

Renal Osteodistrofi ve Tedavide Yenilikler

*Dr.Fadime ERSOY DURSUN**
*Doç.Dr.Ayhan DOĞUKAN**

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) görülen kalsiyum-fosfat ve vitamin D metabolizması bozuklukları sekonder hiperparatiroidi (SHP) gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu durum, önemli morbiditeye yol açan renal osteodistrofi (ROD) gelişiminin yanında, bu hastalarda mortalitenin de artmasına neden olmaktadır. Koroner plakların, kalp kapakçıklarının ve miyokard dokusunun kalsifikasyonu üremik hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Bu sonuçların önlenmesi için kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları ve ROD patogenezinin iyi anlaşılması ve uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır¹.

A. Patogenez

1-Kanda Olan Değişiklikler

Kronik böbrek yetersizliği sürecinde azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) sonucu artan inorganik fosfor, plazmada kalsiyum ile kompleks oluşturarak hipokalsemiye neden olmaktadır. Hipokalsemi paratiroid bezini uyarak parathormon (PTH) salgılanmasını artırır ve kalan fonksiyonel nefronlardan fosfor atılımı artırılmaya çalışılır. Ancak ilerleyen nefron kaybı ile fosfat birikmesi devam eder ve bu döngü devam ettiği için paratiroid bezinde hipertrofi meydana gelir². Trade-off hipotezi olarak adlandırılan bu hipoteze yönelik eleştirilerden biri erken dönemdeki hiperfosfateminin orta derecede ilerlemiş KBY hastalarında bile gösterilmesinin güç olmasıdır. Paratiroid hücrelerindeki kalsiyum duyarlı reseptörler (CaR)'ler hücre dışı kalsiyumu ile

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

birlikte divalan, trivalan ve polivalan katyonları da tanır^{3,4}. Bu nedenle reseptörün düzenlenmesinde hücre dışı kalsiyum düzeyinin yanında fosfor ve 1,25-(OH)₂ kolekalsiferolün de (vitamin D₃) etkili olduğu düşünölmektedir⁵.

Fosfor yüksekliği, hipokalsemi gelişimi ve böbrekte 25-OH vitamin D'nin 1α-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonunu azaltarak SHP gelişiminde rol oynar. Fosfor, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ ve kalsiyumdan bağımsız olarak, transkripsiyon sonrası PTH sentezini artırmaktadır^{6,7}.

Ciltte güneş ışığı ile sentez edilen veya diyetle alınan vitamin D, böbrekte 1-hidroksilasyona uğrayarak vitamin D'nin en önemli biyoaktif metaboliti 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ oluşturmaktadır. 1, 25-(OH)₂ vitamin D₃, gastrointestinal sistem, kemik ve paratiroid bez üzerine etki ederek kalsiyum dengesini sağlar. Gastrointestinal sistemde hem kalsiyum hem fosfor geri emilimini artırır. Kemik mineralizasyonunu sağlar ve kemik rezorpsiyonunu uyararak serum kalsiyum düzeyini düzenler². KBY'de vitamin D reseptör sayısında azalma ve vitamin D'ye direnç SHP gelişiminde önemli rol oynar. Sonuçta düşük 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ düzeyi ve paratiroid vitamin D reseptör sayısı PTH gen yapımını uyarır. Vitamin D'nin PTH hücre değişimini direk olarak uyardığı da düşünölmektedir^{1,8}.

Kalsiyum, fosfor ve vitamin D'nin yanında, alüminyum yükü, metabolik asidoz, östrojenler ve katekolaminler de paratiroid bezi fonksiyonu ve periferik PTH aktivitesini etkilemektedir. Bunlara ek olarak, PTH reseptör yapımının azalmasına ve reseptör sonrası direncine ikincil olarak gelişen hedef hücre direnci de bilinmektedir⁹.

2-Kemiklerde Olan Değişiklikler

Renal osteodistrofide kemiklerde görölen morfolojik değişiklikler, hiperparatiroidi etkisi ile artmış kemik döngüsü ve vitamin D eksikliği ile azalmış kemik mineralizasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir (Tablo 1)¹⁰.

