

ÜREMİK TOKSİNLER

Oktay Karatan*

Kronik böbrek hasarının geç safhalarında böbreğin fonksiyon gören kitlesi azalır, glomerüler süzme hızında tedrici bir azalma ile böbrek yetmezliğine gidiş gösteren bu durum genellikle «üremi» olarak isimlendirilir. Üremide esas görünüm metabolik ürünlerin birikimi ve toksik olarak ara metabolizma üzerlerine etkileridir. Aynı zamanda, biriken metabolik artıklar yalnız başına veya kombine bir halde muhtemelen bazı enzim reaksiyonlarının metabolik yollarını etkiler.

Böbrekler çeşitli hormonları salgılayan primer bir endokrin organ olmalarının yanı sıra, diğer endokrin sistem organlarının salgıladığı hormonların yıkımı ve klirensleri üzerine etkilerinden dolayı sekonder bir endokrin organdır.

Metabolik artıkların atılımı, böbreklerin en önemli homeostatik görevlerinden olan ultrafiltrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleştirilir. Üremide hücreler iç sıvı ortamında optimal durumlarını devam ettiremezler.

Üremik sendromun sebebinin kimyasal teorisi Prevost ve Dumas ile başlar (15). Bu araştırmacılar 1821 de, hayvanlarda böbreklerin çıkarılmasının kanda üre artışına sebep olduğunu göstermişlerdir. Üremi terimini ilk defa 1840 da Piory ve Heritier kandaki değişiklikler üzerine olan eserlerinde kullanmışlardır (87). Bugün üremi terimi birçok ilişkili durumları içine alan klinik olarak kompleks bir sendromu tarif etmek için kullanılır. Üremi sadece metabolik son ürünlerin birikimi değil, aynı zamanda su, elektrolit, asit, baz dengesi, endokrin ve beslenme durumlarını, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması bozukluklarını yansıtır.

Glomerüler filtrasyon hızı çok düşük olan ve üreminin sistemik belirtilerinin belirgin olarak görüldüğü hastalardan elde edilen diya-

* Ank. Üniv. Tıp Fak. Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

lizat, ultrafiltrat, serum ve plazmadan yapılan in vitro çalışmalarda birçok bioassay metodlar kullanılarak üremik toksisitenin indirekt belirtileri elde edilmiştir. Bu çalışmalarda He La hücrelerinde toksik belirtiler ve raşitik kartilajın kalsifikasyonunun inhibe edildiği gözlenmiştir (45). Üremik serumların in vitro eritropoezi (70), ve trombosit fonksiyonlarını da inhibe ettiği gösterilmiştir (47). Ayrıca normal eritrositlerin otohemolizinin üremik serumun mevcudiyetinde arttığı tesbit edilmiştir (35).

Üremik serumla bazı enzimlerin in vitro inhibisyonu bildirilmiştir. Bunlar arasında lipoprotein lipaz (12), ve eritrositlerde transketolaz vardır (66).

Üremide biriken organik maddelerin üremik toksin olarak değerlendirilebilmesi için şu kriterlerin bulunması gerekir (15).

- 1 — Bileşiğin, üremik hastaların plazmasından kimyasal olarak ayrılması
- 2 — Konsantrasyonunun biyolojik sıvılarda ölçülebilmesi
- 3 — Maddenin doku ve plazma konsantrasyonlarının non-üremik hastalardan daha yüksek olması
- 4 — Yüksek konsantrasyonların spesifik üremik semptomlarla ilişkisi olması
- 5 — Toksik etkilerin deney hayvanlarında elde edilmesi ve in vitro deneylerde kullanılan konsantrasyonların, üremik hastaların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarla uygunluk göstermesi

Üremik kanda biriken organik maddeler şunlardır (78) : Üre, kreatinin, guanidinler ve ilgili bileşikler, ürik asit, kreatin, bazı amino asitler, polipeptidler, poliaminler, siyanat, indikan (indol), hippurik asit, fenol ve fenol konjugatları, fenolik asit, indolik asit ve bunların konjugatları, trikarboksilik asit siklusunun organik asitleri, alifatik aminler, guanidin bazları, Psödouridin, asetoin, 2,3 butilen glikol, β hidroksibütirat, glukuronik asit, karnitin, myoinositol, orta molekül ağırlıklı maddeler (middle molecules).

Üre

Üremik toksin olarak araştırılan ve suçlanan spesifik bileşikler arasında üre dikkatleri bir hayli üzerinde toplamıştır. Bunun en önemli sebebi böbrek yetmezliğinde vücut sıvılarında üre konsantrasyonlarında artışın muhtemelen en göze çarpıcı anormallik olmasındandır.

Sadece karaciğerde oluşan üre, diyetten veya dokudan kaynaklanan protein katabolizmasının son ürünüdür.

