

ÇOCUK HEMODİYALİZ HASTALARINDA DİRENÇLİ SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM TEDAVİSİNDE İNTRA VENÖZ KALSİTRİOL UYGULAMASI

İlmay BİLGE, Sevinç EMRE, Aydan ŞİRİN, Ahmet NAYIR, Faruk ÖKTEM*

ÖZET

Çalışmanın amacı; son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) tanısı ile izlenen ve en az bir yıldır standart oral kalsitriol tedavisi uygulandığı halde tedaviye dirençli bulunan, semptomatik, persistan sekonder hiperparatiroidizmli (SHPT) hemodiyaliz tedavisindeki çocuklarda, IV intermitan kalsitriol uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Çalışma grubu; yaş ortalaması 14.6 ± 3.4 yıl (11-22 yıl) olan 15 çocuk hastadan (8 erkek, 7 kız) oluştu. Olgularda, en az bir yıldır, 1.0 ± 0.3 mcg/gün dozunda oral kalsitriol kullanımına karşın, parat hormon (iPTH) düzeyleri normalin en az 4 katı yüksekti. Bazal kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkali fosfataz (AP), iPTH, osteokalsin (OC), kalsitriol düzeyleri için serum örneği alındıktan sonra, hastalara prospektif olarak dört ay süre ile IV kalsitriol (CALCIJEX- Abbott Laboratuvarı) uygulandı. Çalışma süresince, kalsitriol doz ayarlaması, dört haftada bir, diyaliz öncesi Ca, P ve iPTH düzeylerine göre yapıldı. Maksimal doz 12 mcg/ hafta olarak belirlendi.

Dört aylık IV kalsitriol tedavisinin sonunda olguların tümünde semptomlar düzeldi, iPTH düzeyleri 799.5 ± 528.1 pg/ml den, 144.2 ± 64.7 pg/ml' ye düştü ($p < 0.001$). Bu azalma, bazal düzeye göre 4.ayda %78.9 oranında idi. AP düzeyleri, tedavi başlangıcında 1454.0 ± 1044.2 IU/lt idi ve başlangıçta ağır SHPT grubunda yer alan 2 olgu (olgu: 8 ve 11) dışında normal sınırlara inerek tedavinin sonunda 479.1 ± 200.4 IU/lt olarak saptandı ($p < 0.001$). Tedavi başlangıcında kalsitriol düzeyi 20.5 ± 3.6 ng/ml iken, tedavi sonunda 27.6 ± 10.3 ng/ml' ye yükseldi ($p < 0.05$). Bir olgu dışında fizyolojik değerlerin üzerine çıkmadı. Tedavi başlangıcında, hemodiyaliz öncesi alınan serum örneklerinde OC düzeyi 27.3 ± 6.3 ng/ml idi ve 4 aylık kalsitriol tedavisinin sonunda 23.8 ± 7.6 ng/ml' ye düştü. Çalışma süresince hiçbir olguda ağır hiperkalsemi atağı olmadı, tedavi kesildikten sonraki kontrollerde olgularda dinamik kemik hastalığı düşündürülen bulgu saptanmadı.

Sonuç olarak IV intermitan kalsitriol tedavisinin çocuklarda iyi tolere edilen ve ilaç uyumu sorununu ortadan kaldıran, ve dirençli SHPT gelişmiş çocuk hemodiyaliz hastalarında hiperkalsemi riskinde artışa neden olmadan iPTH baskılanmasını sağlayan etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sekonder hiperparatinoidizm çocuklar, kalsitriol, diyaliz

SUMMARY

Intravenous calcitriol treatment in children with severe secondary hyperparathyroidism.

The aim of this study is to assess the efficacy and safety of IV calcitriol treatment in the symptomatic children with secondary hyperparathyroidism (SHPT) who were found to be nonresponsive to the standart oral calcitriol therapy. Fifteen children (8 boys, 7 girls) with a mean age of 14.6 ± 3.4 years (range: 11-22 years) undergoing hemodialysis were enrolled in this study. All patients had received standard oral preparation of calcitriol at a mean dosage of 1.0 ± 0.3 mcg/day for at least one year, and all of them had serum intact parathyroid hormone (iPTH) levels greater than 4 times normal values. After two weeks of wash-out period all patients were treated with IV calcitriol (CALCIJEX -Abbott Laboratories) for 4 months in an open prospective study. The initial dose of calcitriol was 1 mcg / three times per week (ie following each hemodialysis) followed by a dosage modification every 4 weeks according to predialysis calcium (Ca), phosphorus (P) and iPTH levels (maximum dose was 12 mcg per week). Serum Ca, P, alkaline phosphatase (AP) levels were monitored weekly, and serum iPTH levels were determined monthly during the study. Serum calcitriol and osteocalcin (OC) levels were also determined at the beginning and at the end of the study. All of the 15 children completed their 4 months of IV calcitriol therapy. Symptoms substantially decreased within the 4th week of treatment and completely resolved by the end of 4th month. iPTH levels showed a significant

