

Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum Homeostasisi

CALCIUM, PHOSPHORUS, AND MAGNESIUM HOMEOSTASIS

Dr.Enver ŞİMŞEK*, Dr.Kenan KOCABAY**

* Yrd.Doç., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Öğr.Üy.,

** Prof., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Öğr.Üy., DÜZCE

Özet

Kalsiyum (Ca^{2+}) intrasellüler ve ekstrasellüler fizyolojik olaylarda önemli rol oynar. İntrasellüler Ca^{2+} kas kontraksiyonu, hormonal sekresyon, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi çeşitli hücre fonksiyonlarının önemli düzenleyicisidir. İntrasellüler hücre metabolizmasında bu kadar önemli fonksiyonları olmasına rağmen, intrasellüler kalsiyum total vücut kalsiyumunun sadece %1'lik kısmını oluşturur. Ekstrasellüler Ca^{2+} 'un da hücreler arası bağlantının sağlanması, plazma membranının sağlamlığının sağlanması ve pıhtılaşma olayında rol oynar. Vücut kalsiyumunun çoğu kalsiyum fosfat tuzları olarak iskelet yapısında bulunur. Kalsiyum fosfat tuzlarının iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi oluşturduğu rijid iskelet yapı ile yaşamsal iç organların korunmasını ve hareket kolaylığı sağlar. İkincisi; böbrek ve ince barsaklardan yeterli kalsiyum emilemediği durumlarda ekstrasellüler sıvıya kalsiyum ve fosfor sağlayan rezervuar görevindedir. Kalsiyum homeostasisi kritik olarak ekstrasellüler kalsiyumunu algılayıcı sistem (örneğin, paratiroid bezi ve diğer dokularda bulunan ekstrasellüler Ca^{2+} -reseptörleri) ve paratiroid hormon salgılanımını etkileyici sistem tarafından sağlanır.

Fosfor tüm dokuların en bol bulunan yapısal öğelerinden birisidir. Fosforun çoğu (600-700 g) kemik yapısında, geriye kalan kısmının çoğu (100-200 g) yumuşak dokuda dağılmıştır. %1'den az kısmı ise ekstrasellüler sıvıdadır. Majör intrasellüler anyon olarak, fosfor hücre fonksiyonunda birçok açıdan kritik rol oynar. Bu fonksiyonları: (1) adenosin trifosfattaki (ATP) yüksek enerji fosfatının kaynağı olması; (2) hücre membranlarında bulunan fosfolipidin esansiyel elementi olması ve (3) birçok enzimatik reaksiyonda (örneğin; glikoliz reaksiyonunda) ve protein fonksiyonlarındaki etkileri (örneğin; 2,3-difosfoglisarat [2,3-DPG] sentezinin düzenlenmesi aracılığıyla hemoglobinin oksijen taşıma mekanizmasını etkilemesi) olarak sıralanabilir. Fosfor homeostasisi plazma ve ekstrasellüler fosforunun dar sınırlar içinde kalmasını sağlar. Fosfor homeostasisinin majör organları ince barsaklar ve böbreklerdir.

Magnezyum vücutta dördüncü sıklıkta bulunan katyon olup intrasellüler alanın majör divalen katyonudur. Magnezyumun %60'a yakını iskelette, %40'ı intrasellüler alanda ve %1'den az kısmı ekstrasellüler sıvı kompartmanında bulunur. Magnezyum birçok enzim sisteminin fonksiyonu için esansiyeldir. Magnezyum paratiroid hormon salgılanımı ve etkileri üzerinde de önemli rol oynar. İntestinal magnezyum emilim miktarı diyetin magnezyum içeriğine bağlıdır. Magnezyum intestinal sistem boyunca emilebilmekle birlikte, en etkili emilim jejunum ve ileumdan gerçekleştirilir. Magnezyum homeostasisi primer olarak böbrekler tarafından düzenlenir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, Homeostasis

T Klin Pediatri 2002, 11:211-220

Summary

Calcium (Ca^{2+}) plays a critical role in both intracellular and extracellular physiology. Intracellular Ca^{2+} is an important regulator of variety of cell functions, including processes as diverse as muscle contraction, hormonal secretion, glycogen metabolism, and cell division. Despite the importance of intracellular in cellular metabolism, this compartment comprises only 1% of total calcium. Extracellular Ca^{2+} has several important roles, such as maintaining intercellular adhesion and the integrity of the plasma membrane, and clotting of blood. Most of the total body calcium resides as calcium phosphate salts within the skeleton, where it serves two important functions. First, it protects vital internal organs and acts as a rigid framework that facilitates locomotion. Second, it acts as a nearly reservoir of calcium and phosphate ion for times when intestinal absorption and renal conversation are not sufficient. Ca^{2+} homeostasis depends critically on an extracellular calcium recognition system (e.g., the extracellular Ca^{2+} -sensing receptors in the parathyroid glands and other tissues) and the effector systems by which changes in parathyroid hormone (PTH) secretion restore Ca^{2+} homeostasis.

Phosphorus is one of the most abundant constituents of all tissues. Most of the phosphorus within the body is in bone (600-700 g), while most of the remainder is distributed in soft tissue (100-200 g). Less than 1% is in extracellular fluids. As the major intracellular anion, phosphorus plays critical role in many aspects of cell function. These include: (1) serving as a source of the high-energy phosphate in adenosine triphosphate (ATP); (2) providing an essential element of phospholipid in cell membranes; and (3) directly influencing a variety of enzymatic reactions (e.g., glycolysis) and protein functions (e.g., the oxygen carrying capacity of haemoglobin by regulation of 2,3-diphosphoglycerate [2,3-DPG] synthesis). Phosphorus homeostasis maintains plasma and extracellular fluid phosphorus within relatively narrow range and centres on the intestine and kidney as a major organ.

Magnesium is the fourth most abundant cation in the body and the major intracellular divalent cation. The amount of 60% magnesium is in the skeleton and 40% intracellular. Less than 1% is found in the extracellular fluid compartment. Magnesium is essential for the function of many enzyme systems. Magnesium also plays an important role on secretion and effects of parathyroid hormone. Fractional intestinal magnesium absorption depends on the amount of magnesium in the diet. Magnesium can be absorbed along the entire gastrointestinal tract, but it is absorbed most efficiently in the jejunum and ileum. The regulation of magnesium homeostasis occurs primarily in the kidney.