Osteitis fibroza: Osteitis fibroza sistikanın histolojik bulguları, osteoblastlarda proliferasyon ve küboidal yapıya sahip osteoblastlarla kaplı kemik yüzeylerde artış ile karakterizedir. Ayrıca osteoklast sayısında ve

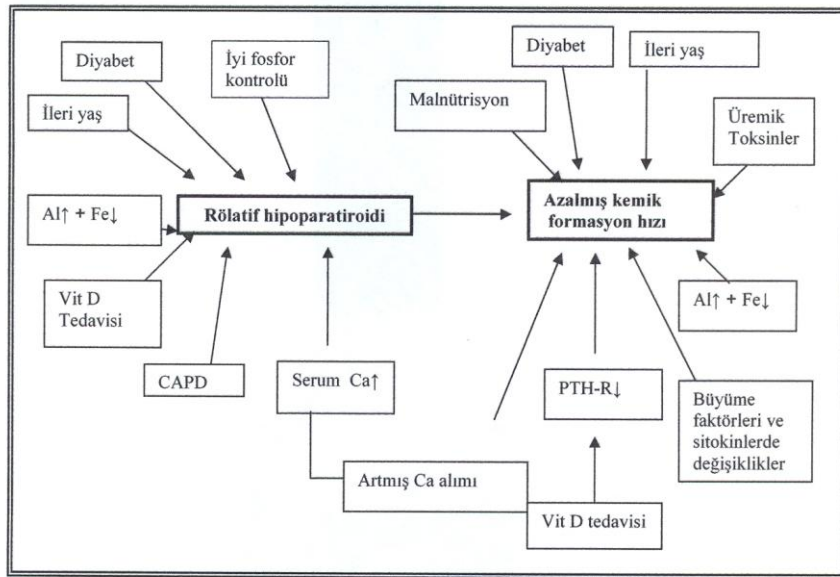
osteoklastik rezorbsiyon çizgilerinde artış gözlenir. Kemik iliğinde trabeküler yüzeylerde belirgin fibroblastik hücre artışı sonucu peritrabeküler fibrozis gelişir. Kemiğin yeniden oluşumu osteoblast ve osteoklast değişim programları ile olur. Bu iki değişim programı birbiri ile ilişkili olmakla birlikte, osteoklastik değişim programı daha hızlı ilerler ve yeniden oluşum döngüsü kemik rezorbsiyonu ile başlar. PTH ile interleukin-1 ve tumor necrosis factor- α gibi lokal veya sistemik faktörler kemik iliği stromal ve hematopoetik hücrelerinden osteoklast öncül hücrelerinin farklılaşma ve değişimini uyaran faktörlerin salınmasına yol açarlar. Osteoklast gelişimini etkileyen bu faktörler arasında macrophage colony stimulating factor ve osteoptegrin ligand önemli yer tutar. Böylece KBY'de bozulan metabolizması ile PTH ve kalsitriolden bağımsız olarak osteoklastogenezi uyarmaktadır², KBY'de, yeniden oluşum döngüsü sonunda yapılan kemik miktarı, rezorbe olan kemik miktarından azdır. Bu durum, ROD'nin yanında, osteopeni ve osteoporoz gelişimine neden olur¹⁰.

Tablo I. Renal Osteodistrofinin Histolojik Sınıflaması

Hastalık	Tanım	Patogenez
Osteitis fibroza	Peritrabeküler fibroz, artmış yeniden oluşum, rezorbsiyon ve formasyon	Sekonder hiperparatiroidizm, sitokin ve büyüme faktörlerinin sekonder rolleri
Osteomalazi	Artmış osteoid, bozulmuş mineralizasyon	Alüminyum yüklenmesi, bilinmeyen faktörler
Miks hastalık	Hem osteitis fibroza, hem de osteomalazinin bulguları	Sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum yüklenmesi ve bilinmeyen faktörler
Hafif hastalık	Hafif artmış yeniden oluşum	Erken dönemde tedavi edilmiş hiperparatiroidi
Adinamik kemik hastalığı	Hiposellüler kemik yüzeyleri, yeniden oluşum yoktur.	Alüminyum yüklenmesi, paratiroid hastalığına bağlı hormon baskılanması, kemik büyüme faktörlerinin eksikliği ve kemik yeniden oluşum supresörlerinde artış.