decrease from 799.5 ± 528.1 pg/ml to 144.2 ± 64.7 pg/ml at the end of the study. This decrease was 78.9 % of baseline iPTH levels at the fourth month. AP levels decreased from 1454.0 ± 1044.2 IU/l to 479.1 ± 200.4 IU/l ($p < 0.01$) in association with the decrease in iPTH. The mean of basal calcitriol levels was 20.5 ± 3.6 ng/ml and changed to 27.6 ± 10.3 ng/ml ($p < 0.05$), but this increase was not in toxic levels. OC levels showed a significant decrease from 27.3 ± 6.3 ng/ml to 23.9 ± 7.6 ng/ml, and it was correlated with the increase of calcitriol levels. No child in our study had symptoms to suggest adynamic bone disease Hypercalcemia was not a significant problem, and iPTH levels showed an increase to 244.7 ± 87.5 pg/ml at the third month after the discontinuation of IV calcitriol therapy.

In conclusion, intermittent high dose IV calcitriol treatment is an effective and safe method of PTH supression and relief of renal osteodystrophy (ROD) symptoms without increasing hypercalcemia risk in the children undergoing hemodialysis with refractory SHPT, also providing better patient compliance.

Key words: Secondary hyperparathyroidism, children, calcitriol, dialysis

GİRİŞ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY)'nin en önemli komplikasyonlarından biri, sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) sonucu gelişen renal osteodistrofi (ROD) dir ^(9,23,25,30). Böbrek yetersizliğinde, ayrı mekanizmalarla gelişen hiperfosfatemi, hipokalsemi ve 1,25 OH₂D₃ (kalsitriol) eksikliği; direkt, indirekt veya birbirleriyle ilişkili olarak paratiroid hormon (PTH) üretim ve salgılanımında, ve PTH salgılayan hücrelerin sayısında artışa neden olmaktadır ^(16,17,25). Çocuklarda ROD tedavisinin temel amacı; kemik formasyonunu normale döndürmek ve PTH'yi iskeletin yeniden biçimlenme (re-modelling) hızını normal sınırlarda tutabilen optimal serum düzeylerinde sürdürebilmektir ⁽²⁰⁾. Hiperfosfateminin kontrolü ve D vitamini (D vit) replasmanı tedavinin temelini oluşturur ^(19,22). Ancak büyüme ve gelişmenin en hızlı ve ilaç tedavisine uyumun ise en kötü olduğu çocukluk döneminde, renal kemik hastalığı; klinik tablosu çoğunlukla erişkinden daha ağır, tedavisi ve kontrolü erişkinden daha zor bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. 1980' li yılların sonunda, kalsitriol'ün hiperkalsemiden bağımsız olarak PTH gen transkripsiyonunu direkt baskıladığı ve paratiroid (PT) bezinde hücre replikasyonunu durdurup hiperplazi gelişimini önlediği gösterilmiştir ^(1,3,26). In vitro çalışmalarda maksimal PTH supresyonu yaptığı gösterilen intermitten intravenöz (IV) kalsitriol tedavisinin, in vivo çalışmalar ile desteklenmesi sonucu,

