

ÜREMİ ve KANSER

Kuddusi Cengiz x
Avery, A. Sandberg xx

ÖZET

ABD de çalışmaya alınan ve diyaliz gereksinimi olan 44 son dönem böbrek hastasının 5 (% 11.40) tanesinde çeşitli organ tümörleri tesbit edilirken, hastahane-mizde izlemekte olduğumuz 211 son dönem böbrek hastasının ancak 11 (%5) tane-sinde toplam 255 hastanın 16 tanesinde (% 6.3) çeşitli organ kanserleri tesbit edildi.

Hastalığa neden olan böbrek hastalarının histopatolojik tanıları, hastaların yaşam süreleri tartışıldı. Literatür tarandı.

GİRİŞ ve AMAÇ

İlk kez 1970 yılında üreminin karsinojenik olabileceği Penn tarafından bildirildi (1). Kronik üremi ile malignite arasındaki olası ilişkinin ilk sistematik çalışması 1975 yılında Matas tarafından yapıldı (2). Matas ve arkadaşlarının raporlarından sonra üremili hastalarda çeşitli kanser türlerinin geliştiğini bildiren büyük vaka serileri yayınlanmıştır.

Avrupa ve Amerika'nın büyük diyaliz merkezleri (3,4) fazla vaka serilerini içeren raporlarında hemodiyalizli böbrek hastalarından evde diyaliz uygulananların % 6 sinin, hastahane diyaliz uygulananların ise % 2 sinin kanserden ölümlerini açıklamışlardır. Daha sonra Miach ve arkadaşları üremili hastalarda % 13'e kadar varan oranda kanser görüldüğünü bildirmişlerdir (5). Bunları takiben üremili hastalarda değişik oranlarda kanser insidansı gösterir çok fazla raporlar yayınlanmıştır (2-15).

Üremik hastalarda kanser görülme olasılığı her yıl için 100.00 vakada 1032 olup, aynı yaş ve cinsiyetteki normal populyasyondan 7 kat daha fazladır (2,11,16). Böbrek transplantasyonundan sonra malignitenin görüldüğü çok iyi bilinmektedir. Ancak üremik hastalarda bu oranın daha sık olduğu bildirilmiştir (4-6,11,17). Şimdiye kadar üremide bildirilen bazı kanser tipleri tablo 1 de görülmektedir.

x Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi (Doç. Dr).
Samsun

xx Roswell park Memorial Institute Buffalo, N.Y. USA.

Ülkemizde bu konuda yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanılmadı.

Zamanımıza dek yapılan araştırmaların ışığında izlemekte olduğumuz üremili hastaları değerlendirmenin yararlı olabileceğini umduk.

Tablo-1: Üremili Hastalarda şimdiye kadar rapor edilen bazı kanser türleri

Kanserin Tipi	Hasta sayısı	Kanserin Tipi	Hasta sayısı
Urinary tract and bladder	57	Pancreas	11
Skin	37	Thyroid	11
Colon and Rectum	28	Prostate	6
Lung	26	Ovary	2
Liver and common bile duct	15	Rodent ulcer of nose	2
Stomach and small intestine	15	Brain tumor	3
Breast	25	Carcinomatosis	
		(primary unkown)	2
Uterus	21	Multiple myeloma	3
Leukemia	17	Esophagus	1
Lymphoma	11	Larynx	1
		Lip ca	1
		Dysgerminoma	1
		Miscellaneous	32

Matas et al. 1975, 1977

Shifkin et al. 1977

Sutherland et al. 1977

Herr et al. 1981

Jacobs et al. 1981

Tasker et al. 1975

Fayemi et al. 1979

Hurwick et al. 1975

Kjellstrand et al. 1979

Miach et al. 1976

Penn et al. 1972, 1974

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya çeşitli nedenlere bağlı son dönem böbrek hastalığı ve hemodiyaliz gereksinmesi olan "Roswell Park Memorial Institute Cancer Cell Center, Buffalo, New York ve Buffalo General Hospital" hemodiyaliz merkezine Temmuz 1979 ve Kasım 1980 tarihleri arasında başvuran, 44 son dönem böbrek hastası ile 1980-1986 yılları arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde izlenen 211 son dönem böbrek hastası alındı.

