

## Üremik Sendrom

*Nevzat DALGIÇ\**  
*Durak YETKİN\*\**

Üremik sendrom, değişik sebeplere bağlı olarak nefronların progressif ve irreversible kaybı sonucu oluşan böbrek yetersizliğinin, direkt veya indirekt olarak sebep olduğu semptom ve bulguların bir toplamıdır. Dolayısıyla vücuttan atılmayan birçok metabolitlerin kombine toksik etkileri sonucu oluşan bir otointoksikasyondur (1-4).

Bu toksik etkilerden herbiri hastaların bazısında daha az, bazısında ise daha belirgin olabilir. Ayrıca, bunlar, birbirlerini de etkileyerek, spesifik ve non-spesifik kombinasyonlara neden olan çeşitli kombinasyonlar oluşturabilirler.

Böbrek yetmezliğini gösteren en iyi kriter, glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR) (1, 3, 4). Bu da ancak kreatinin klerensi ile tayin edilir. Ayrıca kanda BUN, kreatinin ile diğer metabolik artıkların birikimi, idrar dansitesinin düşük bulunması ve aneminin varlığı böbrek yetmezliğini gösterir. Glomerüler filtrasyon hızının 3-6 aydan beri düşük bulunması, böbrek yetmezliğini gösteren değerlerden birisidir.

irreversible böbrek yetmezliği, fonksiyon gören nefron sayısının çeşitli hastalıklar nedeniyle giderek azalması sonucu, böbrek fonksiyonunun % 30'un altına inmesi ile ortaya çıkar. % 10'un altına indiği zaman ise üremik sendrom yerleşir. Böbrek fonksiyonlarını azaltarak üremik sendroma yol açabilen hastalıklar aşağıda sınıflandırılmıştır (Tablo I) (3,5,8).

### ÜREMİK SENDROMUN FİZYOpatOLOJİSİ

Üremik hastalar, nefron miktarının % 90-95'inin harab olmasına rağmen, etkin adaptasyon mekanizmaları dolayısıyla hayatlarını devam ettirmektedirler. Sağlam kalabilmiş nefronlar, diğerlerinin görevlerini de üzerlerine alır ve daha fazla yük altına girerek hayatın devamına çalışırlar.

Üremik sendromda böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklikler, şu şekilde özetlenebilir (1, 3, 4, 9, 10):

- İdrarla normalde atılan metabolizma artıklarının, üremik toksinlerin, retansiyonu,
- Elektrolit metabolizmasındaki değişiklikler,
- Konsantrasyon mekanizması bozuklukları,
- Asit-baz dengesi bozuklukları,
- Böbreğin hormonal fonksiyonlarındaki değişiklikler,
- Protein, lipid ve karbohidrat metabolizmasındaki değişiklikler.

#### 1. Üremik Toksinler

Üremide tesbit edilen bozuklukların üremik serumda biriken ve protein ile aminoasitlerin metabolik ürünleri olarak kabul edilen "üremik toksinler" in etkilerinin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (2).

Üremide saptanan bu bozuklukların bazıları, düzenli hemodiyaliz tedavisine rağmen sebat eder. Bununla beraber, yoğun diyaliz ve başarılı böbrek transplantasyonundan sonra, bu bozuklukların giderek düzelmesi, toksik molekül retansiyonunun rolünün olduğunu düşündürmektedir.

Üremik plazmada tespit edilen azot artıkları üzerinde 50 yıldan daha fazladır çalışılmasına rağmen, üremik toksinlerin kimyasal hüviyeti tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Spesifik organik bileşiklerin ve bunların sınıfının tayin ve ölçülmesini sağlayan analitik kimyanın gelişmesi ve mevcut metodlar sayesinde, bu tür maddelerin konsantrasyonu, vücut sıvı ve dokularında tayin edilmiştir. Böylece üremik toksinlerden sorumlu olduğu kabul edilen metabolitlerin sayısı, geçen 40 yıl esnasında önemli derecede artmıştır.

