

# Minerallerin İntestinal Emilimi ve Böbreklerden Atılımının Düzenlenmesi

## THE REGULATION OF INTESTINAL ABSORPTION AND RENAL EXCRETION OF MINERALS

Dr.Enver ŞİMŞEK\*, Dr.Kenan KOCABAY\*\*

\* Yrd.Doç., Çocuk Hast. ve Çocuk Endok.Uz., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Öğr.Üy.,  
\*\* Prof., Çocuk Hast. Uz., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Öğr.Üy., DÜZCE

### Özet

İntestinal mineral emilimi fizyolojik olarak düzenlenebilen doyurulabilir absorpsiyon ile, gastrointestinal sistemde lümen içi mineral konsantrasyonuna bağlı gerçekleşen doyurulabilir özellikte olmayan absorpsiyon mekanizmalarının toplam etkisini yansıtır. Kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ), magnezyum ( $Mg^{2+}$ ), ve fosfat ( $PO_4$ ) emilimi artan vücut kitlesinin gereksinimlerini, mineralizasyon başta olmak üzere, büyüme, erişkinlerde kemiklerin yeniden şekillendirilmesi ve dokuların yenilenmesi için gereksinimi karşılar. İntestinal sistemden emilen  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  ve  $PO_4$  miktarı diyetle bulunan mine-ral içeriği ve bunların intestinal emilim kapasitesi ile belirlenir. Kalsiyumun intestinal emilim tam olarak düzenlenebilir özelliktedir. Kalsiyumun aktif absorpsiyonu kalsitriol ve kalsitriolün sentezini düzenleyen parathormon tarafından düzenlenir. Kalsitriol, muhtemelen taşıyıcı olduğu blinen "calbindin9k" denilen kalsiyum bağlayıcı protein sentezini aktive eder. İntestinal sistemden ortalama net kalsiyum emilimi diyetle bulunan kalsiyumun %20'sidir. Fosfor ve  $Mg^{2+}$  esas olarak aktif taşıyıcıya bağlı transport mekanizması olarak emilebildiği gibi, aynı zamanda pasif diffüzyon ile de emilir.

Özellikle başta fosfat olmak üzere, üriner atılımın düzenlenmesi mineral dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Normal koşullarda kalsiyum reabsorpsiyonu oldukça etkilidir: filter edilen yükün sadece %1-3'ü idrar ile atılır. Kalsiyum reabsorpsiyonu tubuluslarda birçok bölgeden gerçekleşir: yaklaşık %67'si Na reabsorpsiyonuna bağlı proksimal tubulustan; %25'i Henle kulpundan ve geri kalan kısmı PTH etkisine bağlı olarak distal tubulustan emilir. Fosfor dengesi esas olarak intestinal emilim ile PTH tarafından düzenlenen renal atılım tarafından düzenlenir. Sistemik magnezyum homeostasisinde hormonal düzenlemenin önemli rol oynamadığı, esas olarak intestinal emilim ile böbreklerden fraksiyone atılım ile düzenlenir.

Sonuç olarak minerallerin net olarak dengesi net emilimin olduğu ince barsağın, net atılımın olduğu böbreğin ve vücutta bu iyonların en fazla değişim içinde olduğu kemiğin etkileşimleri ile sağlanır.

**Anahtar Kelimeler:** Mineral Homeostazisi, Renal Atılım, İntestinal Emilim

T Klin Pediatri 2001, 4:181-189

### Summary

Intestinal mineral absorption represents the sum of two transport processes, saturable transcellular absorption, which is physiologically regulated, and nonsaturable paracellular absorption, which is dependent on mineral concentration within the lumen of the gut. Intestinal absorption of calcium ( $Ca^{2+}$ ), magnesium ( $Mg^{2+}$ ), and phosphate ( $PO_4$ ) determines the supply of these minerals to meet the needs of increasing body mass, especially bone mineralization, during growth and the ongoing needs related to tissue turnover and bone remodelling in adults. The quantities of  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , and  $PO_4$  that are absorbed by intestine are determined by the availability of these minerals in the diet and by the capacity of the intestine to absorb them. In the intestinal absorption of  $Ca^{2+}$  is precisely regulated. The active absorption of  $Ca^{2+}$  is regulated by calcitriol, and parathyroid hormone that is involved only as the regulator of the synthesis of calcitriol. Calcitriol induces in the intestinal mucosa the synthesis of a  $Ca^{2+}$  binding protein, calbindin9k, possibly a transporter. Net  $Ca^{2+}$  absorption normally averages about 20% of  $Ca^{2+}$ . The absorption of  $PO_4$  and  $Mg$  is a linear function of their dietary intake. Phosphate and  $Mg^{2+}$  are absorbed predominantly by active carrier-mediated transport mechanism, but also passive diffusion.

Regulation of urinary excretion plays an important role in the homeostasis of minerals, especially phosphate. In normal circumstances tubular  $Ca^{2+}$  reabsorption is extremely efficient: only 1-3% of filtered load is excreted. Calcium reabsorption takes place at multiple sites: approximately 67% is absorbed in the proximal tubule, strongly linked to Na reabsorption; %25 in the loop of Henle; and the rest in the distal tubule, dependent to PTH action. Phosphorus balance is mainly regulated by intestinal absorption and renal excretion that depend to PTH action. Systemic magnesium homeostasis, does not seem to be hormonally regulated, is regulated by net absorption in the intestine and fractional excretion by the kidney.

It is concluded that the net balance of minerals is regulated interaction of the intestine, the site of net absorption; the kidney, the site of net excretion; and the bone, the largest repository of these ions in the body.