Adinamik kemik hastalığı : Patogenezi tam olarak anlayamamış olan adinamik kemik hastalığında osteoklastik aktivite eksikliğinden çok

osteoblastik aktivite eksikliğinin olduğu bir durumdur. Bunun sonucunda osteopeni, osteoporoz veya aktif epifizleri olan genç hastalarda büyüme hızında yavaşlama görölür. Adinamik kemik hastalığı, SHP'si olmayan veya kalsiyum ve kalsitriol tedavisi alan KBY hastalarında sık görölmektedir^{11,12,13}. Normal PTH salgılanması olan hastalarda adinamik kemik hastalığının görölmesi, İnterlökin-11 ve interlökin-4 gibi kemik yapımını baskılayan faktörlerin arttığını veya osteogenik protein-1 kemik yapımını uyaran faktörlerin azaldığını düşündürmektedir. Osteogenik protein-1 renal tübüler hücrelerde yapılan osteoblast farklılaşmasının baskın bir aktivatörüdür. Sonuçta, KBY'de değişen hücrelerin PTH'a cevapsızlığı yani osteoblast farklılaşma kapasitesinde azalma olur^{14,15}. Uzun dönemde SHP tedavisinde kullanılan kalsitriolün etkisi, farklılaşma programının baskılanması sonucu azalmış hücre sayısı ve adinamik kemik hastalığı şeklinde ortaya çıkar. (Şekil 1)¹⁰.



Şekil 1. Adinamik kemik hastalığı patogenezinde rol oynayan faktörler

B.Klinik Bulgular

Renal osteodistrofide, en sık görülen klinik bulgular iskelet sistemindeki deformitelere bağlı bulgulardır. Kemik ağrıları, miyopati, epifizlerde genişleme, yumuşak dokuda kalsifikasyonlar, kalsiflaksi ve patolojik kırıklar sık görülen bulgulardır. Bunun dışında çocuklarda büyüme geriliği, “O bacak”, “X bacak” bu bulgulara eşlik eder¹⁵.

C-Laboratuvar Bulguları

1-Radyolojik Bulgular

Hiperparatiroidiye bağlı gelişen radyolojik bulgular (özellikle orta ve distal falankların radial yüzünde subperiostal kemik rezorpsiyonu, çenede erozyon ve alveolar septum kaybı) olabilir. Rikets veya osteomalaziye bağlı gelişen radyolojik bulgular (diz ve el bileklerinde epifizde genişleme ve uzun kemiklerde eğrilmeler) görülür. Osteoskleroz, sıklıkla erişkinde görülür. Vertebrada görülen osteoskleroz “Rugger Jersey Spine” adını alır².

2-Biyokimyasal Metodlar

Plazma PTH düzeyi ölçülmesi ROD’de kemik hastalığı tipini belirlemede yararlıdır. Özellikle yüksek dönüşümlü, normal veya düşük dönüşümlü kemik hastalıkları ayrılabilir. Ancak adinamik hastalığı, normal kemik yapısından ayırmak mümkün değildir¹⁷. Yapılan çalışmalarda PTH’un, düzeyinin 65-450 pg/ml olduğu durumlarda diyaliz hastalarında kemik dönüşümü açısından prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir¹⁸. Gerakis ve ark. yaptıkları çalışmada PTH düzeyi 65 pg/ml altında ise adinamik kemik hastalığı tanısı için prediktif değer %45, negatif prediktif değer ise daha yüksek bulunmuştur¹⁸.

