

Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğine Sahip Köpeklerde Lipid Profiline Değerlendirilmesi

Sezgin ŞENTÜRK* Meltem ÇETİN** Esin GÖLCÜ*** Duygu UDUM****

Geliş Tarihi: 26.02.2003

Kabul Tarihi: 24.04.2003

Özet: İnsanlarda serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C'yi kapsayan serum lipidleri ile böbrek yetmezlikleri (akut ve kronik renal yetmezlik) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Kronik böbrek yetmezliğine sahip olan köpeklerin akut renal yetmezlikli ve sağlıklı köpeklerle karşılaştırılmasında, serum total kolesterol, trigliserid ve LDL-C seviyelerinin istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde olduğu bulundu ($p < 0.001$). Bununla birlikte serum HDL-C seviyesinin kronik böbrek yetmezliği bulunan köpeklerde akut böbrek yetmezlikli ve sağlıklı köpeklere göre daha düşük düzeyde olduğu belirlendi ($p < 0.001$).

Sonuç olarak; köpeklerde total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C'yi kapsayan serum lipidleri ile kronik böbrek yetmezliği arasında ilişki olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: ARF, CRF, Total kolesterol, HDL-C, LDL-C, Trigliserid.

Evaluation of Lipid in Dogs with Acute and Chronic Renal Failure

Summary: Serum lipids and lipoprotein concentrations have been associated with renal failure in humans. The aim of this study was to investigate the link between serum lipids, including total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C and renal failure (acute renal failure or chronic renal failure) in dogs.

Levels of serum total cholesterol, triglycerides and LDL-C statistically significantly higher in dogs with chronic renal failure compared to healthy dogs and dogs with acute renal failure ($p < 0.001$). However, levels of serum HDL-C significantly was lower in dogs with chronic renal failure (CRF) than in dogs with acute renal failure and healthy dogs ($p < 0.001$).

As a result, it was determined that relation was existed between serum lipids, including total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, and CRF in dogs.

Key Words: ARF, CRF, Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglyceride.

Giriş

Böbrek yetmezlikleri, köpeklerde görülen nefroloji hastalıklarının en önemli nedenlerini oluşturmakta, akut renal yetmezlik (ARF) ve kronik renal yetmezlik (CRF) olmak üzere iki

formda tanımlanmaktadır. Akut renal yetmezlik saatler veya günler bazında meydana gelen renal fonksiyonların bozulması ile karakterizeyken, CRF haftalar, aylar hatta yıllar bazında yavaş yavaş gelişen irreversible bir sendromdur⁷.

* Yard. Doç. Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hatalıkları Anabilim Dalı.

** Doç. Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı.

*** Araşt. Gör., U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hatalıkları Anabilim Dalı.

**** Doktora Öğr., U.Ü. Veteriner Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı.

Akut renal yetmezliğin insidansı genç köpeklerde daha yüksektir. Genelde letharji, depresyon, anoreksi, kusma, oligüri, böbreklerin palpasyonunda ağrı bulguları gözlenir^{5,7}. Kronik böbrek yetmezliği ise yetişkin köpeklerde daha sık meydana gelmekle beraber, poliüri (PU), polidipsi (PD), progresiv kilo kaybı, anemi en önemli anamnez ve klinik bulguları oluşturur⁷. Her iki böbrek yetmezliğinde serum üre ve kreatinin konsantrasyonu yükselme göstermekte, ARF olgularında hematokrit değeri (Hct) normal veya yüksek bulunurken, CRF'li köpeklerde normositik normokromik anemi ve trombositopeni oluşabileceği bildirilmektedir^{5,7,12,21,23}.

İnsan hekimliğinde renal yetmezliğe sahip olan hastalarda yapılan bir çok çalışmada, total kolesterol (TC), trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri değerlendirilmiş, renal yetmezlik ile lipid profili arasında bağlantı kurulmaya çalışılmış ve dislipoproteinemi meydana geldiği saptanmıştır¹⁻⁴. Bu durumun ARF'li hastalardan ziyade CRF'li hastalarda şekillendiği ve renal yetmezliğin şiddeti ile paralellik gösterdiği belirtilmektedir^{2,18}. Bu çalışmalar sonucunda progresiv renal yetmezliğe sahip olan hastalarda aterosklerotik kardiovasküler hastalıkları riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir^{6,14,15,19}.