ROD'nin etkili tedavisi ve kontrolü konusunda yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) tanısı ile izlenen tedaviye dirençli, SHPT' li hemodiyaliz tedavisindeki çocuklarda, IV intermitten kalsitriol uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu; SDBY nedeni ile kronik hemodiyaliz tedavisi altında olan ve en az bir yıldır standart oral günlük kalsitriol tedavisi uygulanmasına karşın iPTH düzeyleri normalin en az 4 katı yüksek, radyolojik olarak ROD tanısı almış ve ROD semptomları bulunan 15 çocuk hastadan (8 erkek, 7 kız) oluştu. Olguların çalışma başlangıcındaki yaş ortalaması 14.6 ± 3.4 yıl (11-22 yıl) idi. Kalsitriol ya da diğer D vit preparatlarına klinik intoleransı olan, persiste eden hiperkalsemi ya da D vit toksisitesi bulunan, serum Ca x P oranı > 80 olan, düşük döngülü (turn over'lı) kemik hastalığı kuşkusuz ve paratiroidektomi öyküsü bulunan, dijital, uzun süreli antikonvulsan, kortikosteroid ya da magnezyum içeren antiasit kullanan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışma başlangıcında tüm olgular, primer böbrek hastalıkları, hemodiyaliz süreleri, D vit kullanım öyküleri, klinik bulguları açısından değerlendirildi ve paratiroid (PT) ultrasonografisi (US) ile PT adenomu açısından kuşkulu bulunan olgularda nükleer sintigrafi yapıldı. Bazal kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkali fosfataz (AP), iPTH, osteokalsin (OC), kalsitriol düzeyleri için serum örneği alındıktan sonra, hastalara prospektif olarak dört ay süre ile IV kalsitriol (CALCIJEX-Abbott Laboratuvarı) uygulandı. Başlangıç iPTH düzeyi 220-440 pg/ml olan olgular "hafif", 440-660 pg/ml olan olgular "orta", 660pg/ml den yüksek olgular ise "ağır SHPT" olarak tanımlandı. Kalsitriol, haftada üç gün olmak üzere, her hemodiyaliz seansının sonunda IV olarak verildi. Tüm olgularda vücut ağırlığından bağımsız olarak başlangıç dozu 1 mcg/ doz (3 mcg/hafta) olarak kabul edildi. Tedavi başladıktan sonra olgular, ilk ay içinde haftada bir kez, 2. ay iki haftada bir kez, daha sonraki aylarda ise ayda bir kez biyokimyasal parametreler ve klinik bulgular açısından değerlendirildi. Çalışma süresince, kalsitriol doz ayarlaması, dört haftada bir, diyaliz öncesi Ca, P ve iPTH düzeylerine göre yapıldı. Maksimal doz 12 mcg/ hafta olarak belirlendi. Çalışma grubuna protein (1-1.5 gr/kg/gün), ve fosfat (600 mg/gün) içeriği kısıtlı diyet önerildi, ve fosfat bağlayıcı ajan olarak Ca karbonat kullanıldı. Tüm olgularda hemodiyaliz tedavisi, 2.5 mmol/lit Ca içeren diyaliz solüsyonları ile yapıldı. Dört aylık tedavi süresinin sonunda OC ve kalsitriol düzeyleri için kan örneği alınarak, tedavi sonrası klinik ve radyolojik değerlendirmeler yapıp çalışma sonlandırıldı.

Çalışmamızda rutin olarak kemik biopsisi yapılmadı; ancak, IV kalsitriol tedavisi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından sonra, dinamik kemik hastalığı gelişimi riski açısından tüm olgular en az 6 ay süreyle önerilen kriterlere göre (iPTH< 150 ng/ml

ve Ca>11.5 mg/dl) izlendi (19,21). Çalışma tamamlandıktan sonra serum iPTH düzeyi istenen düzeyde stabil olan olgularda günasırı oral kalsitriol tedavisine geçildi ya da düşük doz IV tedavi ile devam edildi.

iPTH düzeyleri radioimmünetrik yöntem (IRMA), OC ve kalsitriol düzeyleri ise immunoradioreseptör yöntemi ile ölçüldü. Normal değerler iPTH için 9-55 pg/ml, OC için 7-35 ng/ml ve kalsitriol için ise 10-50 ng/ml olarak kabul edildi. Çalışma süresince; hiperkalsemi serum total Ca'un >10.5 mg/dl, hiperfosfatemi ise serum P'un > 6.5 mg/dl olması olarak tanımlandı. Serum CaxP oranı 80 üzerinde olan olgularda kalsitriol tedavisine ara verildi.

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel karşılaştırılması için, Wilcoxon-rank, Mann-Whitney U ve Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm değerlendirmeler yapılırken p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun tümünde en az bir yıl süre ile ortalama 1.0 ± 0.3 mcg/gün (7.2 ± 1.9 mcg/hafta) dozunda standart oral kalsitriol tedavisi uygulanmış, ancak, serum iPTH düzeyleri en az normalin dört katı yükseklikte kalmıştı. Çalışma grubunu oluşturan 15 olgunun özellikleri ve tedavi öncesi klinik bulgu ve semptomları Tablo: 1 'de gösterilmektedir. Olguların tümü 4 aylık tedavi süresini tamamladı ve çalışma süresi bittikten sonra en az 6 ay boyunca izlendiler. Tedavi başlamadan önce; tüm olgularda kas güçsüzlüğü, 4 olguda (%26.6) epifiz kayması, yürüme güçlüğü ve kemik ağrısı olan 8 (%53.3) hastanın 5' in de kemik deformitesi (%33.3), bir olguda iskelet dışı kalsifikasyon ve 2 olguda şiddetli kaşıntı (%13.3) vardı. Tedavinin birinci ayında yakınmalarda belirgin azalma gözlenirken, 4 aylık tedavi sonunda ROD semptomları tamamen kayboldu. iPTH düzeyleri çok yüksek olan (>1000 pg/ml), US

