

Kalsiyum Homeostazisi

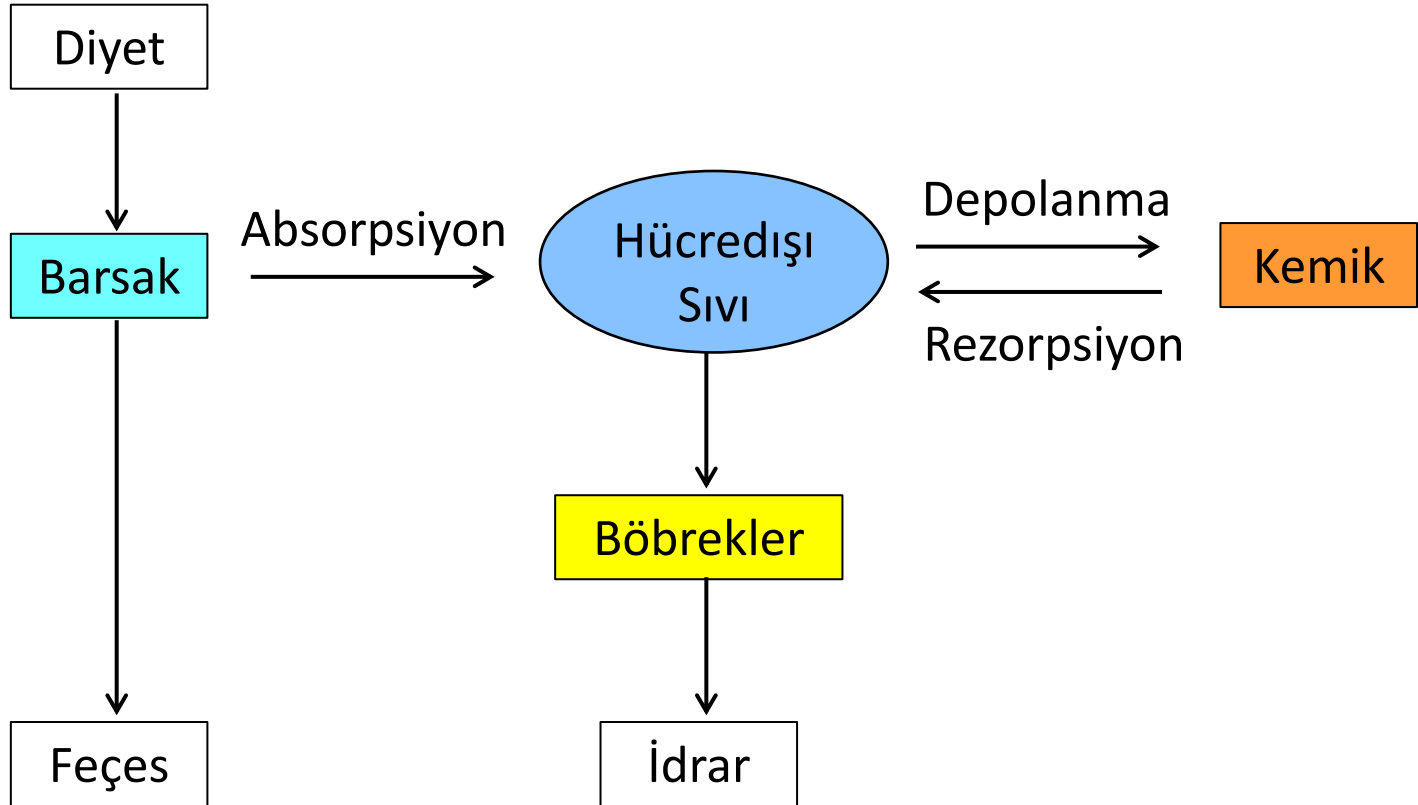
- Sağlıklı bir erişkinde 1300 g kalsiyum bulunur.
 - % 99 iskelet
 - % 1 intrasellüler sıvı
 - % 0,1 ekstrasellüler sıvı
- Plazma kalsiyum: 9-10,5 mg/dL
 - %40 proteinlere bağlı: Albumine (esas olarak) ve globüline bağlı, difüzyona uğramaz.
 - %10 kompleks formunda: Sitrat, fosfat, sülfat gibi anyonlara bağlanmış olarak
 - %50 iyonize (serbest)

Vücut sıvılarında kas kontraksiyonu, sinir fonksiyonu, kanın pıhtılaşması, kemik yapımı ve hücre içi sinyal iletimi gibi vücut işlevlerinde iyon formu önem taşır.