Key Words: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Homeostasis

T Klin J Pediatr 2002, 11:211-220

Kalsiyum, fosfor ve magnezyum insan vücudunun yapısal bileşiminde ve biyolojik fonksiyonlarda görev alan esansiyel özellikte minerallerdir. Kalsiyumun organizmada iki önemli fizyolojik rolü vardır; (a) oluşturduğu kalsiyum tuzları ile, iskeletin yapısal dayanıklılığının temelini oluşturması, (b) ekstrasellüler sıvılar ve sitozolde bulunan kalsiyum (Ca^{2+}) konsantrasyonu oldukça sabit sınırlar içerisinde düzenlenerek, kas kontraksiyonundan hücre bölünmesine kadar bir dizi biyokimyasal reaksiyonun gerçekleşmesinde ve idamesinde rol oynar. Birçok hücrel reaksiyon organik ve inorganik fosfor varlığında gerçekleşir. Fosfat canlı organizmada ATP oluşumu gibi enerji dönüşüm reaksiyonlarında, membranların ve nükleik asidin yapısında yer alır. Magnezyum esas sitoplazmik divalent katyon olup, intrasellüler konsantrasyonu bin kat daha yüksek olan mineraldir. Magnezyum çeşitli enzimatik aktivitelerde, özellikle glikoliz ve ATPase stimülasyonunda, vasküler tonüsün düzenlenmesinde, parathormon (PTH) sentezinde ve salgılanan hormonun etkisinin düzenlenmesinde majör rolü oynayan mineraldir.

Bu yazıda yaşam için esansiyel özellikte bulunan kalsiyum, fosfor ve magnezyumun normal sınırlarda bulunmasını düzenleyen faktörler ve bunların etkileşimleri incelenecektir.

Kalsiyum Dengesi

Erişkin insan vücudunda yaklaşık 1000 g kalsiyum vardır (1). Total vücut kalsiyumunun %99'u kemik yapısında bulunur. İskelet kalsiyum birikimi doğum ile 10 yaş arasında 80 ile 150 mg/gün, pubertal boy uzaması patlamasının olduğu dönemde kızlarda 200 mg/gün, erkeklerde 270 mg/gün gibi maksimum değerlere ulaştıktan sonra, büyümenin duraklaması ile yavaş yavaş sıfır düzeylerine düşer (2). Yirmi yaşında erişkin kemik kitlesinin %90'ı, geriye kalan %10'luk kısım üçüncü dekatta kazanılır. Bu dönemden sonra sürekli olarak iskelet kalsiyum kitlesi azalır.

Total vücut kalsiyumunun %1'lik kısmı vücut sıvılarında ve yumuşak dokularda bulunur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu çocukluk çağı ve adölesan dönemde 8,8-10,4 mg/dl (2.2-2.6 mM/L) gibi dar sınırlar arasında seyrederek (ölçülen kalsiyum

“mg/dl” cinsinden bulunmuş ise, bu değer 4'e bölünerek mM/L'ye dönüştürülebilir) (3). Kalsiyum serumda üç fraksiyonda bulunur; serum kalsiyumunun %50'si iyonize, %40'ı proteinlere bağlı ve %10'luk kısmı sitrat ve fosfat iyonları ile kompleks yapıda bulunur (1). Proteinlere bağlı kalsiyumun %90'nı albümine, geriye kalan %10'luk kısım ise globülinlere bağlanır. Serum albümin konsantrasyonundaki değişiklikler esas olarak total serum kalsiyum konsantrasyonuna yansır. Fizyolojik pH değerlerinde (7.35-7.45 gibi) albümin g/dl başına 0.8 mg/dl kalsiyum bağlar. Bu bilgiden yararlanılarak serum albümin konsantrasyonu düşüklüklerinde “*düzeltilmiş serum kalsiyumu*” hesaplanabilir.

Düzeltilmiş serum kalsiyumu (mg/dl) = (Albümin açığı x 0.8) + ölçülen total kalsiyum

Albümin açığı = 4- hastanın albümin değeri

Örnek: Nefrotik sendrom tanısı alan bir olgunun serum albümini 1 g/dl, serum total kalsiyumu 6.5 mg/dl ise, düzeltilmiş serum kalsiyumu nedir?

Düzeltilmiş serum Ca (mg/dl) = [(4-1)x0.8 + 6.5] = 8.9 mg/dl

Kalsiyum esas olarak albüminin karboksil grubuna bağlanır ve bu bağlanmayı serum pH'ı etkiler. Akut asidozda kalsiyumun albümine bağlanması azalarak serum iyonize kalsiyumu artarken, akut alkalozda kalsiyumun albümine bağlanması artarak, serum iyonize kalsiyumu düşer ve hipokalsemi semptomlarının ortaya çıkması kolaylaşır. Bu nedenle asidoz tedavileri sırasında verilecek bikarbonatın miktarı ve verilme hızı dikkatle ayarlanmalıdır. Asidoz veya alkalozda total serum kalsiyumu etkilenmez.

Ekstrasellüler Ca^{2+} 'un fizyolojik fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir. İyonize kalsiyumun azalması hücre membranının sodyuma geçirgenliğinin artması sonucu, başta nöromusküler dokular olmak üzere, tüm uyarılabilir dokularda uyarı eşikini düşürerek uyarılabilirliğin artmasına neden olur.

Biyolojik önemi olan ekstrasellüler iyonize kalsiyumdur (Ca^{2+}). Serum kalsiyum konsantrasyonu iyonize serum kalsiyum konsantrasyonundan düzenlenir. İyonize serum Ca^{2+} konsantras-

yonunun düzenlenmesinde en etkili iki düzenleme faktörü PTH ve $1,25(OH)_2 D$ 'dir (Şekil 1) (4).