**Key Words:** Mineral Homeostasis, Renal Excretion, Intestinal Absorption

T Klin J Pediatr 2001, 4:181-189

**Geliş Tarihi:** 17.08.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Enver ŞİMŞEK  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Konuralp, DÜZCE

T Klin J Pediatr 2001, 10

Embriyogenez döneminden başlamak üzere, insan vücudu yaşamı boyunca esansiyel nütrisyonlar olan kalsiyum, magnezyum ve fosfata bağımlıdır. Bu üç element başta kemik olmak üzere vücut kitlesini oluşturan birçok yapının bileşiminde

181

bulunmanın yanında, çok sayıda biyolojik olayın gerçekleşmesinde de görev almaktadırlar. Bu nedenlerle kalsiyum, fosfor ve magnezyumun plazma, ekstrasellüler sıvı ve intrasellüler sitozol konsantrasyonları çok dar sınırlar içinde düzenlenir. Normal düzenleyici mekanizmalar, minerallerin diyetteki miktarı, bileşim şekli, gastrointestinal mukozanın yapısal ve fonksiyonel özellikleri, mineral metabolizmasında görev alan vitamin ve endokrin bezlerin fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları vücut mineral metabolizmasının dengelenmesinden sorumludurlar. Özellikle kemik mineralizasyonu ve büyüme dönemi, artan vücut kitlesine göre gereksinimleri, kayıpların karşılanması ve dokulardaki biyolojik olaylardaki mineral gereksinimlerini intestinal emilim belirler. İntestinal mineral emilimi iki mekanizma ile gerçekleştirilir; birincisi fizyolojik olarak düzenlenen doyurulabilir ("saturable") transsellüler emilim, ikincisi gastrointestinal sistemde lümen içi mineral konsantrasyonuna bağlı emilim. Mineral homeostazisi intestinal mineral emilimi ve renal mineral atılımının eşit olması ile sağlanır.

Başta çocukluk çağı olmak üzere, mineral metabolizması ile ilgili çok sayıda primer veya sekonder hastalıklar görülmektedir. Bozulan mineral dengesine hangi faktörlerin ve ne derecede katkılarının olduğunun bilinmesi tedavi yaklaşımında ışık tutacaktır. Bu yazıda belirli bir yaş grubu esas alınmaksızın, insan vücudunda mineral dengesinin sağlanmasında intestinal sistemden emilim ve böbrekten atılımı düzenleyen mekanizmalar anlatılmaya çalışıldı.

## A. Minerallerin Vücutta Dağılımı

### *Kalsiyum*

Erişkin bir insanda 1000 g kalsiyum bulunur . Vücutta bulunan kalsiyumun %99'u kemiklerde hidroksiapatit şeklinde, geriye kalan %1'lik kısım da ekstrasellüler sıvı ve yumuşak dokuda bulunur. Serum kalsiyumu üç fraksiyonda bulunur: %50'si iyonize kalsiyum, %40'ı proteine bağlı, %10'u sitrat ve fosfatlar ile kompleks yapmış olarak bulunur (1).

Organizmada kalsiyumun iki önemli fonksiyonu vardır. Kemiklerde kalsiyum tuzları iskeletin yapısal çatısını oluşturur. Kalsiyum konsantrasyonu birçok biyokimyasal olayın kontrolü ve idamesinde rol alır.

### *Fosfor*

Erişkin insan vücudunda yaklaşık 600 g fosfor bulunur. Bunun %85'i iskelet yapısında kristaloid formasyonda bulunur. Kemik iskelet çatısının oluşturulmasında kalsiyum kadar önemlidir. Geriye kalan %15'lik kısım ekstrasellüler sıvılarda inorganik fosfat iyonları ve yumuşak dokuda fosfat esterleri şeklinde bulunur. İnterasellüler fosfat esterleri ve fosforile ara metabolitler enerji oluşumu ve transferi gibi önemli biyokimyasal reaksiyonlara katkıda bulunur (2).

### *Magnezyum*

Erişkin insan vücudunda yaklaşık 25 g magnezyum vardır. Bunun üçte ikisi iskelette, üçte biri yumuşak dokularda yer alır. Magnezyum kemikte hidroksiapatit kristal yapısının iskeletinden ziyade, kristal yüzeyinde bulunur. Kemikte bulunan magnezyumun çok az bir kısmı ekstrasellüler magnezyum ile değişim içindedir. Magnezyum intrasellüler alanın en bol bulunan iki değerli katyonudur. Hücrel magnezyum birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör ve nöromusküler uyarılabilirlikte düzenleme rolü oynar. Vücut total magnezyumunun yaklaşık %1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Bu nedenle plazma magnezyum seviyesi total vücut magnezyum seviyesi hakkında güvenilir ölçüm değildir (2).

## B. Mineral Homeostazisinin Düzenlenmesi

Vücutta mineral homeostazisinin fizyolojik olarak düzenlenmesinde temel olarak üç önemli mekanizma vardır; gastrointestinal sistemden emilim, glomerüler filtrasyon (GFR) ile atılım, geri emilim ve hormonal düzenlenme mekanizmaları.

### *Kalsiyum*

#### *a. Gastrointestinal Sistemden Emiliminin Düzenlenmesi*

Kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi üzerine birçok faktör etkilidir. Diyetin kalsiyum içeriği, diyetin bileşimi, yaş, gastrointestinal sistemin yapısal özelliği, vücut kalsiyum dengesi ve hormonal faktörler kalsiyum emilimini belirleyen başlıca faktörlerdir.