Alkalen fosfataz (ALP), kemikte osteoblast ve osteoblast öncüleri tarafından üretilir ve mineralizasyonda rol alır. Urena ve ark. 42 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada kemik ALP düzeyinin histomorfometrik parametrelerle ilişkili olduğu ve PTH’dan daha iyi sonuç verdiği görülmüştür¹⁹. Kemik ALP 20 ng/ml’nin üzerinde olduğunda yüksek dönüşümü için hassasiyet ve duyarlılık %100 olarak saptanmıştır. Kemik ALP 20 ng/ml ve PTH 200 pg/ml olduğunda yüksek kemik dönüşümü için pozitif

prediktif değer %84'ten %94'e çıkar²¹. Kemik ALP'nin adinamik kemik hastalığını belirlemekte kullanımını değerlendiren bir başka çalışmada kemik ALP 27 U/L'nin altında ise hassasiyet %78, duyarlılık %86.4 ve PTH 150 pg/ml'nin altında olduğunda %80.6 ve duyarlılık %76.2 olarak saptanmıştır²¹.

Kemik oluşumunun bir parçası olan osteokalsin, kemikte bol miktarda bulunan ve kollajenöz olmayan bir proteindir. Serum osteokalsin düzeyi kemik rezorpsiyonu veya fazla üretim sonucu kemik matrikse entegre olmayan proteini yansıtmaktadır¹⁶. Ancak osteokalsinin serum stabilitesi azdır ve böbrekler tarafından temizlenir. Bu nedenle kemik dönüşümünü ölçmekte daha az hassastır²².

Prokollajen tip I-karboksiterminal peptidler (PICP), kollajen sentezi yan ürünü olup bir kemik oluşum belirleyicisidir^{16,22}. Coen ve ark'nin²⁴ yaptığı predializ KBY hastalarında PICP'lerin dinamik histomorfometrik parametrelerle iyi ilişkisini saptamalarına rağmen²³ Mazzafero ve ark. yaptığı çalışmada PICP ile histomorfometrik parametreler arasında belirgin korelasyon saptanmamıştır²⁵.

3-Kemik Rezorpsiyonu ile İlgili Biyokimyasal Belirleyiciler

Tartarat rezistan asit fosfatının, kemik rezorpsiyonu ile ilgili duyarlılığının daha iyi olduğu düşünölmektedir. Ancak bu konuda henüz çok az bilgi vardır^{16,22}.

Tip-I kollajen kros-bağlı telopeptid, kemik rezorpsiyonu sırasında salınan bir kollajen yan ürünüdür. Eliminasyon hızı GFH'ye bağlıdır. Hamdy ve ark. diyaliz hastalarında tip-I kollajen kros-bağlı telopeptid ile statik ve dinamik histomorfometrik parametreler arasında ilişki saptamamışlardır²⁶.

Primidinolin kros-bağlı kollajenin, hidroksilizil pridinolin ve lizil pridinolin (deokspiridinolin) olmak üzere iki kimyasal formu vardır. Tip I ve II kollajen yıkımının belirleyicileridir. İdrarda atılımları kemik rezorpsiyonunun önemli bir belirleyicisi olarak çeşitli metabolik kemik hastalıklarında gösterilmiştir^{16,23}. Serum hidroksipridinolin konsantrasyonu güvenilir olarak ölçölmüş, kemik rezorpsiyonu ve mm²'deki osteoklast sayısı ile ilişkisi gösterilmiştir²⁷.

B₂ mikroglobulin (B₂M), hemodiyaliz hastalarında osteoartiküler yapılarda biriken amiloidin temel yapılarından biridir. Kemik hastalığı olmayan hemodiyaliz hastalarında da yüksek bulunmuştur¹⁷. B₂M düzeyi yüksek kemik dönüşümlü hastalarda daha yüksek, normal veya düşük kemik dönüşümlü hastalarda düşük bulunmuştur²⁸. Aynı çalışmada B₂M düzeyi ile osteokalsin ve kemik ALP arasında pozitif, osteoid hacim ile negatif ilişki olduğu, PTH ile ilişki göstermediği saptanmıştır. B₂M doğrudan veya dolaylı yoldan kemik hücrelerini aktive etmektedir. Bu nedenle kemik hücresi aktivitesi belirleyicisi olarak kullanılabilir.