Tablo 1. Çalışma başlangıcında olguların özellikleri

| Olgu | Cins | Yaş (yıl) | Primer böbrek hastalığı | Kas zaafı | Kemik ağrısı | Kemik deformitesi | Dvit dozu (mcg/gün) |
|------|-------|------------|--------------------------|-----------|--------------|-------------------|---------------------|
| 1 | E | 15.3 | Hipoplazik böbrek | + | + | + | 1.0 |
| 2 | E | 15.5 | Reflu nefropatisi | + | + | + | 1.3 |
| 3 | E | 18.3 | Alport sendromu | + | - | - | 1.0 |
| 4 | K | 11.0 | Reflu nefropatisi | + | - | - | 0.5 |
| 5 | E | 9.5 | Fokal glomeruloskleroz | + | - | - | 0.5 |
| 6 | K | 22.0 | Reflu nefropatisi | + | + | - | 1.0 |
| 7 | K | 14.7 | Reflu nefropatisi | + | + | + | 1.5 |
| 8 | K | 13.0 | Nefrolityasis | + | + | + | 1.3 |
| 9 | K | 15.8 | Nefronofitizi | + | - | - | 1.0 |
| 10 | E | 19.7 | Reflu nefropatisi | + | + | - | 1.0 |
| 11 | K | 15.0 | Reflu nefropatisi | + | - | - | 0.75 |
| 12 | E | 14.5 | Reflu nefropatisi | + | + | - | 1.0 |
| 13 | E | 12.1 | Kronik glomerulonefrit | + | - | - | 1.0 |
| 14 | E | 12.3 | Hipoplazi, agenezi | + | + | + | 1.0 |
| 15 | K | 11.4 | Hemolitik üremik sendrom | + | - | - | 1.0 |
| | 8K,7E | 14.6 ± 3.4 | | | | | 1.0 ± 0.3 |

(K: kız, E: Erkek)

ve nükleer sintigrafide adenom saptanan 3 olguda 4 aylık IV kalsitriol tedavisinin sonunda paratiroid US de üç olguda da adenom görünümünün kaybolduğu belirlendi.

Tedavi başlangıcında, 799.5 ± 528.1 pg/ml olan iPTH değeri, tedavinin 1. ayında anlamlı azalma gösterdi ve bu azalma tedavi süresince devam etti. Dört aylık IV kalsitriol tedavisinin sonunda ortalama iPTH düzeyi 144.2 ± 64.7 pg/ml' ye düştü ($p < 0.001$) (Tablo 2). Her olgu için bazal düzey % 100 kabul edilerek hesaplanan aylık ortalama % iPTH değişimleri; 1. ayda % 67.2 ± 28.9 , 2. ayda % 48.9 ± 21.9 , 3. ayda % 24.9 ± 13.1 ve tedavi sonunda % 21.1 ± 8.7 olarak belirlendi. Maksimal % iPTH değişimi 4. ayda görülürken, tüm aylardaki değişimin, bazal değere göre anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.0001$). Dört aylık tedavi ile çalışma grubumuzda % 78.9 oranında iPTH baskılanması sağlandı.

Olgularda, kalsitriol dozu, birinci ayda ortalama 4.9 ± 1.5 mcg/hafta iken, 2. ayda 5.7 ± 2.6 mcg/hafta ve 3. ayda 5.0 ± 3.1 mcg/hafta oldu. Yalnızca ağır SHPT' li bir olguda (olgu: 8) 12 mcg/hafta olan maksimal doza çıkılması gerekti. Kalsitriol gereksinimi, olgulardaki başlangıç iPTH düzeylerine göre karşılaştırıldığında, ağır SHPT' li olgularda gereksinim anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$).

