

HEMODİALİZ HASTALARINDA YÜKSEK DOZ 1.25 (OH)₂ KOLEKALSİFEROL UYGULAMASI VE KULLANILAN DEĞİŞİK MEMBRANLARIN SERUM PARATIROID HORMON (PTH) DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

1.25 (OH)₂ CHOLECALCIFEROL PULSE THERAPY AND THE EFFECTS OF DIFFERENT DIALYSIS MEMBRANES ON SERUM PTH LEVELS OF HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Mediha Boran, Dr. Erdal Doruk, Dr. Faruk Gönenç, Dr. Selahattin Çetin

Hemodializ ve Transplantasyon Ünitesi T.Y.I.H, ANKARA

ÖZET

Yirmi erkek, 10 kadın toplam 30 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Onbeş hastada highflux polysulfon ve 15 hastada cuprophane membranlar kullanılmıştır. Her iki grupta dializatın kalsiyum ion seviyesi 1.5 mmol/L idi. Bir aylık 0.07 mg/kg calcitriol tedavisini takiben 6 ay uygulanan 0.03 mg/kg haftada 3 kez calcitriol tedavisinden sonra PTH, alkalen fosfataz ve ionize Ca kan seviyeleri belirgin olarak normal idi. CaCO₃ gri gün dozunda fosfat bağlayıcı ajan olarak kullanıldı. Sonuç olarak; sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde vücut ağırlığına bağlı olarak aralıklı oral calcitriol pulse tedavisi ve düşük dializat kalsiyumu ve yüksek permeabilitesinden dolayı yüksek PTH klirensi olan biouyumlu membran kullanımının son derece etkili, güvenli ve iyi bir seçim olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: 1.25 (OH)₂ kolekalsiferol, paratiroid hormon, polysulfon, cuprophane.

GİRİŞ

Programlı hemodializ hastalarında sık rastlanan osteodistrofinin patogeneğinde sekonder hiperparatiroidizm ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluk en önemli faktörlerdir.

Sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesindeki hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük 1.25 (OH)₂ kolekalsiferol konsantrasyonu, PTH sekresyonunun artması, PTH metabolizmasındaki bozukluk, PTH'a karşı iskelet direncinin artması gibi değişik faktörlerin rolü olmaktadır (1).

Sekonder hiperparatiroidizme bağlı gelişen kemik

SUMMARY

30 patients, 10 female, 20 male has been included in this study. In 15 cases high-flux polysulfon and in 15 patients cuprophane membranes are used. Ca ion level of dialysate was 1.5 mmol/L for both groups. Following one month of therapy with 0.07 mg/kg and six months of therapy with 0.03 mg/kg, three times a week, PTH, Alkaline Phosphatase and ionized Ca levels were significantly normal. CaCO₃ was used with the dose of 3 gr/day as a phosphate binding agent. As a result, we believe for the treatment of secondary hyperparathyroidism the intermittent oral calcitriol pulse therapy depending on body weight, low dialysate calcium and using biocompatible membranes due to their high permeability and high PTH clearance are very effective, safe and a better choice.

Key Words: 1.25 (OH)₂ cholecalciferol, hemodialysis, parathyroid hormone, polysulfon, cuprophane

lezyonlarının engellenmesi açısından hiperfosfateminin ve hipokalseminin düzeltilmesi olumlu etki yapmaktadır. Fosfat retansiyonunu önlemek için diyetteki fosforun kısıtlanması ve fosfor bağlayıcı ajanların eklenmesi, hipokalseminin de giderilmesi için kalsiyum preparatları ve D vitamini hidroksil metabolitleri kullanılmaktadır (1-4). Ancak düşük doz 1.25 (OH)₂ D₃ veya 1 α(OH) D₃ kullanıldığında hiperkalsemi gelişme riski ve renal osteodistrofinin tedavisinde olumlu sonuçlar alınmadığı bildirilmiştir (1-3). Bu vakalarda paratiroid bezi hiperplazisi nedeniyle, paratiroidektomi uygulanmıştır (3). Bunun dışında başka bir alternatif

† XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir.

