

## NEFROPATİLERDE SERUM CALCIUM VE MAGNEZYUM SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Biokimya Uzmanı Işık TÜRKALP (\*)

Biokimya Uz. Nezaket EREN (\*\*)

Plazmadaki ionize Kalsiyum miktarı, Paratiroid bezinden salgılanan Parathormon (PTH) tarafından çok dar sınırlar içinde tutulur. Tiroid'ten salgılanan Kalsitonin, Kalsiyum düzeyleri üzerine PTH'nin aksi yönde etki gösterir. Bunun Kalsiyum hemostazındaki önemi Parathormonun önemi kadar iyi anlaşılmamıştır. Her iki hormon da plazma düzeylerini kontrol altında tutabilmek için kemikleri, bir depo olarak kullanarak ionize Kalsiyum düzeyini kontrol ederler. D Vitamini barsaktan Kalsiyum emilmesini artırır ve PTH'nin etkisi için bunun fizyolojik miktarlarda bulunması gereklidir.

### *Paratiroid Hormonunun Etkisi ve Kontrolü :*

Parathormon plazma ionize Kalsiyum yoğunluğunu artırır. PTH'nin plazma Kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerine iki direkt etkisi vardır :

1) Osteoklast'lar üzerine direkt etki yaparak ekstra sellüler sıvıya kemik tuzlarını saldırır. Bu etki plazma Kalsiyum ve fosfat düzeylerini artırma eğilimi gösterir.

2) Renal tübül hücrelerine etki ederek glomerüler filtrattan fosfatların geri emilimini azaltır, fosfatüriye neden olur. Bu etki plazma fosfat düzeyinde azalma yapar. Bu durum ise Kitleler Kanunu uyarınca kemikten fosfat tuzlarının ve dolayısıyla kalsiyum'un salınmasını artırır. PTH Plazma kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerine olan bu direkt etkilerine ek olarak aktif Vitamin D'nin renal ve hepatic üretimini stimüle eden trofik bir hormon olarak da rol oynar.

---

(\*) Şişli Etfal Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı Başasistanı (Şef. Dr. Münevver AKMAN),

(\*\*) Şişli Etfal Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı Asistanı,

*D Vitamininin Etki ve Metabolizması :*

D Vitamini (D<sub>3</sub> Kalsiferol) deride, ultraviyole ışığın etkisi ile 7-Dehidrokolesterol'den üretilir.

D Vitamini özel taşıyıcı proteinlere bağlanarak kanda taşınır ve metabolize edilinceye kadar inaktif halde bulunur.

Karaciğerde bu molekül, vitaminin dolaşımında bulunan anatipi olan 25 - Hidroksikolekalsiferol (25 - HCC) yapmak üzere hidroksile olur. Vitaminin biyolojik aktivite kazanması için 25 - HCC'in böbreklerde 1 : 25 - Dihidroksikolekalsiferol (1 : 25 - DHCC) tekrar hidrosilasyonu gerekir. 1 : 25 - DHCC, barsaklara etki ederek kalsium emilimini artırır. PTH ile beraberce etki yaparak kemiklerden kalsium salınmasına neden olur. Dolayısıyla 1 : 25 - DHCC'ü üreten ve salgılayan böbrekler bir endokrin bez olarak işlem görmektedir.

*Paratiroid Hormon ile D Vitamini Arasındaki İlişkiler :*

1 : 25 - DHCC üretim hızı muhtemelen dolaşımdaki PTH düzeyi tarafından kontrol edilir. PTH'ın kemik üzerine olan etkisi 1 : 25 - DHCC yokluğunda bozulur.

Ekstraselüller ionize kalsium düzeylerindeki bir azalma paratiroid bezi tarafından PTH üretilmesini stimüle eder. PTH ise 1 : 25 - DHCC sentezini uyarır ve bu iki hormon kemik depoları üzerine sinerjik bir etki göstererek dolaşıma kalsium verilmesini sağlar. 1 : 25 - DHCC kalsiumun emilimini de artırır.