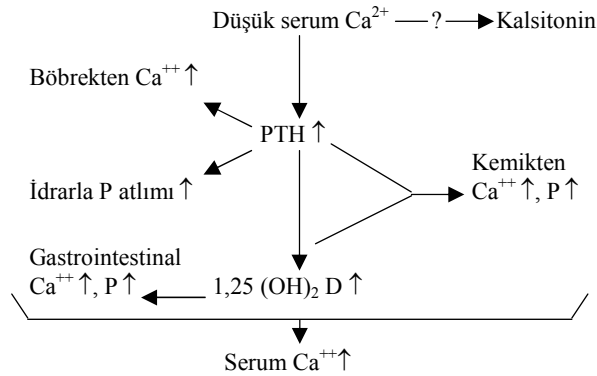
A. Kalsiyum Dengesinin Sağlanmasında Parathormonun Fonksiyonları

1. PTH Salgılanımının Düzenlenmesi

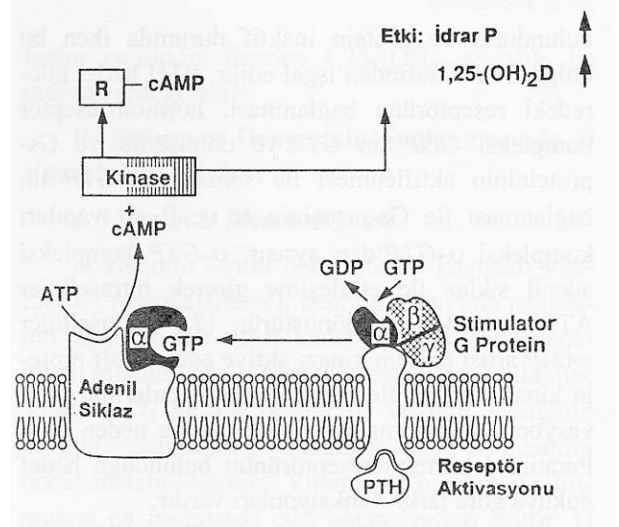
PTH salgılanımı fizyolojik olarak ekstrasellüler Ca^{2+} ve Mg^{2+} iyonları tarafından düzenlenir (5). Serum Ca^{2+} konsantrasyonunda düşme paratiroid bezinde "adenil siklaz" enzimini aktive ederek "intakt" PTH (iPTH) salgılanışı artırır. Paratiroid bezinde adenil siklazın aktivasyonu için Mg^{2+} 'un da önemli görevi vardır. Serum Mg^{2+} konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda, Ca^{2+} konsantrasyonu düşük olsa bile PTH salgılanışında beklenen artış olmaz. Ayrıca PTH'ya reseptör düzeyinde direnç gelişir (6). Plazma Ca^{2+} konsantrasyonu normalin üzerine çıkınca iPTH salgılanışı

Tablo 1. Ekstrasellüler Ca^{2+} 'un etkili olduğu fonksiyonlar

1. Pıhtılaşma zincirinde kofaktör rolü oynar (örneğin, faktör VII, IX, X ve protrombin için)
2. İskelet mineralizasyonunda fosfat ile birlikte önemli rol oynar
3. Plazma membranı lipid tabakasına bağlanarak plazma membranının stabilitesine katkıda bulunur
4. İntrasellüler enzimlerin (örneğin, adenilat siklaz, guanilat siklaz, troponin C, calmodulin, protein kinaz C) aktivasyonunda ikincil haberci ("second messenger") rolü oynar
5. Plazma membranının sodyum iyonuna geçirgenliğini düzenler



Şekil 1. Serum kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenme mekanizmaları.



Şekil 2. Parathormonun reseptör düzeyinde etki mekanizması. Adenil siklazın aktivasyonu Gs-protein tarafından düzenlenir. Gs-protein α -, β -, ve γ alt yapıları vardır. α alt yapısının guanin nükleotid-bağlayıcı bölgesi olup, inaktif durumda iken GDP tarafından işgal edilir. PTH reseptörüne bağlandığı zaman α alt yapısında değişiklik oluşarak, GDP'nin GTP'ye dönüşümü gerçekleşir. α -GTP kompleksi Gs-proteinden ayrılarak adenil siklazı aktive eder ve siklik AMP (cAMP) sentezlenir. Siklik AMP cAMP-protein kinazın düzenleyici alt yapısına ("regülatuar subunit") (R) bağlanarak, enzim aktive edilir. Enzim aktivasyonu tübüler fosfat geri emilimini engeller, idrar ile fosfat atılımı artar ve $1,25(OH)_2$ sentezini artırır (32).

minimal düzeye iner. PTH bazal salgılanışı ekstrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonundan bağımsızdır. Katekolaminler, dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prostaglandinler, glukagon ve kortizol gibi hormonlar ekstrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunda değişiklikler yaparak, indirekt olarak PTH salgılanışı üzerine etki ederler.

2. Parathormonun Etki Mekanizması

Parathormon hedef dokuları olan kemik ve böbrekteki bulunan PTH-spesifik reseptörlerine bağlanarak, adenil siklaz'ı aktive eder. Adenil siklaz aktivasyonu ile intrasellüler cAMP sentezi artar (Şekil 2). PTH'nın bu etkisi reseptörüne bağlandıktan sonra gelişen bir dizi değişiklikler ile gerçekleştirilir. PTH'nın reseptör düzeyindeki etkisi plazma membranı ile ilişkili α , β ve γ -alt yapıları bulunan Gs-protein ("stimülatuar" nükleotid protein) aracılığı ile gerçekleştirilir (Şekil 2). Alfa alt yapısı guanin nükleotid bağlanma bölgesi

bulundurur ve protein inaktif durumda iken bu bölge *GDP* tarafından işgal edilir. PTH hedef hücredeki reseptörüne bağlanması, hormon-reseptör kompleksi *GDP*'nin *GTP*'ye dönüşümü ve Gs-proteininin aktiflenmesi ile sonuçlanır. *GTP*'nin bağlanması ile Gs-proteininin α ve β alt yapıları kompleksi α -*GTP*'den ayırır. α -*GTP* kompleksi adenil siklaz ile etkileşime girerek intrasellüler ATP'yi *cAMP*'ye dönüştürür (7). İntrasellüler *cAMP* artışı protein kinazı aktive eder. Aktif protein kinaz intrasellüler enzimlerden bazılarının aktivasyonu, bazılarının da inhibisyonuna neden olur. Paratiroid hormon reseptörünün bulunduğu hedef dokuya göre farklı fonksiyonları vardır.