çözüm olarak yüksek doz kalsitriol kullanılması öngörülmüştür (5-9).

Bir çok çalışmada uygulanan yüksek doz kalsitriol'un plazma kalsiyum düzeyine bağlı olmadan PTH sentezi ve sekresyonu üzerine doğrudan baskılayıcı etkisi olduğu kanıtlanmıştır (5-9). Kalsitriol'un yüksek doz intravenöz uygulandığında baskılayıcı etkisinin çok daha olumlu olduğu kanısına varılmıştır (7, 8, 10). Oral pulse kalsitriol uygulandığında ise paratiroid bezi hiperplazisinin regresyonunun mümkün olduğu gözlenmiştir (11, 12). Ancak yapılan çalışmalarda uygulanan intermitant yüksek doz intravenöz ve oral kalsitriol tedavisi karşılaştırıldığında, her iki uygulama yöntemi ile % 70-80 oranında hiperkalsemi gözlenmiştir (13, 14).

Bizim çalışmamızda yüksek doz kalsitriol, kilogram başına ayarlanarak oral, intermitant uygulanmıştır. Ayrıca kullanılan değişik permeabiliteye sahip olan hemodializ membranlarının PTH klirensi üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Konvansiyonel kalsitriol tedavisinde tüm hastalara aynı düşük doz kalsitriol uygulanmaktadır. Bizim ünitemizde de tüm hastalara 4 sene süre ile 1 µg/gün kalsitriol uygulanmıştır. Bir çok çalışma gruplarının düşük doz kalsitriol tedavisinin yerine yüksek doz intermitant kalsitriol uygulamasının sonuçları değerlendirilerek, bizim ünitemizde elde edilen sonuçlar da göz önüne alınarak, yeni kalsitriol tedavi protokolü uygulanması öngörülmüştür. Ancak hastaların ağırlıkları 38-80 kilogram arasında değişmektedir. Bu nedenle kalsitriol tedavisinin kilogram başına ayarlanan doz ile kullanılması daha uygun görülmüştür. Ayrıca ünitemizde iki değişik dializ membranı kullanılmaktadır. Bu nedenle; PTH, total kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri iki hasta grubu arasında karşılaştırılmıştır.

Birinci hasta grubuna yaş ortalaması 43.7 ± 0.97 , ortalama dializ süresi 29.9 ± 0.23 ay olan toplam 15 hasta alınmıştır. High-flux polysulfon membran (1.25 m^2) bikarbonat dializat (kalsiyum düzeyi 1.5 mmol/L) kullanılmıştır. Kan akım hızı (Qb) 250 ml/dk, dializat akım hızı (OD) 500 ml/dk uygulanmıştır. Dializ süresi haftada 3 kez 240 dakikadır.

İkinci hasta grubuna yaş ortalaması 40.2 ± 1.31 , ortalama dializ süresi 26.2 ± 0.86 ay olan toplam 15 hasta alınmıştır. Low-flux cuprophan membranı (1 m^2) asetat dializat (kalsiyum düzeyi 1.5 mmol/l) kullanılmıştır.

Kan akım hızı (QB) 250 ml/dk, dializat akım hızı (QD) 500 ml/dk uygulanmıştır. Dializ süresi haftada 3 kez 240 dakikadır.

Hastaların tümüne 4 sene süre ile 1 µg/gün kalsitriol tedavisi uygulanmıştır. Çalışma tedavisi protokolünde kalsitriolün dozu kilogram başına ayarlanmıştır. Çalışmanın birinci ayında kalsitriol 0.07 mg/kg, olacak şekilde ayarlanarak haftada 3 kez dializ sonrası verilmiştir. Çalışmanın 2. ayından itibaren idame dozu 0.03 µg/kg 3 kez haftada uygulanmıştır.