Hastalara üremi tanısı, hastalığın klinik ve labaratuvar değerlerinin yanı sıra ultrasonografi, renal biyopsi ve retrogot piyelografiden yararlanıldı. Serum kreatinin devamlı bir şekilde 2.5 mg/100ml. üstünde olmasına özen gösterildi. Hastalığın başlangıcı kayıtlardan ilk üremi tanısının konulduğu ve serum krea-

tinin 2.5 mg/100 ml, üstü olduğu zaman alındı. Malign hastalıklardan dolayı olan renal yetmezlikler bu çalışmanın kapsamına alınmadı. Hastalardan hiç biri immunosüpressif ilaç kullanmıyordu.

Toplam 255 son dönem böbrek hastasında 16 (% 6.3) çeşitli organ kanserleri gözlemlendi. Hastalar alumünyum hidroksit, gereksinimi olanlar antihipertansif tedavi ve vitamin preparatları almaktaydılar.

Hastalarda hastalıklarının tanısı, süresi ve üremi tanısından ne kadar sonra tümör tanısının konulduğu, tesbit edilen tümörün cinsi ve yeri tablo 2 de özetlenmiştir.

Hastaların 6 tanesi kadın 5 tanesi erkek olup yaşları 14-73 arasında, ortalama 57.75 yıl idi. Hastalarda üreminin süresi 48-160 ay ortalama 76.63 ay, üremi tanısından sonra tümörün ortaya çıkış süresi 6-72 ay ortalama 22.5 ay idi.

BULGULAR

Roswell Park Memorial Institute Cancer Cell Center, Buffalo New York ve Buffalo General Hospital hemodiyaliz merkezinde haftada 3 kez düzenli bir şekilde hemodiyalize giren 44 hastadan 5 tanesinde (ilk 5), Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde izlenen 211 hastadan 11 tanesinde (sıra no 6-11), toplam 255 son dönem böbrek hastasında değişik organ tümörleri tesbit edildi (Tablo 2).

Hastaların 6 tanesi kadın, 5 tanesi erkek olup, yaş ortalamaları 57.75 yıl idi. Hastalarda üreminin süresi ortalama 76.63 ay ve üremi tanısından ortalama 22.5 ay sonrada değişik organ tümörleri tesbit edilmişti.

Tümör tesbit edilen 16 olgunun 3 tanesinde (No4,7,8) mesane kanseri tesbit edildi. Tanı üremi tanısından sırasıyla 12,9 ve 16 ay sonra konulmuştu. Paratroid adenomi tesbit edilen 2 hastaya (No 2,3) tanı, üremi tanısından 6 ve 8 ay sonra paratroid hormon düzeyleri ve glanddan alınan biyopsi ile konulmuştu. Bir hasta da (No 1) karaciğer sağ alt lobunda benign vasküler tümör mevcuttu. Tanı üremi tanısından takriben bir yıl sonra konmuştu. Bir hastada (No 5) benign omurilik tümörü, üremi tanısından yaklaşık bir yıl sonra tesbit edilmişti. Bir hastada (No 6) üremi tanısından 6 ay sonra myoma uteri ve karaciğerde vasküler tümör, bir hastada (No 9) üremi tanısından bir yıl sonra mide kanseri (Epitelyal tümör, Indifferansiye Adeno karsinomaya uyabilir), Bir hastaya (No 10) üremi tanısından 48 ay sonra kolon kanseri, bir hastada (No 11) üremi tanısından 60 ay sonra sağ zygoma üstünde basal cell kanser, bir hastaya (No 12) üremi tanısından 2 ay sonra lumbal meningosil, bir hastaya (No 13) üremi tanısından 12 ay sonra kolanjio karsinom ve 14,15,16 no'lu hastalara sırasıyla üremi tanısından 72,12,16 ay sonra multiple myeloma, özafagus kanseri ve sağ kulak kepçesinde bazal hücreli karsinom tanıları konmuştu (Tablo 2).