D. Renal Osteodistrofide Korunma Tedavileri

1-Medikal Tedavi

Fosfor retansiyonu ve hiperfosfatemi KBY'de SHP gelişmesi ve ilerlemesinde ana sebeplerdendir. Yüksek fosfor düzeyi aynı zamanda yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişmesinde de rol oynayan ana sebeplerdendir. Diyaliz hastalarında fosfor seviyesini prediyaliz 4 -5.5 mg/dl düzeyinde tutmak idealdir^{1,28}. Fosfor düzeyini normal sınırlarda tutmak ya da normale indirmek için:

a-Fosforun diyetle kısıtlanması: Diyetle fosfor kısıtlanması ROD'nin tedavisinde ilk stratejidir. Ancak KBY hastalarında uygun protein alımını sağlamak kritik önem taşır. Diyetle fosfor ile proteini ayırmak oldukça zordur. Aynı anda yeterli proteini sağlayan ve fosforu kısıtlayan bir diyet ayarlamak gerekir. Aksi takdirde, diyet kısıtlamasının neden olduğu yetersiz kalori alımı, KBY hastalarında malnütrisyonu pekiştirebilir^{1,28}. Bu nedenle fosfat bağlayıcıların kullanımı gündeme gelmiştir.

b-Fosfat bağlayıcılar: Fosfat bağlayıcılar, barsakta fosforu bağlayarak emilimini engelleyen ajanlardır. Reçete edilirken iştah üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için, fosfat bağlayıcıların mümkün olduğu kadar yemeklere yakın saatlerde alınması önerilmelidir. Fosfor bağlayıcıların dozu, diyetteki fosfor içeriğine göre günde iki veya üçe bölerek ayarlanmalıdır¹.

Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar, fosfor kontrolünde oldukça etkili

olmakla birlikte mikrositik anemi, osteomalazi ve ensefalopati gibi toksik etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır²⁹. Fosfor kontrolü çok zor olan hastalarda kısa bir dönem için kullanıldıktan sonra diğer fosfor bağlayıcıları ile tedavi edilerek yan etkilerinden sakınılmaktadır¹.

Kalsiyum tuzları içeren fosfor bağlayıcılar, sıklıkla kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat en sık kullanılan fosfor bağlayıcılardır ve yemeklerle alınarak iyi bir fosfor kontrolü sağlar. Serum fosforunun normal olduğu durumlarda hipokalsemiyi düzeltmek amacı ile yemek aralarında verilmektedirler¹. Hastanın diyetle aldığı fosforu bağlamak için fazla miktarda kalsiyum tuzu alması gerekir. Bu fazla kalsiyum iskelet dışı organlarda özellikle de damar duvarında birikebilir^{1,28,30,31}.

Polilialiamin hidroklorit (Sevalemer hidroklorit: RenaGel), olduğu iyi tolere edilen ve hemodiyaliz hastalarında hiperfosfateminin ve yüksek PTH düzeylerinin kontrolünde etkili olduğu görülmüş pahalı bir ajandır^{32,33}. Kalsiyum desteği ve vitamin D ile kombine edilerek de kullanılabilir ve lipid profili üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır³⁴.

Lanthanum karbonat (Fosrenal), kalsiyum ve alüminyum içermeyen ve araştırma aşamasında olan bir fosfat bağlayıcıdır. Henüz yayınlamış bilgi çok fazla bulunmamaktadır. Ancak alüminyum ile olduğu gibi, 139 atom ağırlıklı nadir bir element olan Lanthaniumun barsaktan muhtemel emilimi ve uzun süreli kullanımda dokuda birikimi konusu tartışılmaktadır^{35,36}.

