

# KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA İŞİTME KAYBI VE ANTİOKSİDANLAR

## HEARING LOSS AND ANTIOXIDANTS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Enver Altaş, Ramazan Çetinkaya\*, Ahmet Kızıltunç\*\*,  
H. Zeki Tonbul\*, Harun Üçüncü, İlyas Çapoğlu\*\*\*

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz, \* Nefroloji Bilim Dalı,  
\*\* Biyokimya, \*\*\* İç Hastalıkları Anabilim Dalları, ERZURUM

### ÖZET

*Kronik hemodiyalizin yol açtığı işitme kaybının etyolojisi konusunda henüz net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bununla beraber, etyopatogeneizde antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik en popüler olarak suçlanan faktörlerdendir. Çalışmamız, antioksidan savunma mekanizmaları ile kronik hemodiyaliz (KHD) hastalarında ortaya çıkan işitme kaybı arasındaki ilişkiyi araştırma amacıyla yapıldı. Çalışmamıza KHD uygulanan 66 hasta ve kronik böbrek yetmezliği ve işitme kaybı şikayeti olmayan sağlıklı 22 gönüllü dahil edildi. KHD uygulanan 66 hastanın işitme kaybı saptanan 47'si Grup 1'i ve işitme kaybı saptanmayan 19'u Grup 2'yi oluştururken, 22 sağlıklı gönüllü Grup 3'ü (kontrol grubu) oluşturdu. Çalışmamıza dahil edilenlerin tümünün odyolojik testleri, antioksidan enzimler (bakır-çinko süperoksit dizmutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz), kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, hemoglobin ve albümin seviyeleri ölçüldü.*

*Sonuç olarak, KHD hastalarında işitme kaybının antioksidan enzim aktivitelerindeki yetersizlikle ilişkili olabileceği kanısına varıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hemodiyaliz, antioksidanlar, işitme kaybı.

### SUMMARY

*No satisfactory explanation has been made about chronic hemodialysis-induced hearing loss, yet. This study has been aimed to investigate whether there is a possible role of changes in antioxidant defense mechanisms in chronic hemodialysis-induced hearing loss. Sixty-six patients with chronic renal failure and 22 healthy volunteers were included in the study. The patients were divided into two groups as group 1 and 2 on the basis of the presence and absence of hearing loss, respectively. Forty-seven of 66 patients had hearing loss and nine-ten had not hearing loss. The controls were admitted as group 3. In all patients and controls audiologic tests were performed and the activities of antioxidants, and blood urea nitrogen, creatinin, uric acid, and albumin, and hearing threshold values were determined.*

*This study showed that decreasing in antioxidant enzymes activities in chronic hemodialysis patients might have an important role in hearing loss.*

**Key words:** Chronic hemodialysis, antioxidants, hearing loss.

### GİRİŞ

İç kulakta bulunan stria vaskularis ve böbrekte bulunan nefronlar arasında anatomik, fizyolojik, farmakolojik ve histolojik olarak benzerlikler olması, KBY ve iç kulak tipi işitme kaybına yol açan faktörlerin benzer faktörler olduğunu düşündürmektedir (1). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda antioksidan savunma mekanizmaları zayıflamaktadır (2). Bunun sonucunda, vücutta birçok oksidatif reaksiyonda eşleşmemiş bir elektrona sahip atom veya moleküllerden

oluşan serbest radikal oluşumu artar. Bu serbest radikaller; karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler ve özellikle de membran lipitleri ile reaksiyona girerler. Böylece, iyon transport mekanizmalarını bozarak hücre ölümüne yol açarlar. CuZnSOD, Cat ve GPx gibi antioksidan enzimler serbest radikallerin toksik seviyeye ulaşmasını engellerler (3). Ancak, CuZnSOD ve GPx düzeylerinde azalma olduğu takdirde ise denge serbest radikaller lehinde bozularak organizma zarar görür (2).