Üremik serumda biriktiği bilinen veya bildirilen ve çoğunun azot katabolizmasının ürünleri olduğu kabul edilen maddeler, Tablo-II'de gösterilmiştir (2-6, 8, 11-13).

\*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğr. Oyesi

Tablo - 1  
Üremik Sendroma Yol Açan Hastalıklar

1. Glomerülonefritler :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Diffuz Proliferatif Glomerülonefrit</li> <li>b. Fokal Glomerülonefrit</li> <li>c. Mezengio-kapiller Glomerülonefrit</li> <li>d. Membranöz Glomerülonefrit</li> <li>e. Fokal Glomerüloskleroz</li> <li>f. Lupus Nefriti</li> <li>g. Peri (Pan) Arteritis Nodosa</li> <li>h. Good-Pasture Sendromu</li> <li>i. Wegener Granulomatozusu</li> <li>i. Henoch-Schonlein Purpurasi</li> </ul>
2. Kronik Pyelonefrit :	
3. Reno-vasküler Hastalıklar :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hipertansif Nefrosklerozis</li> <li>b. Arteria Renalis Stenoza</li> <li>c. Renal Ven Trombozu</li> <li>d. Sistemik Sklerozis</li> <li>e. Bilateral İskemik Böbrek Hastalığı</li> <li>f. Orak Hücreli Anemi</li> <li>g. Fabry Hastalığı</li> </ul>
4. Metabolik Hastalıklar:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Diabetik Nefropati</li> <li>b. Ürik Asit Nefropatisi</li> <li>c. Hiperkalsemik Nefropati</li> <li>d. Hiperokzalüri</li> <li>e. Amiloidozis</li> <li>f. Hiperparatiroidi</li> <li>g. Sarkoidozis</li> </ul>
5. Nefrotoksinler :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Analjezik Nefropatisi</li> <li>b. Ağır Metal Zehirlenmesi (Au, Pb, Cd vs.)</li> </ul>
6. Renal Tüberküloz	
7. Disproteinemi:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Multiple Myeloma</li> <li>b. Waldenstrom Makroglobülinemisi</li> <li>c. Ig A - Ig M Kryoglobülinemi</li> </ul>
8. Obstrüktif Üropati :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Üretral Strüktür ve Kapaklar</li> <li>b. Mesane Boynu Darlığı</li> <li>c. Nörojenik Mesane</li> <li>d. Prostat Hipertrofisi</li> <li>e. Veziko-Oreteral Reflux</li> <li>f. Üretere-vezikal Darlık</li> <li>g. Ürolithiazis</li> <li>h. Tümörler</li> <li>i. Retroperitoneal Fibrozis</li> <li>i. Pelvi-üreterel Darlık</li> </ul>
9. Hereditör veya Kongenital Sebepler :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Polikistik Böbrek</li> <li>b. Alport Sendromu</li> <li>c. Sistinozis</li> <li>d. Böbrek Hipoplazisi</li> </ul>
10. Diğer Sebepler :	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Balkan Nefropatisi</li> <li>b. Radyasyon Nefriti</li> </ul>

Tablo - 2  
Üremik Toksinler

1. Üre
2. Kreatinin
3. Kreatin
4. Ürik asit
5. Bazı amino asitler
6. Aromatik ve alifatik aminler
7. Fenolik ve indolik asitler
8. Peptit ve polipeptitler
9. Miyoinositol
10. Glukronik asit
11. Hipokromlar
12. Orta moleküller
13. Lizozim
14. Guanidinum bileşikleri

Üremik toksinlerin çeşitli biyolojik sistemler üzerine in vivo ve in vitro toksik etkileri vardır. Üremik toksinlerin in vitro toksik etkileri Tablo-3'de özetlenmiştir (2-4, 9, 14).