*Kalsitonin'in Etkisi ve Kontrolü :* Kalsitonin osteoklastik aktiviteyi ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu azaltarak plazma kalsium seviyesini düşürür. Bunun da fosfatürük bir etkisi vardır. Kalsitonin sekresiyonu ionize kalsium seviyelerinin yüksek oluşu ile stimüle olur.

*Tiroid Hormonunun Kemikler Üzerine Etkisi :* Çok büyük bir tiroid hormon fazlalığı bulunmadığı sürece plazma kalsium düzeyleri üzerine olan etki PTH sekresiyonunda hemostatik bir azalma ile karşılanır. Ve bir hiperkalsemi nadiren görülür.

*Plazma Proteinleri :* Plazma kalsiumunun yaklaşık olarak % 50'si proteinlere bağlı olduğu için, serum protein seviyesindeki bir azalma genellikle, serum total kalsium düzeyinde bir azalmaya neden olur.

*Plazma Fosfatları* : Kalsium ve fosfor düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. Serum inorganik fosfat düzeylerindeki bir artış, serum kalsium düzeyinde bir azalmaya eşlik eder.

Magnezyum kemik tuzlarında kalsium'la beraber bulunur ve kemiğe kalsiumla beraber girme ve çıkma eğilimi gösterir. Magnezyum vücuttaki tüm hücrelerde, ekstrasellüler sıvılarda bulunduğundan çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hücrelere girişi ve çıkışı potasyum ve fosfatlarda olduğu gibidir. Plazma magnezyumunun bir kısmı proteinlere bağlıdır. Bununla beraber, bu olayın önemi hakkında kalsium'a oranla çok az şey bilinmektedir.

Magnezyum düzeylerinin kontrol mekanizması pek az anlaşılmış ise de PTH ve aldesteron etkisi ile ilişkilidir.

Biz bu çalışmamızda nefropatilerde, diğer laboratuvar bulgularına paralel olarak serum kalsium ve magnezyum seviyesinin değişimini deneysel ve istatistiksel olarak incelemek istedik.

#### *Materyal :*

1) İncelemelerimizi 25 Nefrozlu, 32 Akut Glomerulonefritli, 31 Kronik Glomerulonefritli ve 20 Sağlıklı Kontrol olgusu olmak üzere toplam 108 olguda yaptık.

2) 25 Nefroz'lu olgunun 14'ü (% 56) Kadın, 11'i (% 44) Erkektir. Yaş sınırı (2 - 21 Yaş) Yaş ortalaması 8.53 yaşdır.

3) 32 Akut glomerulonefritli olgunun 14'ü (% 43.75) Kadın, 18'i (% 56.25) Erkektir. Yaş sınırı (3 - 45) yaş. Yaş ortalaması 15.61'dir.

4) 31 Kronik glomerulo nefritli olgunun 17'si (% 54.83) Kadın, 14'ü (% 45.16) Erkektir. Yaş sınırı (18 - 84) yaş. Yaş ortalaması 53 yaşdır.

5) 20 Kontrol grubu olgunun 12'si (% 60) Kadın, 8'i (% 40) Erkektir. Yaş sınırı (17 - 48) Yaş, Yaş ortalaması 27 yaşdır.

#### *Serumda Kalsium Tayini :*

*Prensip* : Serum kalsium'u Reaktifteki Methl-Thymol Blue ile koyu mavi renkli Methyl-Thymol Blue-Calcium kompleksi verir.

Serum Magnezyumu reaktifteki 8 - Quinolinol ile bağlanarak elimine edilir.

*Reaktifler :*

- 1) Boya reaktifi : Methyl thymol Blue, 0.18 gr/L, 8 - quinolinol, 3.6 gr/L.
- 2) Base reaktifi : Sodyum Sulfit, 24 gr/L, Mono Ethanol Amin, 222 gr/L.
- 3) Calcium Standardı : 10.0 mg/dl. (2.5 m.mol/l).