Fosfat Homeostazisi

- Sağlıklı bir erişkinde 600 g fosfat bulunur (g fosfor olarak).
 - % 86 iskelet
 - % 14 intrasellüler sıvı: çoğu organik fosfatlar olarak (fosfolipitler, fosfoproteinler, nükleik asitler, nükleotidler gibi)
 - % 0,08 ekstrasellüler sıvı: inorganik fosfat olarak (Pi)
- Plazma fosfat: 3,0-4,5 mg/dL (mg fosfor olarak)
 - % 10 proteine bağlı (non-diffusible)
 - % 40 fosfat kompleksleri (Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2})
 - % 50 iyonize (HPO_4^{-2} ve $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$)

Kalsiyum-Fosfat Homeostazisi



Kalsiyum Homeostazisi

1-Gastrointestinal kanaldan absorbe edilen kalsiyum miktarı: Diyetle alınan kalsiyumun (1000 mg/gün) 1/3 kadarı barsaktan (net 150 mg/gün) emilir.

- Barsak epitel hücrelerinin fırça kenarından **TRPV6** olarak bilinen kanallar aracılığıyla hücre içine girer.
- **Kalbindin-D** olarak bilinen bir hücre içi proteine bağlanarak bazolateral membrana bırakılır.
- Bazolateral membrandan **Ca⁺²-ATPaz** ve **Na⁺-Ca⁺² mekanizması** ile hücre dışına taşınır.
- **1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol)** tarafından tüm transport süreci regüle edilir.

2-Böbrekler tarafından atılan kalsiyum miktarı: Böbreklerde filtre olan Ca⁺² % 99 (hem transsellüler, hem parasellüler yolla) geri emilir. Yaklaşık % 1'i (150 mg/gün) idrarla atılır.

- Tübüler geri emilim: Proksimal tübül (%60) + Henle kulpu (%30) + distal tübül (%9)
- Tübül hücresi apikal membranı: **TRPV5 kanalları**
- Geri emilim üzerinde etkili hormonlar: **PTH, 1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsitonin**

Kalsiyum Homeostazisi

3-Kemik ve ESS (plazma) arasındaki kalsiyum dağılımı

Kemikteki kalsiyum iki tiptir:

- **Hızla değişebilen kalsiyum:** Kemikteki toplam kalsiyumun çok az kısmını (yak.%1) oluşturur, kemiğe gevşek bağlı amorf kalsiyum fosfat bileşikleri içinde yer alır, plazma Ca^{+2} düzeyine göre plazma-kemik arasında hızla geçiş yapabilir. Bu hareket hormon kontrolü altında değildir.
- **Yavaş değişebilen (stabil) kalsiyum:** Miktarca çok daha büyüktür, hidroksiapatit kristalleri içinde yer alır, kemik remodeling süreci ile ilişkili olarak plazma-kemik arasında yavaş bir Ca^{+2} hareketine neden olur. Bu hareket hormonal olarak kontrol edilir: **Paratiroid hormonu, kalsitriol, kalsitonin**

Fosfat Homeostazisi

1-Gastrointestinal kanaldan absorbe edilen fosfat miktarı: Diyetle alınan fosfatın (1400 mg/gün) çoğu GİKden absorbe edilir (net 1100 mg/gün).

- Enterosit apikal membranında **NaPi-IIb** kotransport proteini aracılığıyla taşınır.
- Emilim **1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol)** ile regüle edilir.

2-Böbrekler tarafından atılan fosfat miktarı: Böbreklerde filtre olan fosfatın %90'ı geri emilir (esas olarak transsellüler yolla). Fosfat filtrasyon yükünün yaklaşık %10'u (1100 mg/gün) idrarla atılır.

- Tübüler geri emilim: Proksimal tübül (%80) + distal tübül (%10)
- Tübül hücresi apikal membranı: **NaPi-IIa** ve **NaPi-IIc** kotransport proteinleri
- Geri emilim üzerinde etkili hormonlar: **Paratiroid hormonu, kalsitriol, kalsitonin**

3-Kemik ve ESS (plazma) kompartmanları arasındaki fosfat dağılımı

Etkili hormonlar: **Paratiroid hormonu, kalsitriol, kalsitonin**



PARATIROID HORMONU/ PARATHORMON/ PTH

- Paratiroid bezleri (4 adet)
 - Esas (chief) hücreler
- Lineer polipeptid
- MA: 9500
- 84 amino asit içerir
- Plazma düzeyi: 10-55 pg/mL

■ Etkileri:

■ İndirek Etkiler:

1,25 dihidroksikolekalsiferol oluşumunu artırmak suretiyle gerçekleşir.