## 2. Elektrolit Metabolizması Bozuklukları (1, 3-5,15-18)

Sodyum Metabolizması. Diyetlerinde normal miktarda Na alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda terminal döneme gelinceye kadar sodyum konsantrasyonları normale yakın sınırlardadır, üremik sendromda sodyum balansı glomerüler filtrasyon hızının azalmasına karşın, fraksiyonel sodyum ekskresyonundaki artış ile korunmaya çalışılır. Ancak ağır üremide, oligo-anürinin yerleşmesi ile sodyum ekskresyonu da sifira iner ve total vücut sodyumu artar, üremik toksinlerin tüm hücrelerde Na-K-ATP ase aktivitesi ile membran istirahat potansiyelinin ve hücreden sodyumun çıkışını azalttığı zannedilmektedir.

Bazı şartlarda üremik sendromda sodyum ekskresyonunda azalma ve sodyum birikimi olmaktadır. Runlar;

- a. Nefrotik Sendrom gelişmesi,
- b. Perikardiyal Effüzyon,
- c. Konjestif Kalp Yetmezliği'dir.

Na kaybetme fenomeni için ise değişik görüşler ileri sürülmüştür. Tek nefron GFR'de artma, geri kalan nefronlarda artan solut ekskresyonu sebebiyle ortaya çıkan osmotik diürez, natriüretik hormon aktivitesinde artma, intrarenal fizik faktörler, geri kalan nefronlarda gelişen anatomik hasar yüzünden Na reabsorpsiyonunun kısıtlanması bunlar arasındadır.

Potasyum Metabolizması: Nefron başına düşen K ekskresyonunun artması dolayısıyla, üreminin geç

Tablo - 3  
Üremik Toksinlerin İn Vitro Etkileri

1. Trombosit Faktör-3 aktivasyonunun inhibisyonu
2. Eritrositlerin otohemolizi
3. Eritrositlerin glukoz utilizasyonunun bozulması
4. Lökositlerin glukoz oksidasyonunun bozulması
5. Laktik dehidrogenazın inhibisyonu
6. Raşitik kırırdağın kalsifikasyonunun bozulması
7. Böbrek korteksinde PAH transportunun inhibisyonu
8. Serebral kortekste oksijen almanın inhibisyonu
9. Hüresel ve humoral immünitenin baskı altına alınması.

dönemlerine kadar serum K seviyeleri normaldir. Fekal K ekskresyonunda artmanın R dengesinin sürdürülmesinde kısıtlı derecede katkısı olmaktadır. Üremik sendromda, filtre edilenden daha fazla K ekskresyonunun olabildiğinin gözlenmesi ve sıçanlarda mikroporiksiyon çalışmalarından elde edilen bulgular, K dengesinin sürdürülmesinde, distal nefron segmentlerinden sekresyon olayının başlıca rolü oynadığını göstermektedir. K'un renal ekskresyonundaki bu adaptasyon, adrenalektomize üremik köpeklerde de sürmektedir.

İleri devre üremik sendromda, K klirensindeki azalmaya bağlı olarak: serumda K retansiyona uğrar. Özellikle hiperkatabolik durumlar ile hemoliz durumu veya hatalı tedavi ve diyet uygulamaları halinde daha belirginleşmektedir.

Kalsiyum-Fosfat Metabolizması: Üremik sendromda önemli klinik bulgu veren bozukluklardan birisi de, kalsiyum-fosfat metabolizmasında oluşan değişikliklerdir, üremik sendromda oluşan bu bozukluğun nedenleri şunlardır:

- a. Kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunun azalması,
- b. Böbreklerden fosfat retansiyonunun olması,
- c. Hormonal faktörler (Sekonder hiperparatiroidizm, Vitamin D ve Kalsitonin).

GFR- 30 ml/dk.'mn altına düşüncüye kadar barsaklardan Ca absorpsiyonu devam etmekte iken, filtrasyon hızı düştükçe Ca absorpsiyonu da azalmaktadır. Fekal Ca atılımı diyetle alınan Ca'a hemen hemen eşit olmaktadır.