Tablo 2 Kanser Tesbit Edilen Üremik Hastalar

Hasta No	Yaş Cinsiyet	Protokol No	Hastalığın Tanısı	Üreminin Süresi(Ay)	Üremi Tanısından Sonra Tümörün Tesbit Süresi	Gelişen Tümör Cinsi
1	53 K	631-3530	Kronik Glomerulo nefrit	60	12	Karaciğer sağ Lobda vasküler Tümör
2	50 K	631-3902	Fokal sklerozon Glomerulo Nefrit	50	6	Paratiroid Adenom
3	69 K	631-3514	Diyabetik Glomeruloskleroz	160	8	Paratiroid Adenom
4	46 K	631-3514	Membranoz Glomerulonefrit	130	12	Mesane Transitional Hücreli Kanser
5	49 E	631-3290	İnteritsiyel Nefrit	140	12	Benign Omurilik Tümörü
6	62 K	046827	Diyabetik Glomerulosklerosis	48	6	Myoma Üteri + Karaciğerde Vasküler Tümör
7	57 E	128283	Netrolityiasis Sonucu Kry	64	16	Mesane Ca
8	51 E	94162	Renal Kist 2 Adet	48	9	Mesane Ca Transizyonel Karsinom (Papiller Tip)
9	73 E	158210	Diyabetik Glomerulosklerosis	60	12	Mide Ca Malign Epitelyal Tümör, indifferansiyel Adeno Karsinomaya Uyabilir (AÜTF1384)
10	60 E	113806	Polikistik Böbrek	60	48	Kolon Ca (Rektoskopi)
11	66 E	179919	Sol Hipoplazik, Sağ Pylonefritik Böbrek	94	60	Sağ Zygoma Üstünde Bazall Cel Kanser
12	14 K	85076	Sağ Hipoplazik Sol Kistik böbrek	72	2	Lumbar Meningosel
13	68 E	128800	BSağ Renal Kist	60	12	Kollanjio Karsinom
14	67 E	185751	Her iki Böbrekte çok sayıda Kortikal Kistler	72	72	Multiple Myeloma
15	75 E	187685	Kronik Glomerulo nefrit	48	12	Özofagus Kanseri
16	64 E	148892	Renal Hipertansiyon	60	60	Sağ Kulak Keçesinde Bazal Cell Carcinom.

TARTIŞMA

Üremili hastalarda immün sisteminin önemli derecede baskılanmış olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18-21). Üremide bildirilen immün baskılanmanın benzerine ileri dönem karsinoması olan kaşektik durumlarda ve Hodgkin hastalarında da rastlanıldığı bildirilmiştir -(2,11,22,23). Üremili hastalarda immün yetersizliğin derecesi, böbrek trantsplantasyonundan sonra immüno süpressif tedavi gören hastalardaki immün yetersizliğin derecesinden daha fazla olduğunun tesbit edilmiş olması (24), üreminin immün yetersizlikli hastalıklar listesine yazılmasının gerekliliğini savunmuştur (21,22,25).

İnsan kanserlerinde çeşitli immünolojik reaksiyonlar oluşur. Tümörlere karşı humoral ve hücrese cevaplar gelişir (26). İmmün yetersizliği olan kişilerde tümör oluşumu çok daha sık gözlenmektedir (25,27).

İlk kez 1970 yılında Penn üreminin karsinojenik olabileceğini bildirdi (1). Kronik üremi ile maliknite arasındaki olası ilişkinin ilk sistematik çalışması 1975 de Matas tarafından yapıldı (2). Matas ve arkadaşlarının raporlarından sonra üremili hastalarda çeşitli kanser türlerinin geliştiğini bildiren büyük vaka serileri yayınlanmıştır.

Avrupa ve Amerika'nın büyük dializ merkezleri (3,4), fazla vaka serilerini içeren raporlarında hemodializli böbrek hastalarından evde dializ uygulananların ise % 2 sinin kanserden öldüklerini açıklamışlardır. Daha sonra Miach ve arkadaşları üremili hastalarda % 13'e kadar varan oranda kanser görüldüğünü bildirmişlerdir (5). Bunları takiben üremili hastalarda değişik oranlarda kanser insidansını gösterir çok fazl rapor yayınlanmıştır (2,5).