■ Böbrekler:

-Ca⁺² reabsorbsiyonunu artırır. (Distal tübülde TRPV5 kanallarının ekspresyonunu artırır)

-PO₄⁻³ reabsorbsiyonunu azaltır. (Fosfatürik etki: Proksimal tübülde NaPi'nin inhibisyonuna neden olur)

-1,25 dihidroksikolekalsiferol oluşumunu artırır. (Proksimal tübülde 1α-hidroksilaz ekspresyonunu stimüle eder)

■ Kemik:

-Rezorbsiyonu artırır: Osteoblastların hücre zarında PTH'nin bağlanabileceği reseptörler vardır. PTH ile aktive olan osteoblastlar parakrin mekanizmalarla (RANKL) osteoklastik aktivasyona yol açar.

-Osteoblastlarda kollajen sentezini inhibe eder.



PARATIROID HORMONU/ PARATHORMON/ PTH

■ Sekresyon Regülasyonu

Stimülasyon:

- Plazma $[Ca^{+2}] \downarrow$

Dolaşımdaki Ca^{+2} paratiroid bezler üzerinde doğrudan etkilidir. Paratiroid hücrelerin zarında Ca^{+2} -algılayıcı bir reseptör (CaSR) bulunur. Reseptörün Ca^{+2} ile aktivasyonu (FLC yolağı üzerinden) PTH salgılanmasını inhibe eder. Plazma $[Ca^{+2}]$ düşük olduğunda PTH sekresyonu artar.

- Plazma $[PO_4^{-3}] \uparrow$

Plazma serbest Ca^{+2} düzeyini azaltır.

1,25-(OH)₂kolekalsiferol oluşumunu inhibe eder.

İnhibisyon:

- 1,25-(OH)₂D₃
- Mg^{+2} eksikliği

■ PTH reseptörleri

- PTH 1R

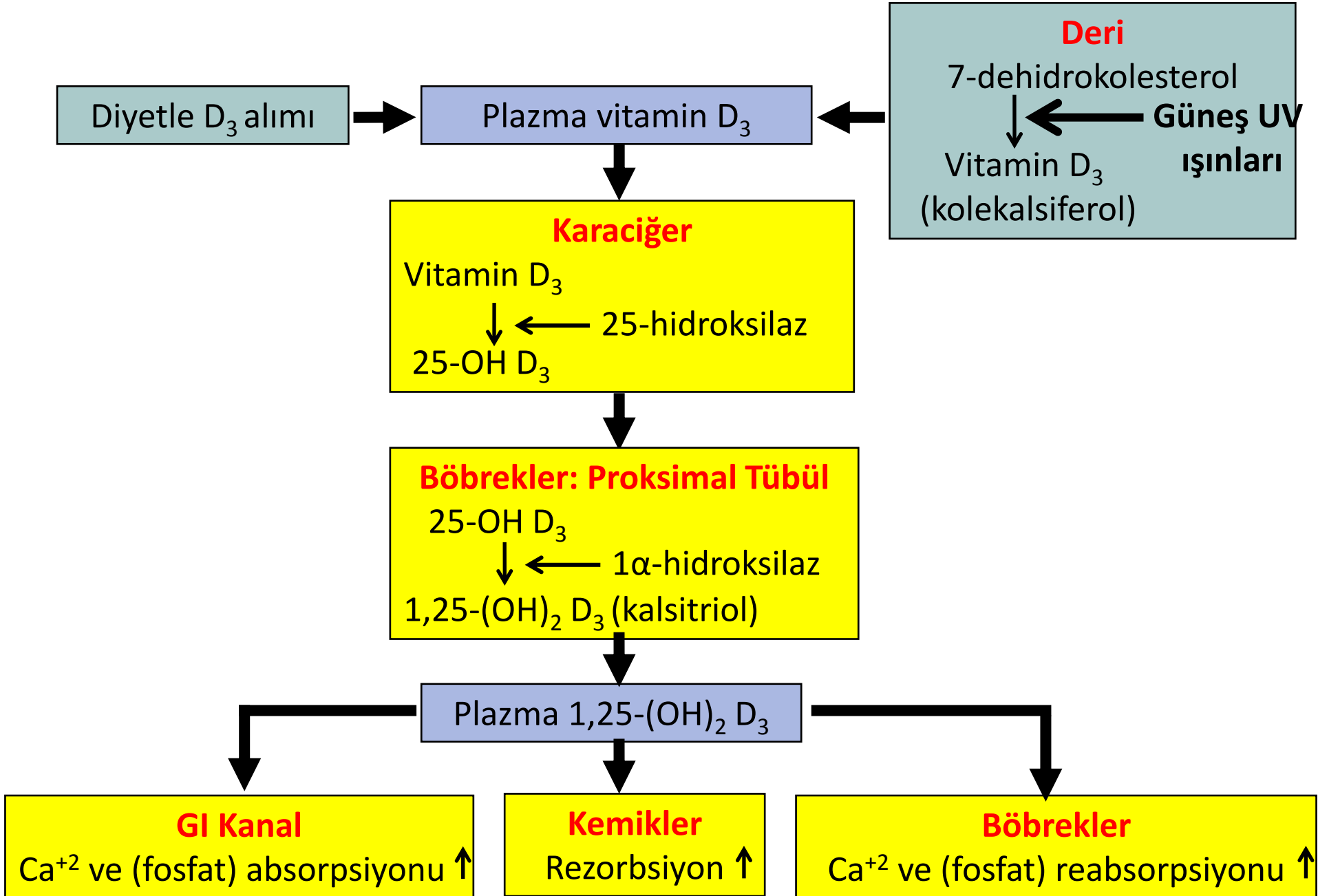
$G\alpha_s$: Adenilil siklaz $\uparrow \rightarrow$
[cAMP]i $\uparrow \rightarrow$
PKA \uparrow