Tüm hastalardan 1 mg/gün kalsitriol verildiği dönemde, çalışmanın 1. ayından (0.07 µg/kg kalsitriol kullanıldığı dönemde) ve idame dozunun (0.03 µg/kg kalsitriol) uygulandığı dönemde (çalışmanın 6. ayında) PTH, total kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz sonuçları "student t testi" kullanılarak karşılaştırılmıştır. Total kalsiyum, iyonize kalsiyum ve fosfor 15 günde, alkalin fosfataz her ay rutin olarak çalışılmıştır.

İki ayrı membran (polysulfon ve cuprophan) kullanılan hasta gruplarında kan sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubunda PTH ve P klirensleri çalışılmış, istatistiksel karşılaştırılmada "student t testi" kullanılmıştır. Sonuçların ortalaması \pm SD olarak açıklanmıştır. Değerlerin $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İntakt PTH immunoradiometrik düzey kiti (DSL-8000) ile çalışılmıştır (Normal değeri 10-55 pg/ml). Ölçülebilen en düşük- en yüksek düzey 1-2000 pg/ml, İntra-assay "coefficient of variation" $< \% 5$, inter-assay "coefficient of variation" $< \% 8$ idi.

iyonize kalsiyum, AVL 987 (AVL, GRAZ, JAPAN) cihazında İSE yöntemiyle çalışılmıştır (Normal değeri 1.1 - 1.32 mmol/L).

Total kalsiyum Hitachi 911 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan) otoanalizöründe 0 cresolphthalein kompleksonu ile çalışılmıştır (Normal değeri 2-2.6 mmol/L).

Fosfor Hitachi 911 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan) otoanalizöründe molybdat UV ve enzimatik kolorimetrik yöntemi ile çalışılmıştır (Normal değeri 2.7 - 4.5 mg/dl).

Alkalin fosfataz Hitachi 911 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan) otoanalizöründe DEKCH yöntemi ile çalışılmıştır (Normal değeri 39-117 U/L).

BULGULAR

Elde edilen sonuçlara göre konvansiyonel tedavi sırasında (1 µg/gün), iki hasta grubu arasında PTH düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo I. Yüksek doz oral 1.25 (OH)2 kolekalsiferol tedavisi ve değişik membranların PTH düzeyi üzerine etkisi

	Polysulfon hasta grubu (PS)			Cuprophan hasta grubu (CU)			P1	P2	P3
	1 µg/gün	0.07 µg/kg	0.03 µg/kg	1 µg/gün	0.07 µg/kg	0.03 µg/kg			
Calcitriol dozu	1 µg/gün	0.07 µg/kg	0.03 µg/kg	1 µg/gün	0.07 µg/kg	0.03 µg/kg			
I PTH (pg/ml)	345.06±21.11	116.4±9.12	52.2±6.09	504.2±25.21	165.6±12.21	82.4±7.51	<0.05	>0.05	>0.05
t Ca (mmol/l)	1.9±0.31	2.5±0.22	2.1±0.18	1.8±0.38	2.4±0.21	2.2±0.19	>0.05	>0.05	>0.05
I Ca (mmol/l)	0.92±0.12	1.27±0.25	1.11±0.17	0.89±0.11	1.23±0.58	1.12±0.21	>0.05	>0.05	>0.05
s P (mg/dl)	7.9±1.12	7.7±1.35	6.8±1.15	9.2±2.1	8.1±1.1	7.5±1.8	<0.05	>0.05	>0.05
Alk.fos. (U/L)	301±11.09	150.8±12.05	101.2±8.81	299±10.12	155.7±12.91	108.7±7.91	<0.05	>0.05	>0.05
Cl. PTH (ml/min)	-	-	15.2±8	-	-	1.1±0.30	-	-	<0.05
CLP (ml/min)	-	-	239.1±19.12	-	-	112.8±9.88	-	-	<0.05