AP düzeyleri, tedavi başlangıcında 1454.0 ± 1044.2 IU/lt idi ve başlangıçta ağır SHPT grubunda yer alan 2 olgu (olgu: 8 ve 11) dışında normal sınırlara inerek tedavinin sonunda 479.1 ± 200.4 IU/lt olarak saptandı ($p < 0.001$). Çalışma grubunun bazal serum Ca düzeyi 9.1 ± 1.1 mg/dl ve tedavinin 4. ayında 8.8 ± 0.6 mg/dl olarak saptandı ($p > 0.05$). Tedavi sürecinde yapılan toplam 60 ölçümde 5 hiperkalsemik değer ölçüldü (%8.3). Ca karbonat tedavisinin kesilmesi

Tablo 2. Çalışma grubunda IV kalsitriol uygulamasının sonuçları

| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | P |
|---------------------|---------------|----------------|----------|
| İPTH (pg/ml) | 799.5+528.1 | 144.2+64.7 | 0.000049 |
| % İPTH değişimi | % 100.0+0.0 | % 21.1+8.7 | 0.00006 |
| A. fosfataz (IU/l) | 1454.0±1044.2 | 479.1+200.4 | 0.003 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9.1+1.1 | 8.8+0.6 | 0.82 |
| Fosfor (mg/dl) | 7.3+1.8 | 7.2+1.8 | 0.88 |
| Ca x P oranı | 67.3+16.9 | 71.1+16.2 | 0.09 |
| Osteokalsin (ng/ml) | 27.3+6.3 | 23.8+7.6 | 0.02 |
| Kalsitriol (ng/ml) | 20.5+3.6 | 27.6+10.3 | 0.03 |

(PTH: paratiroid hormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, A. fosfataz: alkalin fosfataz)

ile hiperkalsemik değerler kısa sürede normale döndü. Yalnızca Ca x P oranı > 80 olan iki olguda kalsitriol'e bir hafta süre ile ara verilmesi gerekti. Tedavi süresince yapılan 60 ölçümden 35' i hiperfosfatemik idi (%58). Bazal P düzeyleri 7.3 ± 1.8 mg/dl iken tedavi sonunda 7.2 ± 1.8 mg/dl idi ($p > 0.05$). Serum Ca x P oranı, çalışma başlangıcında 4, birinci ayda 3, ikinci ayda 1, üçüncü ayda 5, dördüncü ayda ise 10 olguda 80 in üzerinde idi. Çalışma sürecinde % 19 oranında Ca x P > 80 olan atak saptandı. Bazal değerlere göre ay ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Tedavi başlangıcında kalsitriol düzeyi 20.5 ± 3.6 ng/ml iken, tedavi sonunda 27.6 ± 10.3 ng/ml' ye yükseldi ($p < 0.05$). Bir olgu dışında fizyolojik değerlerin üzerine çıkmadı. Tedavi başlangıcında, hemodiyaliz öncesi alınan serum örneklerinde OC düzeyi 27.3 ± 6.3 ng/ml idi ve 4 aylık kalsitriol tedavisinin sonunda 23.8 ± 7.6 ng/ml' ye azaldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu azalma olgularda klinik ve biyokimyasal iyileşmeye paralellik gösteriyordu. Serum OC düzeyleri düşerken, buna paralel olarak serum kalsitriol düzeylerinin yükseldiği görüldü ve tedavi öncesi ve sonrası osteokalsin - kalsitriol çarpımları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($r = 0.9555$, $t = 8.55$, $p < 0.01$).

Tedavi sonunda serum iPTH düzeyi, yalnızca 2 olguda (olgu: 8 ve 11) 220pg/dl sınırının üstünde kaldı. Her iki olguda da başlangıçta >660 pg/dl olan iPTH düzeyi, tedavi sonunda hedef iPTH düzeyinin hafif üstünde olduğundan çalışma grubunun tümü IV kalsitriol tedavisine yanıtı olarak kabul edildi. Çalışma tamamlandıktan sonra, adinamik kemik hastalığı gelişimi riski gözönüne alınarak hiperkalsemi, aşırı baskılanmış iPTH düzeyleri ve klinik semptomlar açısından izlenen olgularda, en az 6 aylık izlem süresinde hiç bir olguda hiperkalsemi saptanmadı ve IV tedavi kesildikten ya da düşük dozlara inildikten 3 ay sonraki kontrolde, serum iPTH değerleri 244.7 ± 87.5 pg/ml' ye yükseldi. 4. ay değerleri ile yapılan karşılaştırmada bu yükselmenin anlamlı ($p < 0.05$) olduğu belirlendi. Serum Ca düzeylerinin de 8.9 ± 0.6 mg/dl' de stabil kaldığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Uzun yıllardan beri birçok KBY' li çocuk hastada ROD, oral fosfat bağlayıcı ajan kullanımı ve diyet uygulamasının yanısıra D vit replasmanı ile başarılı olarak tedavi edilmektedir^(19,21). Ancak bazı ağır SHPT' li olgularda tedaviye karşın kemik hastalığında ilerleme görülür. Bu nedenle, oral kalsitriol tedavisine dirençli persistan SHPT ve ROD