$G\alpha_q$: PLC $\uparrow \rightarrow$ PKC \uparrow

- PTH 2R

Fonksiyonu ?

Vitamin D Metabolizması





KALSİTRİOL (1,25-dihidroksikolekalsiferol)

■ Etkileri:

- Reseptörleri hedef hücrelerin çekirdeklerinde yer alır.
- Barsak ve böbreklerde Ca^{+2} ve fosfat transportu ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu stimüle eder.

İnce barsak:

TRPV6 kanalları
Kalbindin-D proteini
 Ca^{+2} -ATPaz

} Ca^{+2} Emilimi ↑

NaPi-IIb kotransport proteini → PO_4^{-3} Emilimi ↑

Böbrekler:

Proksimal tübül: TRPV5 kanalları → Ca^{+2} geri Emilimi ↑

Proksimal tübül: NaPi-IIa kotransport proteini → PO_4^{-3} geri Emilimi ↑

- Kemik: Rezorpsiyonu artırır.
Osteoklastik aktiviteyi stimüle eder (osteoblastlar üzerinden indirekt olarak).



1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu üzerinde etkili faktörler

1 α -hidroksilaz aktivitesi:

■ Uyarıcı:

Plazma [Ca⁺²] ↓

Paratiroid bezlerden PTH sekresyonunu uyarır. PTH, 1 α -hidroksilaz enziminin ekspresyonunda artışa neden olur.

Plazma [PO₄⁻³] ↓

Fosfatın 1 α -hidroksilaz üzerindeki direkt inhibitör etkisi azalır.

■ İnhibe edici:

Plazma [Ca⁺²] ↑

Plazma [PO₄⁻³] ↑

Plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeyi ↑

1 α -hidroksilaz üzerinde direkt negatif feedback etki

Paratiroid bez üzerinde direkt etki (PTH ekspresyonunda inhibisyon)



KALSİTONİN (CT)

- Tiroid bezi
 - Parafoliküler hücreler (C hücreleri)
- Peptid
- MA: 3500
- 32 amino asit içerir.
- Plazma kalsiyumunun yaklaşık 9,5 mg/dL üzerindeki değerlerinde plazma kalsitonin düzeyi plazma kalsiyum düzeyi ile doğrudan orantılı şekilde artar.
- GI hormonları (öz. gastrin) CT sekresyonunu uyarır.
- Kalsitonin etkileri kısa sürelidir (Y.Ö. 10 dakika ↓)



KALSİTONİN (CT)