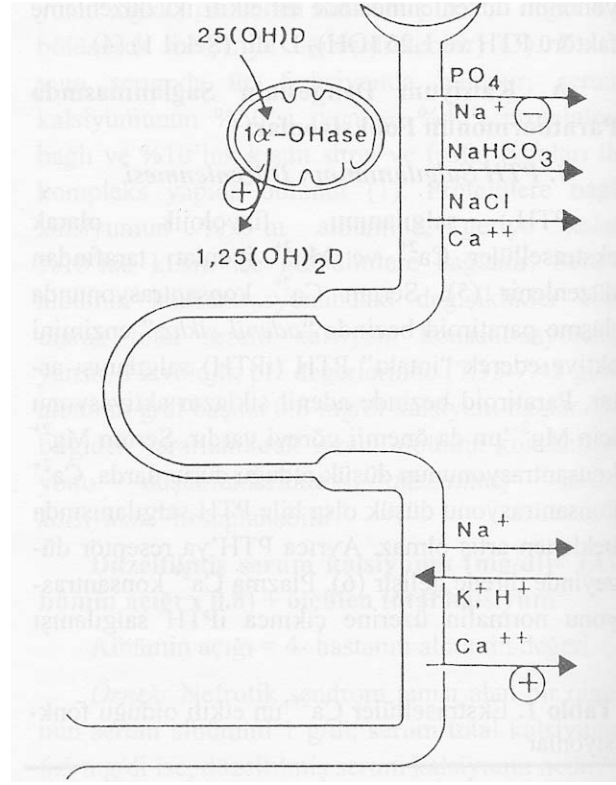
3. Parathormonun Etki Ettiği Hedef Dokular

Parathormonun ekstrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunu düzenleme mekanizmaları; (a) distal tubüler kalsiyum reabsorpsiyonunda artış, (b) kemikten kalsiyum rezorpsiyonunda artış, (c) 1,25 (OH) $_2$ ' sentezini arttırarak, 1,25 (OH) $_2$ 'nin intestinal kalsiyum emilimini arttırması ve kemikten kalsiyum rezorpsiyonunda PTH'na eşlik etmesi olarak özetlenebilir (Şekil 1).

a. PTH'nın Böbrek Üzerine Etkisi

PTH tubüler fosfat reabsorpsiyonunu (TmP/GFR) inhibe ederek, idrar ile fosfat atılımını artmasına (fosfatüri), plazma fosfat konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Bu nedenle hipoparatiroidili hastalarda TmP/GFR maksimal düzeyde gerçekleşerek serum fosfat konsantrasyonu yükselirken, hiperparatiroidili hastalarda TmP/GFR minimal düzeye inerek serum fosfat konsantrasyonu düşer. PTH böbrekten kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırır. PTH proksimal tubulustan aminoasitlerin reabsorpsiyonunu azaltır, bikarbonatın reabsorpsiyonunu arttırır ve ekstrasellüler pH'yı yükseltir (Şekil 3). PTH yine proksimal tubulus üzerine başka bir etkisi de 1- α -hidroksilazı aktive ederek 1,25-(OH) $_2$ D üretimini arttırmasıdır.

Normal koşullarda renal tubüler Ca^{2+} reabsorpsiyonu oldukça yüksek oranda gerçekleşerek, filtre edilen kalsiyumun sadece %1-3'ü idrar ile atılır. Kalsiyum böbrekte birden fazla bölgeden, farklı mekanizmalar ile emilir. Glomerüler filtrata geçen kalsiyumun %60-65'i proksimal tubulustan,



Şekil 3. Parathormonun böbreklerdeki etki mekanizması. PTH'nın böbrek üzerine uyarıcı (+) ve inhibe edici (-) etkileri; (1) proksimal tubulustan fosfat ve Na^+ reabsorpsiyonunu inhibe eder, (2) proksimal tubulusta 1- α hidroksilaz enzimini aktive ederek kalsitriol [1,25(OH) $_2$ D] sentezini arttırır, (3) distal tubulustan kalsiyum reabsorpsiyonunu uyarır. Proksimal tubulustan kalsiyum emilimi NaCl emilimine sekonder olup, PTH'nın etkisi yoktur.

%25'i Henle kulpundan ve geriye kalanı distal tubulustan emilir (8). Proksimal tubulustan Ca^{2+} geri reabsorpsiyonu Na^+ reabsorpsiyonuna bağlıdır (Şekil 3). Bu nedenle proksimal tubulustan Na^+ reabsorpsiyonunu azaltan faktörler (diyet ile yüksek Na^+ alımı, furosemid kullanılması gibi) indirekt olarak Ca^{2+} reabsorpsiyonunun da azalmasına yol açarlar. Distal tubulustan Ca^{2+} reabsorpsiyonu doyurulabilir, Na^+ emiliminden bağımsız ve PTH'ya duyarlıdır (9). Hipoparatiroidide distal tubular Ca^{2+} reabsorpsiyonu azalır, idrar ile Ca^{2+} kaybı artar. Sodyum diürezisi (tiazid diüretiklerin yaptığı natriürez hariç) ile distal tubulusa emilim kapasitesinin üzerinde Ca^{2+} geldiğinden, idrar ile Ca^{2+} atılımı artar.

b. PTH'nın Kemik Üzerine Etkisi

Kemik yapısında bulunan osteoblastlar PTH reseptörü buldukları halde, osteositler ve osteoklastlar PTH reseptörü buldurmazlar. PTH'nın osteoklastları uyarıcı etkisi osteoblastlar üzerinden gerçekleştirilir. İskelet mineral içeriği ekstrasellüler sıvının kalsiyum ve fosfat deposudur. Kemikte iki metabolik sistem vardır; kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu. Kemik oluşumu ve rezorpsiyonuna çeşitli faktörler etkilidir (Tablo 2). Kemik oluşumunda kemik yüzey osteositleri ile ekstrasellüler sıvı arasında mineral akışı vardır. Kemikğin yeniden şekillendirilmesinde ("remodeling") osteoklastlar eski kemik yapılarını rezorbe ederken, osteoblastlar yeni kemik oluşumunu gerçekleştirirler. PTH her iki sistemi üzerine etkisi vitamin D'nin katkısı ile gerçekleştirilir. PTH ile vitamin D'nin kemik üzerinde düzenleyici etkileri homeostatik sistemde daha belirgindir (10). Ekstrasellüler Ca²⁺ konsantrasyonu düşüklüğü uzun süre devam ederse, her iki hormon da bir taraftan osteoblastik kemik oluşumunu inhibe eder, diğer taraftan osteoklast aktivitesini ve sayısını artırırlar.

c. PTH'nın İntestinal Sistem Üzerine Etkisi

PTH'nın intestinal sistem üzerine direkt etkisi yoktur. PTH proksimal tubulosa etki ederek 1,25-(OH)₂ sentezini artırır. PTH intestinal kalsiyum ve

fosfor emilimini üzerine 1,25-(OH)₂ aracılığı ile indirekt etki gösterir.