Erişkin bir insanın kalsiyum metabolizmasının dengede kalabilmesi için gastrointestinal

sistemden  $\geq 400$  mg/gün kalsiyumun emilmesi gereklidir (3). Çocukluk çağında ise günlük kalsiyum gereksinimi yaş ve büyüme hızı ile yakından ilişkilidir. Günlük kalsiyum gereksinimi çocuklarda ilk altı ayda 360 mg, ikinci altı ayda 540 mg, 1-10 yaş (yıl) arasında 800 mg, 11-18 yaş (yıl) arasında 1200 mg iken, prematürelde gereksinim 100 ile 150 mg/kg/gün elementer kalsiyuma kadar çıkar (4). Kalsiyumun intestinal sistemden esas emilim bölgesi duodenum ve jejunum olup, aktif intestinal  $Ca^{2+}$  emilimi üzerine etkili tek hormonal uyarıcı 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol)  $[1,25 (OH)_2 D]$ 'dir. Kalsitriol intestinal kalsiyum bağlayıcı proteini uyarır. Plazma kalsitriol konsantrasyonunda artış intestinal kalsiyum emilimini artırır. Diyetteki kalsiyum konsantrasyonu azaldıkça intestinal kalsiyum emilimi artar. Diyetteki kalsiyum oranı normal (800 mg/gün) ise net intestinal kalsiyum emilimi 400 mg/gün'dür. İntestinal kalsiyum emilimini arttıran ve azaltan faktörler Tablo 1'de verildi.

#### b. Kalsiyumun Renal Emilim ve Atılımının Düzenlenmesi

Total vücut kalsiyumunun %99'u kemiklerde, ancak %1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesinde ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyum rol oynar. Ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyumun %50'si iyonize kalsiyum, %40'ı proteine bağlı, %10'nu da sitrat ve fosfat iyonları ile kompleks yapmış şekildedir. Kompleks ve i-yonize yapıdaki kalsiyum glomerüller filtrasyona geçebilir, proteine bağlı kalsiyum ise geçemez. Proteine bağlı kalsiyumun %90'nı albumine, geriye kalan %10'luk kısım ise globulin-

lere bağlanır. Vücut pH'ı 7,4'de bir gram albumin 0.8 mg/dl kalsiyum bağlar. Albumin düşüklüğünde total kalsiyum konsantrasyonu azalmasına rağmen iyonize kalsiyum oranı değişmez. Total kalsiyum oranı normal değerleri 9,0-10,4 mg/dl arasında düzenlenir.

Ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyumun %80'ni glomerüller filtrasyona geçer. 70 kilogramlık bir insanda günde ortalama 180 litre glomerüller filtrat oluşur. 180 litrelik glomerüller filtrata 270 mmol  $Ca^{2+}$  geçer. Bu miktar günlük gastrointestinal emilen kalsiyumdan çok yüksek olduğundan, vücut kalsiyum dengesinin korunabilmesi için glomerüller filtratta bulunan kalsiyumun %98'nin böbrek tubuluslarından geri emilmesi gereklidir.

Glomerüller filtrasyona geçen kalsiyumun geri emilimi %70 proksimal tubulustan gerçekleşir. Proksimal tubulustan kalsiyum geri emilimi, bu bölgeden emilen sodyum ve suyu passif olarak izlemesi sonucu gerçekleşir (5). Bu bölgeden kalsiyum emilimine katkısı bulunan diğer faktör kalsiyumun lümen ile interstisyum arasındaki konsantrasyon ve potansiyel gradient farklılığıdır. Proksimal tubulusun sonlarına doğru kalsiyum aktif transport ile emilir. Aktif transport magnezyum-bağımlı kalsiyum adenosin trifosfat (ATPase) ve sodyum tarafından gerçekleştirilir.

Glomerüller filtrasyona geçen kalsiyumun %20'si Henle kulpundan geri emilir. Henle kulpunun maksimum kalsiyum emilim bölgesi çıkan kol kalın segmentidir. Na-K-2Cl transporter sistem tarafından gerçekleştirilen lümen-pozitif voltaj tarafından emilim gerçekleştirilir (6). Loop di-retikler, özellikle furosemid, lümen-pozitif voltajı düşürerek bu bölgeden kalsiyum emilimini engellerler (7).

**Tablo 1.** İntestinal kalsiyum emilimini arttıran ve azaltan faktörler

Ca emilimini arttıranlar	Ca emilimini azaltanlar
<i>1,25 (OH)<sub>2</sub> D'yi arttıran renal faktörler</i>	<i>1,25 (OH)<sub>2</sub> D'yi azaltan renal faktörlere bağlı emilimin azaldığı durumlar</i>
- Büyüme	- Vitamin D eksikliği
- Hamilelik	- Vitamin D'ye bağımlı raşitizm, tip 1
- Süt verme	- Kronik böbrek yetmezliği
- Primer hiperparatiroidi	- Hipoparatiroidi
- İdiopatik hiperkalsiüri	- Yaşlılık
<i>1,25 (OH)<sub>2</sub> D'yi arttıran ekstrarenal faktörler</i>	<i>Normal renal 1,25 (OH)<sub>2</sub> D üretimi var iken emilimin azaldığı durumlar</i>
- Sarkoidoz	- Glukokortikoid fazlalığı
- Diğer granüloamatöz hastalıklar	- Hipertiroidi
- B-hücreli lenfoma	- Kısa barsak sendromu

Distal kıvrımlı tubuluslardan glomerüler filtrasyonda bulunan kalsiyumun %8'i geri emilir. Bu bölge idrar ile kalsiyum atılımının major olarak düzenlenme bölgesidir. Bu bölgeden elektiriksel ve kimyasal gradiente karşı kalsiyum emilimi gerçekleştirilir. Bu bölgeden sodyum emilimini takiben kalsiyum emilim gerçekleşiyor ise de düzenlenme mekanizmalarının devreye girmesi ile bu kalsiyum emilimi arttırılıp azaltılabilir. Esas olarak kalsiyum kanalları, vitamin D-bağımlı kalsiyum-bağlayıcı protein (calbindin) distal kıvrımlı tubuluslarda ve distal tubüler segment üzerinde bulunur. Filtre edilen kalsiyumun %5'den azı toplayıcı kanallardan geri emilir.

