

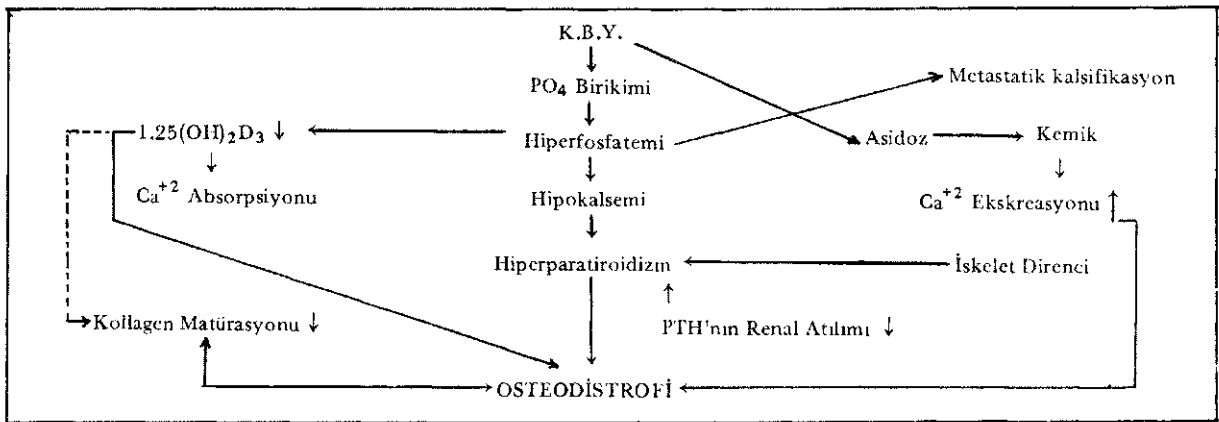
Renal osteodistrofi kemik yapılarında histolojik olarak belirgin anormalliklerle karakterize, kronik böbrek hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Renal Osteodistrofi (ROD)'de iskelet patolojisi; osteitis fibrosa ve sekonder hiperparatiroidizmin osteomalasi, osteoskleroz ve çocukluk çağında gelişme geriliği gibi diğer belirtilerini kapsar (4, 9). Bu hastaları takipte gerçekçi bir yaklaşımdaki majör eksiklik, bozulmuş iskelet metabolizmasının tam anlaşılma noksanlığından kaynaklanmaktadır (3). Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)'nde muskuloskeletal sisteme yansıyan semptomların sıklığı değişkendir. Üremik hastalarda semptomatik osteodistrofi insidensi % 10 olarak bildirilmiştir. Bu hastalığın primer nedeni, süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak değişebilir (7).