/ PTH : IrUakt paratiroid hormonu
sP : Serum fosforu
Cl. PTH : PTH klerensi

t Ca : Total kalsiyum
Alk. Phosp. : Alkalen fosfataz
CLP : Fosfor klerensi

ICa : İyonize kalsiyum

P = iki hasta grubu arasında değerlerin karşılaştırılması
P 1 = 1 pg/gün doz uygulandığında
P 2 = 0.07 pg/kg doz uygulandığında
P 3 = 0.03 fig/kg doz uygulandığında

Polysulfon hasta grubunda PTH düzeyi ortalama 345.06 ± 21.11 pg/ml iken, cuprophan hasta grubunda; PTH düzeyi ortalama 504.2 ± 25.11 pg/ml bulunmuştur. Total kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerinde iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p<0.05) (Tablo I). Serum fosfor düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo I). Bunun nedeni polysulfon membranlarının yüksek permeabilitesine başlanmıştır. Bunun üzerine her hasta grubunda PTH ve P klirensi çalışılmıştır.

Polysulfon hasta grubunda PTH klirensi ortalama 15.2 ± 8 ml/dk iken, cuprophan hasta grubunda PTH klirensi 1.1 ± 0.3 ml/dk bulunmuştur. Fosfor klirensi birinci grupta 239.1 ± 19.12 ml/dk ikinci grupta 112.8 ± 9.88 ml/dk tesbit edilmiştir (p<0.05) (Tablo I).

Yüksek doz (0.07 Mg/kg) kalsitriol tedavisi uyguladığımız birinci ayın sonunda hastalarda % 32.5 (n=12) oranında hiperkalseminin gelişmesi nedeniyle idame dozu (0.03 µg/kg) kalsitriol uygulanmasına devam edilmiştir. Ayrıca hasta gruplarına fosfat bağlayıcı olarak 3 gr kalsiyum karbonat verildiğinden ve bunun da hiperkalsemi riskini arttırdığını göz önüne alarak ikinci aydan itibaren 1.5 gr kalsiyum karbonat uygulanmaya devam edilmiştir.

Her iki hasta grubunda kilogram başına yüksek doz kalsitriol tedavisi uygulamasının birinci ayının sonunda; PTH düzeyinde ort. % 66.8 oranında azalma tesbit edilmiştir (p>0.01) (Tablo II, III). Alkalen fosfataz düzeyinde ort. % 51.08 oranında azalma bulunmuştur (p>0.01) (Tablo II, III). Bu sonuçlar olumlu bir endeks olarak göz önüne alınarak idame kalsitriol tedavisine devam edilmiştir.

Hiperkalsemi gelişmesinin önlenmesi açısından dializde kullanılan dializatın kalsiyum düzeyinin düşük olmasına (1.5 mmol/L) dikkat edilmiştir.

Altıncı ayın sonunda alınan kontrol sonuçları; birinci hasta grubunda; PTH düzeyi ort. 52.2 ± 6.09 pg/ml, ikinci hasta grubunda 82.4 ± 7.5 pg/ml olduğu tesbit edilmiştir. Alkalen fosfataz değerleri normal düzeyde bulunmuştur. Total kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerinde, alınan önlemler sonucunda anlamlı artış gözlenmemiştir (Tablo II, III).

TARTIŞMA

Fisher ve ark. oral veya intravenöz kalsitriol uygulamaları arasında klinik avantajların olmadığını tespit etmişlerdir (14). Daha önce yapılan çalışmalarda da, intermitant oral kalsitriol uygulamasının intermitant

Tablo II. Yüksek doz oral 1.25 (OH)2 kolekalsiferol tedavisi (Polysulfon PS hasta grubu)