tedavisi için en uygun yaklaşım arayışları sürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında 1984 yılında Slatopolsky ve ark.'nın⁽²⁶⁾ IV kalsitriol tedavisi ile çok başarılı sonuçlar bildirmesi, ROD tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Slatopolsky, 20 hemodiyaliz olgusuna, 8 hafta süreyle IV kalsitriol uygulamış ve %70 oranında PTH baskılanmasını, hiperkalsemi yaratmadan sağlamıştır. Daha sonra, Andress ve ark.⁽¹⁾, 12 hemodiyaliz hastasında, 12 ay süreyle IV kalsitriol tedavisi ile ROD'un biyokimyasal düzelmesinin yanısıra histolojik olarak da düzeldiğini göstermişlerdir. Delmez ve ark.'nın⁽³⁾ 10 hemodiyaliz hastasında IV kalsitriol tedavisini uyguladığı çalışması da, bu konuda yapılmış Slatopolsky'nin çalışmasına destek veren ilk çalışmalardan biridir. İntermittan IV pulse kalsitriol tedavisi, dolaşımda yüksek (farmakolojik) vitamin düzeyleri sağlarken, intestinal Ca absorpsiyonuna yol açacak kadar uzun yarı ömürlü olmadığından (intestinal "bypass"), D vit' in hiperkalsemiye yol açma riskini azaltmaktadır⁽²¹⁾.

Olgularımızda, IV kalsitriol tedavisi ile daha önce en az bir yıldır kontrol altına alınamamış olan iPTH düzeyleri %78,9 oranında baskılanmış ve klinik semptomlar kaybolmuştur. iPTH düzeylerinde sağlanan baskılanma tedavi süre ve dozları farklı olmakla birlikte, %50' den fazla iPTH baskılanmasının sağlandığı erişkin çalışmaları ile uyumludur. Oettinger ve ark.⁽¹⁵⁾, 97 olguda IV pulse kalsitriol tedavisi ile 26 hafta sonunda %45 oranında PTH baskılanması bildirmişlerdir. Levine ve Song⁽¹²⁾, %68 baskılanma bildirirken, Sprague ve ark.⁽²⁷⁾, 24 aylık düşük doz IV uygulama ile %70 oranında iPTH baskılanmasından söz etmektedirler. Bu çalışmalarda, başlangıç PTH değerleri çalışmamıza göre daha düşüktür. Cannella⁽²⁾, 8 aylık düşük doz IV kalsitriol tedavisi ile orta ağırlıktaki SHPT li olgularda, % 86 baskılanma sağlarken, bazal iPTH değerlerinin tedaviye yanıt ve PTH baskılanma ora-

nında önemli olduğunu savunmaktadır. Dört aylık tedavinin sonunda, hasta grubumuzda tedaviye dirençli olgu sözkonusu değildir. Tüm çalışma grubunda iPTH düzeylerinde baskılanma sağlanmış ve bu baskılanma serum Ca düzeylerinde artışla ilişkili bulunmamıştır.

Bir çok çalışmada kalsitriol tedavisinin sonucunu belirleyen temel faktörün doz ve serum kalsitriol düzeyleri olduğuna inanılmaktadır^(2,4,13,22). Çalışmamızda başlangıçta 3 mcg/hafta ile başlanan IV kalsitriol dozu, çalışma süresince arttırılarak 4 ayda ortalama 5 mcg/hafta'ya ulaşmıştır. Tedavi başlangıcında ve sonrasında serum kalsitriol düzeyleri anlamlı artış göstermiş, ancak normal sınırlar içinde kalmıştır. Sonuçlarımız çocuklarda intermittan IV kalsitriol uygulaması ile fizyolojik serum düzeylerinde iPTH baskılanmasının sağlanabildiğini göstermektedir. Çalışma grubunun kalsitriol gereksinimi bazal iPTH düzeylerine göre değerlendirildiğinde; bazal iPTH değeri >660 pg/l olan ağır SHPT' li olgularda gereksinim, hafif gruba göre 3 kat, orta ağırlıktaki gruba göre 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur. Benzer bir doz değerlendirmesi, Sprague'nin⁽²⁷⁾ 21 olguluk çalışmasında yapılmıştır. Bu çalışmada da ağır SHPT' li olgularda 3 kat yüksek dozlarda kalsitriol'e gereksinim olduğu bildirilmiştir.

