

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL OSTEODİSTROFİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SOYDAN /

ESKİŞEHİR - 1989

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ	1- 2
2. GENEL BİLGİLER	3-24
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	25-28
4. BULGULAR	29-39
5. TARTIŞMA	40-47
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	49-50
8. KAYNAKLAR	51-61

G İ R İ Ő V E A M A Ć

Bugüne kadar üremi tablolarının tedavisinde hemodializ ve peritoneal diyaliz tedavisi ile çok önemli aşamalar başarılmıştır. Hemodializde kullanılan sellüloz membranlı hemodializerler 4000 dalton ağırlığına kadar olan solütleri geçirirler. Ancak molekül ağırlığı 500 dalton üstündeki solüt klirensi oldukça az, 300 dalton altındaki ise belirgin hızlıdır. Bu şartlarda üremi tablolarında küçük moleküler ağırlıklı solüt yüküne bağlı semptom ve bulgular düzelmekte fakat orta moleküler ağırlıklı üremi toksin klirensi ise sınırlı kaldığından renal osteodistrofi, üremik nöropati, üremik perikardit gibi tablolar düzelmemektedir. Her ne kadar sellülozik olmayan membranlarla (polyacrylonitril, polyamid, polysülfon, polycarbonat, polymethylmethacrylate gibi) orta molekül ağırlıklı üremi toksinlerin klirensinin mümkün olduğu belirtiliyorsa da halen sellüloz yapısındaki membranlar daha yaygın kullanıldığından orta moleküler ağırlıklı madde klirensi tam yapılamamaktadır.

Kronik ambulatuvar peritoneal diyaliz (CAPD) ile bu

maddelerin klirensi mümkünse de bu da henüz yaygın yapılan bir prosedür haline gelmemiştir.

Böylece kronik üremiler, orta moleküler ağırlıklı solüt yükü altındadır ve buna bağlı tablolarda hemodiyalizle düzelme olmamaktadır. Bu tablolardan çok önemli biri de renal osteodistrofilerdir. Renal osteodistrofi oluşumunda önemli rolü olan ve üremi toksinlerinden biri de parathormondur ve artması renal osteodistrofilere sebep olmaktadır. Kronik hemodiyaliz hastalarında renal osteodistrofi problemi ve çözümünü, buna neden olan parathormonu araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Değişik nedenlere bağlı olarak oluşan kronik böbrek hastalığında ortak özellik ilerleyici nefron kaybıdır: Nefron harabiyeti devam ettikçe ve fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler ortaya çıkar. Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmıştır. Para-aminohippurati maksimal sekrete etme kapasitesi ve glikozu maksimal reabsorbsiyon kapasitesi ile saptanabilen tübüllerin fonksiyonel kapasitesi keza azalmıştır. Glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasındaki denge belirgin bozulmuştur. GFR/TM oranı artmış ve filtre olan solütlerin reabsorbsiyon yüzdesi azalmıştır.(1-3)

Böbrek fonksiyonlarının geri dönmeyecek şekilde kaybı sonucu bir yıl içinde toplumun her bir milyonundan 50-75 kişi ya ölmekte, ya kronik hemodiyaliz programına alınmakta veya o kişiye böbrek nakli yapılmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda kronik ilerleyici böbrek hastalığı vardır. Kronik böbrek hastalığı nedenleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo: 1- ÜREMİK SENDROMA YOL AÇAN HASTALIKLAR

1. Glomerulonefrit : a) Diffüz Proliferatif Glomerulonefrit
b) Fokal Glomerulonefrit
c) Mezangio-kapiller Glomerulonefrit
d) Membranöz Glomerulonefrit
e) Lupus Nefriti
f) Peri Arteritis Nodoza
h) Good-Pasture sendromu
i) Henoch-Schönlein. Purpurasi
2. Kronik Piyelonefrit
3. Reno-Vasküler Hastalıklar: a) Hipertansif Nefrosklerozus
b) Arteria Renalis Stenoza
c) Renal Ven Trombozu
d) Sistemik Sklerozis
e) Bilateral İskemik Böbrek hastalığı
f) Oral hücreli anemi
g) Fabry hastalığı
4. Metabolik Hastalıklar : a) Diabetik Nefropati
b) Ürik asid Nefropatisi
c) Hiperkalsemik Nefropati
d) Hiperokzalüri
e) Amiloidozis
f) Hiperparotiraidi
g) Sarkoidoz

5. Nefrotoksinler : a) Analjezik Nefropatisi
b) Ağır Metal Zehirlenmesi
(Au, Pb, Cd vs.)
6. Renal Tüberküloz :
7. Disproteïnemi : a) Multiple Myelom
b) Walderström Malroglobulinemi
8. Obstrüktif Uropati : a) Üretral Strüktür ve kapaklar
b) Mesane boynu Darlığı
c) Norojenik Mesane
d) Prostat Hipertrofisi
e) Vezika-ureteral Reflux
f) Uretere-Vezikol Darlık
g) Urolitiazis
h) Tümörler
i) Retroperitoneal Fibroz
j) Pelvi-ureteral Darlık
9. Herediter ve Konjenital Sebepler : a) Polikistik Böbrek
b) Alport sendromu
c) Sistinozis
d) Böbrek Hipoplazisi
10. Diğer Sebepler : a) Balkan Nefropatisi
b) Radyasyon Nefriti

Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik sonucu ortaya çıkan tabloya üremi denir. Kelime anlamı kanda idrardır. Böbreğin ekskretuar fonksiyonlarındaki yetmezlikle beraber, ortaya çıkan endokrin, metabolik ve biyokimyasal anormallikler üremik tabloyu oluşturur (4).

Üremi kronik böbrek hastalığının ileri döneminde görülür. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini 4 döneme ayırarak incelemek mümkündür (5-6).

1. DÖNEM: Böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50'si kaybedilmiştir. Kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Bu dönemde böbreğin ekskretuar ve regülatör fonksiyonları iyi korunmuştur. Klinik belirtiler genellikle yoktur.

2. DÖNEM: Böbrek yetmezliği ortaya çıkmıştır. Hafif azotemi, böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesinde azalma, nokturi ve hafif anemi görülür. Kusma, diyare gibi hastayı dehidratasyona götüren nedenler ve hiperkatabolik durumlar şiddetli azotemi ve asidoza yol açabilir.

3. DÖNEM: Belirgin böbrek yetmezliği vardır. Metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi, izostenürik idrar, nokturi, hafif poliüri ve belirgin anemi görülür. Üriner sodyum kaybı artmıştır.

4. DÖNEM: Kronik böbrek hastalığının seyrinde dördüncü ve son dönem üremidir. Şiddetli böbrek yetmezliği tablosu vardır. Gastrointestinal, kardiovasküler, sinir

sistemi, deri ve hematopoetik sisteme ait klinik belirtiler görülür. Belirtiler düşük proteinli diyet ile azalma gösterir. Enfeksiyon ve diğer katabolik nedenlerle üremi ağırlaşır. Üremik belirtilerin çoğu dializ tedavisi ile düzelir.

Üreminin toksik belirtileri vücut sıvılarında birikime uğrayan maddelerin doğrudan veya dolaylı etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Üremik belirtilerin çoğundan birikime uğrayan toksinlerin sorumlu olduğunun en iyi kanıtı dializ tedavisi ile üremide önemli bir iyileşme sağlanmasıdır.

Üremik belirtilerin oluşumunda muhtemel bir rolü olduğu düşünülen maddeler şunlardır (7). Üre, siyanat, polipeptidler, metil guanidin, guanidosüksinik asid, alfatik aminler, glukuronik asid, indikan, fenoller, mioinozitol, aromatic aminler, kreatinin, orta moleküllü maddeler, ürik asid, oksalik asid, piridin nukleotidler, poliaminler, amino asidler, aril asidler, indoller, mono amin oksidaz, diamin oksidoz, asetoin, 2,3-butilen glikol, lipokromlar, ribonukleaz, paratiroid hormon, natriüretik hormon, growth hormon, gastrin, renin, beta₂ mikroglobulin, lizozom, beta₂ glukoprotein.

Molekül ağırlığı 300-1500 arasındaki maddelerin üremik belirtilerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Periton dializ ile tedavi edilen hastalar hemodializ tedavi-

sindeki hastalara göre klinik olarak daha iyidir. Daha yüksek serum üre ve kreatinin düzeylerine rağmen nöropati, renal nöropati, renal osteodristofi gibi üremik belirtiler daha az sıklıkla görülür. Bu durum peritonun bazı toksik maddeleri sentetik sellofan membronlardan daha iyi geçirmesi ile ilgili olabilir. Üremik nöropati dializ öncesi serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarından çok dializ süresinin yeterliliğine bağlıdır. Üre ve kreatinin gibi küçük moleküllü maddelerin dializ membranlarından süratle geçmelerine karşın, daha büyük moleküllü maddelerin dialize olmaları daha uzun süreyi gerektirir.

Normal bir kişide filtre olan fosfatın yaklaşık % 15'i ekskrete edilerek fosfat dengesi sağlanır. Nefron sayısının çok azaldığı ileri dönem böbrek hastalığında ise fraksiyonel fosfat ekskresyonu % 90 veya üzerindeki değerlere ulaşabilir. Geri kalan nefronlarda fosfat ekskresyonunda ortaya çıkan bu adaptasyonu sağlayan mekanizma artan parathormon (PTH) sekresyonudur. İleri dönem böbrek hastalığında normalin 10-20 misli kadar yüksek düzeylere çıkan PTH'nın renal tübüler fosfat transportunda inhibisyon dışında diğer organlar üzerinde de biyolojik etkisi görülmür (8-10). Üremik kemik hastalığının en önemli unsuru olan osteit fibroza, böbrek yetmezliği ilerledikçe fosfat dengesini sürdürebilmek artan PTH sekresyonunun oluşturduğu bir "trade off" anormalliğidir (11-13).

Yüksek PTH düzeylerinin üremik hastalarda; anemi,

norolojik belirtiler, elektroensefalogram değişiklikleri, sinir iletim hızında uzama, karbonhidrat intoleransı, hiperglisemi, kaşıntı, erkek hastalarda impotans gibi anormalliklerin oluşumundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (13).

Terminal dönem böbrek yetmezliğindeki önemli üremi tabloları şunlardır;

1. Üremik perikardit
2. Metabolik Asidoz
3. S S S belirtileri (stupor, letarji, prekoma, koma)
4. Hipertansiyon ve komplikasyonları (kardiovasküler yetmezlik, hipertansif ensefalopati)
5. Kanama diyatezleri
6. Periferik noropati
7. Renal osteodistrafi'dir.

Bunlardan özellikle hemodiyaliz tedavisine rağmen perikarditler, nöropatiler, renal osteodistrofiler problem olmaya devam etmektedir. Konumuz dolayısıyla renal osteodistrofiyi inceledik.

