

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vitamin D Türevlerinin Kullanımı

Uzm. Dr. İbrahim Tek
İbni Sina Hastanesi Acil Servis
Sihhiye-ANKARA

Vitamin D'nin Yapısı ve Farmakokinetik Özellikleri

D vitaminleri, bitkilerde ve hayvanlarda sırası ile provitaminler olan ergosterol ve 7-dehidrokolesterol'den açığa çıkarlar. Bu iki bileşik birbirinden kimyasal olarak 21 no'lu pozisyondaki yan zincirleri bakımından farklıdır. Bitkilerde ergosterolün ışınlanması ergokalsiferolün (vitamin D2) oluşumuna, hayvanlarda ise güneş ışığı 7-dehidrokolesterolün kolekalsiferole (vitamin D3) dönüşümüne neden olur.

İnsanlarda D vitamininin başlıca 2 kaynağı vardır; bunlar diyetle alınan D vitamini ve deride 7-dehidrokolesterolün fotolizi sonucu oluşan D vitaminidir.

Diyetle alınan vitamin D2 veya D3, ince barsak miçellerine karışırlar ve proksimal ince barsaktan absorbe edilirler. Spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşırlar. Karaciğer içinde vitamin D3, 25

hidroksilaz tarafından 25 nolu pozisyondan hidrolize olur. Bu 25 hidroksilasyon mikrozomlar içinde meydana gelir ve hız sınırlayıcı olabilir. Fizyolojik konsantrasyonlarda, 25 hidroksi D3 (kalsifediol)'ün vitamin D'nin hedef dokularından hiçbirisi üzerinde direkt etkisi yoktur. 25 hidroksilasyon basamağının düzenlenmesi, 25 hidroksi D3'ün karaciğerdeki düzeyine bağlıdır.

25 hidroksi D3, D vitamininin kan dolaşımında bulunan ve depo olunan başlıca şeklidir. 25 hidroksi D3'ün önemli bir kısmı enterohepatik dolaşıma girer ve bu olayda bir bozukluk D vitamini noksanlığına yol açar.

25 hidroksi D3, kemikte, plasentada ve böbrek tübülüslerinde var olan enzim sayesinde (1 alfa hidroksilaz) 1 nolu pozisyondan hidroksilasyona uğrar. Bu en güçlü D vitamini metabolitidir ve PTH, serum

fosfor, kalsiyum ve kendi seviyesi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.

25 hidroksi D3, böbrek tübülüslerinde, kıkırdakta, ince barsakta ve plasentada var olan mitokondrial enzim 24 hidroksilaz tarafından da hidroksile olabilir. Genel olarak 1,25 dihidroksi D3 ve 24,25 dihidroksi D3 düzeyleri, normal bir serum kalsiyum düzeyinde serum seviyeleri açısından yaklaşık olarak birbirine eşittir.

Hipokalsemi durumunda paratiroid bezi uyarılır ve PTH salgılaması artar, bu bölgede 1 alfa hidroksilaz aktivitesini artırır, buna karşılık 24,25 hidroksilaz aktivitesi azalır. Hipofosfatemi durumunda 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün yapımını artırır. Hiperfosfatemi durumunda vitamin yapımı inhibe olur.

1,25 dihidroksi D3'ün etki mekanizması steroid hormonlarının etki mekanizmasına benzer. Vitamin hücre içine girer, stoplazmik reseptöre bağlanır. Bu kompleks çekirdeğe taşınarak biyolojik etkileri nükleer vitamin D reseptörü yoluyla gerçekleşir. Kalsitriolün VDR'ye bağlanmasıyla VDR konformasyonel değişikliğe uğrar ve Retinoid X reseptörü ile bir kompleks oluşturur. VDR/RXR kompleksi hedef genlerdeki spesifik bölgelere bağlanarak gen transkripsiyon hızını artırır veya azaltır. Böylelikle aynı VDR hem kalsiyum hem de klasik olarak, kalsitriolün potansiyel terapotik etkilerini oluşturur, tam olarak anlaşılamayan mekanizmalarla kalsiyum bağlayıcı protein sentezinde artış sağlar. 1,25 hidroksi D3 kemik kollajenin çapraz bağlanmasını etkiler gibi görünür ve kemiğin vitamin K'ya bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinini (osteokalsin) artırır ve böylece kemik dokularının mineralizasyonunu etkiler.

24,25 dihidroksikolekalsiferolün de ince

barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı bir etkisi vardır. Fakat bu madde serumda hem kalsiyum hem de fosfor konsantrasyonunu azaltır. Bu vitamin normal kemik mineralizasyonunu ve mineralize olmuş kemiği ve kıkırdakta bulunan başlıca kalsiyum şekli olan hidroksiapatit sentezini artırır.

Normal erişkinlerde kalsitriol üretim hızı 1 mik.gr/gün ve serum kalsitriol düzeyi 20-70 pg/ml'dir. Böbrek yetmezliği varlığında GFH 40 ml/dak olduğunda kalsitriol düzeyi azalmaya başlar. Kalsitriol ve alfakalsidiol oral, subkutan, intraperitoneal ve intravenöz (IV) verilebilir. Ancak tek doz farmakokinetik çalışmalar incelendiğinde IV yolun biyoavailitesinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Yani IV kullanımda daha hızlı ve daha yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri sağlanır. IV alfakalsidiolün kinetiklerinin IV kalsitriolün daha çok oral kalsitriol kinetikleri ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. IV kalsitriol kinetiklerinin daha avantajlı olduğu kesin olmakla birlikte PTH supresyonu yaratmak ve kemikte remodelingi düzeltmek için bu yolun kullanımının kesin gerekli olduğu konusunda bir düşünceye ulaşmak, henüz elde yeterince veri olmadığından güçtür.