Bu çalışmada, antioksidan savunma mekanizmalarındaki zayıflama ve bunun sonucunda oluşan serbest radikal hasarının KHD'e bağlı işitme kaybının etyolojisinde etkili olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, hastanemiz Hemodiyaliz Ünitesinde KBY nedeniyle haftada üç kez, 1.2 m<sup>2</sup>'lik hemafan membranla, standard bikarbonatlı hemodiyaliz tedavisine alınan 66 hasta ve 22 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 88 kişi üzerinde yapıldı. KHD uygulanan 66 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruba işitme kaybı olan 23 kadın, 24 erkek, toplam 47 hasta dahil edildi Yaş ort SD; 32.68(4.37). İkinci gruba 9 kadın, 10 erkek, toplam 19 hasta dahil edildi Yaş ort SD; 33.26(3.96). Üçüncü gruba ise; anamnez, klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile işitme kaybı ve KBY olmayan, sağlıklı 12 kadın, 10 erkek, toplam 22 kişi dahil edildi Yaş ort SD; 35.04(5.11). Çalışmaya, 40 yaşını geçmiş olanlar (presbiakuziye bağlı işitme kayıplı hastaları ekarte etmek için), ototoksik ilaç kullanmış olanlar, akustik travma ve metabolik bir hastalığı olanlar ve herediter işitme kaybı olanlar, dış kulak yolu ve orta kulak patolojik durumu olanlar dahil edilmediler. Çalışmaya dahil edilenlerin tamamının işitme testleri hastanemiz Odyoloji Laboratuvarında, sessiz odada, Amplaid 455 marka pür tone odyometre ve akustik refleks eşikleri, refleks decay testi ve timpanogramları Danplex T 87 marka timpanik impedansmetre ile yapıldı. İşitme eşikleri 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz'de belirlendi. Normal işitme eşiği için İSO-1985 standart değerlerine göre 25 dB sınır olarak alındı. Lezyonun yerini saptamak için; supraliminer testlerden tone-decay testi yapıldı.

Plazma BUN, kreatinin, ürik asit ve eritrosit CuZnSOD, Cat, GPx ölçümleri Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Biyokimyasal ölçümler için; 8 ml venöz kan örnekleri, sabahlan aç karına, diyaliz öncesi, heparinli tüpler içine alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ayrıldı. BUN, kreatinin ve ürik asit plazmada bakıldı. Örnekler derin dondurucuda -200°C'de saklanarak, birer hafta ara ile gruplar halinde çalışıldı. Antioksidan enzimler eritrosit hemolizatında belirlendi. Kısaca, eritrosit %0.9'luk NaCl çözeltisi ile 2 defa yıkandı ve 2 ml eritrosit paketi 50 ml'lik polietilen santrifüj tüplerine konuldu. 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve supernatant atıldı. Hemolize edici solüsyonun (1x10<sup>-4</sup> Na<sub>2</sub>EDTA+7x10<sup>-3</sup> M Tris, pH=7.4) 5 ml'si yukarıda sözü edilen polietilen tüpe konuldu. Tüp alt üst edildikten sonra 20000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen eritrosit paketi -70°C'de bekletildi.

Süpernatantdaki protein standart olarak sığır serum albümini kullanarak Lowry ve ark.larının metoduyla belirlendi (4).