Kalsitriol dozu	1 µg/gün	0.07 µg/gün	0.03 µg/gün	P1	P2	P3
1 PTH pg / ml	345.06±21.11	116.4±9.12	52.2±6.09	<0.01	<0.01	<0.01
t Ca mmol/L	1.9±0.31	2.5±0.22	2.1±0.18	<0.05	<0.05	<0.05
1 Ca mmol/L	0.92±0.12	1.27±0.25	1.11±0.17	<0.05	<0.05	>0.05
s P mg/dl	7.9±1.12	7.7±1.35	6.8±1.5	>0.05	>0.5	<0.05
Alk. fost. U/L	301±11.09	150.8±12.5	101.2±8.81	<0.01	<0.01	<0.01

P1 : 1 µg/gün ve 0.07 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

P2 : 1 µg/gün ve 0.03 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

P3 : 0.07 µg/gün ve 0.03 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

Tablo III. Yüksek doz oral 1.25 (OH)2 kolekalsiferol tedavisi (Cu;no;pan hasta grubu)

Kalsitriol dozu	1 µg/gün	0.07 µg/gün	0.03 µg/gün	P1	P2	P3
1 PTH pg / ml	504±25	166±12	82.4±7.5	<0.01	<0.01	<0.01
t Ca mmol/L	1.8±0.38	2.4±0.21	2.2±0.19	<0.05	<0.05	>0.05
1 Ca mmol/L	0.89±0.01	1.2±0.5	1.1±0.2	<0.05	<0.05	>0.05
s P mg/dl	9.2±2.1	8.1±1.1	7.5±1.8	>0.05	>0.05	<0.05
Alk. fost. U/L	299±10	156±130	109±7.9	<0.05	<0.01	<0.01

P1 : 1 µg/gün ve 0.07 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

P2 : 1 µg/gün ve 0.03 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

P3 : 0.07 µg/gün ve 0.03 µg/kg dozu arasında değerin karşılaştırılması

intravenöz kullanımı kadar etkili olduğu gözlenmiştir (15, 16). Aynı çalışmada oral her gün düşük doz kalsitriol uygulamasına nazaran intermitant yüksek doz kalsitriol kullanımının daha az oranda hiperkalsemi gelinmesine neden olduğu hulumuştur (15).

Bizim hemodializ ünitemi/deki hastaların tümüne dört sene süre ile 1 Mg/gün kalsitriol tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi protokolü süresince kalsiyum düzeyi normal veya normalin üstünde seyrederken, alkalin fosfataz ve PTH düzeylerinde progresif artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlar gözönüne alınarak, yüksek doz kalsitriol tedavi protokolü uygun görülmüştür. Her ne kadar kalsitriolün yüksek doz intravenöz uygulandığında PTH sentezi ve sekresyonu üzerine baskılayıcı etkisinin daha olumlu olduğu kanısına varılmış ise de, Tür-

kiye'de kalsitriolün intravenöz formu olmadığından, çalışmamızda oral kg başına ayarlanan yüksek doz (0.07 µg/kg) uygulanmıştır (7, 8, 10). Elde edilen sonuçlar, bir önceki konvansiyonel tedavi protokolünün sonuçlarıyla karşılaştırıldığında PTH ve alkalin fosfataz düzeylerinde anlamlı azalma bulunmuştur (p<0.05) (Tablo D). Yüksek doz intravenöz kalsitriol uygulaması sonucu PTH düzeyinde % 67 oranında azalma gözlenirken bizim çalışmamızda % 66.8 oranında azalma tespit edilmiştir (17).

Fisher ve ark. çalışmalarında yüksek doz intermitant oral ve intermitant intravenöz kalsitriol uyguladıklarında, PTH düzeyinin azalmasında ve hiperkalsemi gelişmesinde bir fark bulamamışlardır (14). Ancak oral intermitant kalsitriol uygulanan hasta grubunda hi-

perfosfatemi gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Bizim tedavi protokolümüzde fosfat bağlayıcı kullanıldığından, hiperfosfatemi riski önlenmiştir.