PATOGENEZ

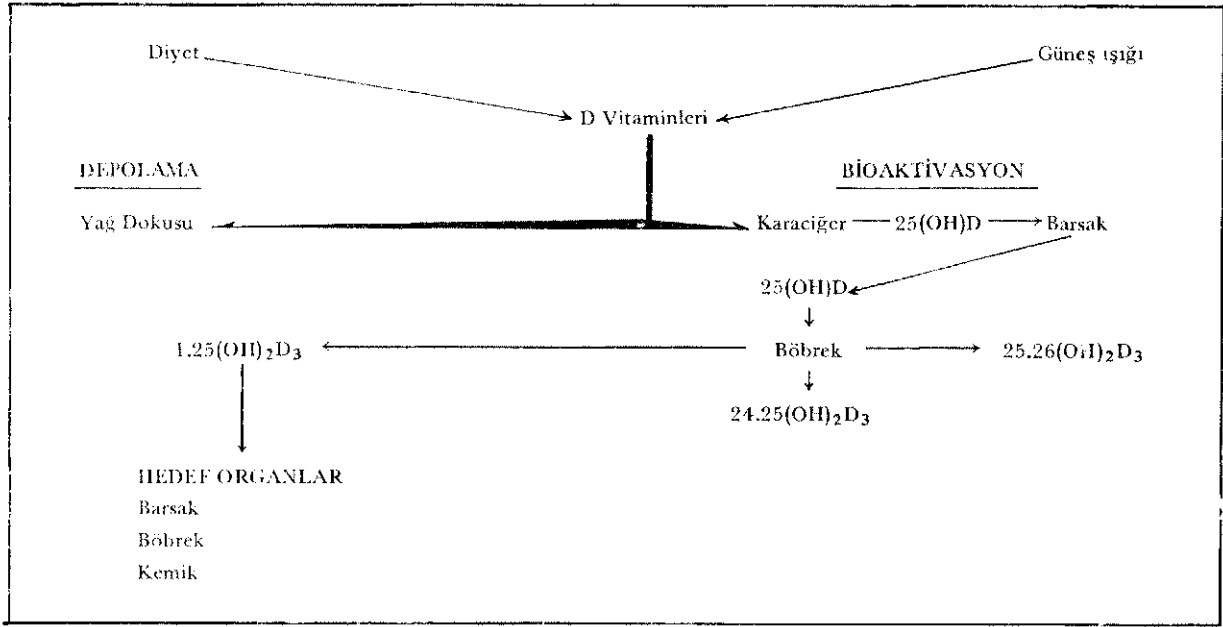
ROD'nin gelişmesine birçok faktör katkıda bulunur (Tablo-1). Bununla beraber sendromdan primer olarak D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizm sorumludur (3, 4, 9). ROD'nin gelişmesinden sorumlu tutulan esas faktörler şu şekilde şematize edilebilir.

Tablo - 1
Renal Osteodistrofinin Patogenezi

- A. Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm
 1. Hiperfosfatemide ve fosfat retansiyonu
 2. Değişmiş vitamin D metabolizması
 3. PTH'na karşı iskelet direnci
 4. PTH yıkımının azalması
- B. Detektif iskelet mineralizasyonu
 1. Anormal kollajen sentezi
 2. Anormal büyüme ve gelişme
 3. İskelette magnezyum birikimi
 4. Karbonat içeriğinin azaltılması
- C. Kesin olmayan, değişebilir role sahip diğer faktörler
 1. Heparin uygulanması
 2. Asidosiz
 3. İskelette alüminyum birikimi
 4. Tedavi ile oluşabilen değişiklikler
 - a. Antikonvülizanlar
 - b. Aşırı fosfat bağlayan ilaç kullanımı
 - c. Steroidler
 - d. Paratroidektomi
 - e. Vitamin D



Şekil-1. Renal osteodistrofinin patogenezi



Şekil-2. D vitamininin bioaktivasyonu

A - Hipokalsemi ve Sekonder iliperparatiroidi/m

Kan iyonize kalsiyum seviyelerinde bir azalma paratiroid hormon sekresyonuna yol açar ve renal fonksiyonların bozulmasının seyrinde erkenden paratiroid hiperplazisi ortaya çıkar (1, 2, 3, 7, 9).

Hipokalsemiye yol açtığına inanılan faktörler şunlardır.

1. Hiperfosfatemi ile birlikte fosfat retansiyonu
2. Anormal vitamin D metabolizması
3. PTH'nun kalsemik etkisine karşı iskelet cevabında azalma

1. Fosfat Retansiyonu

Normal gönüllülere biftekli bir akşam yemeğinde bulunabilen 1 gram fosforun verilmesi, serum fosforunda progressiv bir artış, iyonize kalsiyumda resipikal bir azalma ve PTH'da artışla sonuçlanır. Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) azaldığı zaman fosfor retansiyonu ortaya çıkar ki, bu da iyonize kalsiyumda azalma ve PTH sekresyonuna sebep olur (1, 2, 3, 7, 9).