Üremik sendromda nefron kaybı ile paralel olarak Vit. D'nin aktif şekli olan 1,25 dihidroksi kolekalsiferol yapımı da azalmaktadır. 1,25 dihidroksi kolekalsiferol, Ca'un barsaklardan absorpsiyonu da azalır.

üremik sendromda nefron kaybı ile paralel olarak fosfat ekskresyonu azalmakta ve retansiyona uğramaktadır. Bu GFR'nin 25-30 ml/dk.a kadar inmesine kadar adaptasyon mekanizmaları ile düzeltilirken,

GFR'nin çok daha azalması durumunda hiperfosfate mi gelişir. Plazmada (Ca x P) sabit olduğu için, plazmada Ca seviyesi düşerek hipokalsemi ortaya çıkar. Bu durum, paratiroidleri aktive eder ve böylece se konder hiperparatiroidizm gelişir.

Hiperaktif hale gelen paratiroidler, fazla miktarda parathormon salgırlar ve kemiklerin devamlı stimulasyonu sonucu osteomalazi, osteoporoz, osteoskleroz ve osteitis fibroza kistika şeklinde osteodistrofik değişiklikler ortaya çıkar. Buna ise "renal osteodistrofi" denir.

Yapılan bir çalışmada, üremik sendrom belirtilerinin bir çoğunun hastaların kanındaki aşırı parathormon miktarı ile ilgili olabileceği ve dolayısıyla bu hormonun üremik bir toksin olarak etki gösterdiği kanısına varılmıştır (18).

Ca-P metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormonda, steroid yapısında olan 1,25 hidroksi kolekalsiferol'dür. Kolekalsiferol (Vit. D3) şeklinde bulunan D vitamini karaciğerde 1 pozisyonunda, böbrekte ise 25 pozisyonunda (OH) olarak 1,25 dihidroksi kolekalsiferol şekline döner. Bu, Vit. D'nin en aktif şeklidir. Karsaklardan Ca absorpsiyonunu ve kemiklerden Ca mobilizasyonunu sağlar.

Bunlardan başka, kalsitonin hormonu da üremik sendromda Ca-P metabolizmasında rol oynamaktadır. Persisten hipokalsemi varlığında, kalsitonin kemik rezorpsiyonunda inhibisyona yol açar.

### 3. Konsantrasyon Mekanizması Bozuklukları (1,3-5)

Böbreğin konsantrasyon fonksiyonundaki bozukluk, kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. GFR'ı 60 ml/dk.'nın altına düştüğü zaman belirginleşir ve böbreğin dilüsyon kabiliyeti giderek azalır, üremik sendromda, böbreğin konsantrasyon ve dilüsyon mekanizmalarındaki bozukluğun sebepleri şunlardır:

a. Osmotik diürez: Üremide nefron kaybı artıkça, diğer nefronlarda filtre edilen solut miktarı artmakta ve osmotik diüzeze neden olmaktadır.

b. Konsantrasyon ve dilüsyon fonksiyonlarının görüldüğü yer olan henle kulpu, distal tubuluslar, toplayıcı kanallar, vazo rektalar ve renal medulladaki regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Bu hormon ve dilüsyon kabiliyetini bozabilirler.

### 4. Asit-Baz Dengesi Bozuklukları (1,3-5,19)

Üremik sendromda ilerleyen nefron kaybı ve giderek azalan GFR'a rağmen, intrasellüler ve ekstrasellüler H iyon konsantrasyonu sabit tutulmaya çalışılır. Bunun için de böbreklerden ekskrete edilen H

iyonunun metabolik olaylar sonucu oluşan H iyon konsantrasyonuna eşit olması gerekir. Sağlıklı bir kişide böbrekler bu fonksiyonların HCO<sub>3</sub> iyonlarının tamamını reabsorbe ederek ve H iyonlarını NH<sub>4</sub> ve titre edilebilen asit şeklinde ekskrete ederek yaparlar.