RENAL OSTEODİSTROFİ

Paratiroid bezlerin hiperplazisi üremiden ölen hastaların otopsisinde mutad olarak saptanan bir bulgudur. Dolaşımdaki immunoreaktif parathormon (İPTH) ölçümleri kronik böbrek hastalığının başlangıcından beri PTH sekresyonunun artmış olduğunu göstermektedir. Hastalık ilerledikçe sekonder hiperparatiroidizm klinik olarak da belirgin hale gelebilir.

Renal osteodistrofi kapsamına; osteitis fibrosa, osteomalasi, osteoskleroz ve osteoporoz gibi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen kemik hastalıkları girer.

Renal Osteodistrofi Patogenezi

Renal osteodistrofi patogenezinde; sekonder hiperparatiroidizm ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluk en önemli faktörlerdir.

Kronik böbrek hastalığında nefron kaybının başlaması ile beraber serum fosfat düzeylerinde geçici yükselmeler olur (14). Hiperfosfatemi serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür. Hipokalsemi PTH sekresyonunu uyaran en önemli faktördür. Hipokalsemi sonucu artmış PTH, fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederek serum fosfat ve kalsiyum düzeylerinin normale gelmesini sağlar. PTH sekresyonunda adaptif artış nedeniyle GFR 25-30 ml/dk'nın altına düşünceye kadar serum fosfat düzeyleri genellikle normaldir.

Bu durumun önemli bir sonucu ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmdir. Hiperfosfateminin sekonder hiperparatiroidizm oluşmasında en önemli faktör olduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır (15-16-17). Deneysel olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan köpeklerde diyetten fosfor alımının GFR düşmesiyle orantılı olarak azaltılması ile sekonder hiperparatiroidizm gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (18).

Kronik böbrek yetmezliğinde renal ostejdistrafi gelişiminde rolü olan diğer bir faktör D vitamini metabolizmasındaki bozukluktur. D vitamini (kolekalsiferel) karaciğerde 25 - hidroksikolekalsiferole çevrildikten sonra böbrekte en aktif şekli olan 1,25 dihidrokskolekalsiferole dönüşür. Kronik böbrek hastalığında böbrek parankimasının giderek kaybı 1,25-(OH)₂ D₃ oluşumunun azalmasına neden olur. Kronik böbrek yetmezliğindeki hastalarda serum 1,25-(OH)₂ D₃ düzeyler genellikle düşüktür (19).

Kronik böbrek yetmezliğinde PTH'nın kalsiyumu mobilize edici etkisine karşı iskelet direncinin olması hipokalseminin diğer bir nedenidir (20). PTH'nın kalsemik etkisine karşı iskelet direncinin ortaya çıkmasında 1,25-(OH)₂ D₃ eksikliğinin, hiperfosfateminin ve üremik toksinlerin rolü olabilir.

Hiperfosfatemi böbreklerden 1,25-(OH)₂ D₃ yapımını süprese ederek aktif D vitamini eksikliğine yol açabilir. (21). Bu durumda; PTH'a kalsemik yanıt bozulur, intes-

tinol kalsiyum absorpsiyonu azalır ve hipokalsemi ortaya çıkar. $1,25-(OH)_2 D_3$ eksikliği kemikte eksik mineralizasyon ile birlikte dir.

Böbrekler PTH'nın parçalanmasında önemli bir rol oynar. Böbrek yetmezliğinde İPTH'nın metabolik klerensi azalmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde PTH'nın parçalanmasında azalma hiperparatiroidizm patogeneğinde yardımcı bir faktör olabilir. Böbrekler PTH'nın karboksil-terminal parçalarının dolaşımından kaldırılmasında rolü olan yegane organdır (22). Karboksil parçalarına spesifik İPTH ölçümleri, kronik böbrek yetmezliğinde bu parçaların düzeylerinin primer hiperparatiroidizmde görülden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (23). Böbrekler keza intact 1-84 PTH molekülünün parçalanmasında rol oynar (24).

Kronik böbrek yetmezliğinde plazma kalsitonin düzeyleri artmıştır (25). Yüksek kalsitonin düzeylerinin PTH'nın kemiklere etkisine karşı koruyucu rol oynadığı öne sürülmüştür (26).

D vitamininin metabolizmasındaki bozukluk kemikte yetersiz mineralizasyona neden olarak osteomalazi oluşumuna yol açabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini düzeylerinin düşük olmasına karşın osteomalazinin sık görülmemesinin nedeni, $24,25-(OH)_2 D_3$ düzeylerinin normal oluşu ve hiperfosfotemi olabilir.

Renal osteodistrofi oluşumunda metabolik asidozun rolü öne sürülmüştür (27).

HİSTOLOJİK BULGULAR: Hastaların çoğunda sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle ortaya çıkan osteitis fibroza şeklinde kemik tezyonları görülür. Osteoid dokuda ve osteoklastların sayısında artma, osteoklastik kemik rezorbsiyonu ve fibrosis vardır (28).

Osteoid doku içinde aşırı kalsiyum fosfat sökmesi osteoskleroz şeklinde kemik lezyonlarına neden olur (29).

Osteomalazide mineralize olmamış osteoid dokusunda artma görülür. Mineralizasyonda eksiklik vardır.

Biyokimyasal, Radyolojik ve klinik bulgular, GFR 30-35 ml/dk'nın altındaki hastalarda serum fosfat düzeyleri çoğunlukla yüksek, kalsiyum düzeyleri düşüktür (30). Serum alkilen fosfataz (kemik ile ilgili izoenzimi) düzeyleri kemik hastalığının derecesine bağlı olarak yükselmiştir (31). Plazma hidroksi pirolin düzeyleri artmıştır (31). Serum PTH düzeyleri yüksektir (32).

Sekonder hiperparatiroidizmin karakteristik radyolojik bulgusu subperiostal kemik rezorpsiyonudur (33). Erken değişiklikler orta falanksların radial kenarında görülür. Magnifikasyon tekniği ile endüstriyel film kullanarak çekilen el filmlerinde kemik değişiklikleri erken dönemde görülebilir (34). Kemik değişiklikleri klavikula ve kostalarda daha sık olmak üzere diğer kemiklerde de saptanabilir. Dişlerde lamina dura kaybı olabilir. Sekonder hiperparatiroidizmde Brown tümörleri veya kemik kistleri nadiren görülür (35).

En sık vertebralarda olmak üzere iskeletin aksial kısımlarında osteoskleroz (kemik dansitesinde artma) saptanabilir.

Osteomalazinin radyolojik bulguları; kemik dansitesinde azalma, deformite, trabeküler yapıda kabalaşma ve pseudofraktürlerdir (36-37). Çocuklarda epifizyel büyüme hattında genişleme ve deformiteler görülebilir (38).

Metastatik kalsifikasyon veya yumuşak doku kalsifikasyonun üremik hastalarda nadir olmayarak görülebilir. Yumuşak doku kalsifikasyonu; damar duvarında, deri altı dokusunda, periartiküler bölgede, konjunktivada (kırmızı göz sendromu) korneada (band keratopati), deride (şiddetli kaşıntı) iç organlarda (en sık akciğer, kalp, böbrekler) olabilir (39-40). Yumuşak doku kalsifikasyonunu kolaylaştıran faktörler; plazmada kalsiyum fosfat ürününün ($Ca^{++} \times P^{++}$) yüksek oluşu (75), şiddetli hiperparatiroidizm ve PH'da artmadır (39-40).

Renal osteodistrofisi olan hastalar genellikle kemik ağrılarından yakınırırlar. Ağrı sık olarak belde, kalça eklemünde, dizlerde ve bacaklardadır. Spontan kosta kırıkları göğüs ağrısına neden olur.

Renal osteodistrofinin ciddi komplikasyonlarından birisi olan miyopati, proksimal adalelerde şiddetli halsizliğe ve anormal yürüyüşe (penguen yürüyüşü) yol açar.(41).

Kaşıntı üremik hastalarda sık görülen bir belirtidir.

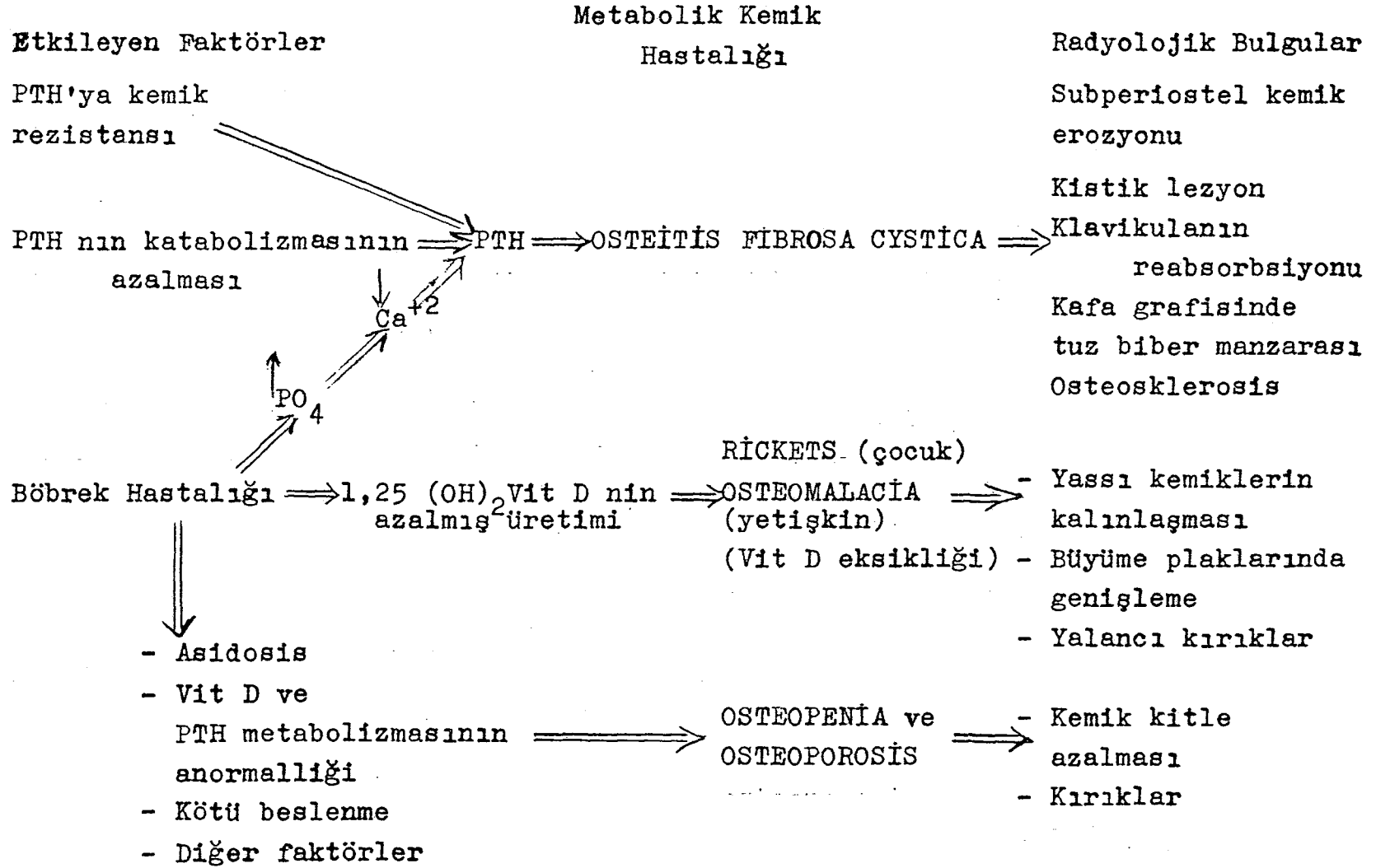
Şiddetli hiperparatiraidzmi olan hastalarda bazan sürekli ve tedaviye yanıt vermeyen kaşıntı olabilir (42). Bu hastalarda kaşıntı paratiroidektomiden kısa bir süre sonra kaybolur (43). Deri altında kalsiyum birikmesi ve/veya PTH'nin kendisi kaşıntının nedenidir.