Trivalen demir bazlı fosfat bağlayıcılar, yeni çıkarılan ürünler olup daha ucuz ve ümit vericidir¹.

c-Diyaliz tedavisinde yoğunlaştırma: Diyaliz tedavisinin yoğunlaştırılması, hiperfosfateminin kontrolünü kolaylaştırır. Fosfor kompartmanlar arasında yavaş dengeye ulaşmaktadır. Bu nedenle, daha uzun süreli veya daha sık diyaliz yapılması, kan akımı veya diyalizör klirensinin artırılmasına göre, fosforun daha etkin şekilde uzaklaştırılmasını sağlar^{1,37}.

d-Hiperparatiroidinin supresyonu: Parathormon, KBY'nin ilk

dönemlerinden itibaren yükselmeye başladığı için kalsiyum desteği ve/veya vitamin D kullanımı önerilmektedir. 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ kullanımı ile paratiroid bezi baskılanabilir^{38,39}. Kalsitriolün, PTH gen transkripsiyonu, vitamin D reseptör yapımı, paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bezinin kalsiyuma hassas reseptör yapımının düzenlenmesi üzerine etkileri vardır. Tüm bu etkiler ile kalsitriol, PTH salgılanmasını inhibe eder, barsaktan kalsiyum emilimini artırır ve iskelette PTH direncini azaltır. Böylece dolaylı etki ile de kalsitriol PTH salgılanmasını azaltır^{1,18}. Vitamin D desteği verilirken hastaların 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ düzeylerinin 40-50 pmol/L ve PTH düzeylerinin 125-250 pg/ml düzeyinde tutulması amaçlanmalıdır⁴⁰. Aktif vitamin D'nin aralıklı intravenöz veya oral olarak mı yoksa devamlı şekilde mi verilmesinin daha etkin olduğu konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, en iyi kullanım yolunun hangisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır⁴¹. Tüm çalışmalarda, vitamin D ve analogları ile tedavi sırasında hiperkalsemi ve hiperfosfate mi açısından dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır^{1,42, 43}. Kalsitriol barsaktan fosfor emilimini artırdığı için fosfor kontrolünü zorlaştırabilir ve kullanımı sorun olabilir. Özellikle iskelet dışı kalsifikasyonlar kalsitriol tedavisinin olumsuz sonuçları olmaktadır. Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor düzeylerini fazla etkilemeden PTH düzeylerini baskılayacak vitamin D analogları geliştirilmeye çalışılmıştır^{1,28,44}.

Parikalsitriol (19-nor-1,25-hidroksivitamin D₂), potansi kalsitriolün üçte biri, serum kalsiyum ve fosforunu yükseltme etkisi ise sekizde biri kadardır. Hemodiyaliz hastalarında oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır⁴⁵.

Dokserkalsiferol (1- α -hidroksivitamin D₂)'ün, aktif hale gelebilmesi için 25 hidroksilasyon gereklidir. Hiperkalsemi yapma etkisi için çeşitli çalışmalarda farklı veriler elde edilmiştir. Hayvan modellerinde 1- α -hidroksivitamin D₂ preparatlarının, 1- α -hidroksivitamin D₃'ten daha az toksik olduğu saptanmakla birlikte, bazı çalışmalarda fark bulunmamıştır⁴⁸.

Falekalsitriol veya 22-oksakalsitriol, asya ülkelerinde denenmektedir^{47,48}.

Yaygın olarak kullanılan diğer bir ajan 1- α -hidroksivitamin D₃'dur. 1- α -hidroksivitamin D₃'nin hem intravenöz hem oral formu PTH düzeylerini

baskılamada etkilidir. İntravenöz uygulamanın serum kalsiyum ve fosforunu daha az yükseltirken, PTH düzeyini etkin şekilde baskıladığı bilinmektedir.

Kalsimimetikler, PTH ve iyonize kalsiyumu düşürmekte etkilidir. Özellikle, yüksek doz kalsitriol tedavisi ile PTH düzeylerinde supresyon sağlanmasına rağmen yüksek kalsiyum X fosfor değerine sahip olan hastalarda kullanılabilir. Hayvan deneylerinde, PTH düzeyini baskıladığı gibi paratiroid hücre proliferasyonunu da azalttığı görülmüştür^{49,50}.