Üremik sendromda, GFR % 50 veya daha fazla azalınca kadar, arteriyel pH ve serum HCO<sub>3</sub> konsantrasyonu çoğunlukla normal veya normale yakındır. GFR'de giderek azalmaya paralel olarak metabolik asidoz ortaya çıkar. Böbreklerden H iyonlarının ekskresyonunda azalma nedeniyle H iyonlarının vücut sıvılarında birikmesi ve nefron başına düşen NH<sub>4</sub> ekskrete etme oranındaki azalma asidoz gelişmesindeki en önemli faktördür. Böbrek yetmezliğinde H iyonları en çok fosfatlarla, daha az olarak da kemik karbonat depolan ile titre edilmektedirler.

### 5. Böbreğin Hormonal Fonksiyonlarındaki Değişiklikler (1,20-24)

Böbrekler endokrin bir organ olarak kabul edilmekte ve salgıladıkları veya aktif hale dönüştürdükleri bazı hormonlarla kan yapımında ve kan basıncının anatomo-patolojik değişiklikler, böbreğin konsantrasyonlar; eritropoietin, renin, bradikinin, prostoglandin ve natriüretik hormondur.

Eritropoietin, karaciğerde inaktif şekli olan eritropoietinjen olarak yapıp, hipoksik böbrek tarafından salınan eritrojenin enzimi ile aktif eritropoietin haline dönüşür, üremik sendromda, İkaraciğer böbreğin bu fonksiyonunu üzerine alarak kompanse etmeye çalışır. Fakat ilerleyici nefron kaybı sonucu anemi belirginleşir.

Uzun zamandan beri kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğu bilinen ve son yıllarda glomerültübüler otheregülasyonda önemli rolünün olduğu anlaşılan renin de böbreklerden salgılanmaktadır.

Sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altına düştüğü veya afferent arteriolde basınç azaldığı zaman (efektif kan volümünün azalması veya arteriyel kan basıncının düşmesi) ya da sempatik uyanların arttığı durumlarda juxtaglomerüler hücrelerden sentez edilen renin, maküla densada depolanır. Burada depolanmış olan renin, juxtaglomerüler hücrelerin Na içeriğine göre sistolik dolaşıma karışır. Eğer bu hücrelerdeki Na azalır, renin salgılanması artar. Na artarsa renin salgılanması azalır.

Dolaşıma geçen renin, karaciğerde sentez edilen angiotensinöjeni anjionsin I'e çevirir. Bu da pulmoner dolaşımdan geçerken pulmoner endotelde bulunan çevirici enzim ile anjionsin-II'ye çevrilir. Anjionsin-II bilinen en kuvvetli vazokonstriktör maddedir. Anjionsin-II, sadece akciğerlerde değil,

splanknik yatakta ve bizzat böbreklerin içinde de oluşur. Anjiotensin-II, ayrıca böbreküstü bezlerinden aldosteron salınımını da aktive eder. Anjiotensin-II benaspartik asidini kaybederek Anjiotensin-IH'e dönüşür. Anjiotensin-III, anjiotensin-H'den daha fazla aldosteron salgılatır. Böylece, bir taraftan periferik arteriyel vazokonstrüksiyon, bir taraftan da aldosteron etkisi ile volüm artışı kan basıncını yükseltici etki gösterir.

Böbreklerde sentez edilen bradikinin ve prostoglandin gibi vazodilatör hormonlar da kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar.

Ekstrasellüler sıvı fazla olduğu zaman daha fazla salgılanan natriüretik hormon da böbreklerde yapılan başka bir hormondur. Özellikle nefronların distal kesiminde etkilidir. Biyolojik ömrü kısa olan natriüretik hormon böbreklerden Na atılımını arttırır.