Kalsitriol uygulamasının saatler içinde PTH gen transkripsiyonunu azalttığı, günler içinde de glandüler hiperplazi oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Ancak kalsitriolün oluşmuş hiperplaziyi geri çevirdiği gösterilmiş değildir. Hayvan deneylerinde erken intermittant vitamin D uygulamasının, sürekli infüzyona göre PTH düzeylerini azaltma, bez ağırlığını düşürme ve PTH gen ekspresyonunu azaltma açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Hala devam eden randomize çalışmalara rağmen vitamin D'nin

optimum dozu, verilış yolu ve sıklığındaki belirsizlik sürmektedir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada dializ öncesi periyotta bulunan, ayakta takip edilen 195 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 58 ± 11.2 (29-82 yaş) imiş. Hastalar serum kreatinin düzeylerine göre 8 gruba ayrılmış. (1.grup kreatinin 1 mg/dl altında sırayla, 2.grup kreatinin 1-2 mg/dl arasında, 3.grup 2-3 mg/dl, 4.grup 3-4 mg/dl, 5.grup 4-5 mg/dl, 6.grup 5-6 mg/dl, 7.grup 7-8 mg/dl, 8.grup kreatinin 8 mg/dl üzerinde olan grup) 1,25(OH)2D düzeyleri KBY'nin progresyonuna bağlı olarak düşmektedir ki; kreatinin düzeyi 1-2 mg/dl olan hastaların 1,25(OH)2D düzeyleri, kreatinin 1 mg/dl'nin altında olan hastaların düzeylerinden oldukça düşüktür. Serum albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, kreatininin 8 mg/dl'ye ulaşınca kadar relatif olarak normal aralıkta tutulabilmektedir. İnorganik fosfor düzeyleri ise 1. gruba göre 2. grupta önemli derecede düşük ama kreatinin 4 mg/dl'nin üzerinde olan deneklerde ise önemli derecede yüksekti. İmmünoreaktif yüksek duyarlı paratiroid hormonu ve intakt PTH düzeyleri, kreatinin seviyeleri 1-2 mg/dl olan deneklerde, 1,25(OH)2D düzeyindeki düşüşe bağlı olarak anlamlı ölçüde artmaktadır. Renal azalma nedeniyle gelişen 1,25(OH)2D üretimindeki azalma sekonder hiperparatiroidizmin ivmelenmesine de katkıda bulunmaktadır. Hipofosfatemi (İP 2.8 mg/dl'nin altında), normofosfatemi ve hiperfosfatemili (İP 4.4 mg/dl'nin üzerinde) hastaların düzeltilmiş kalsiyum, intakt PTH ve 1,25(OH)2D düzeyleri karşılaştırıldığında düzeltilmiş kalsiyum açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak kreatinin 2 mg/dl'nin altında olan gruplarda 1,25(OH)2D seviyesi

hipofosfatemilerde, normofosfatemilere göre önemli derecede fazla bulunmuş; kreatinin 3 mg/dl'nin üzerindeki gruplarda ise 1,25(OH)2D düzeyi hiperfosfatemilerde normofosfatemilere göre önemli derecede az bulunmuştur. KBY'li kişilerde metabolik asidozun, hiperfosfateminin, hipokalseminin, sekonder hiperparatiroidizmin ve dolaşımdaki 1,25(OH)2D vitamin reseptör yoğunluğundaki azalmanın ortak etkisiyle renal osteodistrofinin ortaya çıkması ve ilerlemesi gerçekleşmektedir.

Bugünkü geçerli görüş, renal endokrin kapasitesindeki düşüşe bağlı gelişen 1,25(OH)2D3 üretimindeki azalmanın fosfat atılım kapasitesindeki azalmadan önce gelişmesi ve paratiroid hormonunun aşırı salgılanmasını başlatması yolundadır. Renal yetmezliğin ilerlemesiyle, kalan nefronlarda 1,25(OH)2D3 sentezindeki azalma ve PTH'daki hipersekresyon nedeniyle gelişecek hiperfosfatemiyi önlemek amacıyla fosfat ekskresyonunu artıran bir adaptasyon görülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, KBY'nin erken dönemlerinde PTH'nun artan sekresyonunun, fosfat değerlerini düşürerek 1,25(OH)2D3 üretimindeki azalmayı kompanse ettiğini destekler niteliktedir.

Slatopolsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre; yüksek fosfat, doku kültürlerinde iyonize kalsiyumdan bağımsız olarak PTH salınımını stimüle ediyor ve fosfat kısıtlaması iyonize kalsiyum ve 1,25(OH)2D3'ten bağımsız olarak, paratiroid bezinin büyümesini ve sekonder HPTH gelişmesini engelliyor.

Yeterli kalsiyum alımı ve fosfor kısıtlamasına rağmen, fosfor bağlayıcı ajanların kullanımını ve 3.5 meq/l dializat kalsiyum kullanımını sonucu önemli miktarda hastada sekonder hiperparatiroidizm (HPTH) geliş-

mektedir. Sekonder HPTH gelişiminde kalsitriol eksikliği önemli olduğundan, kalsitriol ve diğer derivelerin kullanımı geniş kabul görmüş tedavi şeklidir.

Kalsifediol

25(OH)D (Kalsifediol) ile ilgili 1969'dan beri çeşitli araştırmalar yapılmıştır. KBY'li hastalarda 100 mik.gr/gün kalsifediol intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır buna karşılık normal kişilerde 20 mik.gr/gün, kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Mamafih bazı üremik hastaların 100 mik.gr/gün altındaki dozlara da cevap verebildiğini yapılan çalışmalar göstermiştir. Tietelbaum ve arkadaşları 5 hastayı 3-9 ay 40 mik.gr/gün ile tedavi etmişler, PTH, ALP seviyeleri normale düşmüş, kemik biopsilerinde osteoklastlar azalmış, osteoblastlar artmış ve kemik iliği fibrozisi azalmıştır. Witner ve arkadaşları 9 üremik çocuğu tedavi etmişler; 5 tanesinde ciddi osteodistrofi saptamışlar ve 13.000-27.000 mik.gr/gün vitamin D dozu ile cevap alamamışlardır. Bu hastalarda kalsifediolden sonra osteitis fibroza düzelmiş, osteoblastlar artmış ve kemik iliği fibrozisi gerilemiştir. (25-200 mik.gr/gün kalsifediol) Normal filmi olan diğer 4 çocuğa hemodializin başında 25-50 mik.gr/gün kalsifediol ve oral kalsiyum veya yalnız başına oral kalsiyum verilmiştir. Sadece oral kalsiyum alan grupta kemik lezyonları ilerleyerek kötüleşmiş ancak kalsifediol verilenlerde kemik biopsilerinde mineralizasyon artışı saptanmıştır. Fornier ve arkadaşları 4-8 hafta boyunca haftada 3 kez 200-300 mik.gr/gün kalsifediol verilenlerde plazma ALP düzeylerinin arttığını ve trabeküler kemik yapımının fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu etkiler kalsifediolün diğer vitamin D derivelerinden