### c. Renal Kalsiyum Reabsorbsiyonunu Etkileyen Faktörler

1. Sodyum : Serum fizyolojik infüzyonu ile ekstrasellüler sıvı volümü arttırıldığı zaman idrar ile sodyum ve kalsiyum atılımı artar. Ekstrasellüler volüm azalınca idrar ile sodyum ve kalsiyum atılımı azalmaktadır (8). Volüm genişletilmesi proksimal sodyum ve kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltmaktadır.

2. Kalsiyum: Diyet ile kalsiyum alımının artması idrar ile kalsiyum atılımının artmasına neden olmaktadır (9). Hiperkalsemiye iyonize ve kompleks yapıdaki kalsiyum konsantrasyonu artarak glomerüler filtrasyona geçen kalsiyum artarak hiperkalsüriye neden olur (10). Ancak hiperkalsüri böbrek fonksiyonlarını azaltacak boyutlarda ise glomerüler filtrat oluşumu azalarak idrar ile kalsiyum atılımının da azalacağı hatırd tutulmalıdır. Hipokalsemiye ise parathormon sekresyonu arttığından tubuler kalsiyum reabsorbsiyonu artar, idrar ile atılım azalır.

3. Fosfat : Oral veya intravenöz fosfat verilmesi durumunda idrar ile kalsiyum atılımı azalır, distal tubulustan kalsiyum emilimi artar. Fosfat alımını takiben kalsiyumun idrar ile atılımının azalmasında birden fazla mekanizması rol oynar. Fosfat arttığı zaman direkt olarak PTH salgılanımını arttırır , serum iyonize kalsiyumunu azaltır (11). PTH artışı kalsiyumun tubuler reabsorbsiyonunu arttırır. Fosfat intestinal sistemde kalsiyum ile kompleks yaparak kalsiyum emilimini azaltır, kemik ve yumuşak dokuda da kalsiyum ile kompleks yaparak filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarını azaltır. Fosfat eksikliği ise

hiperkalsüriye neden olur (12).

4. Protonlar: Akut ve kronik metabolik asidoz idrarda kalsiyum atılımını arttırırken, alkalozis idrarla kalsiyum atılımını azaltır (9). Akut metabolik asidozda proksimal tubulusta bikarbonat konsantrasyonundaki azalmaya paralel olarak kalsiyum reabsorbsiyonu azalır (13). Kronik asidozda proksimal tubulus kalsiyum reabsorbsiyonunda değişiklik olmaz, distal tubulus reabsorbsiyonu azalır. İdrar ile atılan kalsiyum kaynağı kemikler olup, intestinal kalsiyum emiliminde artış olmaz (14).

5. Paratiroid hormon ve paratiroid hormon benzeri peptid: Paratiroid hormon (PTH) renal tubuler kalsiyum reabsorbsiyonunun esas düzenleyicisidir (15). PTH'un artması renal kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır. PTH ayrıca glomerüler filtrasyonu azaltarak filtre olan kalsiyum yükünü azaltır. PTH'nın proksimal tubulustaki kalsiyum reabsorbsiyonu üzerine olan etkisi halen tartışmalı olup, esas olarak Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında aktif kalsiyum transportunu arttırır. PTH distal kıvrımlı tubuluslarda da kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır. PTH her ne kadar renal kalsiyum reabsorbsiyonunu net olarak arttırsa da hiperparatiroidili hastalarda hiperkalsüri görülür (16). PTH etkisiyle artan kalsiyum reabsorbsiyonu hiperkalsemiye ve filtre olan kalsiyum yükünün artmasına neden olur. PTH'nın diğer bir etkisi proksimal tubulustan 25 (OH) D<sub>3</sub>'ün 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] (kalsitriol) dönüşümünü arttırarak intestinal kalsiyum emilimi-ni, kemik rezorpsiyonunu ve filtre olan kalsiyum yükünü arttırır. Paratiroid hormon benzeri peptid PTH ile benzer aminoasid yapısına sahip olup, PTH'nın renal kalsiyum reabsorbsiyonu yapıcı etki-sini taklid eder (17).

6. Vitamin D: Dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'nin renal tubuluslara direkt etki ile kalsiyum reabsorbsiyonu kompleks olup, halen tam olarak anlaşılammıştır. Vitamin D eksikliğinde renal kalsiyum reabsorbsiyonu azalır. Bu hastalarda vitamin D replasmanı yapılırken renal kalsiyum reabsorbsiyonu artar. Paratiroidektomize deney hayvanlarına [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] verilince renal kalsiyum reabsorbsiyonunun değişmediği, intestinal kalsiyum emilimi ve kemik rezorpsiyonundaki artışa bağlı olarak hiperkalsüri görülmüştür.

7. Kalsitonin ve diğerleri : Kalsitoninin fizyolojik dozu hipokalsiürik iken, suprafizyolojik dozları hiperkalsiürik etkilidir. Glukokortikoidler, insülin, glukagon tubular kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltırlar (18).

8. Tiazidler: Hidroklortiazid, klortalidon ve indapamid gibi klortiazid diüretikler idrar ile sodyum atılımını arttırırken, kalsiyum atılımında küçük değişiklikler oluşturmaktadır. Uzun süre kullanımlarında ise sodyum atılımı devam ederken, tübüler kalsiyum reabsorbsiyonu artar ve hipokalsiüriye neden olurlar. Hiperkalsiüriye bağlı taş oluşan hastaların tedavisinde idrar ile kalsiyum atılımını yavaşlatmak için tiazid diüretikler kullanılır (19).