B. Kalsiyum Dengesinin Sağlanmasında D Vitamininin Etkileri**1. Vitamin D Metabolizması**

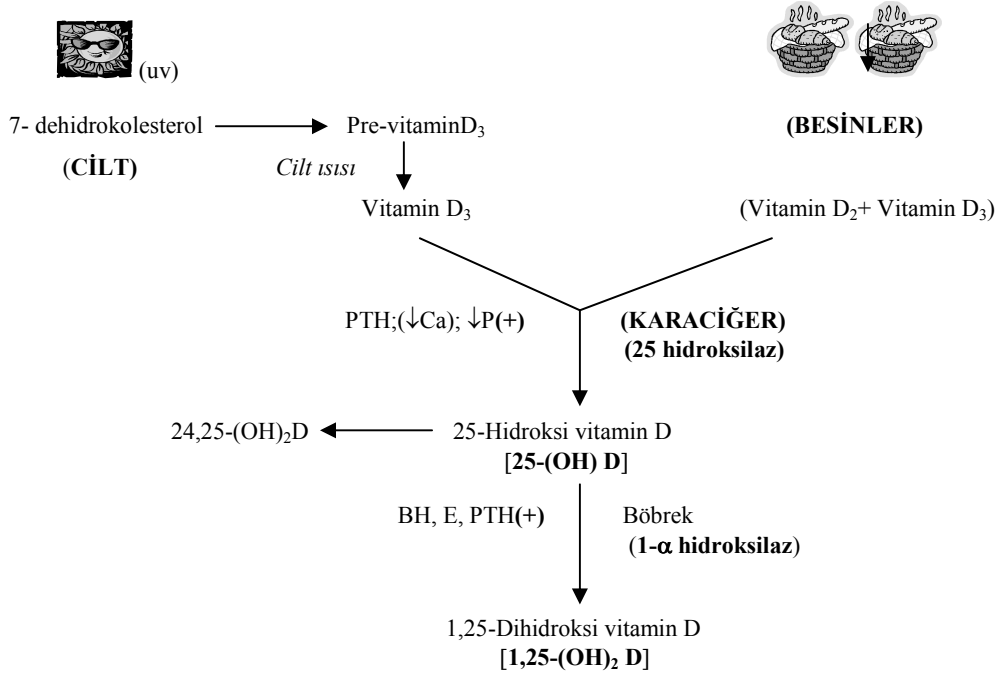
D vitamini terimi hem bitkisel kaynaklı vitamin D₂ (ergokalsiferol), hem de ultraviyole ışınlarının etkisi ile cilt altı dokudan endojen sentezlenebilen vitamin D₃ (kolekalsiferol) için kullanılır. Vitamin D₂ ve D₃ besinlerin vitamin içeriğinin zenginleştirilmesinde kullanılan aktif D vitamini öncül metabolitleridir. Vitamin D'nin her iki formunun da insanlarda etki potansiyelleri eşittir. D vitamini sekosteroid yapıda ve yağda çözünür özelliindedir.

Cilt güneş ışınlarının solar spektrumunda bulunan ultraviyole komponentine maruz kalınca, 7-dehidrokolesterol fotokimyasal dönüşüme uğrayarak, vitamin D öncül metaboliti olan previtamin D₃ sentezlenir (Şekil 4). Previtamin D₃ ciltte ısıya bağlı mekanizma ile izomerizasyona uğrayarak vitamin D₃'e dönüşür. Vitamin D₃ plazmada vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır. Vitamin D₃ aktif formuna dönüşebilmesi için iki hidroksilasyon aşaması geçirir (Şekil 5). İlk hidroksilasyon karaciğerde gerçekleşir ve 25-hidroksivitamin D (25-OH D) sentezlenir. 25-OH D dolaşımda en fazla bulunan ve vücut vitamin D durumunun değerlendirilmesinde en fazla kullanılan vitamin D metabolitidir. 25-OH D sentezinde doyurulabilir mekanizma söz konusu olmadığından, yüksek doz vitamin D alımında toksik dozlarda 25-OH D sentezlenir (11). 25-OH D fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik olarak aktif değildir. 25-OH D böbreğe taşınarak, proksimal tubulusta bulunan 1- α -hidroksilaz ile hidroksilasyona uğrar ve biyolojik aktif D vitamini olan 1,25-(OH)₂ D'ye dönüştürülür (12). Dolaşımda bulunan 1,25-(OH)₂ D konsantrasyonu 25-OH D'nin binde biri kadardır. Yakın zamanlara kadar 1,25-(OH)₂ D'nin sadece böbrekte sentezlendiği bilinmekteydi. Daha sonra sarkoidozlu hastalarda lenf nodunda ve alveolar makrofajlarda da sentezlendiği gösterilmiştir (12). 25-OH D'den karaciğerde sentezlenen diğer metabolit 24,25-dihidroksivitamin D [24,25-

Tablo 2. Kemik metabolizmasının düzenlenmesi

	Kemik oluşumu	Kemik rezorpsiyonu
Kalsiyum dengesinde rol oynayan hormonlar		
PTH	↓ (↑)	↑
1,25-(OH) ₂ D	- (↑)	↑
Kalsitonin	-	↓
Diğer sistemik hormonlar		
Glukokortikoidler	↓	↑
Tiroksin	-	↑
İnsülin	↑	-
Büyüme hormonu	↑	-
Östrojenler	↑	-
Büyüme faktörleri		
İnsülin-like growth faktör I	↑	-
Epidermal growth faktör	↓	↑
Fibroblast growth faktör	↓	↑