Fosfat birikimi serum kalsiyum seviyelerini farklı mekanizmalar ile etkileyebilir, bunlar:

a) Serum kalsiyumu ile fosforu arasında ters bir ilişki vardır; kanda fosfor seviyesi arttığı zaman kalsiyum azalması olur.

b) Fosfat 25(OH)D3 un 1.25(OH)2D3 'e dönüşümünü azaltarak gastrointestinal kanaldan kalsiyum absorpsiyonunu azaltır.

c) Fosfat birikimi 1.25(OH)2D3 seviyelerinden bağımsız olarak yalnız başına GI kanaldan kalsiyum emilimini etkileyebilir.

d) Hiperfosfatemi'nin kemik düzeyinde yalnız başına PTH aktivitesini azaltabildiğini gösteren kanıtlar vardır (3).

Belirgin hiperfosfatemi renal fonksiyonlar normalin % 25'inin altına indiği zaman ortaya çıkmaktadır (3, 4, 6). İntakt nefron sayısında azalma; 1.25(OH)2D3 un renal renal dönüşümünde azalmaya, serum kalsiyum seviyelerinde düşmeye ve PTH sekresyonunda artmaya yol açar.

2. Değişmiş Vitamin D Metabolizması

Kaynakları farklı fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki tür D vitamini vardır: kalsiferol (D2 vit.) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) (10).

D vitamininin iki temel fizyolojik görevinden biri, vücutta kalsiyum ve fosfor tutulmasını sağlamak, ikincisi de bu iki iyonun kemik matriksine geçmesini sağlamaktır.

D vitamini, 1) Fizyolojik konsantrasyonlarda kemik dokusunun yıkımını artırır ve kalsiyum mobilizasyonuna neden olur (PTH ile etkileşerek), 2) Barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırır, 3) Böbrekten kalsiyum ve fosforun reabsorpsiyonunu artırıp it-rahim azaltır (10).

D vitamini etkilerini barsak epiteli, böbrek tubulus hücreleri ve kemik hücreleri sitoplazmalarında bulunan özel reseptörlerine bağlanarak oluşturur. Bu reseptörlere afinitesi en yüksek olan D vitamini metaboliti 1.25(OH)2D3 'dür. Bunun afinitesi 25(OH)D3 den 500 kez fazladır (10).

Aktif formlarını da içine alan D vitamini metabolizmasındaki bir anormallik hipokalseminin gelişmesi-

Tablo - 2

Renal Osteodistrofinin Belirti ve Bulguları

— Kemik ağrıları	— Akut periarteritis
— Kas güçsüzlüğü	— Hipertansiyon
— Kaşıntı	— Tendon rüptürleri
— Patolojik kırıklar	— Pseudogut
— Gelişme geriliği	— Nöropati?
— İskelet deformiteleri	— İmpotans?

ne katkıda bulunur. Renal yetmezlikte 25(OH)D3 ün 1.25(OH)2D3 'e dönüşümündeki yetersizlik, 1.25(OH)2D3 un plazma seviyelerinde düşme oluşturur. Bu hastalarda 1.25(OH)2D3 tedavisiyle intestinal kalsiyum absorpsiyonu normale döner. İlerleyici renal yetersizlikte ne zaman D vit. metabolizmasında anormallik geliştiği tam bilinmemektedir. Serum kreatinin seviyesi % 2.5 mg'm altında olan hastalar normal kalsiyum absorpsiyonu gösteriyorken, daha fazla olanlar kalsiyum malabsorpsiyonuna sahiptirler. D vitamini eksikliğinin diğer sonuçları; kemiğin defektif mineralizasyonu, osteomalasi ve muhtemelen PTH'nun süpresyonunda bozulmayı içerir (1, 8,10,12).

3. PTH'nun Kalselik Etkisine İskelet Direnci

Renal yetmezlikle hastalar PTH'nun kalsiyumu mobilize edici etkisine iskelet direnci gösterirler. PTH'na karşı iskelet direnci kronik renal hastalıkta erkenden ortaya çıkar. Serum kalsiyum ve fosforundan bağımsızdır; hemodiyalize geri dönmez. Üremik metabolitlerin yüksek konsantrasyonları, kalsitonin seviyesinde artma ve bozulmuş vitamin D metabolizması ile ilişkili olabilir (3,4, 9,12).