*Testin Yapılışı :*

	TEST	STANDART	BLANK
Serum	0.05 ml.	—	—
D. Su	—	—	0.05 ml.
Standart	—	0.05 ml.	—
Boya reaktifi	1.5 ml.	1.5 ml.	1.5 ml.
Base reaktifi	1.5 ml.	1.5 ml.	1.5 ml.

İyice karıştırılır. Blank'e karşı testin ve standart'ın absorbansları 612 nm. de okunur.

*Kalibrasyon :*

Bu test 0 - 12.5 mg. kalsiyum/dl. aralığı için Beer kanununa uyar. Daha yüksek kalsiyum seviyeleri için serumun distile su ile veya deionize su ile dilüe edilmesi gerekir.

*Hesaplama :*

$$\text{Kalsiyum Konsantrasyonu} = \frac{\text{Testin Absorbansı}}{\text{Standart'ın Absorbansı}} \times 10.0 \text{ mg/dl-} \\ (2.5 \text{ m.mol/l})$$

*Serumda Mağnezyum Tayini :*

*Prencip :* Serum Mağnezyum'u boya reaktifindeki Calmagite ile kırmızı Magnezyum - Calmagite kompleksi verir. Serum kalsiyum'u base reaktifindeki EGTA (Ethylenebis - Oxyethylenenitrilo - Tetra Asetik-Asid) ile bağlanarak elimine edilir.

*Reaktifler :*

- 1) Boya reaktifi : Calmagite 0.06 gr/l; KCL, 28 gr/l; Bion PVP, 10 gr/l; Bion Tm Ne - 9, 1.08 gr/l.

2) Base reaktifi : KCN, 2.0 gr/l, KOH, 15.8 gr/l, EGTA, 0.45 gr/l.

3) Mağnezyum Standart'ı, 2.43 mg./dl. 2 m.Eq/l. : 44.6 mg. Mg (IO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 4H<sub>2</sub>O/dl.

*Testin Yapılışı :*

Mağnezyum çalışma reaktifi : 10 hacim boya reaktifi, 1 hacim base reaktifi karıştırılarak hazırlanır.

	TEST	STANDART	BLANK
Serum	0.05 ml.	—	—
D. Su	—	—	0.05 ml.
Standart	—	0.05 ml.	—
Çalışma reaktifi	5.0 ml.	5.0 ml.	5.0 ml.

karıştırılır, oda temperaturünde 20 dakika bekletilir, blank'e karşı 532 nm. de absorbanslar okunur.

*Kalibrasyon :*

Bu test 0 - 4.4 mg. mağnezyum/dl. aralığı için Beer kanununa uyar. Daha yüksek mağnezyum seviyeleri için serumun distile su ile veya deionize su ile dilüe edilmesi gerekir.

*Hesaplama :*

$$\text{Mağnezyum Konsantrasyonu} = \frac{\text{Testin absorbansı}}{\text{Standart'ın absorbansı}} \times \frac{2.43 \text{ mg/dl}}{(2 \text{ mEq/l})}$$

*Normal Değerler :*

- 1) Serumda Calcium : 9 - 11 mg/dl.
- 2) » Mağnezyum : 1.79 - 2.30 mg/dl.
- 3) » Total Protein : 6 - 8 gr./dl.
- 4) » Üre : 20 - 40 mg./dl.
- 5) » Kreatinin : 0.2 - 1.5 mg./dl.

*Sonuçlar ve Tartışma :*

25 Nefrozlu, 32 Akut glomerulonefritli, 31 Kronikglomerulo nefritli ve 20 sağlıklı kontrol olgusunda yaptığımız incelemeler sonucu elde ettiğimiz bulgular şöyledir (Tablo : 1, 2, 3).

1) Normal olgularda Serumda Calcium min : 8.5, max : 10.90, Ort : 10.10 olarak, serumda magnezyum min : 1.60, max : 2.35, Ort. 2.05 olarak bulunmuştur.