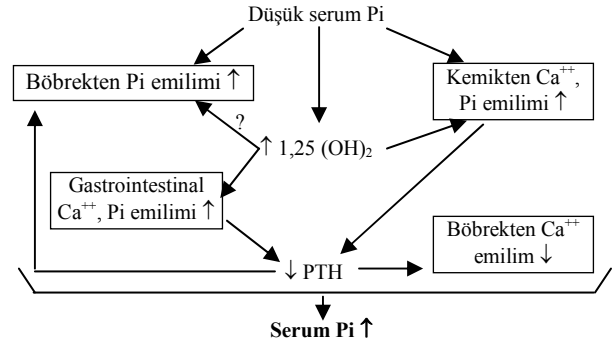
(↑) uzun sürede ortaya çıkan etki



Şekil 4. D vitamini metabolizmasının düzenlenmesi. 1,25-(OH)₂D sentezinin en potent uyararı paratiroid hormondur. Ca⁺⁺ D vitamini metabolizmasında indirekt etkili olup, bu etkisini PTH üzerinden gerçekleştirilmektedir. 1,25-(OH)₂D kendi sentezini inhibe eder, metabolik olarak inaktif 24,25-(OH)₂D üretimini uyarır. PTH, parathormon; P, fosfor; BH, büyüme hormonu; E, östrojen, (+) aktive edici etki.

(OH)₂ D] olup, plazma konsantrasyonu 1,25-(OH)₂ D'den 50-100 kat daha fazla, 25-(OH) D'nin ise %3-6'sı kadardır (14). Vitamin D metabolitlerinin %99'u dolaşımda vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlı olarak taşınır.

25-OH D'nin aktif hormonal formu olan 1,25-(OH)₂D'ye dönüşümü düzenleyici mekanizmaların kontrolü altındadır. 1,25-(OH)₂D sentezinde PTH, büyüme hormonu, östrojen gibi hormonlar, plazma kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu önemli düzenleyici faktörlerdir. Parathormon vitamin D'nin 1-α-hidroksilasyonunda temel düzenleyici hormondur (15). Diyetteki fosfatın vitamin D metabolizmasına katkısı uzun sürelidir. Diyetteki fosfatın kısıtlanması ve hipofosfatemi plazma 1,25-(OH)₂D konsantrasyonunu günler içinde yükseltirken, yüksek fosfat alımı plazma 1,25-(OH)₂D konsantrasyonunu düşürür. Büyüme hormonu ve "insulin-like growth factor" (IGF-I) 1,25-(OH)₂D sentezini aktive eder. 1,25-(OH)₂D böbrekler üzerine etki ile kendi sentezini inhibisyonuna, 24,25-(OH)₂D sentezinin aktivasyonuna neden olur (16).



Şekil 5. Serum fosfor dengesinin sağlanmasında etkili mekanizmalar (20).

2. Vitamin D'nin Etki Mekanizmaları

1,25-(OH)₂D biyolojik aktivitesini hedef dokuda intrasellüler vitamin D reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. 1,25-(OH)₂D'nin mineral metabolizmasındaki etki mekanizmaları gastrointestinal sistem, kemik ve böbrekler üzerine olan etkisi ile gerçekleştirilir.

a. Vitamin D'nin Gastrointestinal Sisteme Etkisi

1,25-(OH)₂D kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi için anahtar hormondur. 1,25-(OH)₂D'nin spesifik reseptörleri ince barsaklarda, özellikle duodenumda yoğun olarak bulunur. 1,25-(OH)₂D ince barsaklarda absorbtif hücrelerde kalsiyumun direkt emilimini ve basilateral membranlardan dolaşıma ulaşmasını sağlar (17). 1,25-(OH)₂D'nin intestinal sistemden kalsiyum akışını hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince barsaklardan kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP), alkalin fosfataz, calmodulin gibi proteinlerin sentezini arttırdığı bilinmektedir. CaBP vitamin D'ye bağımlı olarak sentezlenen ve ince barsaklarda absorbtif hücrelerde kalsiyum transportunda rol oynayan en önemli proteindir (18). 1,25-(OH)₂D'ye bağımlı kalsiyum emilimi duodumdan, fosfor emilimi ise jejunum ve ileumdan gerçekleştirilir (17). 1,25-(OH)₂D eksikliğinde gastrointestinal sistemden kalsiyum emilemez ve vücut kalsiyum dengesi negatif yöne kayar. İntestinal fosfat emilimi 1,25-(OH)₂D'ye bağımlılığı kalsiyumdan daha azdır. Bu nedenle vitamin D eksikliğinde fosfat emilimi kalsiyum kadar etkilenmez.

b. Vitamin D'nin Kemik Üzerine Etkisi

1,25-(OH)₂D normal kemik büyümesi ve mineralizasyonu için esansiyel özelliktedir. Kemik mineralizasyonuna etkisi indirekt olup, bu etkisini kemik matriksine katılan kalsiyumun intestinal emilimini arttırarak gerçekleştirir. Yeni kemik oluşumu osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Osteoblastlar 1,25-(OH)₂D reseptörü bulundurduğundan 1,25-(OH)₂D'nin kemikteki hedef hücreleridir. Kemikteki vitamin D reseptörleri aktive olunca osteoblastların proliferasyonuna, alkalin fosfataz üretimine, osteokalsin sentezinin aktivasyonuna ve tip I kollagenin üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunur. Vitamin D her ne kadar kemik mineralizasyonu için esansiyel özellikte ise de, 1,25-(OH)₂D'nin kemik rezorbsiyon yapıcı etkisi de vardır. Kemik rezorbsiyonu osteoklastların fonksiyonudur. Osteoklastlar 1,25-(OH)₂D reseptörü bulundurmaz. 1,25-(OH)₂D'nin kemik rezorpsiyon yapıcı etkisinin, kemik yapısındaki prekürsörleri fonksiyonel osteoklastlara doğru farklılaşmalarını

arttırarak, matür osteoklast havuzunu arttırmaktadır (15).

c. Vitamin D'nin Böbrekler Üzerine Etkisi

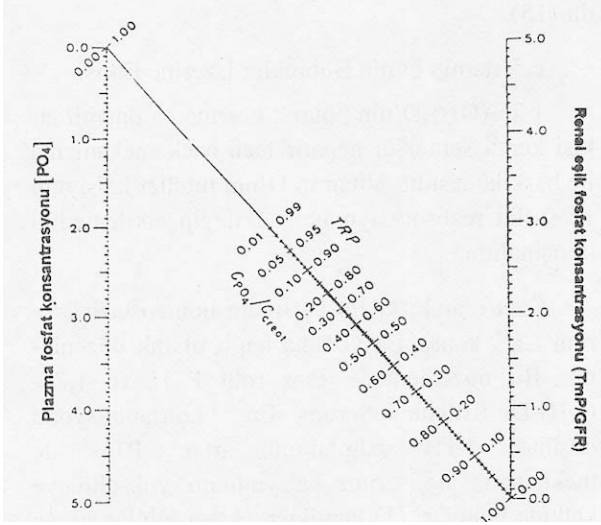
1,25-(OH)₂D'nin böbrek üzerine en önemli etkisi kendi sentezini negatif feed-back mekanizma ile baskılamasıdır. Vitamin D'nin tübül kalsiyum ve fosfat reabsorbsiyonunu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır.