Dr. Richard Bright 1831 de kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ürenin belirgin olarak arttığını tanımlamasına rağmen ilginç olarak üre yüksekliğinin «sistemin genel bozukluğundan kısmen sorumlu olabilir» demiştir (87). Daha sonra ürenin normal kişilere, kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki miktarlarda verilmesi sadece susuzluk ve poliuriye yol açmıştır, ürenin diğer belirtilerinin hiçbirisi gelişmemiştir.

Mevcut delillerin çoğu artmış üre konsantrasyonunun major bir toksik etkiye sahip olmadığı fikrini destekler. Merrill ve arkadaşları hemodiyalizde kullanılan diyalizata yüksek konsantrasyonda üre karıştırarak hemodiyalize aldıkları hastalarda diyaliz sonunda hastalarda kan üre konsantrasyonunun değişmediği halde hastaların çok iyi klinik cevap verdiğini göstermişlerdir (68).

Kanda yüksek üre konsantrasyonu diyaliz disekilibrium sendromunun patogeneğinde rol oynayabilir. Başarılı bir diyalizden sonra başağrısı, konfüzyon, adale çekilmeleri, konvülzyon ve nadiren ölümle karakterize olan bu sendromda beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı ve ekstrasellüler sıvı arasında ozmotik bir gradient ortaya çıkar. Su beyin dokusuna kayar ve intrakraniyal basınç artar. Sendromdan artan intrakraniyal basınç sorumludur (51). Daha sonra diyaliz disekilibrium sendromunun diyaliz esnasında sodyum konsantrasyonundaki değişiklikten de ileri geldiği gösterilmiş (86) ve bu durum diyalizata yüksek sodyum konarak önlenebilmiştir (74).

Kreatinin :

Kronik böbrek yetmezliğinin diğer bir teşhis kriteri plazmada kreatinin konsantrasyonunda artıştır. Kreatinin konsantrasyonundaki artış ile böbrek yetmezliği derecesi arasında doğrudan bir ilişki vardır. Üre gibi kreatinin de toksik rol oynamaz. Birikimi diğer toksik maddelerin oluşumu için önemlidir. Çünkü normal metabolik yolun değişmesinin sonucu ara maddeler birikir.

Ürik asit ve okzalik asit :

Ürik asit üremide artar, ancak kreatinin yükselmesi ile iyi bir korelasyon göstermez (43). Tüm böbrek fonksiyonları bozulduğu için fonksiyon gören böbrek kitlesinden ürik asidin tübüler atılımı ve klirensi belirgin olarak artar (43).

Bunlara ilave olarak ürik asit barsakta bakteriyel enzimlerin katalizörlüğü ile böbrek dışı eliminasyona uğrar (34). Perikarditsiz üremik hastalara göre perikarditli hastalarda ürik asit konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Ancak perikarditle ürik asit arasında sebebe ait bir ilgi olup olmadığı açık değildir (22).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda okzalik asit birikimi tanımlanmıştır (92). Okzalik kristallerinin miyokarda ve böbrek dokusunda biriktiği bildirilmiştir. Bu dokularda okzalik kristallerinin birikimi üreminin bazı klinik belirtilerinin oluşmasında önemli olabilir (14,31). Okzalik asidin laktat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, bir enzim inhibitörü olarak da rol oynadığı bilinmektedir (29).

Myoinositol :

Myoinositol fosfolipid yapısında bir prekürsördür. Sinir sisteminde spesifik bir etkiye sahiptir. Kronik böbrek yetmezlikli bazı hastalarda serum myoinositol seviyeleri belirgin olarak artar (23). Oral yoldan aşırı myoinositol verilmiş sıçanlarda siyatik sinir iletim hızında belirgin bir azalma görülür (23). Yüksek myoinositol seviyeleri polinöropatinin gelişmesinden ve progresyonundan sorumlu tutulabilir (75).

Guanidin ve bileşikleri

Guanidinler ve bileşikleri uzun zamandanberi üremik toksin olarak suçlanmışlardır. Metilguanidin ile zehirlenen deney hayvanları kilo kaybeder. Daha sonra bu hayvanlarda gastrointestinal, kardiyovasküler, solunum, santral ve periferik sinir sisteminde bozukluklar oluşur (38). Kronik böbrek yetmezliğinde metabolik olarak oluşan metilguanidin kanda ve dokularda artar (36). Metilguanidin birikiminin üremik sendromun patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (37). Metilguanidin üremik bir toksin ise etkisini muhtemelen intrasellüler kompartmanda gösterir. Eritrositlerin otohemolizini artırdığı (39) ileri sürülmüş ise de, bu bazı araştırmacılar tarafından teyid edilmemiştir (27,49). Lenfosit DNA sentezini inhibe ettiği (52), pankreatik Na^+ , K^+ , ve C^{++} , ATP azı baskıladığı (89), bildirilmiştir. Diğer bir guanidin bileşi olan guanidinosüksinik asidin üremide arttığı gösterilmiştir (71). Artan guanidinosüksinik asidin trombosit fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir (48), ancak diğerleri tarafından doğrulanmamıştır (26).