Bu çalışmada; sağlıklı, ARF'li ve CRF'li köpekler arasında lipid profilinin karşılaştırılmasının yanı sıra, ARF'li ve CRF'li köpeklerde hiperlipidemi riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot

Çalışmanın materyalini, farklı ırk, cinsiyet, yaş ve ağırlıkta bulunan 10 sağlıklı, 10 akut renal yetmezlikli ve 10 kronik renal yetmezlikli olmak üzere toplam 30 köpek oluşturdu.

Hayvan sahiplerinden gerekli anamnez bilgilerinin alınmasını takiben böbrek yetmezliği şüpheli köpeklerin genel klinik muayeneleri yapıldı (Beden ısısı, solunum sayısı, kalp frekansı, abdominal palpasyon...). En az 12-14 saat beslenme yapılmadığından emin olunan böbrek yetmezliği şüpheli ve sağlıklı köpeklerden antikoagülanlı (dissodyum EDTA) ve antikoagülanlı kan örnekleri alındı. Ayrıca böbrek yetmezliği şüpheli tüm köpeklerden idrarın fiziksel, kimyasal ve sediment muayeneleri için sistosentez yöntemi ile⁷ idrar örnekleri alındı.

Antikoagülanlı kan örneklerinin rutin hemogram (Total lökosit (WBC), formül lökosit, hematokrit (Hct), eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)) ölçümleri otomatik kan sayım cihazında (serona®) yapıldı. Antikoagülanlı kan örneklerinden serum örnekleri ayrıldı. Serum örneklerinden üre ve kreatinin konsantrasyonları reflatron cihazı (Boehringer Mannheim, GmbH) ile değerlendirildi. Total kolesterol (TC) ve trigliserid düzeyleri otomatik enzim kolorimetrik metod ile saptandı. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) miktarı Cromatest kit ile, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) değerleri ise Friedewald metodu kullanılarak ölçüldü⁸.

Akut renal yetmezliğin ve CRF'nin tanısı literatürde belirtilen kriterler^{5,7} doğrultusunda anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular temelinde kondu.

Serum üre ve kreatinin, plasma TC, HDL-C, LDL-C ve trigliserid sonuçları ortalama değer ve standart hata olarak verildi ($X \pm SE$). Gruplar arasındaki farklılıklar Instat varyans analizi ve Tukey testi ile belirlendi¹⁰.

Bulgular

Anamnez doğrultusunda çalışma kapsamındaki ARF'li köpeklerin klinik şikayetlerinin süresinin 1-5 gün arasında değiştiği öğrenilirken, CRF'li olgularda bu sürenin 12 ile 35 gün arasında değiştiği saptandı (Tablo I,II). Akut renal yetmezliğe sahip olan köpeklerin genelinde iştahsızlık, depresyon, kusma, oligüri ve böbreklerin palpasyonunda ağrı gözlemlendi (Tablo I). Kronik böbrek yetmezliğine sahip olan köpeklerde ise iştahsızlık, depresyon, kusma, bulgularının yanı sıra PU/PD, anemi, progresif bir kilo kaybı belirlendi. (Tablo II).

Sağlıklı, ARF'li ve CRF'li köpeklerin hemogram sonuçlarının değerlendirilmesinde, RBC, Hb, trombosit ve Hct değerinin CRF'li köpeklerde diğer sağlıklı ve ARF'li köpeklere göre önemli düzeyde düşük olduğu ($p < 0.001$), ARF'li köpeklerle sağlıklı köpekler arasında ise önemli bir farkın olmadığı saptandı. Kronik böbrek yetmezliğine sahip olan köpeklerde var olan aneminin morfolojik tanısı normositik normokromik olarak belirlendi (Tablo III).

Tablo I. ARF'li köpeklerin anamnez ve klinik bulguları**Table I. Findings of clinical examination and history in dogs with ARF**

Hasta No	Hastalık süresi	latherji	depresyon	kusma	Kilo kaybı	Anemi	PU/PD	İdrar dansitesi	Palpasyonda ağrı
1	5 gün	+	+	+	-	-	-	1025	+
2	3 gün	+	+	-	-	-	-	1020	-
3	2 gün	+	+	+	-	-	-	1020	+
4	1 gün	+	+	+	-	-	-	1025	+
5	4 gün	+	+	-	-	-	-	1020	+
6	2 gün	+	+	+	-	-	-	1015	+
7	1 gün	+	+	-	-	-	-	1020	-
8	2 gün	+	+	+	-	-	-	1030	+
9	3 gün	+	+	+	-	-	-	1025	+
10	2 gün	+	+	+	-	-	-	1020	+