Üremik hastalarda doku nekrozu ve deri ülserasyonları nadir bir komplikasyon olup, periferik iskemik nekroz ve vasküler kalsifikasyonla ilgilidir (44). Hastaların bazıları paratiroidektomiden çok yararlanır.

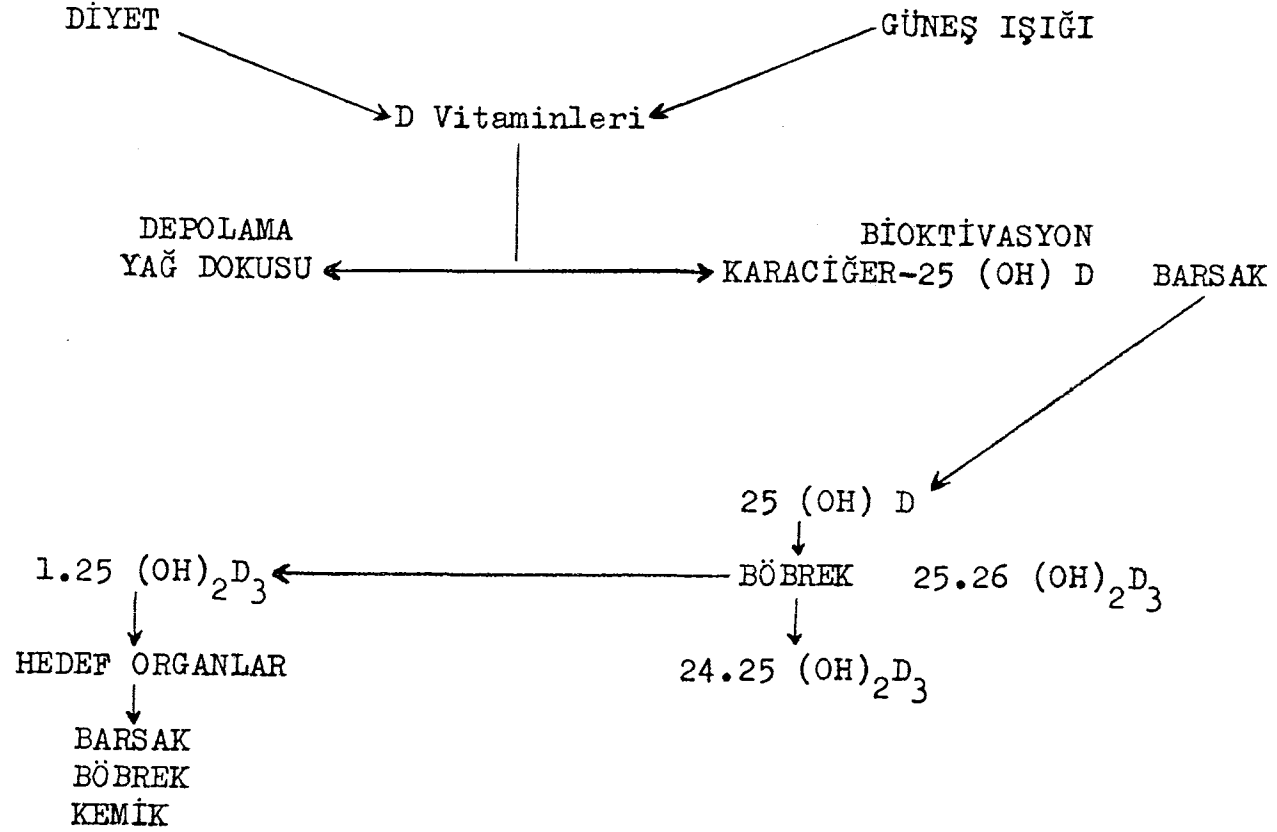
Üremik hastalarda periartiküler hidroksiapatit kristallerinin birikimine bağlı olarak kalsifik perartrit sendromu gelişebilir (45). Çoğunlukla plazma fosfat düzeyleri ile birlikte dir. Bu sendrom psödogut veya guta bağlı artritlerden ayırt edilmelidir. Psödogut veya gut, monoortiküler artrit ve sinovyal kalsiyum pirofosfat veya urat kristallerinin varlığı ile karakterizedir.

Belirgin sekonder hiperparatiraidzmi olan üremik hastalarda spontan tendon rüptürü rapor edilmiştir (46).

Üremik çocuk hastalarda kemik deformiteleri ve gelişme geriliği sıktır.



Tablo - 2 - ÜREMİK OSTEODYSTROPHY



Tablo - 3- D Vitamininin Bioaktivasyonu

PARATIROID HORMON

Kimyası: PTH, Collip tarafından ilk aktif PTH ekstresinin hazırlanmasından yaklaşık 35 yıl sonra 1959'da saflaştırılmıştır. Paratiroid bezlerde depolanan ve salgılanan PTH'nın başlıca şekli, öncü şekillerden paratiroid bezlerde sentezlenen 84 amino asitli basit zincirli bir polipeptiddir. Hormon dolaşıma salgılandıktan sonra inaktif olan daha küçük polipeptid parçalarına ayrılır (47).

Sığırlardan, domuzlardan, farelerden ve insan örneklerinden alınan doğal 84 amino asit polipeptid hormonların yapısı Tablo 4 'de gösterilmiştir. 4 molekülün yükü benzerdir, uzunlukları özdeştir ve genelde birçok amino asit artıkları vardır. Buna rağmen birbirini izleyen farklılıklar, bir hormonun diğer bir hormona karşı gelişmiş antikörlere tam olmayan çapraz reaksiyonuna sebep olur.

Diğer bazı kimyasal özelliklerde önemlidir. Molekülün ucundaki 3'lü amino, adenilat siklaz ve biyolojik aktivite için hormonu hücreler üzerindeki özel reseptörlere bağlamada kritiktir. İki amino terminal amino asidin uzak-

R	Ala	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	Ala	-	Val
H	Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Glu	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Met	
B	Ala	-	-	-	-	-	Phe	-	-	-	-	-	-	-	-	Ser	-	Met	
P	Ser	-	-	-	-	-	Phe	-	-	-	-	-	-	-	-	Ser	-	Leu	
R	-	20	Met	Gln	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	Ser
H	Glu	Arg	Val	Glu	Tip	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe	Val	Ala	
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
R	-	-	Val	40 Gln	Met	-	Ala	-	Glu	Gly	Ser	Tur	-	50	-	Thr	-	-	
H	Leu	Gly	Ala	Pro	Leu	Ala	Pro	Arg	Asp	Ala	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys	
B	-	-	-	Ser	Ile	-	Tyr	-	-	Gly	Ser	-	-	-	-	-	-	-	
P	-	-	-	Ser	Ile	Val	Thr	-	-	Gly	-	-	-	-	-	-	-	-	
R	-	-	-	-	-	60	Asp	Gly	Asn	Ser	-	-	-	-	-	70 Gly	-	-	
H	Clu	Asp	Asn	Val	Leu	Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Asp	Lys	
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Gln	-	-	-	-	-	-	-	-	
P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Gln	-	-	-	-	-	-	-	-	
R	-	-	-	Asp	-	-	Val	80	-	-	-	-	84	-	-	-	-	-	
H	Ala	Asp	Val	Asn	Val	Leu	Thr	Lys	Ala	Lys	Ser	Glu	-	-	-	-	-	-	
B	-	-	-	Asp	-	-	Ile	-	-	-	Pro	-	-	-	-	-	-	-	
P	-	Ala	-	Asp	-	-	Ile	-	-	-	Pro	-	-	-	-	-	-	-	

Tablo - 4 - Paratroid Hormonun Yapısı

R-Rat (kedi), H-Human (insan), B-Bovine (Siğır), P-Porcine

laştırılması biyolojik aktiviteye zarar verir, fakat reseptör bağlama aktivitesini etkilemez. Resöptörü bağlama moleküldeki iki bölgeyle ilgilidir (Artıklar 10-27 ve 25-34).

Bozulmamış insan, domuz ve sığır PTH larına karşı geliştirilen antiserumların birçoğu daha çok hormonun C-terminal antigenik bölgelerine kabul edilir. N-terminal amino asitlerin uzaklaştırılması (insan ve domuz için serin, sığır için alanin) biyolojik potansiyelin % 90'dan fazlasının kaybına sebep olur, immünolojik reaktivitede azalma çok azdır veya hiç yoktur. Bu özellikle bez ekstreleri ve plazmadan elde edilen hormonun peptid parçalarının biyolojik ve immürolojik reaktiviteleri arasındaki belirgin farklılıklar için sebep kabul edilir (48).

Karboksi-terminal, mid region ve amino terminal "spesifik" radioimmunassayler sentetik paratiroid veya bozulmamış PTH ile immünizasyon ile geliştirilmiştir. Klinik kullanım için en ümit verici olanlar amino-terminal assayler ve mid-region assaylerdir. C-terminal assaylere nazaran daha yüksek duyarlılık ve daha kolay deney özellikleri gösterdiğinden mid-region assayler tercih edilir. Amino-terminal assayler, daha yüksek duyarlılık, klinik duruma daha uygun sonuçlar ve böbrek yetersizliğinde lokalize abnormal bezlerde venöz örnek için kullanışlılık gösterir. Amino-terminal assayler çok yararlı olmasına rağmen, dolaşımda hormonun önemli miktarda biyolojik aktif amino-terminal fragmanlarının

bulduğunu göstermede kullanılamaz. PTH'dan amino terminal alaninin uzaklaştırılması biyolojik aktivitenin % 90'ından fazlasını harap eder. Bundan başka N-terminal serileri içeren bozulmamış (intakt) hormon olsa bile, C-terminal spesifik antibodilerle immunoreaktif üstünlük gösteren büyük polipeptidleri gösterecektir (49).