daha farklı bir etki mekanizmasının olduğunu göstermektedir. 5 merkezli bir çalışma Recker ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir. 29 hafta boyunca haftada 3 kez 200 mik.gr/gün kalsifediol hemodializ hastalarına verilmiş, (ortalama doz 46 mik.gr/gün) hastalarda belirgin klinik iyilik hali saptanmıştır. Serum kalsiyum ve fosforunda küçük artışlar ve ALP düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Tüm grupta PTH düzeyi değişmemiş, buna rağmen bazı bireylerde artmıştır. Kemik biopsisinde fibrozis azalması ve rezorpsiyon alanında artış saptanmıştır. Serum kalsiyumunda maksimal artışla birlikte aynı anda plazma kalsifediolün düzeyleri 200-300 mik.gr/dl'ye çıkmıştır. Birçok hastada hiperkalsemi gelişmiştir. Kalsifediolün dezavantajları; kalsitriolden daha az potent olması, yarı ömrünün daha uzun olması ve hiperkalseminin düzelmesi için daha fazla zaman gerekmesidir.

Kalsitriol

Oral kalsitriol

Brikman ve arkadaşları, 2-4 ay 0.14-0.68 mik.gr/gün oral kalsitriol verilen 8 hastada gözlem yapmışlar. Sekonder HPTH ve osteitis fibrozisi olan hastalarda serum PTH konsantrasyonunda, rezorpsiyon alanında ve kemik fibrozisinde azalma saptamışlardır. Kas güçsüzlüğü olan kaslarda güç artmıştır. Buna benzer gözlemler diğer otörler tarafından da bildirilmiştir. Eastwood ve arkadaşları 4 hafta boyunca 5 hastaya 0.54-1.35 mik.gr/gün kalsitriol vermişler ve 3 tanesinde kemik mineralizasyonunda artış saptamışlardır. Buna benzer bir çalışmada, 40 hasta 4-90 hafta, 0.62 mik.gr/gün kalsitriol almış ve %71'inde kemik ağırları, %85'inde kas güçsüzlüğü düzelmiştir. Yüksek serum PTH düzeyleri

olan hastalarda bu seviyeler düşmüş ve ALP aktivitesi normale gerilemiştir. Kemik iliği biopsi sonuçları da laboratuvar sonuçlarıyla yakın korelasyon göstermekteymiş.

Normal iskelet filmlii asemptomatik diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, yeni veya kötüleşmiş erozyonlar plasebo alan hastalara göre 1 mik.gr/gün kalsitriol alan hastalarda daha azdı. Kalsitriol alan hastaların daha büyük bir kısmında serum PTH düzeyleri süprese idi ve kontrol grubunda serum PTH düzeyleri çok daha sık yüksekti. Bu hastaların datalarından yapılan analizde bir çok hasta için PTH düzeylerini azaltmak için 10-10.8 mg/dl serum kalsiyumu gerekmektedir, bu da üremik hastada PTH aktivitesini baskılamak için daha yüksek kalsiyum konsantrasyonuna gerek olduğunu gösterir.

KBY'li çocuklar, yetişkinlerle karşılaştırıldığında aşikar kemik hastalığını daha sık göstermektedir ve genelde çalışmalar kalsitriol ve 1 alfa(OH)D gibi sterollerin sekonder HPTH'da en etkili olduklarını göstermiştir. Tümünde oral kalsitriol ve 1 alfa(OH)D aynı düzeyde etkili gibi görünmektedir. Bazı durumlarda yüksek serum PTH seviyeleri devam etmekte ve oral kalsitriol sekonder HPTH'ü geri döndürmek için etkili olamamaktadır. Bu durumlarda IV kalsitriol yararlı olabilir.

Kalsitriol verilmesi altta yatan kemik hastalığını tahmin etmeye yararabilir. Böylece, düşük turnover'li kemik hastalığı olan hastalar tedavinin ilk haftası içinde hiperkalsemi geliştirirler, aynı şekilde ciddi sekonder HPTH ve belirgin paratiroid hiperplazisi olan hastalarda da hiperkalsemi olur. Hiperkalsemi tedaviden aylar veya haftalar sonra ortaya çıkarsa ve ALP normale dönmüşse, osteitis fibroza gerilemiş demektir.

Diyaliz hastalarının profilaktik kalsitriol kullanması sekonder HPTH gelişimini önleyebilir. Kalsitriol veya 1 alfa(OH)D'nin 0.25-0.50 mik.gr/gün dozunda KBY'li hastalara verilmesiyle sekonder HPTH gelişimi önlenilmekte ve nadiren hiperkalsemi, hiperfosfatemi veya böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. İlaveten, kalsitriolün renal tübülden kreatinin sekresyonunu bozduğuna dair deliller vardır. Böylece kalsitriol tedavisi erken dönemde sekonder HPTH'yi engelleyebilir. Ek olarak, interstisyel böbrek hastası olan çocuklar erken kalsitriol tedavisinden yarar görebilirler.

İntravenöz Kullanım Prensipleri

Daha az hiperfosfatemi ve hiperkalsemi yaratması, kompliyans sorununun ortadan kaldırması, paratiroidektomi sonrasında hiperkalsemi riskini azaltması nedeniyle tercihen kullanılmaktadır.

IV Kalsitriol kullanırken dikkat edilmesi gereken kurallar

- 1) Hastanın serum kalsiyum, fosfor, PTH ve mümkünse alimünyum düzeyleri saptanmalıdır.
- 2) Serum kalsiyum düzeyi 11.5 mg/dl'nin altında olmalıdır.
- 3) Kalsiyum x fosfor 70'in altında olmalıdır.
- 4) Alimünyum düzeyleri normal sınırlar içinde olmalıdır. (60 mik.gr/l'nin altında)
- 5) PTH düzeyleri normalin 2-3 katından daha fazla olmalıdır.