Yüksek doz kalsitriol tedavisinin PTH düzeyine olan etkisinde membran permeabilitesinin rolünü belirtmek amacıyla iki ayrı tip membran kullanılan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Polysulfon ve cuprophan membran kullanılan hasta gruplarında kilogram başına ayarlanan yüksek doz kalsitriol tedavisi ile PTH düzeyinde azalma, birinci grupta % 67.2 bulunurken ikinci grupta % 66.3 oranındadır ($p > 0.05$) (**Tablo I**). Ancak iki hasta grubunda PTH düzeyi farklı bulunmuştur (345.06 ± 21.11 ve 504.2 ± 25.11 pg/ml, $p < 0.05$) (**Tablo I**). Bu farkın, membranların değişik permeabiliteye sahip olmalarından kaynaklandığını düşünerek her iki hasta grubunda PTH ve P klirensleri çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar düşüncemizi desteklemiştir (PTH klirensi polysulfon ve cuprophan membranlarında sırasıyla 15.2 ± 8 ml/dk ve 1.1 ± 0.3 ml/dk bulunmuştur.) (**Tablo I**).

Aim ve Francisco ve ark. çalışmalarında cuprophan, polysulfon ve polyacrylonitrile (PAN) membranları kullanarak, PTH klirenslerini karşılaştırdıklarında, PAN membranları kullanıldığında PTH eliminasyonunun en yüksek bulunması, membranın permeabilite özelliklerine bağlı olduğu kanısına varılmıştır (18).

Fernandes ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda serum kalsiyum düzeyine bağlı olmadan, hiperfosfateminin, PTH sekresyonunu doğrudan stimule ettiği bulunmuştur (19). Bizim bulgularımızda, polysulfon ve cuprophan membran kullanılan hasta gruplarında, P klirensi sırasıyla 239.1 ± 19.12 ve 112.8 ± 9.88 ml/dk bulunmuştur ($p < 0.05$) (**Tablo I**). Yüksek permeabiliteye sahip olan polysulfon membranları kullanıldığında, daha yüksek fosfor klirensine göre, dializ sonrası serum P düzeyinin düşük olmasını sağlayarak, PTH sekresyonunun suprese edilmesine katkıda bulunulduğu kanısındayız.

Yüksek doz kalsitriol uygulanmasının bir aydan fazla sürmesinin en büyük sakıncası hiperkalsemi gelişmesidir. Bu nedenle birinci ay yüksek doz ve daha sonra dozun azaltılması (12, 17, 20) veya düşük doz kalsitriol uygulanarak, daha sonra yüksek doz ve sonuçta düşük idame doz ile devam edilmesi öngörülmektedir (14, 21). Ayrıca dializde kullanılan dializatın kalsiyum düzeyinin düşük olmasının, hiperkalsemi riskini azalttığı da kabul edilmektedir (17, 20, 22). Kalsiyum düzeyi yüksek olan dializat kullanıldığında ise, % 70-80 oranında hiperkalsemi gözlenmiştir (11, 12).

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların sonuçlarını gözönünde bulundurarak, bizim çalışmamızda uyguladığımız kalsitriol tedavi protokolü ile düşük kalsiyum düzeyi olan dializatın kullanılması sonucu, hiperkalsemi daha az oranda gözlenmiştir (% 35.2). Diğer taraftan fosfat bağlayıcı olarak kullanılan kalsiyum karbonat, hiperkalsemi riskini arttırmaktadır (17, 20). Ayrıca hiperkalsemi insidansı, alkalen fosfataz aktivitesi (23, 24) ve PTH düzeyi (25) normale indikten sonra artmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda serum alkalen fosfataz ve PTH düzeyi normal düzeyine yaklaştığında kalsiyum preparatları ve kalsitriol dozunun azaltılması uygun görülmüştür.