Ribozomda sentezlenen 110 aminoasitli polipeptid PTH pre-pro PTH olarak adlandırılır. Bozulmamış paratiroid hücresinde sadece "pro-PTH" ve PTH biyosentezi gözlenmiştir. Ek 21 aminoasitli klavuz peptidi meydana getiren aminoasitler "pre-pro hormonu temsil eder ve bunlar muhtemelen sentezlenmiş polipeptid olarak atılırlar ve pürüzlü endoplazmik retikulumun sitoplazmik matriksinden matriksinden salınırlar. Biyosentezden sonra pro PTH hücresinin golgi bölgesinde diğer bir proteolitik işlemle PTH'ya çevrilir. Pro PTH kendisi çok az biyolojik aktivite gösterir. (Doğal hormonun % 0,2'sinden az) (50).

Dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu PTH sekresyonu için önemli bir kontrol faktörüdür. Bu görüş salınmış hormonların bioassay veya radyoimmunoassay analizlerine dayandığı gibi invitro olarak inkübe edilmiş bezlerden hazırlanmış radyoaktif peptidlerin incelemelerine de dayanır. Kalsiyuma ek olarak biyolojik aminler peptidler, steroidler, birçok ilaç grupları da PTH sekresyonunu etkileme yeteneğindedir.

Invivo olarak kalsiyum en etkili PTH sekresyon kontrol faktörü olmasına rağmen, in vitro çalışmalarda CAMP'nın PTH salınımının önemli hücresel ayarlayıcısı olduğu görülmektedir. Siklic nukleotic fosfodiyesteraz inhibitörler aynı zamanda PTH salınımını uyarır. Aksine, PTH sekresyonunu inhibe eden etkenler (kalsiyum, alpha kolinerjik katekolaminler ve Prostoglandin F_2 alpha) paratroid hücrelerde CAMP birikimini engellerler (51).

PTH'nın asıl fonksiyonu ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunu kontrol etmektir. Kalsiyum konsantrasyonu kalsiyumun kemik, glomerüler filtrat ve sindirim kanalının içine veya dışına taşınma oranının fonksiyonudur. PTH özellikle kalsiyumun glomerüler filtratta reabsorbsiyon oranını uyarır, kemikten kalsiyum emilim oranını artırır, aktif vitamin D metabolitlerin renal oluşumundaki etkileriyle sindirim kanalında kalsiyum absorbsiyon oranını etkiler.

PTH ekstrasellüler sıvıdaki fosfat konsantrasyonunu iki mekanizmayla etkiler. Plazma fosfatında bir azalma, hormonun normal koşullar altındaki baskın etkileriyle, PTH'nın böbrek üzerine direkt fosfatürük etkisiyle oluşturulur. Plazma fosfatında bir artışı, kemikten yoğun hormon teşvikle emilim takip eder, kemikten fosfat ve diğer mineraller yüksek oranda salınır. Eğer renal fonksiyon zayıflarsa bu etki predominant (hakim) olacaktır. PTH'nın collagen metabolizmasına etkileri sonucu üriner hidroksipirolin salgısında da artışa neden olur (52).

Aşırı PTH sekresyonu hiperkalsiüri yapar. Bu etki hormon tarafından oluşturulan hiperkalsemiden sonra oluşur. Hormonun böbrek üzerine etkisi glomerüler filtrattan fraksiyonel kalsiyum reabsorbsiyonunu artırmasıdır. PTH'nın en büyük fizyolojik etkisi (böbrekte kalsiyum reabsorbsiyonunun artması) distal tübülde ve proximal tübülde oluşur. C AMP bu etkinin intracellüler mediatürüdür.

Fosfatürik etki PTH'nın fosfat transport sistemi üzerine direkt etkisine veya tam tersine sodyum veya bikarbonat (veya her ikisi)nin değişimlerine bağlı olabilir. Böylece PTH fosfatın proximal tübüler reabsorbsiyonunda net bir düşüşe sebep olur (53).

PTH'nın diğer bir etkisi de substat 25-OH- kolekalsiferolden, 1,25-(OH)₂- kolekalsiferol değişimine yol açan 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesinin artmasıdır.

Kemiklerdeki kalsiyumun harekete geçirilmesinde PTH fonksiyonu iki fazda olur. İlk fazda kalsiyum kemikten ekstracellüler sıvıya geçer, ikinci fazda ise bazı enzimlerinin sentezi artar. Bu özellikle kemik rezorbsiyonunu artıran ve kemik şekillenmesini etkileyen lizozomal enzimlerdir.

Kemik resorbsiyonu sonucu oluşan boşluklara osteoblastların infiltrasyonu olur. Bu osteoblastlarda yeni kollagenleri sentezlerler ve yeni yerleşmiş osteonların remineralizasyonuna izin verir (54).

PTH kemikte, barsakta, böbrekte adenilat siklazı aktive ederek C AMP oluşumunu sağlar ve C AMP de kemik resorpsiyonuna etkili olur.

İdrardaki C AMP'nin % 50-60'ı plazmadan glomeruler filtrasyonla alınmıştır, kalan % 40-50 ise böbreğin kendisinden gelir. (Nefrojenz C AMP). PTH'nın riner C AMP de çok büyük etkisi olması gerçeği bu parametreyi klinik tanıda kullanılabılır yapmıştır (55).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırma A.Ü.T.F. Eğitim ve Uygulama Hastanesi Hemodializ Ünitesi'nde tedavi gören 17 kronik renal yetmezliği teşhisi konmuş hasta üzerinde çalışılmıştır. Kontrol grubumuzu klinik yönden hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı kişiler teşkil etmektedir.

15 kişiden oluşan kontrol grubunun yaşları 24-64 yaş arasında değişmektedir. Bunların 8'i kadın 7'si erkektir. Yaş ortalaması kadınlar için $45\bar{+}7,9$ yıl, erkekler için ise $39,8\bar{+}13,8$ yıldır.

Kronik renal yetmezlikli 17 hastanın 10'u erkek, 7'si kadın olup yaşları 20-64 yaş arasında değişmektedir. Ortalama yaş kadınlar için 36,8 erkekler için 46,5 yıldır.

Olgularda BUN, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, İdrardaki protein miktarı kreatin klerans, alkalin fosfataz ve plazma parathormon düzeyleri araştırılmış ve Ek I'deki analiz formu doldurulmuştur.

Ayrıca hastalarda A.Ü.T.F. Radyoloji bölümünde el klavikula vertebra, pelvis ve kafa grafileri çekilerek değerlendirildi.

Bio istatiksels analizde bütün değişkenlerin ortalama değerleri (\bar{X}) ve standart sapmaları (SD) bulunmuş grup ortalamalar arasındaki farkın önemini göstermek için "t" testi uygulanmıştır.

Parathormon tayini A.Ü.T.F. kan merkezi laboratuvarında aşağıda belirtilen yöntem uygulanarak ölçülmüştür. Mid-molekuler paratiroid hormon (PTH-M, 44-68) kantitatif ölçümü için double-antebody ¹²⁵. I radiomünasay metodu uygulandı. (Olgular 20 gr. proteinli diyet "1050 mg. potasyum, 400 mg. forfor, 250 mg. sodyum" içerir) almaktadırlar.

Hemodiyaliz ünitesinde RENDİSOL-K potasyumlu derişik hemodiyaliz çözeltisi kullanılmaktadır. Bu derişik çözelti deiyonize su ile (1/3 2) oranında seyreltilerek kullanılır. Bu hemodiyaliz çözeltisinin içeriği Tablo 2'de gösterildi.

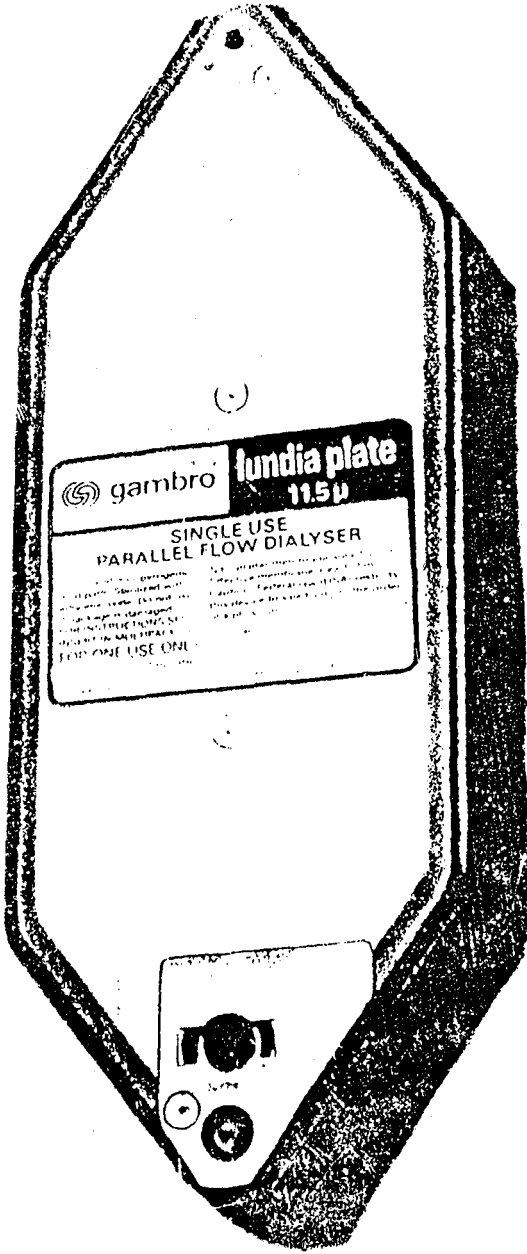
	<u>DERİŞİK</u> <u>Meg/L</u>	<u>DİLÜE</u> <u>Meg/L</u>
Sodyum	4400	132.0
Potasyum	50	1.5
Kalsiyum	50	1.5
Magnezyum	33 1/3	1.0
Asetat	1266 2/3	38.0
Klorür	3266 2/3	98.0
Dekstroz ank.	83 1/3 g	2.5 g.

Olgular 1-26 ay arasında değişen sürelerde hemodiyalize girmekteydiler. Ortalama diyalize giriş süresi 8.1 ± 5.1 aydır. Olgular klinik ve laboratuvar durumlarına göre diyalize 15 günde 1 ve haftada 3 kez olmak üzere diyaliz

tedavisi altındaydılar. Ortalama giriş sayısı 15 günde 3.7 ± 1.7 'dir.

Hemodiyalizde kullanılan membranin şekli ve özellikleri Şekil 1'de gösterildi.