KLİNİK

İskelet Ağrısı: Sekonder hiperparatiroidizm veya osteomalasinin iskelet patolojisine bağlı olarak hastayı total ve ilerleyici şekilde iş göremez yapan iskelet ağrıları gelişebilir. Çok şükür ki, bu yaygın ve sık değildir. Ağrı genellikle müphemdir, derinde oturur; bel, kalça, diz veya ayakta lokalize olabilir. Sık olarak fizik bulgulardan yoksundur. Semptomlar radyografik veya histolojik anormalliklerle uygunluk gösteremeyebilir. Diğer yandan bir odanın içinde yürüme zorluğuna sahip hastalar aktif diyaliz ile normale döndürülebilir.

Kas Güçsüzlüğü: Miyopati tipik olarak proksimal kasları tutar. 1.25(OH)2D3 'ün uygulanması ile bir kaç gün içinde kas kuvvetinde önemli gelişmelerin olması, miyopatinin oluşmasında vitamin D'nin rolünü telkin eder.

Kaşıntı: Kronik böbrek yetmezlik (KBY)'li hastalarda uygun diyalizin başlaması ile çoğunlukla kay-

Tablo — 3

ROD'nin Biokimyasal Özellikleri (4)

Hiperfosfatemi
Hipokalsemi
Hipermagnezemi
Serum İPTH seviyesinde yükselme
Plazma 1.25(OH)2D3 seviyesinde azalma
Serum alkalin fosfatada yükselme
Derinin magnezyum ve Ca muhtevasında artma
Plazma hidroksiprolinde artma
Hiperkalsemi
Hipofosfatemi
Serum kalsitonin artışı
Hipertrigliseridemi?
İnsüline direnç?

bolan, fakat bazen ısrarlı ve inatçı olabilen bir semptomdur. Ca metabolizması ile belirgin bir ilişkisi vardır. Aşın D vitamini dozları, Ca infüzyonu, diyalizata yüksek Ca ilavesi, belirgin hiperparatiroidizm durumlarında yaygındır. Bazen paratiroidektomiye gerektirecek kadar şiddetli olabilir.

Kemik Deformiteleri ve Gelişme Geriliği: Kemik deformiteleri üremik çocuklarda yaygındır. Tibia ve femurda eğilme, distal radius ve ulna, proksimal femur epifizlerinin kaymasına bağlı deformiteleri kapsar. Gelişme geriliğinden sorumlu faktörler açık değildir. Diyaliz ve aktif vitamin D metabolitleri ile normale döndürülemez.

Periarteritis: Bir veya daha fazla eklem çevresinde, Ca ve fosfor metabolizması değişimlerinden sonuçlanan akut ağrı, kızarıklık ve şişlik şeklinde ortaya çıkar. Ağrı subtotal paratiroidektomiden sonra 1-2 hafta içinde kaybolabilir. Muhtemelen hiperfosfatemi ile ilişkili olarak hidroksiapatit kristallerinin toplanması akut kalselik periarterit'e sebep olmaktadır.

Kalsiflaksis: İlerlemiş kronik üremililerde, diyaliz hastaları ve renal transplant alıcılarında ortaya çıkabilen periferik iskemik nekroz ve vasküler kalsifikasyonla karakterize yaygın olmayan bir durumdur. Bu lezyonlar, derinin koyulaşması, benekleşmesi ve ağrı ile başlar; parmaklar, burun ucu, kalça, topuk ve uçlarda progressiv gangrenöz ülserasyonlar gelişir. Lezyonlar spontan olarak iyileşmez ve sekonder enfeksiyon eklenecek hastanın ölümüne yol açabilir. Hastaların çoğu belirgin hiperfosfatemi, radyolojik bir çok kemik erozyonları ve yüksek plazma PTH seviyelerine sahiptirler. Plazma fosforunun kontrolü ile lezyonların gelişmesi önlenemez fakat düzeltilemez. Subtotal paratiroidektomiye izleyen 1-4 hafta içinde lezyonlar geriler.