## 6. Üremik Sendromdaki İvletabolik Bozukluklar (3-5, 25-28)

Protein Metabolizması Bozuklukları: Üre, nitrojen metabolizması artıklarının majör elemanı olup, normal şahıslarda total üriner nitrojenin % 80'ini içerir, üremik sendromda, plazma non-proteinik nitrojenin en büyük kısmı böbrekten ekskresyon yetersizliği sonucu olarak ürenin yapısında bulunmaktadır. Plazmadaki üre seviyesi değişiklikleri, ürenin yapım ve ekskresyonu arasındaki denge ile ilgilidir. Gıdalarla alınan protein miktarının azalması, özellikle esansiyel amino asitlerden zengin proteinler alındığı zaman üre yapımı azalır. Buna karşılık, günlük protein alımı 30-40 gr'm altına indiği zaman negatif nitrojen balansı ortaya çıkar. Nitekim üremik hastalarda bir taraftan GİS şikâyetlerle gıda alınmaması, diğer taraftan diyetetik hatalarla esansiyel aminoasitlerin verilmemesi ile kas kitlesi, plazma albümin ve albümin depolarında azalma görülür. Kaslarda DNA sentezinin ve karaciğerde bazı amino asit konsantrasyonlarının arttığı, halbuki kaslarda bu amino asit konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür.

Üremik sendromda ayrıca, bazı serbest amino

asitlerin kaslardan karaciğere geçmesi, karaciğerde neoglukoneogenezisin stimülasyonu, kaslarda amino asitlerden protein yapımının bozulması gibi protein metabolizması bozuklukları da eklenir.

Üremik sendromda başlıca kaynağı kaslardaki kreatinin fosfat olan kreatinin ekskresyonu yapımından azdır. Bir kısmı ekstrarenal olarak katabolize edilir. Üre ve kreatinin, pratik olarak, üremik hastalarda protein metabolizmasında ölçü olarak kullanılır.

Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları: Karbonhidrat metabolizması olguların yaklaşık % 75 inde bozulmaktadır. İnsülinin hipoglisemik etkisine bir rezistans olduğunun gösterildiği ilk çalışmalar, glukoz verilmesine karşı, üremik hastanın diyabetik hastaya benzer cevap vermesinin, periferik dokuların insülin etkisine direnci ile ilgili olduğunu düşündürmüştür. Üremik sendromda, serum insülin düzeyi yüksektir ama, periferik dokulardaki kullanımı bozulmuştur. Metabolik asidozis, glukozun kullanılmasını ve periferik etkisini bozmaktadır.

Üremik sendromda, karaciğer karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, esas olarak glukozide düşme ve glukoneogenezide artmadan ibarettir.

Üremik sendromda görülen karbonhidrat intoleransının oluşumunda katekolamin, büyüme hormonu, prolaktin ve bazı üremik toksinlerin de etkileri bulunmaktadır.

Lipid Metabolizması Bozuklukları: üremik sendromlu hastalarda trigliserid transportunda anormallikler vardır. Trigliseridden zengin, çok düşük dansiteli lipoprotein (VDRL)'lerin karaciğerdeki yapımı artmıştır ve periferik dokularda yıkımı azalmıştır veya bu faktörlerin bir kombinasyonu sonucu, lipid metabolizmasında bozulmalar ortaya çıkar. Tip IV, endojen hipertrigliseridemi görülebilir. Bu durumdan, üremik toksinlerden olan triptofan metabolitlerinin ve metil guanidinin trigliserid sentezine direkt olarak yardım etmesi sorumlu tutulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kansu E, Ç Turan: İç Hastalıkları El Kitabı (Bölüm 1), Hacettepe Üniversitesi Yayınları No. A/48, Ankara, 1984, s. 287.
2. Yetkin D, N Dalgiç: Üremik Toksinler, C.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 5(1-2) : 93, 1983.
3. Early LE, CM Gottschalk; Straus and Welt's Disease of the Kidney, Third Ed., Little Brown and Com., Boston, 1979, p. 211.
4. Hamburger J, J Cronner, JP Grimfeld: Nephrology, Jonh-Wiley and Sons Int., New York, 1974, p. 1249.
5. öbek A: Üremik Sendrom ve tiremi Koması, Ayın Kitabı: Komalar, Ege Ü. Tıp Fak. Yayınları, İzmir, 1983, s. 43.
6. Screiner GE: The search for the uremic toxin(s), Kidney Int. (suppl.), 7 :270, 1975.
7. Erek E; Nefrolojide klinik ve laboratuvar, Emek Mat., İstanbul, 1981, s. 217.
8. **Black D: Renal Disease**, Black well Scientific Pub., Oxford, 1972, p. 464.