Dimetilamin :

Dimetilamin üremiklerin duodenal sıvısında normal kişilere nazaran yüksek bulunur (82). Bu yükseklik üreminin gastroentestinal sistemde yaptığı değişikliğe bağlıdır. Üremiklerde bir kısım kolin kalın barsakta bazı bakteriler tarafından trimetilamine çevrilir. Trimetilamin de trimetilamin dehidrogenaz ile okside edilerek dimetilamine dönüşür (83). Üremiklerin nefesinde kokan balıksı koku dimetilamin ve trimetilaminin yüksek konsantrasyonuna bağlıdır (81).

Parathormon :

Hormon dengesi kronik böbrek yetmezliğinde bozulur, üreminin kimyasal özelliklerinden biri de artmış karboksi terminal immuno-reaktif parathormon (İ-PTH) seviyeleridir.

Massry 1977 de üreminin birçok belirtilerinin parathormon ve bunun polipeptidlerinden sorumlu olabileceğini ileri sürdü (63). Üremide oluşan santral sinir sistemi bozuklukları, yumuşak doku kalsifikasyonları, yumuşak doku nekrozları, pruritis, kemik hastalıkları, hiperlipidemi, anemi ve seksüel fonksiyon bozukluklarını parathormon yüksekliğine bağladı (64). Yapılan çoğu çalışmalar parathormonun üremide muhtemel en önemli rolünün nörotoksin olarak etki ettiği fikrini desteklemektedir. Avram ve arkadaşları serumlarında artmış İ-PTH bulunan hastaları aynı yaş gruplarındaki normal veya hafifçe artmış İ-PTH bulunan hastalarla karşılaştırdıklarında, birinci grupta motor nöron iletim hızında belirgin bir azalma olduğunu bildirdiler (9). Bu iki grub arasında serum kalsiyum ve kreatinin oranlarında belirgin bir farklılık yoktu. Aynı araştırmacılar kronik hemodializ programındaki hastalarda paratiroidlerin çıkarılmasından sonra motor sinir iletim hızındaki artmayı göstermişlerdir (10).

Deney hayvanlarına parathormonun fazla verilmesi periferik kalsiyum artışına sebep olurken motor nöron iletim kuvvetini düşürmüştür (40). Parathormonun kesilmesi ile bu belirtiler gerilemiştir. İ-PTH'nin artışıyla birlikte olan akut böbrek yetmezliklerinde elektroensefalografide belirgin bozukluklar bulunmuştur (25). EEG de bulunan anormalliklerin İ-PTH değerleriyle direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (41). Ancak bu çalışmada İ-PTH'nin amino-terminal fragmanı ile belirgin ilişki mevcut iken İ-PTH karboksi-terminal fragmanı ile ilişki tesbit edilememiştir. Böylece parathormon veya immunoreaktif yıkım ürünlerinin veya herikisinin üremide nörotoksin gibi etki ettiği fikri destek bulmaktadır.

Üremik hastalarda subtotal paratiroidektomiden sonra serum İ-PTH seviyelerinde belirgin bir azalma ile kan değerlerinde bir düzelme oluşur (73,93). Parathormon fazlalığının eritropoez üzerine doğrudan doğruya toksik etkisinin olduğunun bir delili mevcut değildir. Daha ziyade üremik hastalarda aneminin düzelmesi, kemik iliğinde fibröz doku miktarının azalması ile ilişkili görülmektedir. Parathormon yüksekliğinde kemik iliğinde fibröz dokunun arttığı bilinmektedir.

Orta molekül ağırlıklı maddeler (Middle molecules) :

Uzun zamandanberi üre ve kreatinin konsantrasyonları ile üremi belirtilerinin arasında tam bir ilişki olmadığı bilinmektedir. Küçük moleküllü maddelerin (üre 60 dalton, kreatinin 113 dalton) birikmesi ile üremi semptomları arasında bu zıtlık uzun süreli peritoneal diyaliz ile tedavi edilen hastalarda çok aşıkardır. Scribner 1965 periton diyalizi esnasında hemodiyalize nazaran daha ağır moleküllü maddelerin vücuttan uzaklaştırıldığını öne sürerek periton diyalizinde hastanın genel durumunun düzelmesini buna bağlamıştır (80). Daha sonra peritonun orta molekül ağırlıklı maddelere karşı geçirgenliği daha dikkatlice planlanmış çalışmalarla Scribner grubu tarafından teyid edilmiştir (11). Kreatinin klirensin 11 ml/dk'nın altına düştüğü ileri böbrek yetmezliklerinde ölçülebilir seviyelere ulaşan orta molekül ağırlıklı maddelerin (5), in vitro toksik etkilerini şöylece sıralayabiliriz.