Tablo II. CRF'li köpeklerin anamnez ve klinik bulguları**Table II. Findings of clinical examination and history in dogs with CRF**

Hasta No	Hastalık süresi	latherji	depresyon	kusma	Kilo kaybı	Anemi	PU/PD	İdrar dansitesi	Palpasyonda ağrı
1	15 gün	+	+	+	+	+	+	1010	-
2	12 gün	+	+	+	+	+	+	1010	-
3	30 gün	+	+	+	+	+	+	1005	-
4	20 gün	+	+	+	+	+	+	1005	-
5	15 gün	+	+	-	+	+	+	1010	-
6	15 gün	+	+	+	+	+	+	1015	+
7	16 gün	+	+	+	+	+	+	1010	-
8	20 gün	+	+	+	+	+	+	1010	-
9	35 gün	+	+	+	+	+	+	1005	-
10	21 gün	+	+	+	+	+	+	1005	-

Her 3 grupta serum üre ve kreatinin konsantrasyonları değerlendirildiğinde, CRF'li köpeklerde bu değerlerin ARF'li köpeklere göre $p<0.01$, sağlıklı köpeklere göre ise $p<0.001$ düzeyinde daha yüksek olduğu saptandı. Akut renal yetmezlikli köpeklerin serum üre ve kreatinin konsantrasyonu değerleri sağlıklı köpeklerin değerlerine göre istatistiksel düzeyde ($p<0.001$) artmış olduğu bulundu. (Tablo IV).

Tablo III. Olguların rutin hemogram sonuçları**Table III. Results of routine hemogram of cases**

Parametre	Sağlıklı köpekler (n = 10) (X ± SE)	ARF'li köpekler (n = 10) (X ± SE)	CRF'li köpekler (n = 10) (X ± SE)
WBC (mm ³)	8700±0.3	11400±0.9	9060±0.4
Hct (%)	41.4±0.9 ^a	47.4±1.8 ^a	26.8±1.7 ^{b***}
RBC (x10 ⁹ /μl)	7.66±0.2 ^a	7.78±0.3 ^a	4.45±0.28 ^{b***}
Hgb (g/dl)	15.3±0.6 ^a	15.6±0.6 ^a	8.52±0.4 ^{b***}
MCV (fl)	62.7±0.8	63.6±0.9	62.3±0.6
MCHC (g/dl)	32.7±0.3	32.8±0.7	32.6±0.4
PLT (x10 ⁹ /μl)	261.2±11.7 ^a	236.7±9.7 ^a	152.9±13.1 ^{b***}

a,b: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası farklar önemlidir ($p<0.001$).

Tablo IV. Olguların serum üre, kreatinin ve lipid sonuçları**Table IV. Results of serum urea, creatinin and lipid of cases**

Parametre	Sağlıklı köpekler (n = 10) (X±SE)	ARF'li köpekler (n = 10) (X±SE)	CRF'li köpekler (n = 10) (X±SE)
Üre (mg/dl)	23.2±1.6 ^a	224.9±38.2 ^b	335.0±8.1 ^{c**}
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.04 ^a	3.9±0.71 ^b	5.76±1.25 ^{c**}
TC (mg/dl)	118.9±6.72 ^a	124.1±15.3 ^a	278.1±17.1 ^{b***}
HDL-C (mg/dl)	123.7±9.1 ^a	100.3±7.23 ^a	58.9±6.28 ^{b***}
LDL-C (mg/dl)	38.6±5.1 ^a	38.1±3.9 ^a	156.0±13.1 ^{b***}
Trigliserid (mg/dl)	60.50±3.2 ^a	53.7±4.71 ^a	104.5±4.91 ^{b***}

a,b,c: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası farklar önemlidir ($p<0.01$).

a,b: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası farklar önemlidir ($p<0.001$).

Çalışmanın ana konusunu oluşturan plazma TC, HDL-C, LDL-C ve trigliserid düzeylerinin sağlıklı, ARF ve CRF'li köpeklerdeki karşılaştırılmasına ait bulgular tablo IV'de sunuldu. Tabloda da görüldüğü gibi CRF'li köpeklerde TC

düzeyi diğer gruplara göre önemli düzeyde yüksek olduğu gözlenirken ($p<0.001$), ARF'li köpekler ile sağlıklı köpekler arasında bir fark görülmedi. Gruplar arasında HDL-C karşılaştırılmasında ise, bu değerler CRF'li köpeklerde ARF'li ve sağlıklı köpeklere göre önemli düzeyde düşük olduğu görüldü ($p<0.001$). Serum trigliserid ve LDL-C konsantrasyonlarının gruplar arası değerlendirilmesinde CRF'li köpeklerin gerek trigliserid gerekse LDL-C konsantrasyonlarının diğer gruplara göre önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.001$) (Tablo IV).