Tablo - 4**Serum Fosfor Seviyelerini Etkileyen Faktörler**

Diyetle fosfor alımı
 Fosfat bağlayan antiasitlerin alınması
 FI'H hipersekresyonu ve PTH'na iskelet cevabı
 Vitamin D eksikliğinin derecesi ve aktif vitamin D bileşiklerinin kullanılması
 Protoplazmanın sentez ve yıkımı arasındaki denge
 Hızlı iskelet değişiklikleri
 Parenteral beslenme
 Büyük miktarda ilave Ca alınması
 Diyalizin sıklığı, süresi ve etkinliği

BİOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Hiperfosfatemi: İlerlemiş böbrek yetmezliğinin en ısrarlı biokimyasal anormalliklerinden biridir. Diyalize KBY'li hastalarda serum fosfor seviyelerini etkileyen faktörler Tablo-5'de özetlenmiştir. Bunlardan en önemlisi diyetle fosfor alımı ve fosfat bağlayan antiasitlerin kullanılmasıdır (1-6). Diyetle günlük fosfor alımını 1 gr'm altına indirilir ve 100 ml/gün Al(OH)₃ kullanılırsa alman fosforun tamamı gaita ile çıkar. Günlük fosfor alımı 2 gr'a çıkarılırsa jellerin alımına rağmen fekal fosfor diyetle almandan daha düşük olur.

Hipokalsemi: Son dönem renal yetmezlikli hastalarda total ve iyonize Ca seviyelerinde düşmeye sık rastlanır. İlerlemiş BY'likli hastaların % 40'ında Ca seviyeleri normalin altında bulunmuş ve hastaların bir kısmı belirgin hipokalsemik değerler göstermiştir. Diyalize hastalarda diyalizin kendisiyle ilgili birçok faktör plazma Ca seviyelerini etkiler, bunlar; diyalizat Ca seviyeleri, diyalizden Ca'un geçiş hızı, diyalizin süresi, çeşitli kompartmanlar arasında Ca değişim kinetiğindeki değişiklikler, plazma albüminine Ca bağlanmasında değişiklikler ve iyonize Ca'dan daha az diyalize olan Ca komplekslerinin varlığını içerir.

RADYOLOJİK BULGULAR

Birçok farklı tipi olan yumuşak doku kalsifikasyonları, son dönem böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyonudur. Ca X P ürününde artma, sekonder hiperparatiroidizm, hipermagnezemi, alkalozis ve lokal doku zedelenmelerinden her biri yumuşak doku kalsifikasyonunun gelişmesine predispozisyon yaratır. Kalsifikasyonlar; Sklera (band keratopati), konjunktivalar, deri, yumuşak dokular ve eklemlerin çevresini, periartiküler alanlar veya eklem içini (kondrokalsinozis) tutabilir. Akciğerler ve kalbin (visseral) kalsifikasyonu ciddi klinik sonuçlara sebep olabilir.

Tablo - 5**ROD'nin Radyolojik Bulguları**

Osteopeni (kemik dansitesinde azalma)
 Sekonder hiperparatiroidizmin iskelet bulguları
 Subperiosteal rezorpsiyon
 Kortikal çizgilenmeler
 Kist formasyonu (Brown tümör)
 Epifiz kayması
 Benekli kafatası
 Periosteal yeni kemik oluşumu
 Anormal encondral kemikleşme
 Rikets benzeri lezyonlar
 Kaymış epifizler
 Osteoskleroz
 Pseudofrak türler
 Genuvalgum
 Çıkmış asetabulum
 Endosteal kemik rezorpsiyonu
 Vertebra çökmesi
 Spontan kaburga kırıkları
 Yumuşak doku kalsifikasyonları: Periartiküler, tumoral kalsifikasyonlar, kondrokalsinozis, oküler kalsifikasyonlar, organ kalsifikasyonları ve vasküler kalsifikasyonlar
 Anormal sintigrafi

ROD'İN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

ROD'nin önlenme ve tedavisinde amaçlar kısaca şunlardır (15):

1. Kalsiyum ve fosforun kan seviyelerinin normale döndürülmesi
2. Sekonder hiperparatiroidizmi baskılamak
3. İskeletteki histolojik anormallikleri gidermek
4. Kalsiyum ve fosfatın iskelet dışı birikimlerini önlemek ve geri çevirmek.