Tedavi başlangıcında uyulacak kurallar

- 1) Etkili kalsitriol dozu saptandıktan sonra ve serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri sta-

billeştikten sonra kalsiyum ve fosfor düzeyleri ayda bir monitorize edilir. Eğer kalsitriol dozları değiştirilir ise bu durumda kalsiyum ve fosfor düzeyleri yeniden monitorize edilmelidir.

2) Eğer hiperkalsemi gelişir ise kalsitriol ve kalsiyum bileşikleri kesilmeli, normokalsemi sağlandıktan sonra kalsitriol ve kalsiyum dozları gözden geçirilmelidir.

3) Hiperfosfatemi gelişir ise, fosfor bağlayıcı tedavi öngörülmeli ve diyet uygulaması gözden geçirilmelidir.

4) Erken ve direnen hiperkalsemi alimün-yuma bağlı kemik hastalığı işarettir. O nedenle hastanın alimünyum düzeyleri kontrol edilmelidir.

5) Kalsitriol hemodiyaliz sonunda venöz yoldan verilmelidir, çok hızlı enjeksiyon metalik tat nedeni olabilir.

6) Magnezyum içeren antasitlerin kullanımından gelişebilecek hiperkalsemi nedeniyle kaçınılmalıdır.

7) Dijital alan hastalarda kalsitriol tedavisi sırasında gelişebilecek hiperkalsemi aritmileri provake edebilir. Bu hastalarda kalsiyum seviyesi yakından takip edilmelidir.

İntravenöz Kalsitriol

Kalsitriolün, paratiroid hücrelerinin üstüne direkt inhibitör etkisinin olması ve bu etkinin doza bağımlı olması, sekonder HPTH kontrolünde önemli bir alternatif olmasını sağlamıştır. Bu yüzden, regüler diyaliz sonrası, haftada 3 kez, IV kalsitriol uygulanması (yüksek serum konsantrasyonu sağlayarak) PTH seviyesinde önemli bir düşmeye sebep olacak ve daha az istenmeyen hiperkalsemi ataklarının oluşmasını sağlayacaktır. IV kalsitriolden yarar görebilecek hastalar: 1) Nonkomplan (uyumsuz)

hastalar 2) İndüklenmiş hiperkalsemi nedeniyle oral kalsitriol ile tedavi edilemeyen sekonder HPTH'li hastalar 3) Oral kalsitriolden sonra hiperfosfatemi gelişen hastalar (IV kalsitriole karşı daha ılımlı hiperfosfatemi yanıtı ortaya çıkıyor) 4) PTX için karar verilmiş sekonder HPTH'li hastalar. Bazı vakalarda IV kalsitriol cerrahiye engel olabilir. Serum Ca ve P düzeyleri yeterli bir şekilde kontrol edilebilirse kalsitriol dozu yükseltilebilir.

Yüksek serum kalsiyumunun aslında PTH seviyesinde bir düşüş yapabilmesine rağmen, Slatopolsky ve arkadaşları, PTH seviyesinin, kalsiyum seviyesi artmaya başlamadan önce, düşmeye başladığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmadan sonra F. Liach ve arkadaşları, sekonder HPTH'li 9 hemodiyaliz hastası üstünde, hiperkalsemi oluşmasını önleyecek şekilde, kalsitriolün bu inhibitör etkisini göstermişlerdir. Paratiroid fonksiyonlarının ölçülmesinden sonra, 10 hafta süreyle, hastalara her diyaliz sonrasında 2 mik.gr. IV kalsitriol uygulamışlardır. Birer hafta arayla uygulanan iki ayrı diyaliz süresince, düşük ve yüksek kalsiyum içeren dializat sıvıları kullanarak hipo ve hiperkalsemi durumları yaratıp paratiroid bezinin fonksiyonları değerlendirilmişti. Kalsitriol uygulaması sırasında önceden gözlemlenen hiperkalsemi durumunu önlemek için dializat sıvısındaki kalsiyum miktarı 2.5 meq/l'ye düşürülmüştür. Diyalizle oluşturulan hipo ve hiperkalsemi durumlarından sonra her hasta için, PTH değerleri, serum kalsiyum değerleriyle işaretlenmiştir ve PTH ile serum kalsiyum arasında sigmoid bir ilişki belirlenmiştir. Her hasta için sigmoid bir ilişki kararlaştırılmış ve daha önceden açıklandığı gibi Ca için bir set point belirlenmiştir. Kalsitriol tedavisinden

10 hafta sonra bazal PTH seviyeleri 902 ± 126 'dan 466 ± 152 pg/ml'ye değişmiştir ($p < .01$). Bu bulgular ortaya çıktığında serum Ca konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Kalsitriol tedavisinden sonra serum PTH-Ca sigmoid eğrisi sola ve aşağıya kaymıştır. Bundan başka, kalsitriol tedavisinden sonra, hipokalsemi sırasındaki maksimal PTH yanıtı 1661 ± 485 'den 1031 ± 280 pg/mL ($p < .05$)'e minimal PTH düzeyi de 281 ± 76 'dan 192 ± 48 pg/mL'ye düşmüştür. Bununla birlikte, 10 hafta kalsitriol'den sonra Ca'un set pointinde ve PTH-Ca eğrisinin eğiminde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Eğer uyumsuz ve peristan hiperfosfatemili bir hasta sayılmazsa Ca'nın set pointinde belirgin bir sola kayma gözlenmiştir.

Daha sonra 6 hasta kalsitriolü IV almaya başlamış ve tedaviden 42 hafta sonra yeniden değerlendirilmiştir. Sürdürülen tedavi, benzer serum Ca konsantrasyonlarındaki serum PTH düzeylerinde progresif bir azalma ile sonuçlanmıştır. Ek olarak, 42 hafta sonunda, başlangıçtaki ve 10. haftadaki düzeyleriyle karşılaştırılınca PTH-Ca eğrisinin eğimi de azalmıştır ($p < .05$). Bu bulgular uzun süre kullanılan kalsitriolün paratiroid hücrelerinin fonksiyonel kitlesinde (maksimal PTH düzeyindeki azalmaya dayandırılıyor) ve paratiroid hücrelerinin sensitivitesinde azalmaya neden olduğunu (PTH-Ca eğrisinin maksimal PTH eğimindeki değişikliklerle ilişkili) gösteriyor. Malberti ve ark. da benzer sonuçları bildirmişlerdir.