Birçok çalışmada IV kalsitriol tedavisinin sürdürülememesinin nedeni, %10-80 oranında hiperkalsemi gelişimidir^(7,12, 13,15,18). Olgularımızda hiperkalsemi sıklığı % 8.3 tür ve literatür ile karşılaştırıldığında çok düşük bir orandır. Sonuçlarımız, çocuklarda IV kalsitriol tedavisinin hiperkalsemi açısından önemli bir sorun oluşturmadığını, düşük Ca'lu diyalizat, Ca karbonat ve kalsitriol doz ayarlaması ile bu riskten uzak kalındığı göstermektedir. Ancak olgularımızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum fosfor düzeyleri normalden yüksektir. Quarles ve ark. nin⁽¹⁸⁾ çalışmasında hiperfosfatemi D vit' e ya-

nitatsızlık için belirleyici bir kriter olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda PO4 düzeyleri orta derecede yüksek olmasına karşın IV kalsitriol tedavisine yanıtız kalan olgu mevcut değildir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; çocuk olgularda, Ca karbonat kullanımı, diyet, etkin diyalize karşın, hiperfosfate mi sorun olabilir, ancak hiperkalsemi gibi hiperfosfateminin de intermittan IV kalsitriol tedavisinde önemli bir sakınca yaratmadığı ve tedaviye yanıtı etkilemediği görülmüştür.

Çalışma grubunda AP düzeylerinde saptanan anlamlı azalma, olgularda IVkalsitriol tedavisinin aşırı kemik turn-over'ını düzelttiğinin bir göstergesidir. Ayrıca, karaciğer fonksiyonu normal olgularda, kemik turn-over'ın durumunu değerlendirmek için mutlaka AP kemik izoenzimine bakılması gerekmediği ve total serum AP aktivitesinin iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Serum OC düzeyi, KBY'li hastalarda kemik turn-over'ının durumunu gösteren başka bir parametre olabilir. Mazzeferro ve ark. (14) nın çalışmasında, 59 diyalize girmeyen ve 103 diyaliz tedavisindeki hastada serum OC düzeylerini değerlendirilmiş, hemodiyaliz tedavisinde olmayan hastalarda OC artışının, ROD'un durumunu göstermede anlamlı bir parametre olduğu, diyaliz hastalarında ise, diyalizabl olmayan bu proteinin düzeylerindeki değişikliğin ancak diğer parametrelerle birlikte tanı açısından anlam taşıyacağı sonucuna varılmıştır. Hemodiyaliz hastalarında OC artışı değişken olmaktadır (6,28). Hamdy ve ark (10) hemodiyaliz hastalarında OC düzeylerinin, PTH artışına paralel olarak arttığını göstermişlerdir. Yapılan en geniş kapsamlı çalışmada, 1634 sağlıklı çocukta 1-16 yaş arasında kız ve erkekler için normal değerler 35- 65 ng/ml olarak bildirilmekte, erkeklerde 16, kızlarda 14 yaştan sonra düzeylerin anlamlı olarak düştüğü belirtilmektedir (8). Çalışma grubumuzda kalsitriol tedavisinden önce ve tedavi bitiminde yaptığı-

mız serum OC ölçümleri anlamlı olarak azalma göstermiştir. Olguların tümü hemodiyaliz tedavisinde olmalarına karşın, başlangıç ve son değerlendirmelerde olgular arasında değişken değerler olmadığı, azalmanın kalsitriol düzeylerinde artış, iPTH ve AP düzeylerindeki azalma ile paralel olduğu göze çarpmaktadır. OC düzeylerinde saptanan anlamlı düşmeye karşın, tüm değerler çocuk yaş grubu normal değerlerinin altında, çalışma grubumuzda yer alan hastaların yaş ortalamasına uygun olarak erişkin sınırları içinde kalmıştır. Çalışmamız diyalize giren hastalarda da serum OC düzeylerinin ROD tanısında ve tedaviye yanıtta anlamlı bir gösterge olarak kabul edilebileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