Özet olarak; vücut kalsiyum homeostazisi serum Ca²⁺ konsantrasyonuna bağlı olarak düzenlenir. Bu düzenlemede esas rolü PTH ve 1,25-(OH)₂D üstlenir. Serum Ca²⁺ konsantrasyonu düşünce PTH salgılanımı artar. PTH üç mekanizma ile serum kalsiyumunu yükseltmeye katkıda bulunur; (1) kemikten ekstrasellüler sıvıya kalsiyum geçişini arttırır, (2) böbrek distal tübülünde glomerüler filtratta bulunan kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır, (3) böbrekte proksimal tübülünde 1,25-(OH)₂D sentezini arttırarak ince barsaklardan Ca²⁺ emilimine indirekt katkıda bulunur.

Fosfat Homeostazisi

Erişkin insan vücudunda yaklaşık 600 g fosfor bulunur. Total vücut fosforunun %85'i kemikte kristaloid yapıda, %15'i ekstrasellüler sıvıda inorganik fosfat yapısında, bir kısmı da yumuşak dokularda fosfat esterleri olarak bulunur. Ekstrasellüler sıvıda bulunan fosfor üç fraksiyonda bulunur: iyonize, proteine bağlı ve kompleks yapıda olmak üzere. Serum inorganik fosfatının %10'u proteinlere bağlı, %35'i sodyum, kalsiyum ve magnezyum ile kompleks yapıda ve geriye kalan %55'lik kısım ise iyonize olarak bulunur. Fizyolojik pH'larda serum inorganik fosfatının %90'ı filtaryona uğrayabilir. Serum kalsiyumunun çok dar sınırlarda düzenlenmesine rağmen, serum fosfor konsantrasyonu yaş, seks, diyet ve pH'a bağlı olarak daha geniş sınırlarda düzenlenir. Normal mineralizasyon için serum fosfor konsantrasyonunun normal sınırlarda bulunmalıdır.

Ekstrasellüler sıvıda yaklaşık 550 mg fosfat bulunur. İnce barsaklar, kemik ve yumuşak doku ekstrasellüler fosfat dengesinin korunmasını sağlar (19). Diyet ile alınan fosforun üçte ikisi



Şekil 6. TmP/GFR'nin belirlenmesi için normogram (21). TmP/GFR değerini, plazma fosfat konsantrasyonundan (sol kolon), fosfat ve kreatinin klirensine (C_{PO4}/C_{creat}) çizilen doğrunun, sağ kolonda kestiği değer belirler. C_{PO4}/C_{creat} hesabı; $C_{PO4}/C_{creat} = (iPxSCr)/(SPxUCr)$. iP idrar fosforu, SCr serum kreatini, SP serum fosforu, UCr idrar kreatini.

gastrointestinal sistemden absorpsiyona uğrar. Gastrointestinal sistemden absorbe edilen fosfor günlük gereksinimin üzerinde olup, fazlalık idrar ile atılır. Fosforun gastrointestinal sistemden emiliminin düzenlenmesi kalsiyum emiliminin düzenleme mekanizmalarından daha zayıftır.

Sistemik fosfor dengesinin sağlanmasında en önemli görev böbreklerindir. Proksimal tubulustan fosfor emiliminin eşik değeri [*fosfat için tübüler maksimum/glomerüler filtrasyon hızı (TmP/GFR)*] açlık serum fosfor konsantrasyonunu belirler. TmP/GFR parathormon tarafından düzenlenir (20,21).

Serum fosfatı düşünce üç düzenleme mekanizması devreye girer (Şekil 5); (a) $1,25(OH)_2D$ sentezinin uyarılması, (b) kemikten fosfor ve kalsiyumun rezorbe edilerek, ekstrasellüler sıvıya geçişlerinin artırılması, (c) proksimal tubulustan TmP/GFR'nin artması. $1,25(OH)_2D$ gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emiliminin artmasına, kemikten kalsiyum ve fosforun mobilize edilerek ekstrasellüler sıvıya geçmesini

aktive eder. İntestinal sistem ve kemikten plazmaya geçen kalsiyum, kalsiyumun normal değerlere ulaşması ile PTH salgılanımını inhibe eder. PTH salgılanımının inhibe olması, TmP/GFR'nin artması idrar ile fosfat atılımının azalmasına ve serum fosfatının artmasına neden olur (Şekil 6).

Serum fosfor konsantrasyonundaki akut yükselme, iyonize serum kalsiyumunda geçici düşüklüğe yol açar. İyonize serum kalsiyumun düşmesi PTH sekresyonunu artırır. PTH'nin artması TmP/GFR'nin düşmesine, dolayısıyla serum fosforunun düşmesine neden olur. Serum fosforunda uzun süreli yükseklik; (a) TmP/GFR'nin azalmasına, (b) sürekli PTH salgılanımını uyararak paratiriod bezinde şef hücre hiperplazisine ve sonuçta sekonder hiperparatiroidiye neden olur.