- Nörotoksiktir (32,61).
- Fe^{59} un eritrositlerle birleşmesini azalttığı ve hemoglobin konsantrasyonlarını düşürdüğü (16), hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Hemoglobin sentezini inhibe eder (42,55).
- Glikoz utulizasyonunu inhibe eder (28).
- Fibroblast proliferasyonunu (61), lenfosit transformasyonunu (44), rozet oluşumunu (85), lökosit, fagositoz aktivitesini (72) inhibe eder.
- Trombosit fonksiyonlarını bozar (adezyon agregasyon ve trombosit F-3 salınımı) (58).
- Laktat dehidrogenaz (60), adenil siklaz (24), purivat kinaz, Na^+ , K^+ —ATP az glukokinaz (90) ve lipoprotein lipazın insülin stimülasyonunu (59) inhibe eder.

Son yapılan çalışmalar orta molekül ağırlıklı maddeleri tayin etmeyi amaçlamaktadır (21,33).

Orta molekül ağırlıklı madde bileşiklerinin semptomatik üremik hastalarda özellikle perikarditli periferik nöropatili, malnutrisyonlu, fazla sıvı retansiyonlularda asemptomatik üremiklere nazaran daha fazla biriktiği gözlenmiştir (6,17). Ancak bazı araştırmacılar herhangi spesifik bir orta molekül ağırlıklı madde fraksiyonu ile semptomatik üremik grupta oluşan herhangi bir spesifik semptom arasında ilişki kuramamışlardır (7). Buna karşın bir grup araştırmacı da iki safhalı kromatografi (Jel kromatografisini takiben anyon değiştiren kromatografi) tekniği kullanarak spesifik bir orta molekül ağırlıklı madde piki amplitüdü ile üremik nöropati oluşması arasında ilişki gözlemişlerdir (30). Başarılı bir transplantasyondan sonra üremik orta molekül ağırlıklı maddeler serumdan hızla kaybolur. Hatta bu hızla kayboluş serumda kreatinin konsantrasyonundaki düşmeden daha hızlıdır (8).

Menyhart ve Gröj hemodiyaliz membranından sınırlı diffüzibiliteye sahip bilinmeyen peptidlerin geniş bir gurubunun üremik orta molekül ağırlıklı maddelerin oluşturduğunu ileri sürdüler (67). Bu araştırmacılar orta molekül ağırlıklı maddelerin 500-5000 dalton ağırlığında olduklarını bildirdiler.

Zamanımızda orta molekül ağırlıklı madde hipotezi rölatif moleküler ağırlıkları 500-2000 dalton arasında olan polipeptid yapısında olan serum solütleri için kullanılmaktadır.

Orta molekül ağırlıklı maddelerin tayininde bugün yüksek performanslı likid kromatografisi, gas kromatografisi ve kütle kromatografisi gibi metotlar da kullanılmaktadır (77).

Sonuç olarak orta molekül ağırlıklı maddelerin biyolojik toksik etkileri in vivo ve in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bunların kimyasal yapıları tayin edilinceye kadar etkilerinin hipotetik kabul edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (87).

Enzim İnhibitörleri :

Üremik sendromun patogeneğinde biriken metabolitlerin muhtemel rolü enzim inhibitörü gibi etki göstermesidir. Üre, üremik kandaki bulunan konsantrasyonlarda belirgin olarak monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe eder (34). Kronik böbrek yetmezliğinde monoamin oksidaz enzim aktivasyonunda serumda (50,53) ve trombositlerde (50) azalma olduğu bildirilmiştir. Bu enzimin hem serotonin hem

katakolaminlerin yıkımında, hem de sinir sisteminde amin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Üre ile monoamin oksidaz enziminin inhibisyonu, üremik sendromun bazı klinik göstergeleri üzerinde önemli rol oynayabilir. Üre yüksek seviyelerde beyin dilimlerinin oksijen uptake ni inhibe eder (54). Üre ve kreatinin in vitro olarak sıçan diyafragmasının glukoz uptake ve utilizasyonunu inhibe eder (13). Bu iki madde birarada kullanıldığı zaman inhibisyon etkisi daha da artar (13). Elde edilen bulgular in vivo olarak üremik metabolitlerin enzim inhibitörü olarak kümülatif etki ettikleri fikrini doğurur.

Fenolik asitler serebral metabolizmayı bazı enzimleri inhibe ederek etkilerler (46). Bunlar arasında 3,4 dihidroksifenilalanin, 5-hidroksitriptofan, glutamik asit dekarboksilaz, aspartat aminotransferaz, 5' nükleotidaz, amin oksidaz ve laktat dehidrogenaz enzimleri vardır (46).

Aromatik bileşikler üremideki enzim inhibisyon etkilerini in vivo summasyon şeklinde yapabilirler, hem aromatik hem de alifatik aminler enzim inhibisyonuna sebep olabilirler (91). Ancak fenolik asitle, aminlerin mukayesesinde aminler, dihidroksifenilalanin dekarboksilaz ve glutamik asit dekarboksilaz üzerine daha az inhibitör etkiye sahiptirler (79).