Özet olarak elde edilen bilgiler bize, non-kompliyan (uyumsuz) olan hastalarda, aşikar sekonder HPTH'li hastalarda ve oral tedaviden sonra hiperkalsemi veya hiperpota-

semi gelişen hastalarda IV kalsitriol uygulamanın yararlı olabileceğini gösteriyor.

Kalsitriol ile Oral Pulsatil Tedavi

İntermitant IV kalsitriol uygulamasının etkisi, ulaşılan yüksek serum kalsitriol piki ile ilgili olduğundan kalsitriolün haftada 2-3 kez uygulanan, dozu 2 ile 5 µg arası değişen intermitant oral pulsatil kullanımı değerlendirilmiştir. Sekonder HPTH'nin tedavisinde iyi sonuçlara ulaşılmıştır. Fukkaga ve ark. ılımlı sekonder HPTH'li hastalarda haftada 2 kere uygulanan 4 µg oral kalsitriolün hem PTH düzeylerini düşürdüğünü hem de USG ile ölçülen PTH bezinin boyutunu da %41 küçülttüğünü belirttiler. Bu tedavi rejiminin, hafiften orta dereceye kadar olan sek. HPTH'li ve CAPD (periton diyalizi) yapılan hastalarda etkili olduğu kanıtlandı. Deneysel modellerde, PTH mRNA ve serum PTH düzeylerini düşürmede kalsitriolün etkinliği, intermitant bolus veya osmotik mini pump ile sürekli uygulanması şeklinde değerlendirildi. İlk sonuçlar, total serum kalsitriol artışının bolus grubunda daha küçük olmasına karşın etkinliğin bolus uygulamasında daha fazla olduğunu gösterdi. Bu durum muhtemelen kalsitriol düzeylerinin daha yüksek pik yapmasıyla ilgilidir. Bununla birlikte PTH bezlerinin yanıtı, uzun dönem kararlı kalsitriol düzeylerine göre, kısa dönem yüksek pik düzeyine sahip kalsitriole daha duyarlıdır. Benzer olarak yalnızca oral doz ile IV dozdan sonraki serum kalsitriol düzeyleri karşılaştırılmış; elde edilen serum düzeyleri, 24 saatlik periyotta, her iki grupta da normal kalmış ama IV kalsitriolde eğ-

ri altında kalan alanın %62 daha büyük olduğu görülmüştür.

İntravenöz Yol ile Oral Pulse Tedavisinin Karşılaştırılması

Quarles ve arkadaşları 19 hasta üzerinde 36 hafta süren çalışmalarında bu iki yol arasında PTH supresyonu yaratma ve bez büyüklüğünü değiştirme açısından farklılık olmadığı ve paratireoid bezinin kalsiyum duyarlılığında da bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. IV kullanımda da, peroral kullanımda da vakaların %47'sinde tedaviye cevabın olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hiperkalsemi yaratmayan ortalama dozun 3.75 mik.gr/hafta olduğu gözlenmiştir. Bu dozun haftalık kalsitriol üretiminin yarısı olması dikkat çekicidir. Faugere ve arkadaşlarınca yapılan diğer bir randomize çalışmada, 27 hastada IV ve peroral pulse uygulama arasında kemik histolojisini düzeltme ve PTH supresyonu yaratma açısından farklılık olmadığı ve IV formun kalsiyum x fosfor yüksekliğine daha sık rastlanıldığından söz edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da varılan sonuçlar benzerdir ve genel olarak IV ve oral pulse kullanımda tedaviye cevap %45'ler civarında bulunmuş olup, iki verilmiş yolu arasında farklılık saptanabilmiş değildir.

Diğer Yöntemler

CAPD yapılan yetişkinlerde ve çocuklarda intraperitoneal kalsitriolün etkili olduğu kanıtlanmıştır. Subkutan uygulama da hem CAPD hem de hemodiyaliz yapılan birkaç hastada başarılı olarak uygulanmıştır.

1 α (OH)D

Kalsitriolün sentetik formu etkisini göstermeden önce karaciğerde 25- hidroksilasyo-

na uğrar ve kalsitriole çevrilir. İleri düzey üremide etkilidir. İntestinal Ca absorpsiyonunu artırmak için gerekli kalsitriol dozunu 1.5 - 2 kat artırmak gerekir. HPTH'ye bağlı kemik hastalığının tedavisi ve sekonder HPTH'nin yol açtığı diğer durumların düzeltilmesinde kalsitriol kullanımına göre %50-%75 daha yüksek doz kullanılmasına karşın sonuç kalsitriol ile benzerdir. Kısa ve uzun dönem klinik çalışmalar KBY'li hastalarda 1 α (OH)D'nin etkili olduğunu göstermiştir. Kalsitriol ile tedavi edilenlerde olduğu gibi 1 α (OH)D'ye de Al bağimli osteomalazili hastaların yanıtı yetersiz olmuştur.

1 α (OH)D, Avrupa, Kanada ve Japonya'da sıklıkla kullanılıyor ama USA'da yalnızca kısa dönem çalışmaları yapıldı. Serum P konsantrasyonunu kontrol etmek amacıyla P bağlayıcılarının 1 α (OH)D ile birlikte kullanılmasının önemi Davison ve ark. tarafından vurgulandı. 1 α (OH)D alan 20 hasta, 1 α (OH)D tedavisi başlamadan önce Al hidroksit alan (serum P düzeyini 5.0 mg/dl altında tutmak için) grupla karşılaştırıldı. 1. grupta korneal kalsifikasyonların, pruritusların ve yumuşak dokudaki kalsifikasyonların sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Her iki grupta da kemik erozyonları aynı sıklıkta çözüldü. Ancak periosteal yeni kemik oluşumu P bağlayıcı verilme-yen grupta daha sık oldu.