2-Cerrahi Tedavi

Paratiroidektomi, KBY'li hastalarda; (a) yüksek PTH düzeylerine eşlik eden tedaviye dirençli hiperkalsemi ve hiperfosfatemi varlığında, (b) kırık veya kuadriseps tendon avulsiyonu gibi biyomekanik problemlerin varlığında, (c) kalsiflaksis varlığında önerilmektedir⁵¹.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda paratiroidektomi, subtotal, total (ototransplantasyonsuz veya ototransplantasyon ile birlikte) paratiroidektomi şeklinde uygulanabilir⁵². Subtotal paratiroidektomide bir paratiroid bezlerden üçü tamen çıkartılırken dördüncü bezin ½'si yani 100-300 gr kadarı bırakılır. Total paratiroidektomi ile birlikte otoransplantasyon yapıldığında, karın yağları içine, önkol kasları arasına veya sternokleidomastoid kası içine paratiroid bezinin nodüler olmayan kısmı ince parçalar halinde yerleştirilir. Total tiroidektomiden sonra görülebilecek hipokalsemi, intravenöz kalsiyum ile tedavi edilir ve ardından oral kalsiyum desteği ile devam edilir¹. Hipofofatemik hastalarda fosfor desteği gerekebilir. Aktif vitamin D verilerek barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi artırılabilir^{1,28,44}.

Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezliğinin çeşitli dönemlerinde, çeşitli biyokimyasal belirleyicilerin de yardımı ile, hastaya özel ayarlamalar da yapılarak, uygun kombinasyonlarda tedavilerin uygulanması KBY hastalarında kemik hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır (Tablo 2)²⁸. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda paratiroidektomi yapılması ROD'nin olumsuz etkilerini önlemede faydalı olacaktır.

Tablo 2. KBY sürecinde renal osteodistrofi tedavisi

Hafif GFH 50-80 ml/dk	Orta GFH 25-50 ml/dk	İleri GFH<25 ml/dk
PTH izlemi		
Fosfor kısıtlaması		
Kalsiyum karbonat ve asetat		
Sevalemer?		
	Alüminyumdan kaçınma	
	Asidoz tedavisi	
	Kalsitriol	
	Vit D analogları	
		Kalsitriol IV /po Vit D analogları Kemik biyopsisi Alüminyum yükünün tedavisi Kalsimimetikler? Diyaliz kalsiyumunun ayarlanması

Kaynaklar

1. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drüeke TB, et al. Management of renal disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 723-731.
2. Kher KK. Chronic renal failure. In: Kher KK, Makker sp EDS. *Clinical pediatric nephrology*. New York, Mc Graw Hill; 1992, 502-554.
3. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM. Effect of organic phosphate of serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the "trade-off hypothesis". *Kidney Int* 1985; 28: 932-935.
4. Brown EM, Gamba G, Riccardi et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{+2} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-580.
5. Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, et al. Molecular mechanisms of secondary hyperthyroidism. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 626-628.

6. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
7. Sela Bron A, Silver J, Brewer G, et al. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *J Biol Chem* 2000; 275: 7424-7429.
8. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1141-1152.
9. Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 259-272.
10. Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 636-640.
11. Hamdy NAT, Kanis JA, Beneton MNC. Effect of alfa-calcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-363.
12. Goodman WG, Ramirez JA, Belin T. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166.
13. Coen G. Adynamic bone disease: an update and overview. *J Nephrol* 2005; 18: 117-122.
14. Sweeney WE, Jones WK, Harris HW, et al. Osteogenic protein-1 (OP-1) alters growth and differentiation in the developing metanephros (abstract). *Pediatr Res* 1994; 35: A374.
15. Rickard DJ, Hofbauer LC, Bonde SK, et al. Bone morphogenic protein-6 production in human osteoblastic cell lines. *J Clin Invest* 1998;101:413-422.
16. Kurata S, Ishibashi M, Nishida H, et al. A clinical assessment of the relationship between bone scintigraphy and serum biochemical markers in hemodialysis patients. *Ann Nucl Med* 2004;18: 513-5188.
17. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use the biochemical markers and non-invasive methods;when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 8-14.
18. Qi Q, Maunier-Faugere MC, Geng Z, et al. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-631.
19. Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou T, et al. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2430-2438.