Magnezyum Metabolizması

Magnezyum (Mg) intrasellüler alanda en sık bulunan divalan katyon ve potasyumdan sonra en sık intrasellüler katyon olma özelliği olan mineraldir. Vücut Mg ve Ca dengesi birbirinden bağımsız olarak düzenlenmesine rağmen, birisinin homeostazisindeki bozukluk, diğerinin homeostazisini etkilemektedir (22). Total vücut Mg miktarı çocuklarda 260 mg/kg, erişkinlerde 360 mg/kg'dır. Vücut Mg'un %50-60'ı kemik yapısında, %40'a yakını intrasellüler alanda ve %1'den azı ekstrasellüler sıvılarda bulunur (23). Kemik magnezyumunun üçte birlik kısmı ekstrasellüler sıvı ile değişim içerisinde olup, ekstrasellüler sıvının Mg deposunu oluşturur. Normal plazma Mg konsantrasyonu yaşa göre değişkenlik göstermeksizin 1,6-2,4 mg/dL arasında değişir (3). Plazma Mg'nun %55'i iyonize, %30'u proteinlere bağlı ve %15'i kompleks yapıda bulunur. Mg'un iyonize fraksiyonu fizyolojik olarak plazma membranının elektriksel potansiyeli oluşumuna katkıda bulunur.

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasından farklı olarak, vücut magnezyum homeostazisinde bilinen hormonal düzenleme mekanizması yoktur. Serum Mg konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli fonksiyon böbrekleridir (24). Glomerüler filtrasyona geçen magnezyumun %5'den azı idrar ile atılırken, %20-30'u proksimal tubulustan, %65'i Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmından geri emilir. Mg^{++} ve Ca^{++} birbirlerinin

Tablo 3. Magnezyumun vücutta etkili olduğu fonksiyonları

1. Kemik bileşiminde yapısal mineral olarak bulunur
2. PTH'nun sekresyon ve reseptör düzeyindeki etkisinin düzenlenmesine katkıda bulunur (6)
3. D vitamini metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur (28)
4. İntrasellüler glukoz metabolizmasında rol oynayan enzim sisteminde görev alır (29)
5. İnsuline bağımlı glukozun alımının düzenlenmesi (29)
6. Vasküler tonüsün düzenlenmesine katkıda bulunur (30)
7. Trombosit agregasyonunun düzenlenmesi (31)

reabsorbsiyonunu azaltırlar. PTH magnezyum homeostazisinde önemli rol oynamaz (25).

Çocuklarda günlük Mg alımı 120-300 mg arasında değişir. Normal sağlıklı kişilerde diyetle bulunan Mg'un %30-50'si, henüz kesin olarak bilinmeyen bir mekanizma ile ince barsaklardan emilir (26). Mg gastrointestinal sistemden emilimi esas olarak ileum ve distal jejunumdan gerçekleştirilir. PTH magnezyumun ince barsaklardan emilimi üzerine etki göstermez. Vitamin D incebarsaklardan Mg emilimi üzerine etkilidir, ancak bu etki kalsiyum emilimindeki kadar belirgin değildir (27).

Magnezyumun vücutta başlıca görevleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

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. 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.
3. 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.
4. Potts JT Jr, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: the proteins, their genes, and receptors. In: Avioli LV, Krane SM, eds. Metabolic bone disease, 3rd ed. New York, Academic Press, 1997:51-94.
5. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:572-81.
6. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. Clin Endocrinol 1976; 5:209-24.
7. Johnson GL, Dhanasekaran N. The G-protein family and their interaction with receptors. Endocrinol Rev 1989; 10:317-31.
8. Ng RCK, Rouse D, Suki WN. Calcium transport in the rabbit superficial proximal convoluted tubule. J Clin Invest 1984; 78:834-42.
9. Yamamoto M, Takuwa Y, Masuko S, Ogata E. Effects of endogenous and exogenous parathyroid hormone on tubular reabsorption of calcium in pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:618-24.
10. Rasmussen H, Bordier P. Vitamin D and bone. Metab Bone Dis 1978; 1:7-17.
11. Fraser DR. The physiological economy of vitamin D. Lancet 1983; i: 969-72.
12. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: Metabolism and biological action. Ann Rev Nutr 1984;4:493-520.
13. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. New Engl J Med 1989;320:980-91
14. DeLuca HF. Vitamin D: Metabolism and function. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag 1979:79-82.
15. Aksnes L, Aarskog D. Effect of parathyroid hormone on 1,25-dihydroxyvitamin D formation in type I pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:94-101.
16. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. New Engl J Med 1989; 320:980-91.
17. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, and clinical applications. In: DeGroot L, Besser H, Burger HG, eds. Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders 1995:990-1013.
18. Christakos S, Gabrielides C, Rhoten WB. Vitamin D-dependent calcium binding proteins: Chemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology. Endocr Rev 1989; 10:3-26.
19. 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.
20. Bijovet OLM. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular resorption of phosphate. Clin Sci 1969; 37:23-36.
21. Kruse K, Kracht U, Göpfert G. Renal threshold phosphate concentration (TmPO₄/GFR). Arch Dis Child 1982; 57:217-23.
22. Harrison HE, Harrison HC. Disorders of calcium and phosphate metabolism in childhood and adolescence. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders 1979:1-12.

23. Speich M, Bousquet B. Magnesium: recent data on metabolism, exploration, pathology and therapeutics. *Magnes Bull* 1991; 13:116-21.
24. Rude RK, Singer FR. Magnesium deficiency and excess. *Annu Rev Med* 1981; 32:245-53.
25. Estep H, Shaw WA, Watlington C. Hypocalcemia due to hypomagnesemia in type II diabetes: Effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care* 1995; 18:188-92.
26. Rude K, Oldham SB: Disorders of magnesium metabolism. In: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, eds. *The metabolic and molecular basis of Acquired disease*. London, Bailliere Tindall, 1990:1124-48.
27. Krejs GJ, Nicar MJ, Zerwekh HE. Effect of 1,25-dihidroksivitamin D3 on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. *Am J Med* 1983; 75:973-6.
28. Rude RK, Adams JS, Ryzen E. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:933-40.
29. Hall S, Keo L, Yu K, Gould MK. Effect of ionophore A23187 on basal and insulin stimulated sugar transport by rat solues muscle. *Diabetes* 1982; 31:846-50.
30. Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121:1513-21.
31. Nadler JL, Malayan S, Luong H. Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15:835-41.
32. Aarskog D, Harrison H. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, eds. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, 4th ed. Springfield, Charles C Thomas, 1994: 1027-83.

Geliş Tarihi: 14.05.2001

Yazışma Adresi: Dr.Enver ŞİMŞEK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Düzce Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Konuralp, DÜZCE
esimsek@ibuduzce-tip.edu.tr