GAMBRO LUNDIA PLATE 11.5 μ



Şekil - 1

Özellikleri

Membran alanı

- total planar alan 1.25 m²
- effective alan 1.0 m²

Membran kalınlığı 11.5 μ

Sterilizasyon metodu Ethylene oxide

Materyal

- ABS (Acrylobutadienestyrene) 452g
- HDPE (Highdensitypolyethylene) 92g
- LDPE (Low density polyethylene) 553g
- Cuprophan 27g

Ağırlık 1.13kg

Dimensions

- dialyser 128x342x58mm
- box (8 dialysers) 370x580xl38mm
- pallet (128 dialysers) 740xl160x702mm

Volume/unit in box 3.5dm³

Performans

Clearance (ml/min)

- Urea 154
- Creatinine 128
- Phosphate 86
- BSP 51
- Vitamin B₁₂ 36%

Ultrafiltration in vivo

- | TMP (mm Hg) | UF(ml/h) |
|-------------|---------------|
| 100 | 280 |
| 200 | 680 |
| 300 | 1080 |
| -UFR | 4.0ml/mm Hg,h |

BULGULAR

Bu çalışma hemodiyaliz programı altındaki 17 kronik renal yetmezlikli hasta üzerinde BUN, kreatinin Ca, P, Alkalelen fosfatoz idrarda protein üri ve kemik grafileri çekildi.

Bütün veriler Tablo 4 a,b'de şematize edildi.

Hasta yaş grupları ile kontrol yaş grubu Tablo 5 'de şematize edildi. 17 olgunun 10'u erkek, 7'si kadın olup yaşları 20-64 yaş arasında değişmekte, ortalama yaş kadınlar için $36,8 \pm 17,6$, erkekler için $46,5 \pm 10$ yıldır. 15 kontrol grubunun yaşları ise 24-64 yaş arasında değişmekte, bunların 8'i kadın, 7'si erkektir. Yaş ortalaması kadınlar için $45 \pm 7,9$ yıl, erkekler için $39,8 \pm 13,8$ yıldır.

Tablo - 5 - Hasta ve kontrol yaşları

	Yaş Ortalaması	Standart Sapma	Denek Sayısı	\bar{t}	P
Hasta	42,53	12,56	17	0,203	0,05
Kontrol	41,6	13,21	15		

Hasta ve kontrol grupları yaş ortalamaları arasında fark bulunamadı. (t : 0,203 ; P > 0,05) (Tablo 5)

Kronik renal yetmezlikli hastaların parathormon seviyesi ortalaması ($380,9 \pm 263$ ng/dl), kontrol grubunun ortalaması ise ($8,93 \pm 3,9$ ng/dl) dir.

Tablo -6 - PTH'nın Hasta ve Kontrol Grubu

	ng/dl PTH Ortalaması	Standart Sapma	Denek Sayısı	t	P
Hasta	380,9	263	17	5,831	0,001
Kontrol	8,93	3,9	15		

Hastada parathormon seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. ($t = 5,83$; $P < 0,001$) (Tablo 6)

Hastalardan elde ettiğimiz PTH-M değerleri ile yaş, BUN, Ca, P, kreatin klerensi, serum albumin, alkalen fosfataz protein üri değerleri arasındaki istatistiksel analiz sonuçları aşağıdaki Tablolarda verilmiştir.

Tablo 7 : Kronik renal yetmezlik olarak takip edilen hasta grubu PTH-M değerleri ile hasta yaş grubununun istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,39	5,3	0,001
Hasta Yaş	42,53	12,56				

Hastanın parathormon ile yaş değerleri karşılaştırıldığında korelasyon bulundu ($P < 0,001$) (Tablo 7)

Tablo 8 : Hastaların PTH-M değerleri ile BUN değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,33	1,355	0,05
Hasta BUN mg/ds	75,29	19,19				

Hastaların parathormon ile BUN değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı korelasyon bulunamadı ($P > 0,05$) (Tablo 8)

Tablo 9 : Hastaların PTH-M değerleri ile proteinüri değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,054		0,05
Hasta proteinüri mg/gün	701,176	946				

Hastaların parathormon ile hasta proteinüri değerleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon bulunamadı ($P > 0,05$) (Tablo 9)

Tablo 10: Hastaların PTH-M değerleri ile Ca değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl.	380,9	263	17	0,6	3,092	0,01
Hasta Ca mg/dl	8,17	1,196				

Hastaların parathormon ile Ca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon bulundu. ($P < 0,01$) (Tablo 10)

Tablo 11:Hastaların PTH-M değerleri ile P değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,95	5,86	0,001
P mg/dl	6,6	1,6				

Hastaların parathormon ile P değerleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon bulundu $P < 0,001$ (Tablo 11.)

Tablo 12:Hastaların PTH-M değerleri ile kreatin klerensi değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,99	5,88	0,001
Kreatin klerensi mg/dak	6,24	5,5				

Hastaların parathormon ile kreatin klerensi değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon mevcuttur($P < 0,001$) (Tablo 12)

Tablo 13:Hastaların PTH değerleri ile serum albumin değerlerinin istatistik değerlendirilmesi

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	0,55	17	0,47	5,9	0,001
Serum albumin gr/dl	3,5					

Hastaların parathormon ile serum albumin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon bulundu ($P < 0,001$)(Tablo 13.)

Tablo 14: Hastaların parathormon değerleri ile dialize giriş süreleri arasındaki istatistik değerlendirme;

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
PTH-M ng/dl	380,9	263	17	0,453	5,83	0,001
Dialize giriş süresi ay		5,1				

Hastaların parathormon ile dialize giriş süreleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($P < 0,001$). (Tablo 14)

Tablo 15: Hastaların alkalen fosfataz değerleri ile Ca değerleri arasındaki istatistik değerlendirilmesi;

	Ortalama	SD	Denek Sayısı	r	t	P
Alkalen fosfataz ü.	39,6	16,9	17	0,146	7,68	0,001
Ca ng/dl	8,17	1,196				

Hastaların alkalen fosfataz ile Ca değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir korelasyon bulundu. ($P < 0,001$). (Tablo 15)

Tablo 16: Hemodialize giren hastaların dializ öncesi PTH-M değerleri ile dializ sonu PTH-M değerlerinin istatistik değerlendirilmesi;

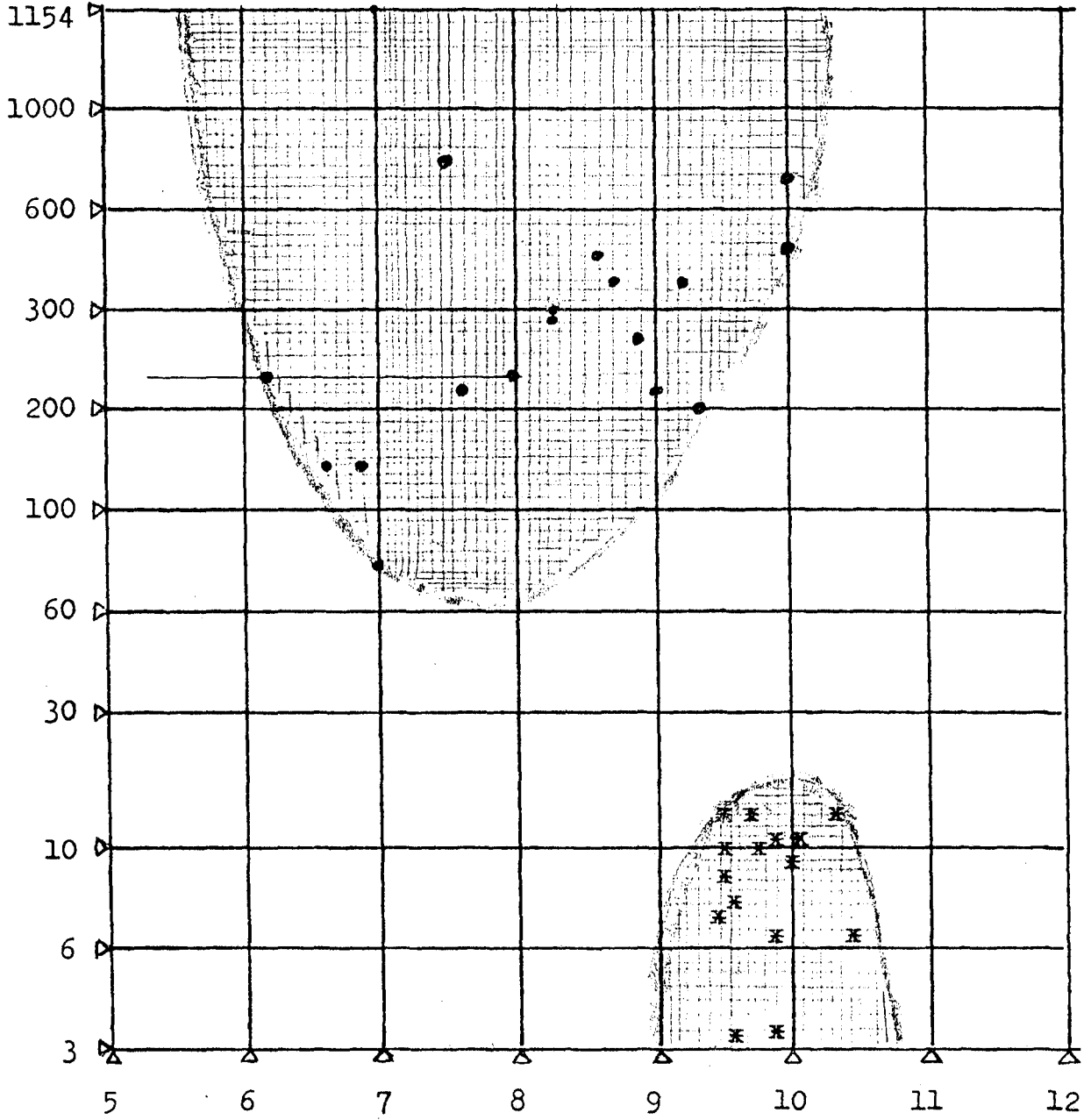
	PTH-M Ortalaması	SD	Denek Sayısı	r	t	P
Dializ öncesi	380,9	263	17	0,91	-0,17	0,50
Dializ sonrası	396,1	251,8				

PTH-M değerlerinin dialize giriş ile dializden çıkış değerleri istatistiksel olarak anlamsız bulundu. ($P > 0,50$). (Tablo 16.)