Brandi, Lind ve ark. hemodiyaliz yapılan hastalardaki IV 1 α (OH)D uygulamasının etkilerini açıkladılar. PTH'nin belirgin bir şekilde baskılandığını ve buna karşın serum Ca düzeyinde çok hafif bir artma olduğunu gözlemlədiler. Nitekim IV 1 α (OH)D'nin PTH sekresyonu üzerinde kalsitriole benzer şekilde inhibitör etkisi vardır. Ljunghal ve ark. 12 hafta boyunca ar-

tan sterol dozları ile tedavi edilen normokalsemik hastaları incelediler. Ancak hiperkalsemik periodlar nedeniyle bir çok hastada doz azaltıldı ve 3 hastada da kesilmek zorunda kaldı. Çalışmanın sonunda yalnızca 6 hasta max. doz olan diyaliz başına 4 µg aldı. 17 hasta da kullanılan doz diyaliz başına 1 µg dı. Tedaviden 1 hafta sonra belirgin PTH azalması görüldü ve max supresyona 4 hafta sonra ulaşıldı. Bununla birlikte çalışmanın sonunda hiperkalsemik epizotlardan kaçınmak için doz ayarlanması yapıldığından PTH düzeylerinde çok hafif artma görüldü.

Sonuç olarak 1α (OH)D veya 25-OH grubu bağlayan herhangi bir vit. D türevinin seçilmesinde akılda tutulması gereken şey, biyolojik olarak aktif olmadan önce hepsinin karaciğerde 25- hidroksilasyona uğraması gerektiğidir. Nitekim fenobarbital, fenitoin, glutetimid gibi ilaçların birlikte kullanılması gerektiği tedaviler ve eşlik eden karaciğer hastalığının bulunduğu durumlarda hepatic 25- hidroksilasyon bozulur vit. D sterolün etkisi yetersiz kalır.

Diğer Vit. D Türevleri

Doğal olarak oluşan bir başka vit. D sterol de 24,25(OH)2D'dir. KBY'li hastalardaki kalsitriol etkisi ile bu sterolün etkisi arasında kalitatif farklılıklar vardır. Tek başına uygulanan kalsitriole karşı gelişen refrakter osteomalazili az sayıda hasta 24,25(OH)2D ile kalsitriol kombinasyonuna yanıt vermiştir. Daha sonra bu hastalarda Al bağımlı osteomalaziye rastlanmış ve bu nedenle uygun yanıtlar tam olarak doğrulanamamıştır. Diğer çalışmalar 24,25(OH)2D'nin PTH bezleri üzerinde süpresif etkileri olabileceğini göstermiştir. Ancak bununla birlikte sekonder HPTH'li

hastalarda ve üremili köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Gözlemler bu sterolün kalsitriole hiç benzemeksizin PTH'dan bağımsız bir şekilde kemik rezorpsiyonunu spesifik olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Nitekim 29 diyaliz hastası üzerinde yapılan çalışmada hem kalsitriol, hem de 24,25(OH)2D'nin tek tek ya da kombine kullanıldığı durumlar gözlemlenmiş ve kalsitriolün PTH sekresyonunu inhibe ettiği 24,25(OH)2D'nin ise PTH düzeylerinde hiçbir değişiklik gözlenmeksizin kemik rezorpsiyonunu azalttığı görülmüştür. Daha önemlisi ise her ikisinin birlikte uygulanması anormal kemik rezorpsiyonunda daha fazla düzelmeye sonuçlanmıştır. Popovtze ve ark. diyaliz hastalarında 24,25(OH)2D ve 1α (OH)D'nin birlikte uygulanması değerlendirmişlerdir. Her ikisini birlikte alan grupta 10 - 16 ay sonra osteoklastik parametrelerde ve kemik mineralizasyonunda belirgin düzelmeler fark etmişlerdir. Böylece bu çalışmalar 24,25(OH)2D'nin 1α (OH)D veya kalsitriol ile kombinasyonunun kemik histolojisi üzerine daha etkili olduğunu göstermiş olmaktadır.

Kalsitriolün barsak kalsiyum absorpsiyonu ve kemik mobilizasyonu üzerindeki potent etkileri hiperkalsemi gelişebilmesi nedeniyle kullanımını sınırlamaktadır. Aynı zamanda KBY'li hastalarda halen bir problem olan hiperfosfatemi, kalsitriolün terapötik dozlarıyla şiddetlenebilir. Bazı ilaç firmaları 1,25(OH)2D3'ün yan zincirini modifiye edebilmişlerdir ve bu yeni analogların paratiroidler üzerindeki etkisi devam ederken hiperkalsemik ve hiperfosfatemik etkileri düşüktür. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de görünen o ki

parikalsitol (19-nor-1,25(OH)2D2) barsaktaki VDR'yi (vitamin D reseptörü) downregüle etmektedir.

Son 10 yılda çeşitli laboratuvarlar vitamin D analoglarının dokular üzerindeki spesifik etkilerinin mekanizmaları üzerinde durmuşlardır. Bu etki mekanizmaları şunlar olabilir:

- 1) D vitamini bağlayan protein afinitesinde değişiklik
- 2) Vitamin analoglarının lipoproteinler gibi diğer serum taşıyıcıları ile ilişkileri
- 3) Hücreluptakede değişiklik
- 4) Hücre içerisinde aktif metabolitlerin birikimi
- 5) Katabolik inaktivasyondaki hız farkları
- 6) Farklı membran VDR ile nongenomik yolun farklı aktivasyonu
- 7) Nükleer VDR'ye bağlanmadaki farklılık (artma veya azalma)
- 8) VDR-RXR heterodimerizasyonu
- 9) VDR-RXR kompleksinin DNA'ya bağlanması
- 10) Preiniasyon kompleksinin oluşumu.

Hücre içi metabolizma, farmakokinetik, nongenomik aktivite ve VDR ile interaksiyondaki farklılıklar herhangi bir analogun *in vivo* selektivitesindeki farklılıkların potansiyel mekanizması olabilir. Aynı şekilde birden fazla mekanizma her analogun *in vivo* aktivite profilinden sorumlu olabilir. Vitamin D bileşiğinin farmakokinetiğini belirlemede, serum vitamin bağlayan protein anahtar rol oynar. Bu protein vitamin D metabolitlerinin tümüne bağlanır ve dolaşımdaki yaşam sürelerini uzatır ama aynı zamanda hedef dokular tarafından uptakelerini azaltır. Yan zincir modifikasyonu yapılmış pek çok analogun DBP'ye afinitesi kalsitriolden daha azdır.