Tartışma

İnsanlarda böbrek yetmezlikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, böbrek yetmezliği ile hiperlipidemi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir^{1-4,9,11,14,15,17}. Köpeklerde ise renal yetmezlik ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi belirten çok az sayıda çalışma vardır^{13,16}. Meydana gelen dislipoproteineminin kronik renal yetmezliklerin erken dönemlerinde tespit edildiği belirtilmekte, şekillenen dislipoproteineminin şiddetinin üreminin şiddeti ile paralellik gösterdiği belirtilmektedir¹³.

Böbrek yetmezliği akut ve kronik olmak üzere iki formda meydana gelir⁵. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında iyi bir anamnez, klinik muayene ve laboratuvar muayenelerinin yeterli olabileceği belirtilmektedir. ARF olgularının 1 haftadan daha kısa bir zaman içerisinde meydana geldiği CRF'nin ise haftalar, aylar süresinde şekillenebileceği ifade edilmektedir^{5,7}. ARF'de hematokrit değeri genellikle normal ya da yüksek bulunurken CRF'de eritropoietin sentezinin supresyona uğraması nedeni ile HCT değeri normalin altında bulunmakta ve normositik normokromik anemi tablosu meydana gelmektedir. Ayrıca CRF'de kemik iliğinin depresyonu sonucunda bir çok olguda trombositopeni gelişmektedir^{5,12,23}. ARF'de bazı olguların son döneminde görülen poliüri hariç büyük bir kısmında oligürinin meydana geldiği CRF'li hastalarda ise PU/PD bulgusunun ön planda olduğu belirtilmektedir CRF'li hastalarda önemli anemnez bulgularından biride progresif kilo kaybıdır^{5,7}. Çalışmada sunulan ARF ve CRF'li olguların seçiminde belirtilen bu kriterler göz önüne alınmış ve gruplar oluşturulmuştur (Tablo I,II).

Sağlıklı, ARF'li ve CRF'li köpeklerin hemogram sonuçları karşılaştırıldığında, CRF'li köpeklerde Hct, RBC ve Hgb ve trombosit değeri-

rinin her iki gruba göre istatistiksel düzeyde düşük bulunması, literatüre belirtilen⁷ hemogram bulgularına paralellik göstermektedir. ARF'li köpekler ile sağlıklı köpekler arasında ise herhangi bir fark gözlenmemiştir (Tablo III).

Her üç gruba ait serum üre ve kreatinin konsantrasyonları karşılaştırıldığında CRF'li köpeklerde bu parametrelerin ARF'li köpeklere göre $p<0.01$ değerinde, sağlıklı köpeklere göre ise $p<0.001$ değerinde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle CRF'li köpeklerin serum üre, kreatinin konsantrasyonu ARF olgularına göre daha yüksek bulunması, CRF'li olgularda bu değerlerin uzun bir sürede progresif olarak yükselmesi ve irreversible bir sendrom olması ile açıklanabilir^{5,13}.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile lipid profili arasındaki ilişkinin ortaya konulduğu çalışmalarda^{1-4,13,17,20,22}, TC ve aterosklerotik olarak bilinen LDL-C'ün arttığı, HDL-C'ün ise azaldığı, ARF'li hastalarda ise önemli bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir. ARF ve CRF'li köpeklerde lipid profilinin incelendiği bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo IV). Sunulan bu çalışmada, CRF'li köpeklerde serum TC, LDL-C değerlerinin ARF'li köpeklere göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenirken ($p<0.01$), HDL-C değerinin ise önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Kronik renal yetmezlikte meydana gelen dislipoproteineminin patogenezi tam olarak ortaya konmamakla birlikte birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalardan biri olarak renal yetmezliğin derecesine bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması gösterilmektedir^{13,17,18,20,22}. Ayrıca, CRF'li köpeklerde şekillenen hiperparatiroidizmin potansiyel olarak lipoprotein lipaz aktivitesini baskıladığı bildirilmektedir^{17,22}. Aşırı paratiroid hormonunun salgılanmasının insülin salınımını suprese ettiği ve insülin eksikliğinin lipoprotein lipaz enzimi sentezini azalttığına inanılmaktadır¹³. Sato ve arkadaşlarının²⁰ yaptığı bir çalışmada VLDL reseptörlerinin üremiye bağlı olarak deprese olduğu bildirilmekte ve bunun sonucunda hiperlipidemisinin meydana geldiği ifade edilmektedir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada CRF'li köpeklerde lipoprotein metabolizmasının değiştiği ve bu köpeklerde hiperlipidemi riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca paralel olarak kronik renal yetmezlikli hastalara uygulanan rutin tedavinin yanı sıra hiperlipidemiye yönelik tedavi