Üremide ekstrasellüler sıvı kompartmanında biriken metabolik artıklardan çoğu, enzim inhibitörü olarak rol oynayabilir. Üremide biriken metabolitlerin, membran transport sistemini bozduğu ileri sürülmüştür (78).

Alüminyum :

Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda toksik bir ajan olarak alüminyumun muhtemel rolü tartışmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde total alüminyum yükünün arttığı, kemik, beyin ve eritropoetik dokuları tuttuğu gösterilmiştir (88). Alüminyum tuzları kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin tedavisi için fazlaca kullanılmaktadır. Alüminyum gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Normal kişilerde oral yüklemekten sonra serumda alüminyumun miktarı ve idrarla atılımı artar (65). Kronik böbrek yetmezlikli bazı hastalarda alüminyumun arttığı ilk defa 1970 de Berlyn tarafından bildirilmiştir (18). Terminal dönem böbrek yetmezlikli hastalarda hiperalüminyuminemi görülebilir ve çeşitli dokularda alüminyum birikmesi ile birliktedir. Yüksek alüminyum seviyesi ve toksik etkileri, hemo-

diyaliz veya periton diyalizi yapılan hastalarda veya diyaliz tedavisi görmeyen ancak oral alüminyum tuzları alanda da görülebilir (1,88). Serumda alüminyumun yüksek değerleri, oral yoldan alüminyum tuzlarının alınmasından veya diyaliz membranından geçişinden kaynaklanır. Diyaliz sıvısının alüminyum içeriği, solvent olarak kullanılan suyun alüminyum miktarına bağlıdır. Bazı musluk suları ya tabii olarak veya pürifikasyon işleminde çöktürücü olarak alüminyum kullanılmasından dolayı yüksek konsantrasyonlarda alüminyum içerir.

Alüminyum kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ilk defa 1972 de bildirilen progressif fatal nörolojik sendromun patogeneğinde önemli bir faktör olarak rol oynar (3). Sendrom daha sonra «dialysis demantia» olarak isimlendirildi. Bu hastalarda beyinde, adelede ve kemik dokularında alüminyumun yüksek miktarları birikir (2). Önceleri hastalarda düşünceli ve kekemelikle kendini belli eden konuşma bozuklukları oluşur, daha sonra kaslarda titrek hareketler, myoklonus, beceriksiz el hareketleri, hafıza ve şahsiyet değişiklikleri, psiko, adinami sonuçta koma ve ölüm gelişir. Alüminyum kuvvetli nörotoksik etkisini dihidropteridin redüktazı inhibe ederek yapar. Bu enzimin inhibisyonu ile beyinde tetrahidrobiopterin, tirozin ve nörotransmitterler azalır (56). Ayrıca alüminyum kolinerjik transmisyonun postsinaptik enzimleri üzerinde değişikliklere sebep olarak toksik etki yapabilir (62). Alüminyum osteomazik diyaliz osteodistrofisinde belirgin bir toksik rol oynar (88). Yüksek alüminyumun kemik üzerine etkisi tam açıklanamamıştır. Kalsiyum apatit teşekkülünü veya kemik mineralizasyonunu bozduğu düşünülmektedir (85,88).

Son yıllarda alüminyum dikkatleri üzerine çekmiş olmasına rağmen üreminin bazı klinik görünümünün patogeneğinde diğer iz elementler de rol oynayabilir. Üremiklerin serumunda nikel konsantrasyonu artar, ancak alüminyumun aksine dokularda artmaz (76). Üremik belirtilerden biri olan çinko eksikliği (57), bu hastalarda görülen sellüler immünite bozukluğunun bir sebebi olabilir (4).

Üremide herhangi bir vücut sisteminin korunmadığı belirgindir. Kronik böbrek yetmezliği neticesinde vücut sıvılarında biriken bir çok metabolitelere ilaveten total vücut elektrolit yapısında, sıvı dağılımında (20,69) ve hormonal kontrol mekanizmalarında belirgin bozukluk vardır (19). Üremi halen açıklığa kavuşturulması gereken multisistem klinik ve biyokimyasal problemdir. Bütün üremik belir-

tilerden sorumlu tek bir toksinin elde edilmesi belki de muhtemel değildir. Üremi büyük bir ihtimalle, biriken bütün metabolitlerin in vivo kümülatif etkisi ile oluşan klinik ve biyokimyasal kompleks bir sendromdur.