9. Loop diüretikler: Furosemid, torosemid veya etakrinik asid gibi loop diüretiklerin akut etkileri idrarla kalsiyum ve sodyum atılımını arttırıcı yöndedir. Loop diüretikleri Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında "Na-K-2Cl transporter"i inhibe ederek pozitif lümen potansiyelini ve bu bölgedeki kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltırlar. Bu nedenle hiperkalsemi tedavisinde kullanılırlar.

10. Böbrek fonksiyonları: Böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyondaki azalma ile orantılı olarak renal kalsiyum filtrasyonu azalır. Böbrek yetmezliğinde artan PTH kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır. Böbrek kitlesindeki azalma ile birlikte 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezi azalır, renal fosfor eks-kresyonunun azalması serum fosforunu arttırır. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> azalmasıyla intestinal kalsiyum emilimi azalır, hipokalsemi ortaya çıkar ve PTH salgılanımı artar. Serum fosfor artışının da PTH salgılanımını direkt arttırıcı etkisi vardır.

### **Fosfor**

Serum fosfor seviyesi süt çocuklarında en yüksek seviyede olup, çocukluk çağı boyunca sürekli düşme eğilimi göstererek ergenlik döneminin sonlarına doğru erişkin düzeyine ulaşır. Çocukluk çağında değişik yaş gruplarına göre serum fosfor konsantrasyonu; yenidoğanlarda, 4,8-8,2 mg/dl; 1-3 yaş (yıl) arasında, 3,8-6,5 mg/dl; 4-11 yaş (yıl) arasında, 3,7-5,6 mg/dl; 12-15 yaş (yıl) arasında, 2,9-5,4 mg/dl; 16-19 yaş arasında, 2,7-4,7 mg/dl arasında ve erişkinlerde 2,5-4,5 mg/dl arasında değişmektedir (20). Kan fosforunun %70'ne yakını organik olup fosfolipidler içerisinde , %30'u ise inorganik olarak bulunur.

İnorganik fosforun %85'i serbest olup monohidrojenfosfat, dihidrojen fosfat veya sodyum, magnezyum, kalsiyum ile kompleks yaparak dolaşır. İnorganik fosforun geriye kalan %15'lik kısmı ise proteine bağlıdır. Fosforun vücuttaki metabolizması gastrointestinal ve böbrek sistemi ile düzenlenir.

#### *a. Fosforun Gastrointestinal Sistemden Emiliminin Düzenlenmesi*

İntestinal PO<sub>4</sub> absorpsiyonu kalsiyum absorpsiyonunda olduğu gibi , öğünlerden sonraki lümen içi [PO<sub>4</sub>] yükü ile ilişkili olup, pasif PO<sub>4</sub> transportu ve serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D'nin uyardığı aktif PO<sub>4</sub> transportu tarafından düzenlenir. İntestinal PO<sub>4</sub> emilimi esas olarak jejunumdan gerçekleşir. Diyetteki fosfat yükü arttıkça intestinal fosfat emilimi de doğru orantılı olarak artar. Fosfat vücuttaki tüm hücrelerin önemli bileşeni olduğundan sağlıklı bir kişinin intestinal sistemden 620 mg/gün PO<sub>4</sub> alması gerekir. Bu oran 775-1860 mg P/gün arasında değişir (21). Çocuklarda fosfor gereksinimi 1-10 yaş (yıl) arasında 800 mg/gün, daha büyük çocuklarda ise 1200 mg/gün arasında değişir. Oral alınan PO<sub>4</sub>'ün emilim oranı %60-80 arasında değişir.

İntestinal PO<sub>4</sub> emilimi 1,25 (OH)<sub>2</sub> D eksikliğinde azalır. Böbrek yetmezliğinde azalan böbrek kitlesi nedeniyle kandaki seviyesi düşen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D yerine konulunca jejunal PO<sub>4</sub> emilimi artar. Sağlıklı kişilerde vitamin D'nin normal konsantrasyonlardan fazla alınması intestinal fosfor emilimini daha fazla arttırmaz (22). Diğer taraftan kronik böbrek yetmezliğinde kan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D seviyesi çok düşük olsa bile jejunal PO<sub>4</sub> emilimi konsantrasyon gradientine bağımlı olarak düzenlenir. İntestinal emilimle vücuda PO<sub>4</sub> girişini belirleyen en önemli faktör diyetin PO<sub>4</sub> içeriğidir. Kronik progressif böbrek yetmezliği olan hastalarda diyet PO<sub>4</sub> içeriğinin sürekli emilimi sekonder hiperparatiroidinin en önemli nedenidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda intestinal net PO<sub>4</sub> emilimi sağlıklı kişilere benzerlik gösterir. İntestinal PO<sub>4</sub> emilimi kronik hiperfosfatemi ile seyreden hipoparatiroidi ve tümoral kalsinozis gibi hastalıklarda fazla azalmaz. Al<sup>3+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> oral verildiği zaman PO<sub>4</sub> ile çözünürlüğü düşük olan tuzlar oluşturarak intestinal PO<sub>4</sub> emilimini azaltırlar. Bu nedenle ilerlemiş böbrek yetmezliği olanlarda alu-

minyum hidroksid jel, alüminyum karbonat ve son yıllarda alüminyumun potansiyel toksitesini azaltmak için kalsiyum karbonat, kalsiyum sitrat, kalsiyum asetat kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda rutin olarak kullanılmaktadır. Alüminyum içeren antiasidlerin kronik kullanımı intestinal PO<sub>4</sub> emilimini engelleyerek hipofosfatemiye yol açabilir. İnce barsağın diffuz mukozal hasarı ile seyreden hastalıklarında da hipofosfatemi oluşabilir.