Vitamin D eksikliği düzeltilirken, hastalar için hiperkalsemiye yol açmaksızın yeterli kalsiyum sağlanması ve pozitif kalsiyum dengesi sürdürülüyor iken, gayretler hiperparatiroidizm ve serum fosforunu kontrol etmeye yöneltilmelidir (1, 3). Diyetle fosfor alımının azaltılması ile hiperparatiroidizm en aza indirilebilir. Fosfor emiliminin engellenmesi amacıyla Al(OH)₃ jel gibi antiasitler kullanılır. Bu antiasitler fosforu bağlayarak intestinal kanaldan emilimini önlerler. Sonuç olarak postprandial hiperfosfatemi engellenir ve her bir yemekten sonra PTH'nun salınımı azaltılır. Hipofosfatemi oluşturmaksızın serum fosfor seviyesini %4-5 mg'a indirmek ve idame ettirmek için yeterli miktarda antiasit verilmelidir. GFR 30-40 ml/dak ve serum kreatinin'i % 3-4 mg olduğunda fosfat kısıtlaması uygulanmalıdır. Bununla birlikte diyalize hastaların önemli bir kısmında hiperfosfateminin önlenmesi veya düzeltilmesine rağmen hiperparatiroidizm

Tablo - 6
ROD'nin Tedavisinde Önerilen Prensipler

A— Serum fosfatının kontrolü (P: 3.5-5.0 mg/dl)

- Diyetle günlük fosfor alımı 600-800 mg'a indirilir.
- Fosfat bağlayan antiasitlerin kullanılması: Alüminyum hidroksit, alüminyum karbonat, kalsiyum glukonat, kalsiyum sitrat şeklinde doz hastaya göre ayarlanarak verilir.
- Hipofosfatemiden kaçınılmalı, diyaliz öncesi fosfor düzeyi 4.5-5.5 mg/dl olmalıdır.

B) — Yeterli kalsiyum alımı.

Serum fosforu kontrol edilmek şartıyla 1-2 gr/gün oral kalsiyum ilavesi ve diyalizata 6.5-7.0 mg/dl (3.25-3.50 mEq/lt) kalsiyum ilavesi.

C— Vitamin D veya metabolitlerinin kullanılması

- Vitamin D₂ veya vitamin D₃: 50.000-250.000 İÜ/gün (1.25-6.25 mg/gün)
- 1.25(OH)₂D₃ (ROCALTROL "Roche"): 0.5-1.0 mikrogram/gün
- 25(OH)D₃ (CALDEROL): 25-100 mikrogram/gün
- Dihydrotachysterol: 0.25-2.0 mg/gün

D— Paratroidektomi

idizm ısrarlı ve ilerleyici olabilir. Keza Al³⁺ içeren antiasitler muhtemelen var olan alüminyum birikimine ve toksisitesine katkıda bulunabilir (4, 5, 8, 9).

Serum altırımıv,;m.• nun 25-30 mic gr/lt üzerindeki değerleri 'yui-ıu'h serum alüminyumu", **100-150** micgr/lt üzerindeki değerleri "alüminyum intoksikasyonu" olarak kabul edilmektedir. KBY olan hastalarda; yerleşim yerlerindeki içme sularının yüksek Al değerleri, hemodiyaliz programında olan hastalarda diyalizat hazırlamada kullanılan suyun deiyonize edilmeden kullanılması ve fosfor bağlayıcı alüminyum bileşiklerinin katkısı ile serum alüminyumu yükselmektedir. Yüksek serum Al değerleri nörolojik fonksiyonları etkileyerek, demans, entellektüel fonksiyon bozukluğu, ataksik nöbetler, bulber fonksiyon kaybı, konuşma bozukluğu ve anormal EEG'ye yol açabilir. Diyaliz hastalarında görülen diyaliz ensefalopatisi ve osteomalazik diyaliz osteodistrofisi olgularında yüksek alüminyum değerleri tesbit edilmektedir (8).