Hastaların röntgen grafilerinin değerlendirilmesi;
Osteoskloroz % 36,4, osteoporoz % 27,2, falankslarda demine-
rilizasyon % 54,5subperiostal kemik rezorbsiyonu % 27,2, ka-
fa grafisindeki tuz biber manzarası % 45,4, kist % 18,1 ora-
nında bulundu. (Resim 1,2,3,4)

Şekil - 2

HASTA ve KONTROL GRUBUNUN Ca ve PARATHORMON DEĞERLERİ



Calcium, mg/dl

(.) Dializ hastaları

(x) Kontrol grubu



Resim : 1

Kafa grafisinde tuz-biber manzarası
(S.Z. 2 nolu hastadan)



Resim : 2

Yaygın osteoporoz
(S.D. 10 nolu hastadan)



Resim : 3

Sol el III. metacarp distalde kistik lezyon
(Y.B. 8 nolu hastadan)



Resim : 4

Falankslarda subperiostal rezorbsiyon
(N.Y. 11 nolu hastadan)

Hasta Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı	BUN mg/dl	Kreatin mg/dl	Ca g/dl	P g/dl	Alkale Fosfatoz ü.	SGOT ü.	SGPT ü.
N.Ç.	E	55	80	6,5	8	8,3	45	16	12
S.Z.	E	43	88	7,4	7	6	37	16	12
İ.B.	E	38	86	6,8	7,5	7,9	29	68	54
E.B.	K	23	55	6,3	8,5	7,5	21	32	28
R.T.	E	53	60	5,5	8,7	8,5	38	28	12
M.K.	K	55	113	7	7,5	6,2	52	38	25
G.D.	E	52	44	7,4	8,3	6,8	22	20	16
Y.B.	E	28	107	8	10	6,8	74	16	12
H.Y.	K	45	98	7,4	9,3	10,1	26	38	25
S.D.	E	55	65	6,7	6,9	6,2	73	20	18
N.Y.	K	64	74	5,8	6,2	6,8	22	18	12
A.G.	K	25	65	6,5	9,2	5,2	38	28	18
Ş.D.	K	26	78	4,9	6,5	5,3	42	28	18
M.T.	E	52	71	5,3	8,7	4,3	32	38	36
A.A.	E	55	63	3,8	9	8,5	22	20	16
R.M.	E	34	51	4,9	7	3,7	40	20	16
A.Ö.	K	20	82	4,8	10	5,2	61	16	10

Tablo - 4 - b Hastaların Laboratuvar değerleri

asta adı	T. Pro- tein gr/dl	Albu- min gr/dl	PTH Giriş ng/dl	PTH Çıkış ng/dl	PH	Kre- atin Kle- rensi mg/dak	Haf- talık Seans Sayısı	Pro- tein ü. mg/gün	24 Saat- lik idrar cc.	Dia- lize Giriş Süre- si
Ç.	7,1	4,4	225,74	301,86	7,484	0	3	-	-	26 ay
Z.	6,5	4,4	1154,23	834,70	7,392	2	2	700	350	13 ay
B.	6,5	3,9	776,38	853,55	7,338	6	2	0	3000	22 ay
B.	5,0	3,0	515,20	595,09	7,453	3	2	850	850	3 ay
T.	4,7	2,8	271,15	152,26	7,296	4	2	1800	1000	2 ay
K.	6,1	3,9	215,64	365,98	7,501	5	1	2080	1600	5 ay
D.	5,6	3,4	295,00	213,29	7,435	3	1	400	800	1 ay
B.	6,0	3,6	715,16	7x1,06	7,414	3	2	900	1500	23 ay
Y.	4,8	2,9	200,79	174,80	7,385	1	2	380	380	1 ay
D.	6,1	3,8	168,15	166,69	7,444	6	2	1400	1000	4 ay
Y.	6,1	3,8	144,98	301,68	7,350	15	1	0	800	3 ay
G.	6,1	3,9	365,36	361,58	7,343	7,5	2	750	1500	2 ay
D.	5,1	3,0	152,57	196,41	7,438	0	2	-	-	7 ay
T.	6,1	4,1	313,48	405,81	7,299	11	15 gün- de bir	960	2400	14 ay
A.	5,5	3,3	219,02	204,40	7,359	15,6	15 gün- de bir	400	1400	1 ay
M.	5,6	2,8	80,79	156,03	7,235	18	15 gün- de bir	700	2000	1 ay
Ö.	6,3	4	568,78	757,63	7,318	6	2	600	110	1 ay

Tablo - 4 - b Hastaların Laboratuvar Değerleri

TARTIŞMA

Hemodiyaliz üremi hastalarının birçok semptom ve bulgularını ortadan kaldırdığı halde yaygın halde kullanılan selüloz membranlarla renal osteodistrofi düzelmemektedir. Membranlarla bu orta moleküllü toxinlerin klire etmenin zorluğunu biliyoruz. Paratiroid hormon üremik toxindir ve paratiroid hormon dializ hastalarında yüksek kalmaktadır. Bu membranlarla orta moleküllü toxinlerin klire edilmesi membran genişliği, büyüklüğü ve dializ sayısının artırılmasıyla, yavaş arter akım hızıyla kısmen mümkün olabilmektedir. Kronik dialize rağmen renal osteodistrofi devam etmektedir. Renal osteodistrofinin prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Üremik hastalardaki kemik bozukluklarının % 10'u klinik olarak belirti vermektedir. Halbuki bu hastaların % 35'inde radyolojik, % 90-100'ünde de histolojik olarak kemik bozukluğu saptanmaktadır.

Kronik renal yetmezlikte hem periferik hormon katabolizması bozulmuş hem de hormon sekresyonu artmıştır. Karaciğer ve böbrek intact hormonun parçalanmasında önemlidir.

Normalde intact PTH metabolizması % 31 böbrekte, % 61 de karaciğerde olmaktadır. Hruslia ve arkadaşlarının çalışmaları; dolaşımdan immunoreactive PTH alınmasında böbreklerin önemli olduğunu gösterdi (56). Böbrekteki PTH metabolizmasının azalması sadece defektif eksresyondan değil, renal plazma akımının ve glomerul filtrasyon hızının azalmasına bağlıdır. Üremide hem renal ve hem de hepatik klireni azalmaktadır. Hepatik ekstraksiyonun azalmasının nedeni bilinmiyor (57). Kori Pretilö ve arkadaşlarının çalışmasında; kronik renal yetmezlikli hastalarda intact PTH değerleri, dialize giren ve girmeyen arasında istatistik olarak bir fark bulunamadı. Fakat PTH-M konsantrasyonu dialize girenlerde girmeyenlerden daha yüksekti. (P 0,05) (56). Bizim çalışmamızda; PTH-M değerleri kontrol grubunda $8,93 \pm 3,9$ ng/dl hemodialize giren hastalarda ise $380,9 \pm 263$ ng/dl olarak bulundu. Bu durum ileri derecede istatistiksel olarak anlamlıydı. (P < 0,001)

Hastaların hemodiyaliz öncesi PTH-M değerleri ile hemodiyaliz çıkışı PTH-M değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. (P > 0,50). Böylece biz de parathormon diyaliz mayisine geçmediği kanaatine vardık.

Kronik renal yetmezlik ve nefrotik sendromlu hastalarda kemik histolojisi üzerine az bilgimiz var. Osteodist-rofinin sıklığı kronik renal yetmezliği ve proteinürili hastalarda anlamlı protein kaybı olmayan renal yetmezlikli hastalardan daha sıktır (58). Persistant proteinürili ve erken renal yetmezlikli hastalarda osteoclastic kemik lezyonları

proteinürisiz renal yetmezlikli hasta grubuyla karşılaştırılırsa anlamlı olarak fazladır. Kemik resorpsiyonlu hastalarda serum parathormon seviyesi anlamlı olarak yüksek, serum total kalsiyum seviyesi ise anlamlı olarak düşüktür. Kronik renal yetmezlikli hastalarda mineralizasyon defek sıklığı proteinüri ile ilgili değildir (58).

Mineralizasyon defektli hastalarda 25-hydroxyvitamin D seviyesi, normal kemik histolojisi olan hastalardan anlamlı olarak düşüktür. Eastwood ve arkadaşlarının hipotezi ise; kronik renal yetmezlikteki osteomalazi 25 dihydroxy vitamin D eksikliği üzerine eklenen 1,25-hydroxyvitamin D eksikliğinin sonucudur (59). Bir yıldan uzun süreli proteinürisi ve renal yetmezliği olan hastaların hemen hiçbirinin normal kemik histolojisi göstermeyişi bu grup hastaların renal yetmezliğinin başlangıcından itibaren osteodistrofi riskinin yüksek olduğunu işaret ediyor (59). Bizim çalışmamızda parathormon ile proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı korelasyon bulunamadı. ($r=0,054$) Fakat biz çalışmamızda vit D seviyesini ölçmedik.

Osteitis fibroza, osteomalazi ve mix formlu lezyonu olan renal osteodistrofili hastalarda serum alkale fosfat düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat en yüksek düzeyler genellikle osteitis fibrosa vakalarında bulunur. Bu enzimin serum konsantrasyonları osteoblastik aktivitenin bir indexi olarak düşünülür. Renal yetmezlikte izoenzimlerinin analizi artmış kemik dönüşümünün bir sonucu olarak bu

yükselmeler görülüyor. Hipokalsemik cevabın derecesi ile serum alkalen fosfat düzeyi arasındaki önemli ilişki vardır ve bu hastalarda kemik dönüşümünün yeterli indexidir.

Bizim çalışmamızda da kalsiyum ile alkalen fosfataz arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık bulundu. ($P < 0,001$) (59).

PTH'nın C-terminal değerleri ile hipokalsemi arasında ilişki olmamasına karşılık bizim çalışmamızda PTH-M değerleri ile hipokalsemi arasında korelasyon bulduk ($P < 0,01$). Bu da bize parathormon çalışmalarında PTH-M değerlerinin sağlıklı olduğu kanaatini uyandırdı.

Renal osteodistrofiden başka uzun süreli hemodiyaliz programındaki hastalarda akut artritis ve periarteritide literatürde rastlanılmaktadır (60). Eklem yapı ve fonksiyonu üzerine uzun süreli hemodiyalizin etkileri hakkında çok az bilgi vardı. Hemodiyaliz altındaki hastalarda eklem problemi tartışmasında, Brown ve Gower (61) 10 yıldan daha fazla dializ programındaki hastalarda kronik capsulitise ve tekrarlayan hemartroz sendromunu tarif ettiler. Caner ve Decker (62) dializ programındaki kronik renal yetmezlikli hastalarda akut artirisit rapor ettiler. Buna monosodium urat kristallerinin neden olduğunu vurguladılar. Later, Moskowitz ve arkadaşları hidroksiapatif kristalleriyle birlikte olan akut sinovitisini tarif ettiler. Kalsiyum oxalat da end-stage renal yetmezlikte artirisisin bir nedenidir (63). Hoffman ve arkadaşlarının raporunda radyoprafik bozukluklar

arasında renal osteodistrofi, aseptic necrosis ve osteoartritiste bulunmaktadır. Massry ve arkadaşlarının çalışması (64 kristale bağlı synovitis, piyogenik infeksiyon, iskemik necrosis, renal osteodistrofi, periferenel nöropati, akut pseudogut ve chondrocalcinosis gibi olasılıklar dializ programındaki muskulo iskelet anormalliklerini içermektedir (63).

Bizim çalışmamızda eklem hastalığı radyoprafik olarak yoktu. Eklem fonksiyonu ve yapısının dereceli olarak gerilemesi uzamış hemodiyaliz ile birlikte dir.