*b. Fosforun Renal Reabsorbsiyon ve Ekskresyonunun Düzenlenmesi*

Serumda bulunan inorganik fosforun %85'i serbest olup glomerüler filtrasyona uğrayabilen fraksiyonudur. 70 kg'lık bir kişinin günlük glomerüler filtrasyon hacmi 180 litre olup, günlük olarak filtre olan PO<sub>4</sub> hesabı (23):

$$GFR_{PO_4} = 180 \times 3,5 \times 0,85$$

Glomerüler filtrata geçen PO<sub>4</sub>'ün %12.5'lük kısmı idrar ile atılır. Glomerüler filtrasyona geçen PO<sub>4</sub>'ün %85'i proksimal tubuluslardan geri emilir. Proksimal tubulustan PO<sub>4</sub> reabsorbsiyonu elektro-kimyasal gradiente karşı oluşur (23). Reabsorbsiyon transsellüler, absorptif ve basolateral Na-K-ATPase tarafından sağlanan intrasellüler sodyum konsantrasyonu düşüklüğü ile gerçekleşir. Fırçamsı kenarda bulunan Na-P "cotransporter" fosfor reabsorbsiyonundan sorumludur (24). Henle kulpu ve distal tubulusta fosfor reabsorbsiyonu düşüktür.

Fosfat reabsorbsiyonu doyurulabilir ("saturable") mekanizma ile gerçekleştirilip, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve plazma fosfat konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Fosfat reabsorbsiyonunun tubüler maksimum hızı (TmP) sabit olmayıp fizyolojik veya patolojik koşullara göre değişkenlik gösterir. TmP/GFR oranı tubüler fosfat reabsorbsiyonunun en güvenilir göstergesidir (25). TmP/GFR oranı sağlıklı çocuklarda 6-14 yaş arasında 4,0-5,9 mg/dl iken, 20 yaşına doğru erişkin düzeyi olan 2,5-4,2 mg/dl arasına düşer.

*c. Fosfor Reabsorbsiyonunu Etkileyen Faktörler*

1. Fosfor: Düşük fosfor alımı fosfor reabsorbsiyonunu arttırırken, yüksek fosfor alımı fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eder. Fosfor alımındaki değişikliklere bağlı böbrekteki fosfor reab-

**Tablo 2.** Fosfor reabsorbsiyonunu etkileyen faktörler

Filtrasyonu arttıranlar
Hiperfosfatemi
Hafif hiperkalsemi
Filtrasyonu Azaltanlar
Hipofosfatemi
Böbrek yetmezliği
Orta derece hiperkalsemi
Tübüler Reabsorbsiyonu Arttıranlar
Fosforun azalması
Hiperkalsemi
Ekstrasellüler volüm azalması
Kronik metabolik alkalozis
Tübüler reabsorbsiyonu Azaltanlar
Fosforun fazlalığı
Hipokalsemi
Ekstrasellüler volüm artışı
Akut metabolik alkalozis
Kronik metabolik asidozis
Paratiroid hormon, PTH benzeri peptid
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Tiazid diüretikler
Loop diüretikler

sorbsiyonu değişiklikleri PTH, ekstrasellüler sıvı volümü veya serum kalsiyumundan bağımsızdır. Fosfor reabsorbsiyonunu etkileyen faktörler Tablo 2'de özetlendi.

2. Kalsiyum: Kronik hiperkalsemi renal PO<sub>4</sub> reabsorbsiyonunu azaltırken, kronik hipokalsemi renal PO<sub>4</sub> reabsorbsiyonunu arttırır (26). Serum kalsiyumunda akut yükselme fosfor filtrasyonunu ve reabsorbsiyonunu birden fazla mekanizma ile etkiler. Kalsiyum seviyesindeki akut yükselme renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Kalsiyumun yükselmesi eritrositlerden fosfor salınımını arttırarak serum fosforunu yükseltir, ancak fosfor proteine ve kalsiyuma bağlanarak filtrasyona uğramaz. Kalsiyum PTH salınımının primer düzenleyicisidir. Hiperkalsemide PTH salgılanımı azaldığı için bu gelişmeye paralel olarak fosfatüri azalır.

3. Sodyum: Ekstrasellüler sıvı volümü genişlemesi fosforun renal reabsorbsiyonunu azaltır, volüm kontraksiyonu ise reabsorbsiyonu arttırır (27). Volüm genişlemesi proksimal sodyum reabsorbsiyonunu engelleyerek proksimal tubüler fosfor konsantrasyonunu dilüe eder, fosfor reabsorbsiyonu azalır.

4. Protonlar: Akut metabolik asidoz renal tubüler fosfat reabsorbsiyonunu önemli ölçüde etkilemez. Akut metabolik alkalozis fosfor reabsorbsiyonunu azaltır. Kronik metabolik asidoz tubular fosfor reabsorbsiyonunu azaltır, kronik alkaloz ise reabsorbsiyonu artırır.

5. Paratiroid Hormon ve Paratiroid Hormon Benzeri Peptid: PTH renal fosfor reabsorbsiyonunun ve ekskresyonunun esas düzenleyicisidir. PTH fosfor reabsorbsiyonunu proksimal Na-P "co-transporter" aracılığı ile düzenler. PTH salgılanımı artınca proksimal fosfor reabsorbsiyonu inhibe olur. PTH distal tubuler reabsorbsiyonu da inhibe eder. PTH benzeri peptid de renal fosfor reabsorbsiyonu üzerine PTH gibi etki eder.

6. 1,25 Dihidroksivitamin D<sub>3</sub>: 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> kronik artışı renal fosfor reabsorbsiyonunu azaltır ve kalsiüriye neden olur. Vitamin D intestinal fosfor emilimini artırarak hiperfosfatemi ve fosforun filtre olan yükünün artmasına neden olur.

7. Diğer Hormonlar: İnsülin fosfor reabsorbsiyonunu artırır, glikokortikoidler ve glukagon ise azaltır. Kalsitoninin fosfor reabsorbsiyonu üzerine etkisi bilinmiyor.