20. Urena P, Hruby M, Ferreira A, et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1-7.
21. Jrava C, Armas JR, Salgueira M, et al. Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 3): 43-46.
22. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144-2150.
23. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 3): 29-32.
24. Coen G, Ballant P, Bonucci E, et al. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Mineral Res* 1995; 10: 932-939.
25. Mazzafero S, Pasquali M, Ballanti P, et al. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 52-58.
26. Hamdy NAT, Risteli J, Beneton MNC, et al. Serum type I procollagen peptide : a non-invasive index of bone formation in patients on hemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 511-516.
27. Urena P, Ferreira A, Kung VT, et al. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Mineral Res* 1995; 10: 52-58.
28. Ferreira A, Urena P, Ang KS, et al. Relationship between serum B₂-mikroglobulin, bone histology and dialysis membranes in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1701-1707.
29. Martin KJ, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1430-1436.
30. Roussanne MC, Duchamblon P, Gogusev J, et al. Parathyroid hyperplasia in chronic renal failure: role of calcium, phosphate and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 1): S68-S69.
31. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
32. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.

33. Chertow GM, Burke SK, Lazarus M, et al. Polyl (allylamine hydrochloride-RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
34. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA and Rena Gel Study Group. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 33: 694-701.
35. Chertow GM, Dillon M, Burke SK et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. *Clin Nephrol* 1999; 51: 18-26.
36. Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G. Lanthanum carbonate (Shire). *Drugs* 2003; 6: 688-695.
37. Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate (Fosrenol): a novel agent for the treatment of hyper-phosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Int J Clin Pract.* 2005; 59:1091-1096.
38. Nolan CR, Qunibi WY. Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Kidney Int Suppl*; 95: S13-S20.
39. Hernandez JD, Wesseling K, Salusky IB. Role of parathyroid hormone and therapy with active vitamin D sterols in renal osteodystrophy. *Semin dial* 2005; 18: 290-295.
40. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18: 266-275.
41. Coen G, Mantella D, Manni M, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005; 68: 1840-1848.
42. Greenbaum LA, Grenda R, Qiu P, et al. Intravenous calcitriol for treatment of hyperparathyroidism in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 622-630.
43. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1994; 46: 1124-1132.
44. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, et al. "Pulse oral" versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron* 1997; 77: 267-272.
45. Ritz E, Schömig M, Bommer J. Osteodystrophy in the millennium. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S94-S98.
46. Cheng S, Coyne D. Paricalcitol capsules for the control of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 617-621.

47. Zisman AL, Ghantous W, Schinleber P, et al. Inhibition of parathyroid hormone: a dose equivalency study of paricalcitol and doxercalciferol. *Am J Nephrol.* 2005; 25: 591-595.
48. Morii H. Falecalcitriol as a new therapeutic agent for secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium.* 2005; 15: 29-33.
49. Hamada C, Hayashi K, Shou I, et al. Pharmacokinetics of calcitriol and maxacalcitol administered into peritoneal dialysate bags in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 570-575.
50. Talalaj M, Kapitan-Malinowska B, Debski K, et al. Administration of 1 alpha-OH vitamin D3 and calcium prevents bone mass loss in patients with advanced prostatic carcinoma after orchidectomy treated with complete androgenic blockade. *Endokrynol Pol.* 2005; 56: 225-232.
51. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 supress parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via calcium receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2977-2983.
52. Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 95: S33-S36.
53. Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients:2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 25-29.

Yazışma adresi:

Dr. Fadime ERSOY DURSUN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
23100, ELAZIĞ

Tel: 0424 2471877

Fax: 04242388096

E--mail: drfadimeersoy@yahoo.com.tr