PTH'ya karşı iskelet rezistansı hem akut ve hem de kronik renal yetmezlikli hastalarda ve deney hayvanlarında görülür (65). Kaplan ve çalışma arkadaşları hiperparatiroidi önlenese bile fosfat kısıtlaması orantılı olarak PTH'nın kalsemik etkisine iskelet direncinin devam ettiğini düşündüler. Bu araştırmacılar, $1,25(OH)_2D_3$ düzeylerindeki artışın düşük fosfat diyetiyle uyarıldığını, PTH'nın iskelet direncini geriye çevirdiği sonucuna vardılar (65).

Hipokalsemi, böbrek hastalığında $1,25(OH)_2D_3$ azalmış sentezine ve/veya fosfatın birikiminden dolayı üremide paratiroid hormonun artmış sekresyonunda önemli bir rol oynar. PTH'nın kalsemik etkisine karşı iskelet direnci hiperfosfate mi veya azalmış $1,25(OH)_2D_3$ seviyesinden dolayı hem akut ve hem de kronik renal yetmezlikli hastalarda deneysel hayvanlarda olduğu gibi görülür. Bu sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinde major patogenetik faktör olarak öne sürüldü. Holtrop ve arkadaşları tiroparatiroidektomize kedilerde

vitamin D eksikliğinde, paratiroid hormonun yokluğunda osteoclast aktiviteyi fizyolojik dozda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün stimule ettiğini gösterdiler. Böylece hem parathormonun ve hem de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bağımsız olarak kemik rezorbsiyonuna neden olabileceği görüldü. Bu nedenle hastalarımıza 400 mg fosfor içeren giovenetti deytini önermekteyiz. Buna rağmen hastalardaki fosfor ortalaması $6,6 \pm 1,6$ gr/dl idi.

Kronik renal yetmezlikli hastalarda görülen sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi için diyetteki fosfor miktarı büyük ölçüde sorumludur (66). Vitamin D durumu fosfor absorpsiyonunu etkiler ise de, etki miktar olarak küçüktür ve hastalarda şiddetli vit D eksikliği olsa bile diyetteki fosfor absorpsiyonu yeterli miktarda olabilir. Alüminyum karbonat alüminyum hidroksitten 1/3 oranında daha fazla fosfor bağlar ise de Morowski ve arkadaşları yedi diyaliz hastasında alüminyum hidroksit ve alüminyum karbonatın 75 mEq dozları arasında hiçbir fark yoktu. Diyaliz hastalarında alüminyum toksitesi şansı nedeniyle, alüminyum dışı fosfor bağlayan oranlar araştırıldı. Kalsiyum karbonatın nasıl daha etkili fosfor bağladığı az verilerle demostre edildi. Kalsiyum karbonat tedavisinden sonra kısmen gastro-intestinal kanalda kısmen fosfor bağladığından serum fosfor konsantrasyonunun azalmasına muhtemel olasıdır. Artmış kalsiyum absorpsiyonu muhtemelen sistemik kalsiyum fosfat deposu kemikte ve yumuşak dokuda toplanır. Renal yetmezlikli hastalarda oral kalsiyum verilmesiyle, pozitif fosfor dengesi, muhtemelen mekanizmaya atfedilen serum fosforundaki bir düşmeyle birlikte dir.

Renal osteodistrofinin tedavisi ve önlenmesinin başlıca en önemli vasıtası diyetteki fosforun kısıtlanması ve fosfor bağlayıcı ajanlardır.

Slatopolsky ve arkadaşları hiperfosfateminin sekonder ve hiperparatiroidin oluşmasında en önemli faktör olduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır. Deneysel olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan köpeklerde diyetten fosfor alımının GFR düşmesiyle orantılı olarak azaltılması ile sekonder hiperparatiraidizm gelişmesinin önlendiği gösterilmiştir (66).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda alüminyum birikmesinin bazı renal osteodistrofi şekillerine, özellikle osteomalazi ve aplastik lezyona sebep olduğunu gösteren deliller son yıllarda ortaya çıkmıştır. Alüminyum asıl kaynakları yüksek alüminyum içirikli suyla hazırlanmış diyaliz solusyonları ve alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların oral alınımıdır. Belirleme yolları, epidemiyolojik ilişkileri kemik alüminyumunun histolojik boyanması ve kimyasal ölçümü, chelation tedavisiyle alüminyumun uzaklaştırılmasına uygun yanıtı içerir. Alüminyuma yüksek ilgili ve chelation ajanı olan desferioxamine, ultrafiltre edilebilen plazma alüminyumunun artırılmasıyla alüminyumun diyaliz süresince uzaklaştırılmasında kullanılabilir. İlk sonuçlar desferrioxamine ile yapılan uzun süreli chelation tedavisiyle semptomatik hastaların hem klinik hem de kemik histolojileri yönünden belirgin şekilde iyileştiklerini göstermektedir (68).

Hemodiyaliz sıvılarında alüminyumun azaltılması klinik gelişme saptar (69).

Alüminyum etkisini sitratla bir kompleks oluşturmasıyla gösterir. Bu komplekte fosfat kristal formasyonunu inhibe eder. Ayrıca kemik asidini ve alkalın fosfatları paratiroid hormona ve $1,25(OH)_2D_3$ cevabını ayarlar. Alüminyumun PTH aktiviteyi doğrudan suprese ettiğine ve defektif kemik mineralizasyonunu yol açtığını gösteren bulgular vardır (70).

Hastalarımızın hepsinde PTH-M değerleri normalin üzerindeydi. Radyolojik olarak da osteoskleroz % 36,4 osteoporoz % 27,2, falankslarda deminerilizasyon % 54,5, subperiostal kemik rezorbsiyonu % 27,2, kafa grafisinde tuz biber manzarası % 45,4 kist % 18,1 oranında bulundu.

Başlangıçta hastalarımızda fosfor alımını azaltmak için diyetdeki fosforu 400 mg'a indirmiştik ve barsaklardan fosfor absorpsiyonunu önlemek için $Al_2(OH)_3$ preparatlarını kullanıyorduk. Son çıkan yayınlarla yüksek doz alüminyum kemiklerde birikerek renal osteomalaziye ve aplastik lezyonlara sebep olması nedeniyle hastalarımızda $Al_2(OH)_3$ 'li preparatları azaltarak $CaCO_3$ preparatları kullanmaya yöneldik. Ayrıca paralel plate yerine orta molekülleri de kısmen çekebiyen hollow fiber dialyzerlere geçtik. Yeni önlemlerimizle renal osteodistrofinin biraz daha azalacağını ümit ediyoruz.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya düzenli olarak hemodializ programındaki 17 hastada ortalama PTH-M değerleri $380,9 \pm 263$ ng/dl bulundu. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede fark bulundu. ($P < 0,001$) Aynı zamanda hastaların radyolojik tetkikleri sonucunda ise osteoskleroz % 36,4, osteoporoz % 27,2, falanklarda deminerilizasyon % 54,5 subperiostal kemik rezorbsiyonu % 27,2, kafa grafisindeki tuz biber manzarası % 45,4, kist % 18,1 oranında bulundu. Hastaların dialize giriş süreleri $8,1 \pm 5,1$ ay olarak bulundu. Haftalık dializ giriş seans sayısı ortalaması ise $1,8 \pm 2,1$ 'dir.

Ozette hastalarımızda PTH-M düzeylerini yüksek ve renal osteodistrofi saptadık. Bunu önlemek için literatüre uygun olarak fosforu kısıyoruz, alüminyum toksisitesinden çekindiğimiz için $Al_2(OH)_3$ dozunu azaltıyoruz ve $CaCO_3$ miktarını 4 gr. veriyoruz. Membran olarak paralel plate yerine hollow fiber dialyzerleri kullanıyoruz.

ÖZET

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi hemodializ ünitesinde düzenli olarak hemodializ programındaki 17 hastada PTH-M değerleri double antibody ^{125}I radioimmunoassay metoduyla çalışıldı.

Dializ öncesi PTH-M değerleri $380,9 \pm 263$ ng/dl olarak bulundu. Dializ çıkış PTH-M değerleri ise $396,4 \pm 251,8$ ng/dl olarak bulundu. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. ($P > 0,05$) Halbuki dialize giren PTH-M değerleri ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede önemliydi ($P < 0,001$).

Hastalarda fosfor kısıtlaması (günde 400 mg) ve $\text{Al}_2(\text{OH})_3$ tabletleri ve CaCO_3 4 gr. vermemize rağmen hastaların fosfor ortalaması $6,6 \pm 1,6$ gr/dl idi. Dialize giren hastaların kreatin klerensi $6,24 \pm 5,5$ mg/dl olarak bulundu. Bunun PTH-M değerleri ile arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede önemliydi. ($P < 0,001$)

Hastaların dialize giriş süreleri $8,1 \pm 5,1$ ay olarak bulundu, haftalık dialize giriş seans sayısı ise $1,8 \pm 2,1$ 'dir.

Hastaların PTH-M değerleri ile BUN değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Hastaların röntgen grafilelerinin değerlendirilmesi osteoskloroz % 36,4, osteoporoz % 27,2 falankslarda deminerilizasyon % 54,5, subperiostal kemik rezorbsiyonu % 27,2, kafa grafisindeki tuz biber manzarası % 45,4, kist % 18,1 oranında bulundu.

Çalışmalarımızın neticesinde elde ettiğimiz verilere göre renal osteodistrofiyi önleyemediğimizi saptadık. Bunun için hastalarda diyetle fosfor kısıtlamasının yanında $Al_2(OH)_3$ dozunu azaltmayı ve $CaCO_3$ ' a daha fazla ağırlık vermeyi öneriyoruz. Ayrıca hemodializ membranlarından paralel plate membran yerine hollow fiber dializlerin kullanılmasının daha yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Bricker NS, Klahr S, Lubowitz H, Rieselbach RE. Renal function in chronic renal disease, medicine (Balt) 1975; 44:263.
- 2- Bricker NS, Klahr S, Rieselbach RE. The functional adaptation of the diseased kidney: 1. Glomerular filtration rate. J Clin Invest. 1974; 43:1915.
- 3- Slatapolsky E, Elkan IO, Weers C, Bricker NS. Studies on the characteristics of the control governing sodium excretion in uremic man. J Clin invest. 1968:, 47: 521.
- 4- Carriere S, Wong NLM, Dirks JH. Redistribution of renal blood flow in acute and chronic reduction of renal mass. 1973; 3:364.
- 5- Seldin DW, Carter NW, Rector FC. Consequences of renal failure and their management. In: Strauss MB, Welt LG (eds). Diseases of the Kidney. Little, Brown Co. 1971; P.211.
- 6- Knochel JP, Seldin DW. The pathophysiology of uremia. In: Brenner BM, Rector FC (eds). The Kidney. W.B. Saunders Co. 1981; P.2137.