Diyaliz merkezlerinde alüminyum intoksikasyonundan korunmak için; diyalizat hazırlanmasında kullanılan su deiyonize veya ters ozmozis yöntemleri ile 10-20 mic gr'dan fazla Al içermeyecek şekilde hazırlanmalıdır.

"Alüminyumla ilişkili kemik hastalığı" için duyulan kaygılar, fosfor bağlayıcı olarak alternatif bir ajanı araştırmaya yol açmıştır. Diyalize 43 hastada

kalsiyum sitrat kullanılarak alüminyum hidroksit jel alan 38 diyalize hasta ile biokimyasal kontrollerle karşılaştırılmış, kalsiyum sitratın A10H jel'den daha iyi fosfor kontrolü sağladığı, kalsiyum değerlerinin daha iyi seyrettiği ve alüminyum değerlerinde yükselme oluşturmadığı bulunmuştur (5). Alüminyum intoksikasyonu riski olabilecek hastalarda fosfor bağlayıcı olarak alüminyum hidroksite karşı kalsiyum sitrat veya kalsiyum glukonat önerilebilir.

Üremili hastaların diyetleri 300400 mgr/gün gibi düşük kalsiyum içerikli olduğundan, negatif kalsiyum dengesinin gelişmesinden kaçınmak için diyetle alınan kalsiyuma ilave olarak her gün yaklaşık 1-1.5 gr elementel kalsiyum oral olarak verilmelidir. Diyalizattaki kalsiyum 6.5-7.0 mg/dl arasında olmalıdır. Serum fosforu iyi kontrol edilemiyorsa diyalizattaki yüksek kalsiyum konsantrasyonları zararlı olabilir; şiddetli yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişmesine zemin hazırlar (1-3).

Üremili hastaların magnezyum seviyeleri yüksek olduğundan diyalizattaki magnezyum miktarı 1 mg/dl'den fazla olmamalıdır. Magnezyum içeren fosfat bağlayıcı antiasitler BUN değeri 40 mg/dl'den fazla olan hastalara salık verilmemelidir (3).

Vitamin D'nin en yaygın kullanılan metabolitleri; 25(OH)D₃, 1.25(OH)₂D₃, 1-alfa kolekalsiferoldür. Renal yetmezlikli hastalarda tedavi girişimleri hastalığın tipine bağlı olarak farklı olabildiğinden, kemik biopsi örnekleri ile kemik hastalığının tipini belirlemek gereklidir. Bu D vitamini metabolitleri ile tedavi esas kemik lezyonu Osteitis fibroza olanlarda osteomalazi olanlara göre daha yüz güldürücüdür. Özellikle nondiyalize ROD'li hastalarda Dihydrotachysterol ile başarılı sonuçlar alınmış, birçok klinik, histolojik ve radyolojik bulgu geri döndürülebilmiştir (5, 12, 13, 14).

Serum fosforu iyi kontrole alınana kadar kalsiyum yüklenmemesi veya D vitamini uygulanmaması bir kural olmalıdır. D vitamini uygulanırken serum kalsiyum seviyeleri iyi takip edilmelidir. Hiperfosfatemili bir hastada D vitamini uygulanmasına sekonder olarak hiperkalseminin gelişmesi büyük olasılıkla şiddetli metastatik kalsifikasyonlara yol açacaktır (1-4, 8, 12).

Bütün tedbirler başarısız kaldığında, şiddetli sekonder hiperparatiroidizm (kemik erozyonları ve artmış iPTHJ'e ilaveten şu durumlardan herhangi birinin varlığında subtotal paratroidektomi uygulanır.