KAYNAKLAR

1. Alfrey AC. Aluminum intoxication. N. Engl J Med 310 : 1113, 1984.
2. Alfrey AC ,Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. N Engl J Med 294 : 184, 1976.
3. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis Trans Am Soc Artif Intern Org 18 : 257, 1972.
4. Antoniou LD, Shaloub RJ, Schechter GP : The effect of zinc on cellular immunity in chronic uremia Am J Clin Nutr 34 : 1912, 1981.
5. Asaba H. Accumulation and excretion of middle molecules Clin Nephrol 19 : 116, 1983.
6. Asaba H, Alvestrand A, Bergström J, et al : Üremic middle molecules in non dialyzed azotemic patients : Relation to symptoms and Clinical biochemistries Clin Nephrol 17 : 90, 1982.
7. Asaba H, Alvestrand A, Fürst P, et al : Clinical implication of uremic middle molecules in regular hemodialysis patient. Clin Nephrol 19 : 179, 1983.
8. Asaba H, Bergström J, Fürst P, et al. : The effect of renal transplantation on middle molecules in plasma and urine Clin Nephrol 8 : 329, 1977.
9. Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH. Search for the uremic toxin. Decreased motor nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia N Engl J Med 298 : 1000.
10. Avram MM, Morrow IP, Feinfeld D, et al. Uremic syndrome in man : New evidence for parathormone as a multisystem neurotoxin Clin Nephrol 11 : 59, 1979.
11. Babb AL, Johansen PJ, Strarand MJ, Tenckhoff H, Scribner BH : Bidirectional permeability of the human peritoneum to middle molecules Proc Eur Dial Transpl Assoc 10 : 247, 1973.
12. Bagdade D, Shafrir E, Wilson DE : Mechanism (s) of hyperlipidemia in chronic uremia. Trans Am Soc Artif Intern Organs 22 : 42, 1976.
13. Balestri PL, Rindi P, Biagini M, et al : Effects of uremic serum, urea, creatine and methylguanidine on glucose metabolism. Clin sci 42 : 395, 1972.
14. Bennett B, Rosenblum C. Identification of calcium oxalate crystals in the myocardium with uremia Lab Invest 10 : 947, 1961.

15. Bergström J, Fürst P : Uremic toxins. Replacement of renal function by dialysis (Drukker W, Parsons FM, Maher JF ed.) Martinus Nijhoff Publishers The Hague (Boston/London) pp : 334-368, 1979.
16. Bergström J, Früst P, Zimmerman L : A study of uremic toxicology Annual Report (NIH Contract No 1-AM-2-2215), 1975-1976.
17. Bergström J, Fürst P, Zimmerman L : Uremic middle molecules exist and are biologically active Clin Nephrol 11 : 229, 1979.
18. Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, et al : Hyperalbuminaemia from aluminum resin in chronic renal failure Lancet ii : 494, 1970.
19. Bonomini V, Oroni G, Stefoni S, et al : Hormonal changes in uremia Clin Nephrol 11 : 275, 1979.
Exp Biol Med 134 : 603, 1970.
20. Brennan BL, Yasumura S, Letteri JM, et al : Total body electrolyte composition and distribution of bodywater in uremia Kidney Int 17 : 364, 1980.
21. Chapman GV, Ward RA, Farrell PC. Separation of the «middle molecules in uremia Kidney Int 17 : 82, 1980.
22. Clarkson BA : Uric acid related to uraemic symptoms. Proc Eur Dial Transpl Assoc 3 : 3, 1966.
23. Clements JS, Dejsus Jr PV, Winegrad AI : Raised plasma myoinositol levels in uremia and experimental neuropathy Lancet i : 1137, 1973.
24. Cloix JF, Cueille G, Funck-Brentano JL : Inhibition of bovine renal adenylate cyclase by urinary products Biomedicine 25 : 215, 1976.
25. Cooper JD, Lazorowitz VC, Arieff AI : Neurodiagnostic abnormalities in patient with acute renal failure. Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone in dialysis patients J Clin Invest 61 : 1448, 1978.
26. Davis JW, McField JR, Phillips PE, Graham BA : Guanidinosuccinic acid on human platelet effects of exogenous urea, creatinine and aggregation in vitro Blood 39 : 388, 1972.
27. Döbelstein H, Edel HH, Schidt M, Schubert G, Weinzierl M : Guanidinbernsteinsäure und urämie : 1. Klinische Untersuchungen Klin Wochenschr 49 : 348, 1971.
28. Dzurik R, Hupkova V, Holamán J, Valovicová E : Abnormal carbohydrate metabolism in uremia Int Urol Nephrol 3 : 409, 1971.
29. Emerson PM, Wilkinson JH : Urea and oxalate inhibition of the serum lactate dehydrogenase J Clin Pathol 18 : 803, 1965.
30. Faguer P, Man NK, Cueille G, et al : Improved separation and quantification of the «middle molecules» b4-2 in uremia Clin Chem 29 : 703, 1983.