9. Tescher PE: On the pathogenesis of uremia, *Am. J. Med.* 48:671,1970.
10. Giovonnetti S, GM Berlyne: An outline of the uremic syndrome, *Nephron*, 14 : 119, 1975.
11. Özdemir Aİ: Üremi, *Türkiye Klinikleri*, 3(1):35-39, 1983.
12. Cohen BD: Uremic Toxins, *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 51: 1218, 1975.
13. Kopple JD: Metabolic and Endocrine Abnormalities, Part III, Nitrogen Metabolism. In: SG Massry and AL Seilers (Eds.): *Clinical Aspects of Uremia and Dialysis*, Springfield, Thomas, 1976, p. 241.
14. Giovonnetti S, G Barsotti: Uremic Intoxications, *Nephron*, 14 . 123, 1975.
15. Fiaschi E, G Mioni, G Muschio, Ü D'Angelo, E Ossi: Calcium and Phosphorus Metabolism in Chronic Uremia, *Nephron*, 14 : 163, 1975.
16. Norman AW: Vitamin D Metabolism and Calcium Absorption, *Am. J. Med.*, 67 . 989, 1979.
17. Andersen J, HE Nielsen: Renal Osteodystrophy in non-dialysed patients with chronic renal failure, *Acta Rad. Diag.*, 21 : 803, 1980.
18. Massry SG: Is parathyroid hormone an uremic toxin? *Nephron*, 19 : 125, 1977.
19. Çağlar Ş, Ç Turgan, Ü Yasavul: Asit-baz Dengesi Bozuklukları, *Klinik Yaklaşım, Türkiye Klinikleri*, 2(1): 75, 1982.
20. Meyrier A, P Simon, G Boffa, P Brissot: Uremia and the Liver. The Liver and Erythropoiesis in Chronic Renal Failure, *Nephron*, 29 : 3, 1981.
21. Feldman HA, I Senger: Endocrinology and Metabolism in Uremia and Dialysis, A Clinical Review, *Medicine*, 54 : 345, 1974.
22. Steintay H, B Brenner: Hormonal Function and the Kidney, Churchill Livingstone Pub. Com., London, 1979, p. 459.
23. Deluca HF: The Kidney as an Endocrine Organ Involved in the Function of Vit. D, *Am. J. Med.*, 58 : 39, 1975.
24. Dacobson LD, E Goldmasser, W Fried, L Plazk: Role of the Kidney in the Erythropoiesis, *Nature*, 179:633, 1957.
25. Brissot P, P Simon, A Meyrier: Uremia and Hepatic Metabolism of Carbohydrates, Lipids and Proteins, *Nephron*, 29 : 14, 1981.
26. Bianchi R, G Mariani, A Pilo, MG Toni: Effect of Long-term Low Protein Diet on Albumin Metabolism in Chronic Uremia, *Nephron*, 15 : 409, 1975.
27. Bagdade JD: Disorders of Carbohydrates and Lipids Metabolism in Uremia, *Nephron*, 14 : 153, 1975.
28. Attmen P, A Gustafson: Lipid and Carbohydrate Metabolism in Uremia, *Eur. J. Clin. Invest.*, 9 : 285, 1979.