- İsrarlı hiperkalsemi (serum Ca > 12.0 mg/dl)
- İlerleyici ve semptomatik iskelet dışı kalsifikasyon
- İsrarlı olarak yüksek seyreden Ca x P ürünü
- Kalsiflaksis (iskemik ülserler ve nekroz)
- Renal transplantasyon sonrası semptomatik hiperkalsemi

Paratiroidektomi subtotal uygulanır veya önkol derialtı gibi kolay ulaşılabilir bir alana paratiroid parçalarının implantasyonu ile total paratiroidektomi yapılır (3).

Cerrahi paratiroidektomiye PTH sekresyonunun farmakolojik inhibisyonu bir alternatif olabilir. Bu-

nun en yaygın ve fizyolojik yolu hiperkalsemik ve hipofosfatemik durumlar dışında kalsiyum iyonlarıdır. Aynı amaçla deney hayvanlarında ve KBY'li hastalarda propranolol, $24.25(OH)_2D_3$, Cimetidin gibi farmakolojik ajanların, muhtemelen paratiroid bezlere direkt etkisi ile iPTH sekresyonunu azalttığı gösterilmiş bulunmaktadır (3, 5, 6,11, 14,17).

KAYNAKLAR

1. Amaund CD: Mineral and Bone homeostasis. Cecil Textbook of Medicine, 17th edition, WB Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p. 1415, 1985.
2. Black SD: Renal Disease. 3th edition, Blackwell Scientific Publication, p. 475, 485, 1972.
3. Bowgoignie JJ: Renal osteodystrophy patogénesis. Prevention and treatment. Nephrology and Hypertension. Univ. of Miami School of Medicine, printed in USA, p. 271, 1981.
4. Coburn JW and Llach F: Renal osteodystrophy and maintained dialysis. Replacement of Renal Function by Dialysis. Martinus Nijhoff Publishers, p. 571, 1979.
5. Coshncr IIM, LindbergJ: Calcium citrate as an effective therapeutic agent for renal osteodystrophy. Kidney Int. 31:344, 1987.
6. Dusso A, Lopen S, Slatopolsky E: The effect of $25(OH)D_3$ on the production of $1.25(OH)_2D_3$ in CRF. Kidney Int. 31:345, 1987.
7. Early LE, Goldschaik CW: Straus and Welts Disease of the Kidney. 3th edition, Little prown and Comp., p. 307, 1979.
8. Gencarelli Ni., et al.: The role of parathyroid function and parathyroidectomy in the outcome of aluminium related dialysis encephalopathy. Nephrology Dialysis Transplantation 1:119, 1986.
9. Hamburger J, CrosnierJ, GrunfeldJP: Nephrology. John Willay and Sons, p. 305, 1225, 1979.
10. Kayaalp SO: Paratiroid hormonu, kalsitonin ve D vitamini. Tıbbi Farmakoloji. 2. baskı, Nüve Matbaası, p. 2071, 1983.
11. Malluche HH, et al.: Decreased activity of bone cells contributes to the pathogenesis of early renal osteodystrophy, an abnormality reversed by $1.25(OH)_2D_3$. Kidney Int. 31:353, 1987.
12. Proceeding of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Asso. 21:756-893, 1984.
13. Proceeding of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Asso. 22:756-893, 1985.
14. Rubinger D: $25(OH)D_3$ enhancesphosphaturia in rats with reduced renal mass, evidence for a PTH dependent effect. Kidney Int. 31:357, 1987.
15. Slatoplosky E: Renal osteodystrophy. Cecil Textbook of Medicine. 17th edition, WB Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p. 1453, 1985.
16. Teredasei P, et al.: Therapy of renal osteodystrophy with dihydrotachysterol in nondialized patients. Clinical Nephrology 13:31, 1980.
17. Wallace WM, et al.: Supression of secondary hyperparathyroidism and improved growth by dietary phosphat restriction and calcitriol (1.25) in children with CRF. Kidney Int. 31:354, 1987.