■ Etkiler

- Reseptörleri kemik ve böbreklerde bulunur.
- Dolaşımdaki kalsiyum ve fosfat düzeylerini düşürür.
- Etkisini esas olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek gösterir. Osteoklastik aktiviteyi doğrudan inhibe eder.
- İdrarla Ca^{+2} ve fosfat atılmasını da arttırır.
- Fizyolojik rolü kesin olarak anlaşılabilmiş değildir.
- Genel kanı erişkin insanda plazma Ca^{+2} düzeyi üzerinde **zayıf** bir etkiye sahip olduğu şeklindedir.
- Öğünle alınan kalsiyum için ek bir düzenleme oluşturduğu kabul edilir.
- Genç bireylerde hormon sekresyonu daha fazladır. İskelet gelişimi ile ilişkili olması mümkündür.
- Gebelikte ve laktasyonda plazma kalsitonin düzeyindeki artışın kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek annenin kemiklerinden aşırı kalsiyum kaybını önlediği düşünülür.
- Kalsiyumun uzun süreli regülasyonunda öneme sahip değildir.

PLAZMA KALSİYUM İYON KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜ

Vücut sıvılarına alınan ya da bu sıvılardan kaybedilen kalsiyum miktarının ciddi bir hiperkalsemi ya da hipokalsemi yaratmasını engelleyen savunma mekanizmaları özetlenecek olursa:

- Nonhormonal mekanizmalar (ilk savunma hattı): Hızlı etkili, sınırlı kapasiteye sahip, kısa süreli regülasyon sağlar.
 - Proteinlere bağlı Ca^{+2}
 - Kemiğe gevşek şekilde bağlı amorf kalsiyum fosfat bileşiklerinde yer alan Ca^{+2}

Plazma Ca^{+2} ile «reversible» basit kimyasal denge halindedirler.

- Hormonal mekanizmalar (ikinci savunma hattı): Esastır. Yavaş etkili, yüksek kapasiteye sahip, uzun süreli regülasyon sağlar.

KLİNİK YAKLAŞIM

■ **Rikets (çocuklarda) ve osteomalazi (erişkinde)**

Kemik matriksinin mineralizasyonu yetersizdir.
Başlıca nedeni vitamin D yetersizliğidir.

■ **Osteoporozis**

Kemikte hem matriks hem mineral kaybı vardır.

İmmobilizasyon, kemik oluşumunu destekleyen olan bir hormonun yetersizliği ya da kemik resorpsiyonunu destekleyen bir hormonun fazlalığına bağlı olarak gelişebilir.
Yaşlanma ile özellikle kadınlarda yaygın olarak görülür.

■ **Hiperkalsemi**

■ **Primer hiperparatiroidizm**

Genellikle aşırı PTH salgılayan bir adenomaya bağlı olarak gelişir.

KLİNİK YAKLAŞIM

■ Hipokalsemi

■ Primer hipoparatiroidizm

Paratiroid bezi fonksiyonun (örn. bezlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması) kaybı ile oluşur. Yorgunluk, uyuşukluk, kas zayıflığı görülür.

■ Psödohipoparatiroidizm

Hedef dokularda PTH etkisine direnç vardır.

Kanda PTH düzeyi yüksek olma eğiliminde olmakla beraber hipoparatiroidizm semptomları ile seyreden bir tablodur.

■ Sekonder hiperparatiroidizm

GİK dan D vitamini emiliminin yetersizliği veya böbreklerde yetersiz 1,25-(OH)₂ D üretimine bağlı olarak plazma kalsiyum düzeyinin azalması paratiroid bezlerinin stimülasyonuna yol açar. Artan PTH kemiklerden önemli kalsiyum kaybı pahasına plazma kalsiyum düzeyini restore etmek üzere etki gösterir.

Sinir ve kas dokusunda uyarılabilirlikte artış görülür (hipokalsemik tetani, nöbetler)

KAYNAKLAR:

- Ganong's Review of Medical Physiology: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, 24. Edition, McGraw Hill, 2012
- Tıbbi Fizyoloji: Guyton ve Hall, Çeviri Editörü: Prof.Dr.Berrak Ç. Yeğen, Onikinci Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013
- Vander's Human Physiology: Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Eleventh Edition, McGraw-Hill, 2008.
- Berne & Levy Physiology: Koeppen BM, Stanton BA, Sixth Edition, Mosby Elsevier, 2008.
- Medical Physiology: Boron WF, Boulpaep EL, Third Edition, Elsevier, 2017
- Medical Physiology, Principles for Clinical Medicine: Rhoades RA, Bell DR, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2012