Kopple JD, Swendseid ME. Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis. Kidney Int 1975; 7: 79-84.
17. Farrington K, Miller P, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Vitamin A toxicity and hypercalcemia in chronic renal failure. Brit Med J 1981; 282: 1999-2002.
18. Ellis S, De Palma J, Cheng A, Capozzalo P, Dombeck D, Di Cseala V. Vitamin A supplements in hemodialysis patients. Nephron 1980; 26: 215-218.
19. Steward WK, Fleming L. Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance hemodialysis with and without vitamin A supplements. Nephron 1982; 3: 15-21.
20. Gentile MG, Manna GM, Amico GD, Testolin G, Porrini M, Simonetti P. Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. Contr Nephrol 1988; 65: 43-50.
21. Brewster MA. Vitamins in clinical chemistry. St Louis:

- Mosby Co, 1984; 656-685.
22. Dorice M, Czajka N. Nutrition, vitamin and trace elements. In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 928-965.
 23. Hepsted DM. Vitamin C and phagocyte function. *Nutr Rev* 1978; 36(6): 183.
 24. Triglycerides (Enzymatic-colorimetric Method) 1989; Espana: Cromatest-Barcelona.
 25. Cholesterol (CHOD-PAP Method) 1987; Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.
 26. HDL-Cholesterol Precipitant 1987; Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.
 27. LDL-Cholesterol (PVS Method) 1987; Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.
 28. Hashim SA, Schuttringer GR. Rapid determination of tocopherol in macro and microquantities of plasma. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 137-145.
 29. Kyaw A. A simple colorimetric method for ascorbic acid determination in blood plasma. *Clin Chim Acta* 1978; 86 (2): 153-156.
 30. Urea (UV-Colorimetric method) France. 1989; BioMerieux.
 31. Creatinine (Colorimetric-Kinetic Method) Barcelona-Espana. 1989; Cromatest.
 32. Cramp DG, Tickner TR, Beole DJ, Moorhead JF, Wills MR. Plasma triglyceride secretion and metabolism in chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 1977; 76: 237-240.
 33. Balzano K, Krempler F, Sandhofer F. Hepatic and extrahepatic triglyceride lipase activity in uremic patients on chronic hemodialysis. *Eur J Clin Invest* 1978; 8:289-291.
 34. Asayama K, Ito H, Nakahara C, Hasegawa A, Kato K. Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively with hemodialysis or transplantation. *Pediatr Res* 1984; 18: 783-790.
 35. Lewis LA, Page III. Electrophoretic and ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins of normal nephrotic and hypertensive persons. *Circulation* 1953; 4: 707-711.
 36. Gitlin D, Cornuvel DG, Nakasoto D, Oncley JL, Hugnes WL, Janeway JC. Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome II lipoproteins. *J Clin Invest* 1958; 37: 172-175.
 37. Gofman JW, Rublin L, Mc Ginley JF, Jones HB. Hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1954; 17: 514-516.
 38. Bagdade J, Caseretto A, Albers J. Effects of chronic uremia, hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 37-40.
 39. Ibels LS, Rearden MF, Nestel PJ. Plasma postheparin lipolytic activity and triglyceride clearance in uremic, hemodialysis and renal allograft recipients. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 651-655.
 40. Verschoor L, Lammers R, Birkenhager JG. Triglyceride turnover in severe chronic non-nephrotic renal failure. *Metabolism* 1978; 27: 879-881.
 41. Cattran DC, Fenton SSA, Wilson DR, Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ann Int Med* 1976; 85: 29-32.
 42. Norbeck HE, Carson LA. The uremic dyslipoproteinemia: Its characteristics and relations to clinical factors. *Acta Med Scand* 1981; 209-489-493.
 43. Walser M. Nutritional management of chronic renal failure. *Am J Kidney* 1982; 1: 261-275.
 44. Sullivan JF, Einsenstein AB. Ascorbic acid depletion during hemodialysis. *JAMA* 1972; 220(13): 1697-1699.
 45. De Bari V, Frank O, Baker II, Needle MA. Water soluble vitamin in granulocytes, erythrocytes and plasma obtained from chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984; 39(3): 410-415.
 46. Lasker N, Harvey A, Baker II. Vitamin levels in hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1963; 9: 51-6.
 47. Stein G, Schone S, Sperschneider II, Richter R, Funfstuck R, Gunther K. Vitamin status in patients with chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1988; 65: 33-42.
 48. Ganguly R, German R, Fuller S, Curry A, Chaberslain P. Immunologic competence of hemodialysis patients following withdrawal of vitamin C supplement. *Nephron* 1987; 47(4): 299-304.
 49. Ganugly R, Breen J, Craig C. Macrophage functions in vitamin C deficiency. In: Watson C. Nutrition, disease resistance and immune functions. New York: Decker, 1984; 1:22.
 50. Ito T, Niwa T, Matsui E. Vitamin B and Vitamin E in longterm hemodialysis. *J Am Med Assoc* 1971; 217: 699-702.
 51. Heldenberg D, Blum M, Lewton O, Maisner J. Serum vitamin E and fatty acid composition of the red cell membrane phospholipids in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1982; 18: 216-217.