Adinamik kemik hastalığı gelişiminde IV yüksek doz kalsitriol uygulamaları sorumlu tutulmaktadır. Goodmann ve ark. (9), bu konuya dikkat çeken en önemli çalışmayı yapmışlar ve IV intermittan yüksek doz kalsitriol uygulanan olgularda aşırı PTH baskılanmasının sonucunda % 40 oranında adinamik kemik hastalığı geliştiğini göstermişlerdir. Adinamik kemik hastalığının göstergesi olarak PTH< 150 pg/ml ve 12 mg/dl den yüksek hiperkalsemi atakları ile birlikte şiddetli kemik ağrısı varlığı kabul edilmektedir (19,21). Çalışma grubumuzda kemik biyopsisi yapmadığımız halde, sözü edilen duyarlılığı yüksek kriterlere göre hastalarımız değerlendirilmiş, ve hiç bir olguda tedavi kesildikten sonra hiperkalsemi gözlenmemesi ve iPTH düzeylerinde izlemin 3. ayında görülen artış, uyguladığımız doz ve süre ile, hastalarda IV kalsitriol tedavisinin komplikasyonu olarak adinamik kemik hastalığı gelişmediği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak IV intermittan kalsitriol tedavisi, çocuklarda iyi tolere edilen ve hemodiyaliz seanslarından sonra uygulanması nedeniyle ilaç uyumu sorununu ortadan kaldıran bir tedavi yöntemidir. Sonuçlarımız, hastala-

rın hiperfosfatemi açısından kontrolü amacıyla diyet ve fosfat bağlayıcı ajan kullanma gereksinimi sürmekle birlikte, dirençli SHPT gelişmiş çocuk hemodiyaliz hastalarında IV intermitan kalsitriol tedavisinin, gerekli önlemler ve izlem ile hiperkalsemi riskinde artışa neden olmadan iPTH baskılanmasını sağlayan etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Address DL, Norris KC, Coburn JW, et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Eng J Med* 321: 274 (1989).
2. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialysed uremic patients treated with long term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46: 1124 (1994).
3. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, et al. PTH supression by intravenous 1,25 dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83: 1349 (1989).
4. Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld A, et al. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36: 1093 (1989).
5. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25 dihydroxy vitamin D3 receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436 (1993).
6. Friedman AL, Heilczer ID, Gundberg CM, et al. Serum osteocalcin concentration in children with chronic renal failure who are not undergoing dialysis. *J Pediatr* 116 (2): s55 (1990).
7. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 42: 1191 (1992).
8. Gazzero P . Serum osteocalcin in 1634 healthy children. *Clinical Chemist* 43: 543 (1997).
9. Goodman WG, Ramirez JA, Befin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46: 1160 (1994).
10. Hamdy NAT, Ristelli J, Ristelli L, et al. Serum type I procollagen peptide: a non-invasive index of bone formation in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 511 (1994) .
11. Kilav R, Silver J, Naveh- Many T . PTH gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 96: 327 (1995).
12. Levine BS, Song MM . Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 488 (1996).
13. Malberti F, Surian M, Cosci P . Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set-point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Trans* 7: 822 (1992).
14. Mazzeferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase, hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 56: 261 (1990).
15. Oetinger CW, Oliver JC, Macon EJ . The effects of calcium carbonate as the sole phosphate binder in combination with low calcium dialysate and calcitriol therapy in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3: 995 (1992).
16. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. Hyperparathyroidism and 1,25 dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 876 (1988).
17. Portale AA, Holloran BP, Murpy MM, et al. Oral intake phosphorus can determine the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamine D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 77: 7 (1986).
18. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45: 1710 (1994).
19. Sanchez CP, Goodman WG, Salusky IB .Osteodystrophy. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1231 (1999).
20. Salusky IB, Coburn JW, Foley J, et al. Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminum levels after discontinuation of aluminium containing gels in children receiving dialysis. *J Pediatr* 1108: 767 (1986).
21. Salusky IB. Bone and mineral metabolism in childhood end-stage renal disease. *Pediatr Clin North America* 42: 1531 (1995).
22. Salusky IB, Goodman WG . The management of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 10: 651-655.
23. Sherrard DJ (1986) Renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 6: 56 (1996) .
24. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end stage renal disease- an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436 (1993).
25. Silver J . Regulation of PTH synthesis and secretion. In: Coe FL, Favus MJ (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism* . Raven, New York (1992), sayfa: 83.
26. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked supression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxy cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136 (1984).
27. Sprague SM, Moe SM . Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* 19: 532 (1992).
28. Stefanovic V, Mitić M, Golubovic E, et al. Transperitoneal removal of osteocalcin, calcitonin and parathormone in patients treated by CAPD. *Nephron* 74: 216 (1996).
29. Szabo A, Merke J, Beier E, et al. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 35: 1049 (1989).
30. Torres A, Corenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434 (1995).