2) Nefroz'lu olgularda serumda kalcium min : 6.0, max : 10.35, ort :  $8.0 \pm 1.412$  olarak, serumda magnezyum, min : 1.59, Max. 4.80, ort : 2.94, SD  $\pm 0.904$  olarak bulunmuştur (Tablo : 1).

3) Akut Glomerulonefritli olgularda serumda kalcium min : 4.50, max : 10.80, ort : 7.59, SD  $\pm 1.473$  olarak, serumda magnezyum min : 1.64, max : 4.00, ort : 2.88, SD  $\pm 0.731$  olarak bulunmuştur, (Tablo : 2).

4) Kronik Glomerulonefrit'li olgularda serumda kalcium min : 5.10, max : 9.80, ort : 7.52, SD  $\pm 1.413$  olarak, serumda magnezyum min : 1.48, max : 3.30, ort : 2.38, SD  $\pm 0.472$  olarak bulunmuştur (Tablo : 3).

Tablo : 1) Nefroz'lu olgularda Serumda Ca, Mg, Total Protein, Üre ve Kreatinin Seviyeleri.

	Calcium (mg./dl.)	Mağnezyum (mg./dl.)	T. Protein (mg./dl.)	Üre (mg./dl.)	Kreatinin (mg./dl.)
min.	6.00	1.59	2.97	22.00	0.48
max.	10.35	4.80	6.60	125.00	2.25
ort.	8.00	2.94	4.53	54.00	1.03
SD+	1.412	0.904	0.823	27.473	0.509

Tablo : 2) Akut Glomerulonefrit'li olgularda Serumda Ca, Mg, T. Protein, Üre ve Kreatinin Seviyeleri.

	Calcium (mg./dl.)	Mağnezyum (mg./dl.)	T. Protein (mg./dl.)	Üre (mg./dl.)	Kreatinin (mg./dl.)
min.	4.50	1.64	4.00	29.00	0.48
max.	10.80	4.00	7.60	231.00	7.10
ort.	7.59	2.88	6.00	115.00	2.61
SD+	1.473	0.731	0.858	58.05	2.114

Tablo : 3) Kronik Glomerulonefrit'li Olgularda Serumda Ca, Mg, T. Protein, Üre ve Kreatinin Seviyeleri.

	Calcium (mg./dl.)	Mağnezyum (mg./dl.)	T. Protein (mg./dl.)	Üre (mg./dl.)	Kreatinin (mg./dl.)
min.	5,10	1,48	3,70	70,00	1,16
max.	9,80	3,30	7,30	350,00	14,25
ort.	7,52	2,38	5,67	160,00	4,60
SD+	1,413	0,472	0,980	82,14	3,805

Nefrozlu olgularda serumda kalsiyumun ortalama değeri 8.00 mg./dl.'dir. Bu değer normal olguların ortalama değerinden (10.10 mg./dl.) belirgin bir şekilde düşüktür ve bu düşme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır, ( $t = 7.446$ ,  $P < 0.000001$ ), (Tablo : 4).

Nefroz'lu olgularda serumda magnezyumun ortalama değeri 2.94 mg./dl.'dir. Bu değer normal olguların ortalama değerinden (2.05 mg./dl.) belirgin bir şekilde yüksektir. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır, ( $t = 4.944$ ,  $P < 0.00001$ ), (Tablo : 4).

Akut Glomerulonefrit'li olgularda serumda kalsiyum'un ortalama değeri 7.59 mg./dl. olarak bulunmuştur. Bu ortalama değer normal olguların ortalama değerinden (10.10 mg./dl.) belirgin şekilde düşüktür. Ve bu düşme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır, ( $t = 9.653$ ,  $P < 0.000001$ ), (Tablo : 4).

Akut Glomerulonefrit'li olgularda serumda magnezyumun ortalama değeri 2.88 mg./dl. olarak bulunmuştur. Bu değer normal olguların ortalama değerinden (2.05 mg./dl.) belirgin bir şekilde yüksektir ve bu yükselme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır, ( $t = 6.434$ ,  $P < 0.000001$ ), (Tablo : 4).