8. Diüretikler: Loop diüretikler ve klortiazid diüretikler fosfatürik etkilidir.

9. Böbrek Fonksiyonları: Böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızı normalin %25'ne düşüncüye kadar idrar fosfor ekskresyonu sabittir (28). Böbrek yetmezliği hiperfosfatemiye neden olur, hiperfosfatemi de renal osteodistrofinin patogenizinde belirleyici rol oynar (29).

### **Magnezyum**

Total vücut magnezyumu süt çocuklarında 260 mg/kg iken erişkinlerde 330 mg/kg'a çıkar (30). İnsanlarda normal serum magnezyum konsantrasyonu 1,6-2,4 mg/dl arasında değişir (22). Total vücut magnezyumunun %60'ı kemiklerde, geriye kalan %40'ı ise intrasellüler alandadır. İntrasellüler magnezyumun %20-30'u intrasellüler alan ile ekstrasellüler arasında değiştirilebilir, geriye kalan ise proteinlere bağlıdır. Total serum magnezyumunun %30'u proteinlere bağlı, %55'i iyonize, %15'i kompleks yapıdadır. İyonize ve kompleks yapıda bulunan fraksiyonları filtrasyona uğrar. Serbest magnezyum konsantrasyonu pH tarafından belirlenip,

pH'da düşme iyonize magnezyum konsantrasyonunu artırır.

Magnezyumun vücuttaki konsantrasyonu gastrointestinal sistemden emilim, böbreklerden reabsorbsiyon ve ekskresyon ile düzenlenir.

#### **a. Magnezyumun Gastrointestinal Sistemden Emilimi**

İntestinal sistemden net magnezyum emilimi diyetdeki magnezyum ile direkt olarak ilişkili olup, diyetle alınan magnezyumun ortalama %50-75'i emilir. Gastrointestinal sistemden magnezyum emilimi çocuklarda 120-300 mg/gün iken, erişkin bir kişide 168-720 mg/gün arasında gerçekleşir (4). Magnezyum vücutta bulunan tüm hücrelerin önemli bileşeni olup, diyetle magnezyum alımı total kalori alımı ile orantılıdır. Diyetle bulunan PO<sub>4</sub> magnezyum ile kompleks oluşturarak emilimini azaltırken, vücuttaki 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> değişiklikleri intestinal magnezyum emilimini etkilemez. İntestinal magnezyum emilimi nediren 840 mg/dl'yi geçer. İlave olarak oral magnezyum genellikle katartik olarak [Mg(OH)<sub>2</sub>, Mg-sitrat] amaçlı verilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olmadıkça oral alınan magnezyum emilimi ile nadiren hipermagnezemi meydana gelir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilere Mg içeren laksatifler verilmez. Malabsorbsiyonlarda intestinal magnezyum emilimi azalarak hipomagnezemiye yol açabilir.

#### **b. Magnezyumun Böbreklerden Reabsorbsiyonu ve Atılımı**

(a) Filtrasyon: 70 kg'lık bir kişide günde ortalama 180 litre glomerüler filtrat oluşur. Ortalama kan magnezyum konsantrasyonu 1.8 mEq/l olan bir erişkinde bunun %70'i glomerüler filtrasyona geçerek günlük total 227 mEq magnezyum filtre olur.

$$GFR_{Mg} = 180 \text{ L/gün} \times 1.8 \text{ mEq/L} \times 0.7$$

(b) Reabsorbsiyon: Glomerüler filtrasyona uğrayan magnezyumun %95'i geri emilir. Filtre olan magnezyumun %40'ı proksimal kıvrımlı ve düz tubuluslardan geri emilir (5). Proksimal tubulardan magnezyum emilimi sodyum ve su emilimini izleyerek pasif mekanizma ile gerçekleşir. Proksimal tubüler Mg emilimine lümen Mg konsantrasyonunun da etkisi vardır.

**Tablo 3.** Magnezyum reabsorbsiyonunu etkileyen faktörler

<i>Glomerüler filtrasyona uğrayan Mg miktarının arttığı durumlar</i>
Hipermagnezemi
<i>Glomerüler fitrata geçen Mg miktarını azaltan durumlar</i>
Hipomagnezemi
Böbrek yetmezliği
<i>Mg'un tubüler reabsorbsiyonunun arttığı durumlar</i>
Ekstrasellüler sıvının azalması
Hipomagnezemi
Hipokalsemi
Metabolik alkaloz
Paratiroid hormon
<i>Mg'un tubüler reabsorbsiyonunu azaldığı durumlar</i>
Ekstrasellüler sıvı volümünün artması
Hipermagnezemi
Hipofosfatemi
Hiperkalsemi
Loop diüretikler
Aminoglikozid antibiyotikler
Sisplatin
Siklosporin

Glomerüler filtrasyona uğrayan magnezyumun %50'si Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmından geri emilir. Bu bölgeden emilimi Na-K-2Cl transporter tarafından gerçekleştirilen pozitif lümen potansiyeli ile gerçekleştirilir.

Glomerüler filtrasyona geçen magnezyumun %5'i distal kıvrımlı tubuluslardan emilir. Çok az magnezyum emilimi nefronun daha distal segmentleri tarafından gerçekleşir.

(c) Magnezyum Reabsorbsiyonunu Etkileyen Faktörler (Tablo 3):

1. Sodyum: Sodyum klorür infüzyonu ile ekstrasellüler sıvı volümünde genişleme magnezyum reabsorbsiyonunu azaltır, idrar ile magnezyum atılımını artır. Proksimal tubulustan sodyum reabsorbsiyonundaki azalmaya paralel olarak Mg emilimi de azalır.