CuZnSOD ölçümü: Misra ve Fridovich (5) metoduna göre bakıldı. Mangan SOD'i çıkarmak için bir birim supernatant 0.25 birim etanol ve 0.15 birim kloroform ile karıştırıldı (6). Kısaca, 0.2 ml supernatant ve 2.9 ml reaksiyon karışımı {50 mM potasyum fosfattan 2.7 ml, 0.1 mM pH 7.8 EDTA, sudaki 0.1 ml 6 mM o-dianisidin dihidroklorit (Sigma), pH=7.8 10 mM potasyum fosfatta 0.1 ml 0.39 mM riboflavin (Sigma)}, kuartz bir küvet içine yerleştirildi ve oda sıcaklığında 4 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra absorbans 460 nm'de saptandı. Enzim aktivitesi U/mg protein olarak ifade edildi ve 1 ünite CuZnSOD aktivitesi 1 dakikada 1 mol dianisidin oksidasyonu için gereken enzim miktarı olarak tanımlandı. GPx ölçümü: -Paglia ve Valentina (7) tarafından modifiye edilen Levander ve ark.larının (8) metoduyla incelendi. Kısaca, 5 ml başına 5 ünite glutatyon redüktaz (Sigma) içeren potasyum tamponu (pH=7.4, 25 mM Na<sub>2</sub>EDTA'lı 0.25 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> kombinasyonu ile hazırlanan 0.25 M potasyum fosfat tamponu), 50 µl 40 mM GSH (Boehringer-Mannheim), 500 µl supernatant ve 220 µl deiyonize su kuartz küvete eklendi ve karışım 10 dakika süre ile 37°C'de inkübe edildi. %0.1 NaHCO<sub>3</sub>'de çözünen 20 mM NADPH (Sigma)'dan 10 µl eklendi, karıştırıldı ve daha sonra 37°C'de 2 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon. 15 mM t-butil hidroperoksit (Sigma)'ten 20 (1 **eklenerek** başlatıldı. Absorbans 4 dakika süre için Ter dakika aralıklarla okundu. Sığır eritrosit GPx kullanarak standart bir eğri hazırlandı. 2 ile 4 dakika aralık süresindeki absorbans değişimi enzim aktivitesini saptamak için kullanıldı. Enzim aktivitesi için okside olan 1 mol okside NADPH/1 mg protein/1 dakika olarak tanımlandı. Katalaz ölçümü: 15 mol/l hidrojen peroksitin parçalanma hızı 240 nm'de spektrofotometrik ölçüldü (9). 10 µl supernatant, 10<sup>-2</sup> M fosfat tamponunda (pH=7.8) 5 ml 2x10<sup>-5</sup> M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içine eklendi ve 20 dakika süre ile 25°C'de inkübe edildi. Sığır karaciğer katalazı (Sigma) kullanılarak standart bir eğri hazırlandı. Enzim aktivitesi mg protein başına ayrışan 1 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> olarak ve katalaz aktivitesinin 1 ünitesi 1 dakikada 1 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i ayrıştırmak için gerekli olan enzim miktarı olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirme için; Verilerin ortalama ve standart sapmaları bulundu. Üç grubun parametrelerine one-way ANOVA testi uygulanarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi. Yine, her bir gruptaki parametrelerin diğer gruplarla ayrı ayrı karşılaştırması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. 0.05'den daha küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisine alınan 66 hastanın 47'sinde (%72.2) işitme kaybı saptandı. Bu 47 hastanın 28'inde bilateral (%59.6), 19'unda unilateral (%40.4) olmak üzere konuşma frekanslarında düşüş gösteren sensorinöral tipte işitme kaybı bulundu. Tüm hastaların tone-decay testi negatif olduğundan işitme kaybı koklear tip olarak düşünüldü.

Çalışmamızda üç grubun parametreleri one-way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ürik asit ve yaş hariç diğer parametreler için gruplar arasında anlamlı fark bulundu (**Tablo I**). Bu nedenle gruplar kendi aralarında da ayrıca Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldılar. Grup 1 ile Grup 2'yi oluşturan hastaların parametreleri karşılaştırıldığı; CuZnSOD, Cat ve GPx aktivite ve işitme eşik değerleri arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla beraber, Grup 1 ve Grup 2 ayrı ayrı Grup 3'ün parametreleri ile karşılaştırıldığı; CuZnSOD, Cat ve GPx aktivite ve işitme eşik değerleri, BUN, kreatinin ve albümin arasında anlamlı fark bulunurken ürik asit, yaş ve hemodiyaliz süresi için anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca, Grup 1 ve Grup 2'deki antioksidan enzim aktivitelerinin her üçünün de Grup 3'e göre düşük olduğu görüldü

Tablo I: Grup 1, grup 2, grup 3 deki parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=47) Ortalama±SD	Grup 2 (n=19) Ortalama±SD	Grup 3 (n=22) Ortalama±SD	*F	*P
CuZnSOD(U/mgprotein)	7.13±4.76	9.11±2.84	11.61±1.28	10.63	p<0.0001
Catfamol H <sub>2</sub> O <sup>2</sup> /mg/protein	4.56±0.13	7.55±3.04	11.36±1.14	121.37	p<0.0001
GPx (Hgr/IO <sub>2</sub> Ml)	3.74±2.32	5.58±0.23	8.9±0.98	57.70	p<0.0001
Yaş (yıl)	32.68±4.37	33.26±3.96	35.04±5.11	1.62	p>0.05
HD süresi (ay)	14.55±8.55	12.42±9.63	-	-	-
BUN (mg/dl)	85.53±27.47	80.79±10.58	13.32±3.29	95.60	p<0.0001
Kreatinin (rag/dl)	6.57±0.35	7.05±1.05	0.98±0.41	216.41	p<0.0001
Ürik asit (mg/dl)	5.66±0.03	5.71±0.28	5.00±0.86	238	p>0.05
Albümin (gr/dl)	3.18±0.44	3.23±0.17	4.15±0.16	64.67	p<0.0001
İşitme eşik seviyesi (dB)	31.96±3.92	21.42±3.89	13.4±5.39	146.32	p<0.0001