Bu sebeple diğer analogların klirensi hızlıdır ama hedef hücreler tarafından daha fazla alınırlar.

OCT (22-oxa-kalsitriol)'nin afinitesi, kalsitriolden 300-400 kat daha azdır ve bu analog dolaşımdan hızlı uzaklaştırılır. Aynı zamanda, OCT'de doku uptake daha fazladır ama kalsitriolden daha kısadır. OCT'nin çok kısa süre barsaklarda ve kemiklerde kalması kalsiyum absorpsiyonunda ve kemik mobilizasyonunda geçici artışa neden olur. Ancak OCT'nin paratiroid üzerindeki aynı pulse etkisi PTH'nun daha uzun supresyonuna neden olur. OCT *in vivo* olarak preproPTH mRNA'yı kalsitriol kadar inhibe edebilir. Aksine OCT normal fare ve ratlarda kalsitriolden daha az kalsemiktir. Avustralya Iguazu Falls'da 99 yılında yapılan Uluslararası Nefroloji Toplantısında Akisawa ve arkadaşları bu ilacın ileri renal yetmezlikli hastalarda sekonder HPTH'yi baskılayabildiğini açıkça göstermişlerdir.

Parikalsitol (19-nor-1,25(OH)2D2)'ün mekanizması tamamen OCT'den farklıdır. Parikalsitolün DBP afinitesi kalsitriole yakındır ve bu nedenle klirens hızı ve dokularda kalma süresi de kalsitriole benzerdir. Parikalsitolün etkisinden sorumlu mekanizma henüz bilinmemektedir. Parikalsitolün barsaklarda VDR'yi inhibe ettiği tahmin edilmektedir. Slatopolsky ve arkadaşları bu analog ile çok çalışma yapmışlar, parikalsitolün sığır paratiroid hücrelerinin primer kültürlerinde PTH sekresyonunu kalsitriol kadar güçlü bir şekilde baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca bu bileşiğinin preproPTH mRNA ve PTH salgısını hiperkalsemi veya hiperfosfatemiyi indüklemeyen baskıladığını, parikalsitolün kemikten kalsiyum ve fosfor mobilize etme gücünün

kalsitriolden 10 kat daha az olduğunu yapılan doz cevap çalışmaları göstermiştir. Martin KJ ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada 78 KBY'li hastanın yaklaşık 1/3'üne plasebo, 2/3'üne parikalsitol verilmiştir. Doz başlangıçta 0.04 µg olarak belirlenmiş ve 7 haftalık süre içinde 0.12 µg/kg'a çıkmıştır. Serum PTH düzeyleri yaklaşık %60 düşmüştür. Serum kalsiyum da 9.24±'den 9.56±0,15 mg/dl'ye çıkmıştır. 414 saptamadan sadece*7 anlamlı hiperkalsemi epizodu olmuştur. Fakat bu hastalarda PTH 100 pg/ml'nin altına düşmüştür. Bu durum muhtemelen bu analogun aşırı uygulanması ile ortaya çıkmıştır.

Sekonder HPTH tedavisinde kullanılacak analogların gelişimi bir seri incelemeye geçmiştir; ilk kriter, analogun VDR'üne yüksek afinitesinin olmasıdır. Bunun için alfa pozisyonunda bir hidroksil grubunun olması gerekir. İkinci kriter, analog kalsitriolden daha az kalsemik aktivite göstermelidir. Yüksek VDR afiniteleri olmasına rağmen pek çok analogun serum kalsiyumu istendiği şekilde yükseltmediği bilinir. Üçüncü kriter, sadece invitro değil *in vivo* da PTH'yı suprese edebilmesidir. Çünkü bu analogların bazıları invitro çok efektifken *in vivo* hızla metabolize olurlar ve sekonder HPTH'yi suprese edemezler.

Vit. D Kullanılmasında Genel Olarak Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Vit. D kullanılmasında en önemli nokta hiperkalsemidir. Ortaya çıktığında düzelmesi için birkaç hafta gerekebilir. İstenmeyen hiperkalseminin düzelmesi için gereken süre vit. D metabolizmasının yarı

ömrü ile bağlantılıdır. Kalsitriol ve 1α(OH)D'nin bir önemli özelliği de vit. D'nin kendisine göre daha hızlı bir turnovere sahip olmalarıdır. Kanis ve Russel vit. D, dihidrotakisterol, 1α(OH)D ve kalsitriol nedeniyle ortaya çıkmış hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin düzelmesini incelemiştirlerdir. Aralarında en erken düzelen kalsitriol olmuştur. Farklılıklar tedavinin süresinden ya da dozdan bağımsız olmuştur. Benzer sonuçlar 1α(OH)D ile kalsitriolü karşılaştıran Bricman ve ark. çalışmalarında elde edilmiştir. Böylece kalsitriolün hiperkalsemiye en hızlı geri dönen ajan olduğu ortaya çıkmıştır. Bu toksisite oluşacaksa önemli bir özelliktir. Hiperkalseminin kalsitriolün oral olarak ve gece verildiği durumlarda daha az sıklıkta oluştuğu öne sürülmektedir.

Sekonder HPTH'ın düzeltilmesinde kalsitriol tedavisinin yetersiz kalmasının bir başka nedeni de var olan belirgin hiperfosfatemidir. İlginç bir nokta da, F. Liach ve ark.nın daha önce yaptıkları bir çalışmada iki hastada kalsitriol tedavisinden 10 hafta sonra bazal ve maximum PTH düzeyleri düşmüştür. Ancak daha sonralarda, bu hastalarda, kalsitriol tedavisi sürmesine karşın ciddi hiperfosfatemi ve aynı zamanda serum PTH düzeylerinde artış olmuştur. Bu bulgularda fosforun sekonder HPTH'ın daha da kötüleşmesine ve kalsitriolün PTH sentezindeki inhibitör etkisine karşı rezistans gelişebileceğini öne sürmektedir. E. Fernandez ve J. Montolio diyaliz hastalarındaki PTH fonksiyonunu ve hiperfosfatemiyi değerlendirmişlerdir. Hiperfosfatemi oluşursa yalnızca 3 gün içinde PTH-Ca eğrisi sağa kayar. Bu olay hiperfosfateminin, PTH sekresyonundaki olumsuz ve kalsitriol üzerindeki inhibitör etkisini

göstermektedir. Hiperfosfatemî, kalsitriol tedavisi sırasında ortaya çıkarsa yalnızca Ca x P ürünlerinin artması sonucu yumuşak dokuda kalsifikasyonlar olmaz aynı zamanda tedavinin başarısız olmasına ve sekonder HPTH'nin artmasına neden olur.