Üremili hastalarda kanser görülme olasılığı her yıl için 100.000 vakada 1032 olup aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyondan yedi kat daha fazladır (2, 11, 16). Böbrek transplantasyonundan sonra malignitenin görüldüğü çok iyi bilinmektedir. Ancak üremili hastalarda bu oranın daha sık olduğu bildirilmiştir (4,5,6,11,12,17). Amerika ve Avrupa'nın büyük dializ merkezlerinden bildirilen fazla vaka serilerinde, üremili hastaların sadece kanserden ölenlerinin bildirilmiş olması, tümöre rağmen yaşayan üremili hastaların bildirilmemesi üremide kanser olayının umulan ve bulunandan daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (11,12). Bazı çalışmalarda üremili hastalarda kanser insidansının normal popülasyondan fazla olmadığını gösterir raporların olması (28). sadece kanserden ölenlerin bildirilmiş olmasından ve hastaların yaşam süreleri ile ilgili olabilirdi.

Son dönem böbrek hastalarında böylesine yüksek olan malignite oranının son yıllarda bildirilmiş olması, üremili hastaların tümör gelişebilecek kadar uzun yaşatılabilmelerinden olabilirdi. Gerçekten de Maher ve arkadaşları, serum kreatininin 10 mg / 100 ml. ye yükselen dializsiz böbrek hastalarının % 30 unun ancak

3 ay yaşayabildiklerini bildirmişlerdir. (29). Yine böbrek hastalarında kanser oranının en yüksek olduğu polikistik böbrek hastalığı olup nedeni, hastalık gidişinin yavaş seyirli omasına bağlamıştır. (11,29).

Çalışmamızda da haftada 3 kez muntazam hemodiyalize giren ve doktor kontrolünde olan 44 hastanın 5'inde (% 11.40) çeşitli organ kanserleri tesbit edildi. Bölgemizde düzenli bir şekilde hemodiyalize giremeyen sadece doktor kontrolünde olan 211 hastanın 11 tanesinde (% 5) değişik organ tümörleri tesbit edildi. Kanser tesbit edilen 11 hastanın primer böbrek hastalığına bakıldığında, 5 tanesinin (% 31) kistik böbrek hastalığı, 2 tanesi (% 12.5) diyabetik glomerulosklerosis, 1 tanesi hipertansif glomerulosklerosis, 1 tanesi pyelonefrit ve 1 tanesinde kronik glomerulo nefritti. Bu tanımlar bize önemli bir gerçeği gösterdi. Oda; polikistik ve kistik böbrek hastalığı, predispozan nedenlerden (enfeksiyon, nefrotoksik ilaçlar v.s) kurtarıldığında hastalığın gidişi yavaş seyirli olup, prognozları iyidir. Yine kan şekeri ve hipertansiyon iyi ayarlanabilen böbrek hastasında prognozun iyi olduğu bilinmektedir. Tek taraflı pyelonefrit iyi izlendiğinde prognozunun iyi olabileceği bildirilmiştir. Tek bir hastamız kronik glomerulo nefrit tanısı almıştı. Nisbeten iyi prognoza sahip olabilen 11 hastamızda değişik organ tümörlerinin tesbit edilebilmiş olması bizde üremili hastalarda tümör gelişebilmesinin yaşam süresi ile ilgili olabileceğini düşündürmesi yanı sıra en fazla görülen tümör cinsinin mesane kanseri (16 hastanın 3 tanesinde), karaciğerde vasküler tümör (2 olguda) tesbit edilmesi, karsinojen olduğu ve üremili hastalarda arttığı bildirilen indol, aromatik aminler ve B6 vitaminin eksikliği mesane ve karaciğer tümörlerinin oluşumunda rol oynayabilecekleri ileri sürülebilir.

Ancak üremi tanısından 6 ve 8 ay sonra tesbit edilen paratiroid adenomlu 2 vakamızda paratiroid adenomlarının etyopatogenezinde, glanddaki hiperplazi ve kalsiyum fosfat metabolizmasının rol oynayabileceği bilinmektedir.

Böbrek transplantasyonundan sonra malipnitenin gelişmesi graftın devamlılığı için verilen immünoşüpresif tedaviye bağlanmıştır. Oysa malignite aynı zamanda transplantasyondan önce uzun süre devam eden üremik durumundan da olabilirdi; kaldı ki, böbrek transplantasyonu önceki üremik durumdaki immün yetersizlik derecesi böbrek transplantasyonundan sonra gelişen immün yetersizlik derecesinden daha fazladır (24). Yine transplantasyonsuz üremili hastalarda kanser görülme sıklığının normal kişilerden 7 kat kadar fazla olması (11,12) üremik durumun karsinojenik etki gösterebileceği hipotezini kuvvetlendirir.