Kronik Glomerulonefrit'li olgularda serumda kalsiyum'un ortalama değeri 7.52 mg./dl. olarak bulunmuştur. Bu değer normal olguların ortalama değerinden (2.05 mg./dl.) belirgin bir şekilde yüksektir ve bu yükselme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır, ( $t = 6.434$ ,  $P < 0.000001$ ), (Tablo : 4).

Kronik Glomerulonefrit'li olgularda serumda kalsiyum'un ortalama değeri 7.52 mg./dl. olarak bulunmuştur. Bu değer normal olguların ortalama değerinden (10.10 mg./dl.) belirgin bir şekilde düşüktür ve bu düşme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır, ( $t = 10.157$ ,  $P < 0.000001$ ), (Tablo : 4).

Tablo : 4) Nefroz, Akut glomerulonefrit ve Kronik glomerulonefritli olgularda Serum Ca ve Mg Seviyesinin istatistiksel incelenmesi.

	Olgu No.			Serum Calcium'u						Serum Mağnezyum'u			
		min.	max.	ort.	SD+	t	p	min.	max.	ort.	SD+	t	p
Nefrozlu olgular	25	6.00	10.35	8.00	1.412	7.446	$<10^{-6}$	1.59	4.80	2.94	0.904	4.944	$<10^{-5}$
Kronik glo-merulo nefrit	32	4.50	10.80	7.59	1.473	9.653	$<10^{-6}$	1.64	4.00	2.88	0.731	6.434	$<10^{-6}$
Akut glo-merulo nefrit	31	5.10	9.80	7.52	1.413	10.157	$<10^{-6}$	1.48	3.30	2.38	0.472	3.891	$<10^{-4}$



Kronik Glomerulonefrit'li olgularda serum magnezyumunun ortalama değeri 2.38 mg./dl. olarak bulunmuştur. Bu değer normal olguların ortalama değerinden yüksektir ve bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır, ( $t = 3.891$ ,  $P < 0.0001$ ), (Tablo : 4).

Bu bulgularımız literatüre uygundur.

Nefroz'da görülen hipokalseminin nedeni, idrarla protein kaybının olması ve buna bağlı olarak serum kalsiyumunun albümüne bağlı fraksiyonunun azalmasıdır.

Akut ve kronik glomerulonefritte hipokalseminin nedeni  $D_3$  Vitamininin inaktif şekli olan 25 - Hydro Kolekalsiferol'un (25 - HCC) böbrekte hidrosilasyonunun yapılmaması ve aktif 1.25 - Dihidroksi kolekalsiferol'un oluşmamasıdır. Bu hormon ince bağırsak mukozaya hücrelerine etki ederek, «Kalsiyum bağlayan protein» sentezinde ve  $Ca^{2+}$  — depend ATP ase da bir artışa neden olur. Bunların her ikisi ince bağırsak epitelinden kalsiyumun «ENZİME BAĞLI ABSORPSİYON» sürecinde rol oynar. Calcium bağlayan protein, muhtemelen İon - Selection'unda,  $Ca^{2+}$  — depend ATP ase ise, enerji gereksiniminin karşılanmasında rol oynar. 1.25 - Dihidroksikolekalsiferol yokluğunda «Parathormon»un (PTH) kemik depoları üzerine olan sinerjik etkisi bozulur, osteoklastlardan plazmaya geçen  $Ca^{2+}$  — miktarı azalır.

Nefrozda, akut ve kronik glomerulonefritte hiper magnezieminin nedeni, glomerular filtrasyonun bozulması sonucu oluşan retansiyondur.

#### *Sonuç :*

Nefropatilerde serum kalsiyum seviyesi düşmekte, serum magnezyum seviyesi ise yükselmektedir.