31. Fanger H, Esparza A : Crystals of calcium oxalate in kidneys in uremia *Am J Clin Pathol* 41 : 597, 1964.
32. Funck-Bretano JL, Man NK, Sausse A, Zingraff J, Becker A, Cueille GF : Characterization of a 1100-1300 MW uremic neurotoxin *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22 : 163, 1976.
33. Fürst L, Bergström J : Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluid *Clin Nephrol* 5 : 178, 1976.
34. Giordano C, Bloom J, Merrill JP : Effects of urea on physiologic systems. 1. studies on monoamine oxidase activity *J Lab Clin Med* 59 : 396, 1962.
35. Giovannetti S, Balestri PL, Cioni L : Spontaneous in vitro autohemolysis of blood from chronic uraemic patients *Clin Sci (London)* 29 : 407, 1965.
36. Giovannetti S, Barsotti G : Methylguanidine in uremia *Arch Intern Med* 131 : 709, 1973.
37. Giovannetti S, Barsotti G : Uremic intoxication *Nephron* 4 : 123, 1975.
38. Giovannetti S, Biagini M, Balestri PL, et al : Uraemialike syndrome in dogs chronically intoxicated with methylguanidine and creatine *Clin Sci* 36 : 445, 1969.
39. Giovannetti S, Cioni L, Balestri PL, Biagini M : Evidence that guanidines and some related compounds cause haemolysis in chronic uremia *Clin Sci (London)* 34 : 141, 1968.
40. Goldstein DA, Chui LA, Masry SG : Effect of parathroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor-nerve conduction velocity *J Clin Invest* 62 : 88, 1978.
41. Goldstein DA, Feinstein EI, Chui LA, et al : The relationship between the abnormalities in electroencephalogram and blood levels of parathroid hormone in dialysis patients *J Clin Endocrinol Meta* 51 : 130, 1980.
42. Goubeaud G, Leber HW, Schott HH, Schutterle G : Middle molecules and haemoglobin synthesis *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 13 : 371, 1977.
43. Gresham GE, Keller MD : Hyperuricemia and chronic renal disease *J Chronic Dis* 23 : 755, 1971.
44. Hanicki Z, Cichocki T, Sarnecka-Keller M, Klein A, Komorowska Z : Influence of middle-sized molecule aggregates from dialysate of uremic patients on lymphocyte transformation in vivo *Nephron* 17 : 37, 1976.
45. Henkin RE, Levine ND, Sussman HH, Maxwell MH : Evidence of substances toxic for He La cells in the serum and in the dialysis fluid of patients with glomerulonephritis *J Lab Clin Med* 64 : 79, 1964.

46. Hicks JM, Young DS, Wootton DP : The effect of uremic blood constituents on certain cerebral enzymes *Clin Chim Acta* 9 : 228, 1964.
47. Horowitz HI, Cohen BD, Marinez P, Papayouanou MF : Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia *Blood* 30 : 331, 1967.
48. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, White JG : Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding *Am J Med* 49 : 336, 1970.
49. Ingerowski RM, Ingerowski GH, Dunn MJ : The effects of guanidinosuccinic acid and methylguanidine on erythrocyte cation transport *Proc Soc Exp Biol Med* 139 : 80, 1972.
50. Karatan O, Uysal VA, Tutkak H : Kronik böbrek yetmezliğinde serum ve trombosit monoamin oksidaz enzimi *Ankara Tıp Bülteni* 5 : 61, 1983.
51. Kennedy AC, Linton AL, Eaton JC : Urea levels in cerebrospinal fluid after hemodialysis *Lancet* i : 411, 1962.
52. Ku G, Hird VM, Varghese Z, Ahmet KY, Fiter M, Ng CM, Moorhead JF : Inhibition of DNA synthesis by guanidine compound in uremia *Pro Eur Dial Transpl Assoc* 11 : 427, 1974.
53. Kziazek A. : Monoamine oxidase activity in patients with chronic renal failure and in experimental uremia in rats *Pol Arch Med Wewn* 602 : 147, 1978.
54. Lacelles PT, Taylor WH : The effect upon tissue respiration in vitro of metabolites which accumulate in uremic coma *Clin Sci* 31 : 403, 1966.
55. Leber HW, Baumgarten C, Goubeaud G, Matthias R, Schütterle G : Globin synthesis in uremia *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 12 : 355, 1975. W
56. Leeming RJ, Blair JA : Dialysis dementia, aluminium and tetrahydrobiopterin metabolism *Lancet* i : 556, 1979.
57. Lindemann RD, Baxter DJ, Yunice AA, et al : Serum concentration and urinary excretion of zinc in cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency *Am J Med Sci* 275 : 17, 1978.
58. Lindsay RM et al : Abstract UR-052 8th international congress of nephrology Athens 1981.
59. Lutz W : The influence of strongly basic uremic peptide on liberation lipoprotein lipase activity from human adipose cell *Acta Med Pol* 17 : 55, 1976.
60. Lutz W, Markiewicz K, Klyszejko-Stefanowicz L : Investigation on the activity of lactic dehydrogenase and its inhibitors in the serum of uremic patients during hemodialysis *Acta Med Pol* 15 : 97, 1974.