Uzun bir zamandan beri üremideki toksinler üzerinde çalışmasına rağmen üremili hastalarda immün sistemi bu denli baskılayan, hatta kanser oluşumuna veya kanser oluşum hızının artmasına neden olabilen toksinlerin kesin tanı ve ayrımları yapılamamıştır (30). Bazı araştırmacılar immün sistemin baskılanmasından makro ve middle molekül maddeleri (31,32), bazıları iyi fonksiyon göstermeyen böbrekten metylguanidine, ve guanidinosuccinic acid gibi metabolik parça-

lanma ürünlerini (33-37), bazıları üremili hastaların beyin dokularında artmış olarak bulunan fenolik ve hidroksi fenolik asitleri, aromatik aminleri ve indoller (34) ve alifatik aminleri, (35,38) suçlamışlardır. Yine diyaliz gitratı ve diyaliz malzemelerinin sterilizasyonunda kullanılan formaldehitin de DNA yapısında bozukluk meydana getirdiği bildirilmiştir (39).

Sonuç olarak tartışabildiğimiz veya henüz niteliklerini bilmediğimiz çeşitli toksik belki de karsinojenik maddelerin üremideki immünolojik anomalilerden sorumlu olabileceği ve sonunda üreminin ya tümör insidansını artırarak ya da tümör oluşturabilme özelliklerini artırabilecekleri kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Uremia and Cancer

In 5 (11.40%) out of 44 uremic patients in ABD various organ tumors were found, where as, in 11 (5%) out of 211 uremic patients in our hospital various organ tumors were found. Tofally 16 (6.3%) out of 255 uremic patients various organ tumors were found.

Histopathologic diagnosis of the patients and their survival were discussud comparatively.

KAYNAKLAR

- 1- Penn, I.: Malignant tumors in organ transplant recifients. Springerverlag, New York, 1970.
- 2- Matas, A.J., Simmons, R.L., Kjellstrand, C.M., Buselmeier, T.J., and Najarian, J.S.: Increase incidence of malignancy during chronic renal failure. Lancet., 1: 883, 1975.
- 3- Advisory Committee to the Renal Transplant Registry.: The 13 the report of the human renal transplant registry. Transplant. Proc. 9:9, 1977.
- 4- Gurland, H.J., Brunner, F.B., Dehn, V.H., Harlen, H., Parsons, F.M., and Scharer, K.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, 111, 1972. Proc. Eur. Dial. Transplant. ass, 10: 17,1973.
- 5- Miach P.J., Dawborn, J.K., and Mipell, J.: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. Clin. Nephrol. 5: 101, 1976.
- 6- Bryan, F.A.: Seventh Annual Progress Report. The Mational Dialysis Registry, Research Triangle Institute, Report Ak-7-7-1387,
- 7- Fayemi, A.O., and Ali, M.: Malignant neoplasms in Longterm hemodialysis patients. J. Med. Soc. M.J., 76 (7): 479, 1979