Sonuç olarak, sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde, kalsitriolün dozu, intermitant ve kilogram başına ayarlandığında, kalsiyum düzeyi düşük dializat kullanıldığında, PTH ve P klirensleri yüksek olan sentetik membranlar seçildiğinde, çok daha etkili ve olumlu sonuçlar elde edileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cburn JW, Llach F. Renal osteodystrophy and maintenance dialysis in replacement of renal function by dialysis Drucker W, Parsous FM, Maher CF (eds), Martinus. Nijhoff publishers Dordrecht 1990; p 679.
2. Ahmet KY, Varghesse Z, Wills MR. Long-term effect of small doses of 1.25 (OH)₂ cholecalciferol in renal osteodystrophy. Lancet 1978; i: 629-632.
3. Madsen S, Olgaard K. Long-term trial of 1 alfa hydroxycholecalciferol in adults with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1970; 13: 401-408.
4. Cherrad DJ, Coburn JW, Brickman AS. Skeletal response to treatment with 1.25 (OH)₂ cholecalciferol in renal failure. Contrib Nephrol 1980; 18: 92-97.
5. Cantley LK, Russel KJ, Lettieri D. 1.25 (OH)₂ cholecalciferol suppresses parathyroid hormone secretion from parathyroid cells in tissue culture. Endocrinology 1975; 117:2114-2119.
6. Russel J, Lettieri D, Sherwood LH. Suppression by 1.25 (OH)₂ cholecalciferol of transcription of the parathyroid hormone gene. Endocrinology 1986; 119: 2864-2866.
7. Silver J, Naveb-Many T, Mayer H. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. J Clin Invest 1986; 78: 1296-1301.
8. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25 (OH)₂ cholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 1984; 74: 2136-2143.

9. Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfelt AJ, Llach F. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 1989; 36: 1093-1098.
10. Delmez JA, Tindra C, Grooms P, et al. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1.25 (OH)₂ cholecalciferol. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 1989; 83: 1349-1355.
11. Fukagawa M, Okazaki R, Takanu K, et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol pulse therapy in patients on long term dialysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 421-426.
12. Kwan JTC, Almond MK, Beer JC et al. Pulse oral calcitriol in uremic patients: Rapid modification of parathyroid response to calcium. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 829-834.
13. Andress DL, Norris KC, Coburn JW et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl Med* 1989; 321: 274-279.
14. Fischer ER, Harris DCh. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology* 1993; 40: 216-220.
15. Tsukamoto Y, Nomura M, Kikawada R, et al. The oral 1.25 (OH)₂ cholecalciferol pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1991; 57: 23-28.
16. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, et al. Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1.25 (OH)₂ cholecalciferol. *Nephron* 1991; 58: 288-294.
17. Malberti F, Sunan M, Cosci P. Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl. 41): 125-130.
18. Aim de Francisco M, Prieto JA, Amado SC, et al. Dialysis membranes and PTH changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl (abst.)* 1992; 7: 753.
19. Fernandes E, Bertlu Ma, Cao G, et al. Hyperphosphatemia stimulates PTH secretion by a direct, calcium independent mechanism. *Nephrol Dial Transpl (abst.)* 1993; 7: 767.
20. Moriniere Ph, Esper N El, Viron B, et al. Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1 a (OH) cholecalciferol oral calcium carbonate and low dialysate calcium. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl. 41): 121-124.
21. Klehr HH, Hristea D, Klein B, Paar D. Treatment of severe secondary hyperparathyroidism with oral calcitriol pulse therapy depending on body weight. *Nephrol Dial Transpl* 1992; 7: 760 (abstract).
22. Van der Merve WM, Rodger RS C, Grant AC, et al. Low calcium dialysate and high dose oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5: 874-877.
23. Massry SG, Golstein DA, Malluche HH. Current status of the use of 1.25 (OH)₂ cholecalciferol in the management of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980; 18: 409-419.
24. Pierides AM, Ellis HA, Dellagrammatikas H, et al. 1.25 (OH)₂ cholecalciferol in renal osteodystrophy. *Arch Dis Child* 1972; 52: 464-472.
25. Klaus G, Mebls O, Flinderer J, Ritz E. Is Intermittent oral calcitriol safe and effective in renal secondary hyperparathyroidism ? *Lancet* 1991; 337: 800-801.