- 7- Friedman EA, Giordano C (eds). Uremia: Formulation and expectations. *Kidney Int. Suppl.* 1978; P.1.
- 8- Reiss E, Canterbury JM, Kanter A. Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med.* 1969; 124:417.
- 9- Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int.* 1973; 4:89.
- 10- Guisado R, Arieff AI, Massry SG. Changes in the electroencephalogram in acute uremia: Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *J Clin Invest.* 1975; 55:738.
- 11- Slatopolsky E, Çağlar Ş, Pennell JP, Taggart DB, Canterbury JM, Reiss E, Bricker NS. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental insufficiency in the dog. *Clin Invest.* 1971; 50:492.
- 12- Slatopolsky E, Çağlar Ş, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E, Bricker NS. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int.* 1972; 2:147.
- 13- Slatopolsky, E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1973; 2:141.

- 14- Stewart J, Castaldi PA. Uremic bleeding: A Reversible platelet defect corrected by dialysis. QJ Med. 36: 409.
- 15- Lindsay RM, Prentice CR, Davidson JF, Burton JA, McNicol GP. Haemostatic changes during dialysis associated with thrombus formation on dialysis embrane. Br Med J. 1972; 4:454.
- 16- Reiss E, Canterbury MJ, Bercovitz MA, Kaplan EL. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. J Clin Invest. 1970; 49:2146.
- 17- Evanson JM. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. Clin Sci. 1966; 31:63.
- 18- Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. Arch Biophys. 1973; 159:566.
- 19- Freitag J, Martin KJ, Hruska KA, Anderson C, Conrades M, Ladenson J, Klahr S, Slatopolsky E. Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. N Eng. J Med. 1978; 298:29.
- 20- Papapoulos SE, Hendy GH, Tomlinson S- Lewin IG, O'Riordan JLH. Clearance of exogenous parathyroid hormone in normal and uremic man. Clin Endocrinol. 1977; 7:211.

- 21- Lee JC, Parthemore JG, Deftos LJ. Immunochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45:528.
- 22- Heynen G, Kanis JA, Oliver DO, Earnshaw M. Evidence that endogenous calcitonin protects against renal bone disease. *Lancet* 1976; 2:1322.
- 23- Burnell JM, Teubner E, Wergedal JE, Sherrard DJ. Bone crystal maturation in renal osteodystrophy in humans. *J Clin Invest.* 1974; 53:52.
- 24- Martin K, Freitag J, Bellorin E, Conrades M- Klahr S, parathyroid hormone and the production of 3', 5' cyclic adenosine monophosphate by isolated perfused bone. *Endocrinology* 1980; 106:1607.
- 25- Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE, Maloney N. Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J Clin Endocrinol.* 1974; 39: 119.
- 26- Ellis HA, Peart KM. Azotemic renal osteodystrophy, a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol.* 1973; 26:83.
- 27- Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Arras D, Schoeppe W. Bone mass in maintenance haemodialysis. Prospective study with sequential biopsies. *Eur J Clin Invest.* 1976; 6:265.

- 28- Ritz E, Malluche HH, Krempien B, Mehls O. Bone histology in renal insufficiency. In: Dacid DS (ed): Perspectives in Nephrology and Hypertension. John Wiley and Sons, New York, 1977; P.197.
- 29- Goldman R- Bassett SH. Phosphorus excretion in renal failure, J Clin Invest. 1954; 33:1623.
- 30- Naik RB, Gosling P, Price CP. Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology, and skeletal radiography in dialysis bone disease. Br Med. J. 1977; 1:1307.
- 31- Kowalewski J, Tomaszewski J, Sawislak, H, Zbikowska A. The elimination of free, peptide-bound and protein-bound hydroxyproline into dialysate during peritoneal dialysis in patients with renal failure. Clin Chim Acta. 1971; 34:123.
- 32- Hruska KA, Teitelbaum SL, Kopelman R, Richardson CA, Miller P, Depman J, Martin K, Slatopolsky E. The predictability of the histologic features of uremic bone disease by non-invasive techniques. Metab Bone Dis Rel Res. 1978; 1:39.
- 33- Eema HE, Rabinovich S, Meama S, Lloyd GJ, Oreopoulos DG. Improved radiological diagnosis of azotemic osteodystrophy. Radiology 1972; 102:1.

- 34- Ritz E, Prager P, Krempien B, Bommer J, Malluche HH, Schmidt-Gayk H. Skletal x-ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 1978; 13:316.
- 35- Craven JD. Renal glomerular osteodystrophy. *Clin Radiol.* 1964; 15:513.
- 36- Chalmers J, Conacher WDH, Gardner DL, Scott PJ. Osteomalacia- A common disease in elderly women. *J Bone Joint Surg.* 1967; 49B:403.
- 37- Norfary J, Calenoff L, Del Greco F, Krumlovsky FA. Renal osteodystrophy in patients on hemodialysis as reflected in the bony pelvis. *Am J Roentgenol.* 1975; 125:352.
- 38- Mehls O, Ritz E, Burkhard K, Gilli G, Link W, Willich E, Scharer K. Slipped epiphysis in renal osteodystrophy. *Arch Dis Child.* 1975; 50:545.
- 39- Pafitt AM. Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med.* 1969; 124:544.
- 40- Davis BA, Poulosse KP, Reba RC. Scanning for uremic pulmonary calcification. *Ann Intern Med.* 1976; 85:132.
- 41- Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1:626.
- 42- Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of 2° hyperparathyroidism in uremia.

Disappearance of itching following subtotal parathyroidectomy. N Engl J Med. 1968; 279:697.

- 43- Gibstein RH, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, Suki WN, Masry SG. Calciphylaxis in man: A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal disease. Arch Intern Med. 1976; 136:1273.
- 44- Mirahmadi KS, Coburn JW, Bluestone R? Calcific peri-arthritis and hemodialysis. JAMA 1973; 223:548.
- 45- Lotem M, Bernheim J, Confarty B. Spontaneous rupture of tendons: A complication of hemodialyzed patients treated for renal failure. Nepron 1978; 21:201.
- 46- Albright F and Keifenstein EC. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore. 1948.
- 47- M.S. Christensen, "Radioimmunoassay of human parathyroid hormone; a review with special reference to hyperparathyroidism in renal disease" Danish Medical Bulletin 26 (1979) 157-74.
- 48- J.F. Habener and J.T. Potts, "Biosynthesis parathyroid hormone" New England Journal of Medicine 299 (1978) 580-85 and 635-44.
- 49- C.D. Hawker and F.P. Di Bella, "Radioimmunoassay for intact and carboxyl-terminal parathyroid hormone: clinical interpretation and diagnostic significance" Annals of Clinical and Laboratory Science 10 (1980) 76-88.

- 50- C.D. Hawker et al, "Radioimmunoassay of parathyroid hormone: clinical utility and interpretation" *Endocrine Surgery Update*, N.W. Thompson and A.A. Vinik, edd (New York: Grune and Stratton, 1983) 321-40.
- 51- H. Heath, "Tests of parathyroid function: utility and limitations" *Endo* 2 no. 8 (February 1984) 10 p. American Association for Clinical Chemistry: Continuing Education in Endocrinology and Metabolism.
- 52- L.E. Mallette et al, "Radioimmunoassay for the middle region of human parathyroid hormone" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54 (1982) 1017.
- 53- L.E. Mallette, "Evaluation of hypocalcemia with a highly sensitive, homologous radioimmunoassay for the midregion of parathyroid hormone" *Pediatrics* 71 (1983) 64-69.
- 54- Lindall, A.W.; Elting, J.; Ells, J.; Roos, B.A.; Estimation of biologically active intact parathyroid hormone in normal and hyperparathyroid sera by sequential N-terminal immunoextraction and midregion radioimmunoassay. *J. clin. Endocr. Metab.* 57:1007-1014 (1983).
- 55- Slatopolsky, E.; Martin, K.; Morrisey, J.; K.; Current concepts of the metabolism and radioimmunoassay of parathyroid hormone. *J. Lab. clin. Med.* 99: 309-316 (1982).

- 56- HRUSKA KA, KORKOR A. MARTIN K. SLATOPOLSKY E: Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone, role of liver and kidney and the effect of chronic renal failure. J Clin Invest 67. 885-892, (1981).
- 57- Korkor A, Hruska Ka: Metabolism of polypeptide hormone (PTH) in the dog. (abstract) Clin Res 27:657 A, 1979.
- 58- Maschio, G.; Tessitore, N.; D' Angelo, A.; Bonucci, E.; Loschiavo, C.; Valvo, E.; Lupo. A.; Chiaramonte, S.; Fabris, A.; Morachiello, P.; Previati, G.; Patogenesi prevenzione dell ostendistrofia renale; in D'Amica. Attualita nefrologiche e dialitiche. p.35 (Piccin, Padova 1975).
- 59- Eastwood, J,B.; Harris, F.; Stamp, T.B.C.; Wardener, E.H. de; Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. Lancet ii:1209-1211 (1976).
- 60- Netter P, Kessier M, Burnel D, et al; Aluminum in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminum compounds. J Rheumatol 1984; 11:66-70.
- 61- Brown EA, Gower PE; Joint problems in patients on maintenance hemodialysis. Clin.Nephrol 1982; 247-250.
- 62- Caner JEZ, Decker JL:Recurrent acute (? gouty) arthritis in chronic renal failure treated with periodic hemodialysis. Am J Med 1964; 36: 571-582.

- 63- Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H, et al: Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann intern Med* 1982; 97:36-42.
- 64- Massry S, Bluestone R, Klinenberg J, Coburn J: Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4: 321-349,
- 65- Clarkson Em, Luck Va, Hynson Wv, Bailey RR, Eastwood JB, Woodhead JS, Clements Vr, O'Riordan JLH, Defarigner HE: The effect of aluminum hydroxide on calcium, phosphorus and aluminum balances, the serum parathyroid hormone concentration and the aluminum content on bone in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 43: 519-531, 1972.
- 66- Slatopolsky E, Çağlar S, Gradowska L, Canterbury JM, Reiss E, Bricker NS: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 2; 147-151, 1972.
- 67- Maierhofer Wj, Lermann J Jr, Gray Rw, Cheung Hs: Dietary calcium and serum $1,25-(OH)_2$ -Vitamin D concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 26:752-759, 1984.

- 68- Schreeder MT, Favero MS, Hughes JR et al, Dialysis encephalopathy and aluminium exposure: an epidemiological analysis. *J Chronic Diseases* 1983; 36: 581-93.
- 69- Elliott HL, Dryburgh F, Fell GS et al. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br Med J* 1978; i: 1101.
- 70- Starkey BJ. Taylor AP. Walker SW. The measurement of aluminium in serum, water, dialysis fluids and biological tissues. In Taylor, AP. ed. *Aluminium and other trace elements in renal disease*. London: Bailliere Tindall, 1986; 177-83.