2. Magnezyum: Hipermagnezemi idrar ile Mg atılımını arttırır (30). Filtre olan Mg yükü artınca proksimal tubulustan reabsorbsiyonun artmasına rağmen, distal tubulusa ulaşan Mg yükü artar. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda Mg reabsorbsiyonu azalır ve distal tubulusa ulaşan yük artarak idrar ile atılımını artır. Hipomagnezemide idrar ile Mg atılımını azalır.

3. Fosfat: Kanda fosfatın azalması Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında reabsorbsiyonun azalmasına ve ciddi hipomagnezemiye yol açar.

4. Kalsiyum: Hiperkalsemi Mg reabsorbsiyonunun azalmasına neden olur. Hem proksimal tubulustan hem de Henle kulpunun çıkan kolunun kalın segmentinden Mg reabsorbsiyonu azalır. Hipokalsemi ise Mg reabsorbsiyonunu arttırır.

5. Protonlar: Metabolik alkalozis idrar ile Mg atılımının azalmasına neden olur. Distal tubulustan Mg reabsorbsiyonu direkt olarak lümen bikarbonat seviyesi ile ilişkilidir.

6. Hormonlar: PTH magnezyum reabsorbsiyonunu arttırır. Diğer taraftan PTH salınımına bağlı gelişen hiperkalsemi Mg reabsorbsiyonunu azaltır.

7. Diüretikler: Loop diüretikler Mg atılımını önemli ölçüde arttırırlar (22). Tiazid diüretikler ise Mg atılımını minimal arttırırlar.

8. Diğer İlaçlar: Aminoglikozid antibiyotikler, sisplatin ve siklosporin Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında Mg reabsorbsiyonunu inhibe ederek idrar ile Mg atılımını arttırırlar.

9. Böbrek fonksiyonları: Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya paralel olarak idrar ile Mg atılımını azalır. Böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda diyet ile alınan Mg bile hipermagnezemi yapabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda Mg içeren antiasidlerin ve katartiklerin kullanımından kaçınılmalıdır (22).

#### KAYNAKLAR

1. Silver J, Kronenberg HM. Parathyroid hormone: molecular biology and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of bone biology. New York: Academic Press, 1996:325-46.
2. Broadus AE. Mineral balance and homeostasis. In: An official publication of the American Society for bone and mineral research. Primer on the metabolic bone disease disorders of mineral metabolism, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 74-80.
3. Lemann J, Favus JM. The intestinal absorption of calcium, magnesium, and phosphate. In: An official publication of the American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone disease disorders of mineral metabolism, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 63-74.
4. Aarskog D, Harrison H. Disorders of calcium, phosphate,



- PTH and vitamin D. In: Kappy MS, Blizzard MR, Migeon CJ, eds. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, 4th ed. Springfield, Charles C Thomas, 1994:1027-83.
5. Suki WN, Rouse D. Renal transport of calcium, magnesium and phosphate. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders, 1996:472-515.
  6. Bordeu JE, Burg MB. Voltage dependence of calcium transport in the thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1979; 236:F537-F364.
  7. Edwards BR, Baer PG, Sutton RA, Dirks JH. Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. *J Clin Invest* 1973;52:2148-427.
  8. Blythe WB, Gitelman HJ, Welt LG. Effect of expansion of the extracellular space on the rate of urinary excretion of calcium. *Am J Physiol* 1968;14:52-57.
  9. Lemann JJ, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Eng J Med* 1979;301:535-541.
  10. Brown EM, Pollock AS, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998;49:15-29.
  11. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996 ;97:2534-2540.
  12. Yangawa N, Lee DBN. Renal handling of calcium and phosphorus. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Rawen Press, 1992:3-40.
  13. Sutton RAL, Wong NLM, Dirk JH. Effect of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int* 1979;15:520-33.
  14. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy *Kidney Int* 1995;47:1816-32.
  15. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998;352:306-11.
  16. Monk RD, Bushinsky DA. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. In: Coe F, Favus M, Pak J, Parks J, Preminger J, eds. *Kidney Stones: Medical and surgical management*. New York: Raven Press, 1996:759-72.
  17. Brown EM, Pollock AS, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998;49:15-29.
  18. Breslau NA. Calcium, magnesium, and phosphorus: renal handling and urinary excretion. In: Favus M, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:49-57.
  19. Bushinsky A. Renal lithiasis. In: Kelly WF, ed. *Kelly's textbook of medicine*. New York: JB Lippincott, 1996:1024-8.
  20. Nicholson FJ, Pesce MA. Laboratory medicine and reference tables. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 16th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996:2031-84.
  21. Lemann J, Favus MJ. The intestinal absorption of calcium, magnesium, and phosphate. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 1999:63-7.
  22. Monk RD, Bushinsky D. Treatment of calcium phosphorus, and magnesium disorders. In: Halperin M, ed. *Therapy in nephrology and hypertension: a companion of Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1999:303-15.
  23. Suki WN, Rouse D. Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. In: Brenner BM, ed. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:472-515.
  24. Magagnin SA, Werner D, Markovich V. Expression cloning of human and rat renal cortex Na/P cotransport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5979-83.
  25. Bonjour JP, Caverzasio J. Phosphate transport in the kidney. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984;100:161-4.
  26. Bonjour JP, Fleish H. Calcium supply and renal handling of phosphate. *Miner Electrolyte Metab* 1980;3:261-7.
  27. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR. The influence of extracellular volume expansion on renal phosphate reabsorption in the dog. *J Clin Invest* 1969;48:1237-41.
  28. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995;45:1816-32.
  29. Bushinsky DA. Renal osteodystrophy. In: Jamison R, Wilkinson B, eds. *Nephrology*. London: Chapman & Hall, 1997:369-82.
  30. Wen SF, Evanson RL, Dirks JH. Micropuncture study of renal magnesium transport in proximal and distal tubule of the dog. *Am J Physiol* 1970;219:570-4.