programının eklenmesinin yararlı olacağı ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. AKMAL M., KASIM S. E., SOLIMAN A. R., MASSRY S. G. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure, *Kidney Int*; 37(3): 854-8 (1990).
2. APPEL G. Nephrology Forum: Lipid abnormalities in renal disease, *Kidney Int*; 39: 169-83 (1991).
3. CHAN M.K., VARGHESE Z., MOORHEAD J.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation, *Kidney Int*; 19: 625-637, (1981).
4. DIAMOND J.R., KARNOVSKY M.J. A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury, *Annu Rev Med*; 43: 83-92 (1992).
5. DIBARTOLA S.P. Urinary Emergency, Ed. R.W. KIRK, S.I. BISTNER, RICHARD B.F, Hand book Veterinary Procedures Emergency Treatment, 5th edition, W.B. Saunders Company, Pennsylvania; 115-121 (1990).
6. DOWN L.K., KRAWIEC D.R. Dyslipoproteinaemia of chronic renal failure: Its relevance to canine progressive kidney disease, *The Compendium*, 18 (1); 65-72 (1996).
7. FOLEY R.N., PARFREY P.S., SARNAK M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney*; 32,5: 112-9 (1998).
8. FORRESTER S.D. Disease of the kidney and ureter, *Prac Small Ani Int Med*; Ed., LEIB M.S., MONROE W.R., 1st Edition, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 299-310 (1997).
9. FRIEDEWALD W.T., LEVY R.I., FREDRICKSON D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin Chem*;18: 499-502 (1971).
10. KAN İ.: Biyoistatistik, 2. baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 187-195 (1994).
11. KASISKE B.L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*; 32, 5: 142-156 (1998).
12. KEANE W.F., KASISKE B.L., O'DONNELL M.P. Hyperlipidemia and progression of renal disease, *Am J Clin Nutr*; 47: 157-60 (1988).
13. KING L.G., GIGER U., DISERENS D., NAGODE L.A. Anemia of chronic renal failure in dogs, *J Vet Intern Med*; Sept-Oct, 6(5): 264-70 (1992).
14. LONDON G.M., DRUEKE T.B. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure, *Kidney Int*; 51: 1678-95 (1997).
15. MA K.W., GREENE E.L., RIJ L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations, *Am J Kidney Dis*; 19: 505-513 (1992).
16. MAHLEY R.W., WEISGRABER K.H. Innerarity TL: Canine lipoproteins and atherosclerosis, II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia, *Circ Res*; 35: 722-33 (1974).
17. MASSRY S.G., AKMAL M. Lipid abnormalities, renal failure and parathyroid hormone, *Am J Med*; 87(5): 42N-44N (1989).
18. REUSCH C.E., TOMSA K., ZIMMER C., HOERAUF A., NETT C., UNTERER S., GLAUS T.M., SCHLITTNER E., POSPISCHIL A.: Ultrasonography of the parathyroid glands as an aid in differentiation of acute and chronic renal failure in dogs, *J Am Vet Med Assoc*; 15 Dec, 217(12): 1849-52 (2000).
19. ROOS R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update, *N Engl J Med*; 314: 488-500 (1986).
20. SATO T, LIANG K, VAZIRI N.D. Down-regulation of lipoprotein lipase and VLDL receptor in rats with focal glomerulosclerosis, *Kidney International*; 61: 157, (2002).
21. VADEN, S.L., GOOKIN J., TROGDON M., LANGSTON C.E., LEVÝNE J., COWGÝL L.D.: Use of carbamylated hemoglobin concentration to differentiate acute from chronic renal failure in dogs, *Am J Vet Res*; 58(11): 1193-6 (1997).
22. VAZIRI N.D., WANG X.Q., LIANG K. Secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure, *Am J Physiol (Renal Physiol)* 273: 925-930, (1997).
23. WALLNER S.F. The anemia of chronic renal failure: studies of the effect of organic solvent extraction of serum, *J Lab Clin Med*; 92(3): 363-9 (1978).