- 8- Herry, W.H., Donald, E.E., and Joyce, H.: Malignancy in uremia. *J. Urol.*, 121: 584, 1979
- 9- Hurwick, B.J., Chait, A., Dollberg, L.: Malignancy in chronic renal failure. *Lancet.*, 2: 716, 1975.
- 10- Jacobs, C., Reach, L., Degoulet, P.: Cancer in Patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 300: 1279, 1979.
- 11- Kjellstrand, C.M.: Are malignancies increased in uremia? *Nephron.*, 23: 159, 1979
- 12- Matas, A.J., Simmons, R.L., Kjellstrand, C.M., Buselmier, T.J., Johnson, T.L., and Najarian, J.S.: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant. Proc.* 9: 1137, 1977.
- 13- Slifkin, R.F., Goldberg, J., Neff, M.S., Baez, A., Mattoo, N., Gupta, S.: Malignancy in end-stage renal disease. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs.*, 23: 34, 1977.
- 14- Sutherland, G.A., Glass, J., and Gabriel, R.: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron.* 18: 182, 1977.
- 15- Tasker, P.R.W., Walden, P.A.M., Gower, P.A., and Bogshawe, K.D.: Reticulosarcoma occurring during long-term dialysis. *Clin. Nephrol.* 5: 101, 1975.
- 16- Doll, R., Rayne, P., Waterhouse, J. (eds): Cancer incidence in five continents. A technical report (UICC). Springer-Verlog, New York, 1966
- 17- Penn, I., Starzl, T.E.: Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplant.*, 14: 407, 1972
- 18- Birkeland, S.A.: Uremia as a state of immune deficiency. *Scand. J. Immunol.*, 5: 107. 1976.
- 19- Doobelstein, H.: Immune system in uremia: *Nephron.*, 17: 409, 1976
- 20- Silk, M.R.: The effect of uremic plasma on lymphocyte transformation. *Invest. Urol.*, 5: 195, 1967
- 21- Wilson, W.E.C., Kirkpatrick, C.H., and Talmage, D.W.: Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann. Intern. Med.*, 62:1, 1965.
- 22- Good, R., and Finstad, J.: Essential relationship between the lymphoid system, immunity and malignancy. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 31: 41, 1969
- 23- Hersh, E.M., and Oppenheim, J.J.: Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkins disease. *New Eng. J. Med.* 273: 1006, 1965.
- 24- Quadracci, L.J., Ringden, O., Krsyanski, M.: The effect of uremia and transplantation on lymphocyte subpopulations. *Kidney Int.*, 10: 179, 1976.

- 25- Gatti, R.A., and Good, R.A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer*, 28: 89, 1971.
- 26- Lewis, M.G., Inkonopisov, R.L.: Tumor specific antibodies in human malignant melanoma and their relation-ship to the extent of the disease. *Br. Med. J.*, 3: 547, 19969
- 27- Penn, I.: Chemical Immunosuppression and human cancer. *Cancer.*, 34: 1474, 1974.
- 28- Bush, A., Gabriel, R.: Cancer in Uremic Patients. *Clin. Neprology* 2: 22, 77-81, 1984.
- 29- Maher, J.F., Bryan, C.W., and Ahearn, D.I.: Progression of chronic renal failure. *Archs Intern. Med.* 135: 273, 1975.
- 30- Hewlett, A.W., Gilbert, Q.O., Wickett, A.D.: The toxic effects of urea on normal individuals. *Arch Intern. Med.* 18: 36, 1916
- 31- Nelson, D.S., and Penrose, J.M.: Macromolecular inhibitor of lymphocyte transformation in serum from patients with chronic renal failure, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. (Pt. 2)*, 51: 259, 1973
- 32- Sengar, D.P.S., Rashid, A., and Harris, J.E.: In vitro reactivity of lymphocytes obtained from uraemic patients by haemodialysis. *Clin. Exp. Immunol.*, 21: 298, 1975.
- 33- Harwick, H.J., Kalmanson, G.M., Guze, L.B.: Effect of renal physicochemical milieu on stimulation of human lymphocytes by phytohemagglutinin. *Nephron.*, 23: 293, 1978
- 34- Ladwig, G.D., Senesky, D., Bluemle, L.N.J., Elkinton, J.R., Indols in uremia: Identification by countercurrent distribution and paper chromatography. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 21: 436, 1968
- 35- Simenhoff, M.L.: Metabolism and toxicity of aliphatic amines. *Kidney Int.* 7: 34, 1975.
- 36- Tauraine, J.L., Tauraine, F., Revillard, J.P., Brochier, J., and Traeger, J.: T-lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron.*, 14: 195, 1975.
- 37- Traeger, J., Tauraine, J.L., Corre, C., Traegar, J.: Prolongation of skin allograft survival and inhibition of graft versus host reactions in rodents treated with "middle molecules" *Cell Immunol.*, 31: 349, 1977.
- 38- Wenge, B., Helström, K.: Volatile phenols in serum of ureamic patients. *Clin. Sci.*, 43: 493, 1972.
- 39- Semin, Y.A., Kolomyitseva, E.N., and Poverannyi, A.M.: Effects of products of the reactions of formaldehyde and amino acids on nucleotides and DNA. *Molekulyarnaya Biologiya*, 8: 276, 1974.