\* One-way ANOVA testi

## TARTIŞMA

KBY'ndeki işitme kaybı insidansı değişik araştırmacılar tarafından farklı bulunmuş ve bu oranların %10 ile %100 arasında değiştiği ileri sürülmüştür (10,11). Çalışmamızda bu oran %72.2 olarak bulundu. Literatürde bu derecede farklı işitme

oranlarının bulunmasının KBY'nin süresine, şiddetine ve kullanılan yöntem farklılıklarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (12). Ancak, çalışmamızda KBY süresi ve KBY'nin şiddetini gösteren BUN, kreatinin, ürik asit, albümin ve yaş gibi faktörler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

KBY'ne bağlı işitme kaybının sensorinöral tipte bir işitme kaybı olduğu konusunda tam bir görüş birliği vardır. Ancak, bu işitme kaybının koklear mı, retrokoklear mı veya ikisinin kombinasyonu bir patolojik duruma mı bağlı olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur (10). Araştırmacıların büyük bir çoğunluğu patolojik durumun kokleada olduğu konusunda birleşirken (11,13) Johnson ve Mathog (14) patolojik durumun kesin yerinin belirlenmesinin olanaksız olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamıza dahil edilen kişilerin tümünün tone-decay testi negatif olarak değerlendirildi. Bu nedenle çalışmamızda, sensorinöral işitme kaybındaki lezyonun yerinin koklear olabileceği kanısına varıldı.

KBY'ne bağlı işitme kaybının etyolojisinde etken olan faktörler konusunda tam bir görüş birliği yoktur. İşitme kaybını ürenin toksik etkisine bağlayanların yanısıra (12,15) bu toksik etkinin işitme kaybına etkisinin olmadığını savunanlar da vardır (16). Gedikli

**Tablo II.** Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki parametrelerin grup eşleştirmesi şeklinde birbirleri ile karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1- *Z	Grup2*P	Grup 1- *Z	Grup 3 *P	Grup2-*Z	Grup 3 *P
SOD (U/mg protein)	-1.95	p<0.05	<b>-3.85</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-2.91	p<0.05
Cat ^mol H2O2/dk/mg/protein)	-3.66	p<0.001	<b>-6.66</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-5.06	p<0.0001
Yaş (yıl)	<b>-0.70</b>	p>0.05	<b>-0.12</b>	<b>p&gt;0.05</b>	-0.51	p>0.05
GPx ^gr/10(^l)	-3.31	p<0.001	<b>-6.12</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-5.47	p<0.0001
HD süresi (ay)	-1.36	p>0.05	-	-	-	-
BUN (mg/dl)	<b>-0.93</b>	p>0.05	<b>-6.79</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-5.52	p<0.0001
Kreatinin (mg/dl)	-1.30	p>0.05	<b>-6.70</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-5.50	p<0.0001
Ürik asit (mg/dl)	-1.02	p>0.05	<b>-0.52</b>	<b>p&gt;0.05</b>	-0.13	p>0.05
AlbUmin (gr/dl)	-0.26	p>0.05	<b>-6.71</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-5.52	p<0.0001
İşitme eşik seviyesi (dB)	-6.36	p<0.0001	<b>-6.68</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	-4.32	p<0.0001

\* Mann-Whitney U testi

kaybının etyopatogenezinde bu etkenlerin dışında faktörlerin aranması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamızda yer alan işitme kayıplı hastalarda antioksidan aktivitelerinin düşük çıkması bu tezimizi doğrulayabilir. Bu düşüklük; KHD uygulanan işitme kaybı olan ve işitme kaybı olmayan hasta grupları ve kontrol grubu arasında her üç antioksidan için (CuZnSOD, Cat, GPx) istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteriyordu. Ancak, Gedikli ve ark.larının çalışmasında (11) işitme kayıplı grup ile kontrol grubu arasında CuZnSOD ve GPx aktiviteleri bakımından anlamlı farklılık bulunurken işitme kayıplı olmayan grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuyordu. Çalışmamızda CuZnSOD ve GPx'in anlamlı fark göstermesi, Gedikli ve ark.larının çalışma gruplarındaki hastalara göre bizim hastalarımızın daha genç olmasına bağlanabilir. Çünkü, Ward ve ark.larının çalışmasındaki oksidatif hasara karşı defans sistemlerinde yaşa bağlı olarak zayıflama olduğunu ileri süren rapor (17) bu düşüncemizi doğrulayabilir.