61. Man NK, Cueville G, Zingraff J, Drueke T, Jungers P, Sausse A, Brillon JP, Funck-Brentano JL : Investigations in uraemic polyneuritis *Pro Eur Dial Transpl Assoc* 11 : 214, 1974.
62. Marquis J : Aluminum neurotoxicity An experimental perspective *Bull Environ Contam Toxicol* 29 : 43, 1982.
63. Massry SG : Is parathroid hormone a uremic toxin? *Nephron* 19 : 125, 1977.
64. Massry SG, Goldstein DA : The search for uremic toxin (s) "X"—"X" = PTH *Clin Nephrol* 11 : 181, 1979.
65. Mauras Y, Allain P, Riberi P : Etude de l'absorption digestive de l'hydrocarbonate d'aluminium chez l'individu sain *Therapie* 37 : 593, 1982.
66. Mcvicar M, Gauthier B, Goodman CT : Uremic neuropathy. Monitoring of transketolase activity inhibition in a child. *Am J Dis Child* 125 : 263, 1973.
67. Menyhárd J, Gróf J : Many hitherto unknown peptides are principal constituents of "uremic" middle molecules *Clin Chem* 27 : 1712, 1981.
68. Merrill JP, Legrain M, Hoigne R : Observations on the role of urea in uremia *Am J Med* 14 : 519, 1953.
69. Mitch WE, Wilcox CS : Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure *Am J Med* 72 : 536, 1982.
70. Moriyama Y, Rege A, Fisher JW : Studies on an inhibitor of erythropoiesis II. Inhibitory effects of serum from uremic rabbits on heme synthesis in rabbit bone marrow cultures *Pro Soc Exp Biol Med* 148 : 94, 1975.
71. Natelson S, Stein I, Bonas JE : Improvements in the method of separation of guanidino organic acids by column chromatography isolation and identification of guanidinosuccinic acid from human urine *Am J Med* 45 : 63, 1968.
72. Odeberg H, Olsson I, Thysell H : The effect of uremic serum on granulocyte iodination capacity. *Trans Am Soc Artif Intern organs* 19 : 484, 1973.
73. Podjorny E, Rathausm M, Korzets Z, et al : Is anemia of chronic renal failure related to secondary hyperparathyroidism *Arch Intern Med*. 141 : 453, 1981.
74. Port FK, Johnson WJ, Klass DW : Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney Int* 3 : 327, 1973.

75. Reznick RH, Salway JG, Thomas PK : Plasma-myoinositol concentrations in uraemic neuropathy. *Lancet* i : 675, 1977.
76. Savory J, Brown S, Bertholf R, et al : Serum and lymphocyte, nickel and aluminum concentrations in patients with extracorporeal hemodialysis *Ann Clin Lab Sci* 14 : 413, 1984.
77. Schoots AC, Mikkers FEP, Claessens HA, et al : Characterization of uremic "middle molecular" fractions by gas chromatograph, mass spectrometry, isotachopheresis and liquid chromatograph *Clin Chem* 28 : 45, 1982.
78. Schreiner GE, Winchester JF, Uremia-1978 perspective *Clin Nephrol* 11 : 52, 1979.
79. Schwerin P, Bessman SP, Waelsch H : The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other tissues of the rat and mouse *J Biol Chem* 184 : 37, 1950.
80. Scribner BH : Discussion *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 11 : 29, 1965.
81. Simenhoff MC, Burke JF, Saukkonen JJ, et al : Biochemical profile of uremic breath *N Engl J Med* 297 : 132, 1977.
82. Simenhoff ML, Saukkonen JJ, Burke JF, et al : Amine metabolism and the small bowel in uremia *Lancet* ii : 818, 1976.
83. Simenhoff ML, Saukkonen JJ, Burke JF, et al : Importance of aliphatic amines in uremia *Kidney Int* 13, S 19 (1978).
84. Sorensen LB : The elimination of uric acid in man *Scand J Clin Invest* 12 : 1, 1960.
85. Thomas WC, Meyer JL : Aluminum-induced osteomalacia : An explanation, *Am J Nephrol* 4 : 201, 1984.
86. Wakim KG, Predominance of hyponatremia over hypo-osmolality in simulation of dialysis disequilibrium syndrome *Mayo Clinic Proc* 44 : 433, 1969.
87. Wills MR : Uremic toxins and their effect on intermediary metabolism *Clin Chem* 31/1 : 5, 1985.
88. Wills MR, Savory J : Aluminum poisoning : Dialysis encephalopathy, osteomalacia and anaemia *Lancet* ii : 29, 1983.
89. Wizeman V : Exocrine pancreatic function in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 13 : 585, 1977.

90. Yamada T, Nakagawas : Analysis of uremic ultrafiltrate : a possible coincidence of highly toxic small molecular fraction with guanidine derivates. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22 : 155, 1976.
91. Young DS, Wootton IDP : The retention of amines as a factor in uremic toxæmia *Clin Chim Acta* 9 : 503, 1964.
92. Zarembski PM, Hodgkinson A, Parsons FM : Elevation of the concentration of plasma oxalic acid in renal failure *Nature (London)* 212 : 511, 1966.
93. Zingraff J, Drüeke T, Marie P, et al : Anemia and secondary hyperparathyroidism *Arch Intern Med* 138 : 1650, 1978.