#### *Özet*

20 Sağlıklı, 25 Nefrozlu, 32 Akut glomerulonefritli, 31 kronik glomerulonefritli olguda serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri saptanmıştır.

1) Nefroz'lu olgularda serum kalsiyum seviyesi ileri derecede anlamlı bir şekilde düşmektedir. (ort. 8 mgr/dl.,  $P < 10^{-6}$ ), Nefrozlu olgularda serum magnezyum seviyesi anlamlı bir şekilde yükselmektedir, (ort. 2.94 mgr/dl.,  $P < 10^{-4}$ ).

2) Akut glomerulonefritli olgularda serum kalsium seviyesi ileri derecede anlamlı bir şekilde düşmektedir, (ort. 7.59 mgr/dl,  $P < 10^{-6}$ ).

Akut glomerulonefritli olgularda serum magnezyum seviyesi ileri derecede anlamlı bir şekilde yükselmektedir, (ort. 2.88 mgr/dl,  $P < 10^{-6}$ ).

3) Kronik glomerulonefritli olgularda serum kalsium seviyesi ileri derecede anlamlı bir şekilde düşmektedir (ort. 7.52,  $P < 10^{-6}$ ).

Kronik glomerulonefritli olgularda serum magnezyum seviyesi anlamlı bir şekilde yükselmektedir (ort. 2.38 mgr/dl,  $P < 10^{-4}$ ).

### *Summary*

Serum Calcium and Magnesium levels were determined in 25 patients with Nephrosis, 32 patients with acute glomerule Nephritis, 31 patients with Chronic glomerulo Nephritis and in 20 healthy persons.

1) In nephrosis, Serum Calcium levels are highly significantly lower than normal, (m. 8 mg/dl,  $P < 10^{-6}$ ).

Serum Magnesium levels are significantly higher than normal, (m. 2.89) mg/dl.,  $P < 10^{-4}$ ).

2) In acute Glomerulo nephritis, serum Calcium levels are highly significantly lower than normal, (m. 7.59 mg/dl,  $P < 10^6$ ).

Serum Magnesium levels are significantly higher than normal, (m. 2.88 mg/dl.  $P < 10^6$ ).

3) In Chronic glomerulo nephritis, serum Calcium levels are highly significantly lower than normal, (m. 7.52 mg/dl,  $P < 10^{-6}$ ).

Serum Magnesium levels are significantly higher than normal, (m. 2.38 mg/dl.  $P < 10^4$ ).

### **LİTERATÜR**

- 1 — Cantarow, A. : Magnesium metabolism, Disease of metabolism, 1959.
- 2 — Chatterjea, M. N. : Serum Magnesium in Renal diseases. J. Indian med. Assoc. 63 (10) : 311 - 5, 16 Nov. 74.
- 3 — Harper, H. A : Review Physiological Chemistry, 1973.

- 4 — Gluszek, J. : Plasma and Erythrocyte Magnesium Levels in Patients Chronic Renal Failure.
- 5 — Kramer, B. : Kidney Inorganic Constituents of Blood, 1975.
- 6 — Lim, P. : Serum Ionized Calcium In Nephrotic Syndrome, *Q. J. med.* 69 (179) : 421 - 6, Jul. 76.
- 7 — Orten, J. M. : Human Biochemistry, 1975.
- 8 — Ston, J. : Ionized Calcium Fraction In Chronic Renal Insufficiency.
- 9 — Tietz, N. N. : Fundamentals of Clinical Chemistry, 1976.
- 10 — Toro, G., Ackermann, P. G. : Practical Clinical Chemistry, 1975.
- 11 — Varghese, Z. : Plasma Calcium and Magnesium Fraction In Chronic Renal Failure Patients on Maintenance Haemodialysis, *Lancet* 2 : 985 - 8, 3. Nov. 1973.
- 12 — Yenson, M. : İnsan Biokimyası, 1973.
- 13 — Zilva, J. F. : Clinical Chemistry In Diagnosis and Treatment, 1975.