Benzer şekilde, bağırsaklardan P absorpsiyonu kalsitriol tedavisinde artar. Hiperfosfatemî oral kalsitriol uygulamasında çok sık gözlenmez. Bu artışın boyutları IV kalsitriol uygulanmasında orale göre daha düşüktür. Bununla birlikte Gallieni ve ark. belirgin sekonder HPTH'li (ort. intakt PTH 767 ± 76 pg/mL) hastalarda düşük doz (< 1µg) IV kalsitriolün etkinliğini araştırmışlar ve 76 hastanın 58'inde PTH düzeylerinde belirgin azalma görmüşlerdir. %30 hastada asemptomatik hiperkalsemi görülmesine karşılık %60 hastada hiperfosfatemî gelişmiştir. 22 hastadan 12'si tedavinin başlangıcında P bağlayıcı olarak yalnızca Ca karbonat kullanmışlar, ancak serum P düzeylerini kontrol altında tutmak için Al içeren bir P bağlayıcı eklemek gerekmiştir.

Vit. D türevlerinin oral ya da IV olarak kullanıldığı durumlarda, PTH sentez ve sekresyonunun azaldığı, kemik histolojisinin düzeldiği, PTH hücre proliferasyonunun baskılandığı, hiperplastik PTH bezlerinin boyunun küçüldüğünü ve hatta hiperplastik PTH hücrelerde apoptotik sürecin tetiklendiğini bilsek de bazı hastalarda böyle bir etki görülmektedir. Böyle bir terapötik etki yetersizliğinin nasıl ortaya çıktığı bilinmemektedir. Nodüler hiperplazide ortaya çıkan, normal düzeydeki kalsitriole karşı gelişen endojen rezistans ve azalmış vit. D dansitesi böyle yetersizlikler için bir neden olabilir. İnsitu hibridizasyon ve sitometrik DNA analizlerinde diffüz ya da noduler

hiperplastik bezlerde hücre içindeki PTH mRNA miktarında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Sekonder HPTH rekürrensi PTH'nin artmış sentetik aktivitesinden ziyade transplante edilmiş noduler greftlerdeki anormal büyüme hızına bağlı olabilir. Kalsitriol tedavisinin yetersiz olmasının bir nedeni de yineleyen hiperkalsemi atakları nedeniyle uygulamanın düzensiz olmasıdır. Yapılan ilk çalışmalarda diyaliz hastalarında kalsitriol tedavisinin uzun dönem programlarında PTH bazı boyutları önemli bir kriter olarak değerlendirilmiştir. Büyük bez daha ciddi bir sekonder HPTH'a ve tedaviye rezistansın daha fazla olmasına neden olmaktadır. Buna dayanarak daha yüksek doz IV kalsitriol uygulanması, kalsitriol rezistansını ve ciddi sekonder HPTH'li hastaların PTH ihtiyacını azaltabilir.

Kalsitriol ve aktif vit. D türevlerinin diyaliz hastalarında kullanılması için bazı gerekli öneriler şunlardır; 1) PTH düzeyinin normalin 5-6 kat üzerinde olan hastalarda kalsitriol mutlaka başlanmalıdır. 2) İntakt PTH düzeyleri normalin 3-5 kat üzerinde olursa ve özellikle ardışık incelemelerde PTH düzeyi artıyorsa tedaviye düşük dozlarla başlanmalıdır. 3) Eğer intakt PTH düzeyi normali 2-3 kat aşmışsa kalsitriol önerilmez, çünkü eğer sebep nütrisyonel vit. D yetersizliğine bağlı ciddi malnütrisyon değilse düşük turnover'lu kemik hastalığını indüklemeye riski artar.

Sonuç olarak kalsitriol uygun bir tedavi yöntemi olmasına karşın sekonder HPTH'ta kalsitriolden başka faktörlerin de rol oynadığı gösterilen hastalarda kemik histolojisi normale dönmemektedir. Deneysel bir modelde hiperplaziyi tamamen yok etmekte kalsitriol yetersiz kalmıştır. Hatta başarılı

bir böbrek transplantasyonundan sonra bile PTH bezinin ağırlığı artmıştır. İyi klinik yanıtlara karşın kalsitriolün kesildiği bazı hastalarda PTH'da rebound görülmüştür. Dahası kalsitriol, PTH - Ca sigmoid eğrisinde PTX'de görülen gibi bir etki görülmemiştir. Bu kalsitriol ile yapılan medikal bir PTX'in cerrahi bir PTX kadar başarılı olmadığını gösterir. Kalsitriol ile PTH sekresyonundaki azalma PTH hücrelerinin kütlelerinin azalmasından daha fazla olmaktadır.

Kaynaklar

1) Harper'in Biokimyaya Bakışı çev. N.K. Mentş.

1986:s.170-73

2) *The Kidney Ed. by Barry M. Brenner. Vol.II C:1996:2187-2255*

3) *Shigero Yumita at all. Tohoku J. Exp. Med. 1996, 180;p.45-56*

4) *Dennis L. Anders at all. Seminaris in Dialysis Vol.12, No.5(sep-oct)1999:p.282-284*

5) *Glenn M. at all. Seminaris in Dialysis Vol.11, No 5(sep-oct)1998:p.267-270*

6) *Eduardo Slatopolsky at all. Kidney International Vol.56,Suppl.73(1999)p.s.46-51*

7) *Hohn A. Kanis Kidney International Vol.56 suppl.73(1999)p.s.77-81*

8) *Quarles LD, Yohay DA. Kidney International 1994;45:1710-21.*