Hemodiyalize giren KBY'li hastalarda antioksidan savunma mekanizmalarının zayıfladığı ve organizmanın serbest radikal hasarına yatkın hale geldiği yapılan birçok çalışmada ileri sürülmüştür (18,19). Yapılan çalışmalarda, KBY'li hastalarda eritrosit ve plazma SOD aktivitesi kontrollere göre düşük bulunurken, malondialdehit gibi serbest radikal reaksiyon ürünleri yüksek bulunmuş ve hemodiyaliz hastalarında KBY ile ilgili bazı komplikasyonların etkin olmayan antioksidan sistem veya oksijen serbest radikalleri üretimindeki artışa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (20). Ayrıca, hemodiyalize giren KBY'li hastalarda antioksidan savunma sistemlerindeki zayıflamanın, antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak görev yapanı Se ve Zn gibi bazı metal iyonlarının diyaliz

enasında kaybına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (2,21).

Sonuç olarak; KBY'ne bağlı işitme kaybının etyolojisinde antioksidan savunma mekanizmasındaki zayıflamanın rol oynayabileceği ve bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği kanısına varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Gatland D, Tucker B, Chalstrey S, Keene M, Baker L. Hearing loss in chronic renal failure-hearing threshold changes following haemodialysis. J R Soc Med 1991; 84:587-589.
2. Durak İ, Akyol Ö, Başeşme E, Canbolat O, Kaıtucu M. Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. Nephron 1994; 66(1):76-80.
3. Bast A, Goris RJA. Oxidative stress. Biochemistry and human disease. Pharm Weekbl (Sci) 1989; 11(6): 199-206.
4. Lowry OH, Rosenburg MY, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 1951; 193:265-275.
5. Misra HP, Fridovich İ. Superoxide dismutase: Photochemical augmentation assay. Arch Biochem Biophys 1977; 181:308-312.
6. Paynter Dİ. Changes in activity of the manganese superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary manganese. J Nutr 1986; 110:437-447.
7. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1979; 70:158-168.
- 8., Levander OA, DeLoach DP, Morris VC, et al. Platelet glutathione peroxidase activity as a index of selenium status in rats. J Nutr 1983; 113:55-63.

9. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105:121-126.
10. Özçağlar HÜ, Dinç O, Fişenk F, Kılıçarslan S. Auditory evoked potentials of the chronic renal failure patients before and after hemodialysis. *Proceedings of the XV World Congress of ORL, Head and Neck Surgery* 1993; 391-394.
11. Gedikli O, Delibaş, N, Doğru H, et al. Kronik böbrek yetmezliğinde işitme kaybı ve antioksidanlar. *KBB İhtisas Dergisi* 1996; 3(2):594-599.
12. Ömür M, Tezel İ, Hizalan İ. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı işitme kayıpları ve bazı serum içerikleri ile ilişkisi. *Türk ORL Derneği XVI. Ulusal Kongre Kitabı. Trabzon* 1981, ss 141 -151.
13. Laitakari H. Vestibular disorders in medically managed chronic renal insufficiency. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1977;349:7-10.
14. Johnson DW, Mathog RH. Hearing function and chronic renal failure. *Ann Otol* 1976; 85:43-49.
15. Özen M, Sandıkçı O, Kadioğlu A, Ağuşoğlu N. Audiometry in chronic renal failure before and after intermittent hemodialysis. *EDTA* 1974; 11:203-209.
16. Yassin A, Badry A, Fatt-Hi A. The relationship between electrolyte balance and cochlea disturbances in cases of renal failure. *J Laryngol Otol* 1970; 84:429-436.
17. Ward J. Free radicals, antioxidants and preventive geriatrics. *Australian Family Physician* 1994; 23(7):1297-1301.
18. Paul JL, Man NK, Moatti N, Raichvarg D. Membrane phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic hemodialysis. *Nephrol* 1991; 12:4-7.
19. Grinshtein İ, Lundina TA, Knubovets TL, Sibel'dina LA, Sedov KR. Free radical oxidation and tubular dysfunctions in patients with chronic kidney failure. *Ter Arkh* 1991;63:62-65.
20. Haklar G, Yeğenağa İ, Yalçın AS. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995; 234:109-114.
21. Schimdtmann S, Muller M, von Baehr R, Precht K. Changes of antioxidative homeostasis in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transp* 1991; 6(Suppl3):71-74.