

## RENAL OSTEODİSTROFİNİN ERKEN EVRESİNDE KEMİK HİSTOLOJİSİ VE MİNERAL DENGESİ

Necmiye Tümer\*

Renal osteodistrofi terimi, kronik böbrek yetmezliği seyrinde oluşan tüm kemik lezyonlarını belirlemede kullanılır. Kemikteki lezyonlar rikets-osteomalazi, osteitis fibroza, osteoporoz ve osteosklerozdan oluşmaktadır. Kemik lezyonlarının gelişimi ve ağırlık derecesi üreminin süresi ile ilgilidir (1,4,6,22,30,31).

Azotemik osteodistrofinin patogenezi komplekstir, Primer fonksiyonel bozukluk defektif mineralizasyondur. Kemik lezyonlarından sorumlu üç önemli faktör vardır :

1. Böbrekte vitamin D'nin aktivasyon yetersizliği sonucu kalsiyum malabsorbsiyonu.

2. Glomerul filtrasyon hızının azalması sonucu hiperfosfatemi.

3. Hipokalsemiye yanıt olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm.

Bu üç bazik nedenin yanı sıra, D vitaminine direnç, metabolik asidoz, D vitamininin henüz belirlenemeyen antagonistlerinin varlığı, parathormona iskelet direnci ve üremik toksinlerin sellüler biokimyasal mekanizmalara etkisi defektif mineralizasyondan sorumludur (1,4,6,7,8,11,13,22,30,31).

Bazı çalışmalarda, serumda normal kalsiyum ve fosfor değerleri varlığında defektif mineralizasyon gelişimi, kemik matriksinde de bir defektin bulunduğunu göstermektedir. Vitamin D yetersizliğinde kemik dokusu kollajen fibrillerinin normal konfigürasyonu da bozulmaktadır (6,7,8,15,23,32,35). İz elementlerin kemik dokusunda fazlalığı ya da yetersizliğinin kollajen yapımı ve mineralizasyon üzerine etkileri bildirilmiştir. İz elementler, kemik ve kartilaj hücrelerinin fonksiyonuna katılan çeşitli enzim sistemlerinde de rol oynamaktadır (6,7,13,15,16,21,23,27,29,33,35).

Renal osteodistrofinin spesifik radyoloik bulgularının gözlenmediği evrede kemik biopsilerinin histolojik incelenmesi ile renal osteodistrofinin histolojik değişiklikleri saptanabilmektedir (13,15,21,24,30,31,34).

\* A.Ü, Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Bilim Dalı Birimi Doçenti.

Çalışmamızın amacı; 1. Kronik böbrek yetersizliğinde renal osteodistrofinin klinik ve radyolojik bulguları gelişmeden, kemik dokusunda olası histolojik değişikliklerin incelenmesi. 2. Kemik dokusu, serum ve idrarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko, bakır, hidroksiprolin ve alkalen fosfataz düzeylerinin belirlenmesi. 3. Mineral dengesi ile kemikteki histolojik bulgular arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, kliniğimiz nefroloji bölümünde kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hastalardan klinik ve radyolojik inceleme ile renal osteodistrofi saptanamayan 11 hastada yapılmıştır. Olguların yaşları 7-14 arasında değişiyordu. Yedisi erkek, dördü kızdı. Tümünde böbrek fonksiyon testleri bozuktu. Serum kreatinin düzeyleri 1.8 — 4 mg. % arasında idi. Hastaların tümünde metabolik asidoz vardı ( $\text{CO}_2$  değerleri 9 - 17 mEq/L arasında değişiyordu). Çalışma tedaviden önce yapılmıştır.

Kemik biopsi alma tekniği : Kemik biopsileri lokal anestezi altında kristal iliakadan açık biopsi tekniği ile transileal olarak yapıldı. İki adet yaklaşık 1x1 cm. büyüklüğünde doku alındı. Ayrıca kontrol için normal kemik dokusu olan çocuklardan 10 kemik biopsisi yapıldı. Dokunun birinde histolojik inceleme yapılarak D vitamini yetersizliğine (kemik yapımında azalma, kemikte atrofi, mineralize olmayan osteoid volümünde artma) yada hiperparatiroidizme (kemik rezorpsiyonu ve erezyon) bağlı bulgular araştırıldı.

Öteki kemik dokusu kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko, bakır alkalen fosfataz ve hidroksiprolin yoğunluğunu saptamak için sonike edilerek hazırlandı (9).

Kemik dokusu, serum ve idrarda kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz değerleri standard laboratuvar teknikleri ile yapıldı ve sonuçlar normal değerlerle karşılaştırıldı.

Hidroksiprolin tayini kloramin-T ile oksitlenip, Erlich reaktifi ile renklendirme prensibine göre doku örneklerinde hidrolize edildikten, serum ve idrar örneklerinde ise hidroliz edilmeden ölçülmüştür (2).

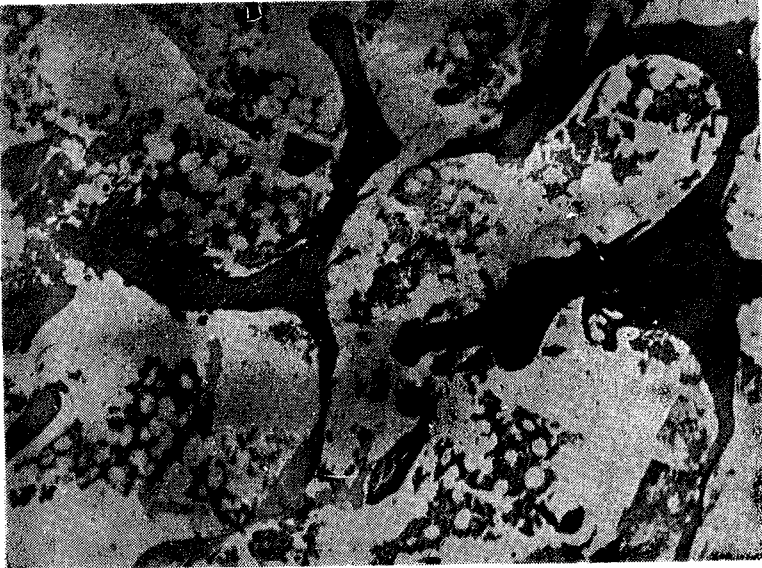
Doku, serum ve idrarda çinko ve bakır değerleri atomik absorpsiyon spektrofotometresinde Model-103 ile ölçülmüştür (26). Ayrıca serum çinkosu için 14, serum bakırı, idrar çinko ve bakır değerleri için 20 kontrol ile karşılaştırma yapılmıştır.

### **BULGULAR**

Hastalarımızın kemik biopsilerinin histolojik incelemelerinde tümünde kemik lamellerinde değişik derecelerde incelme, atrofi ve kemik yapımında azalma saptandı, kemik resorpsiyonuna rastlanmadı. (Resim : 1-2).



Resim - 1 : Kemik dokusunun histolojik incelenmesi (H.E.X30)

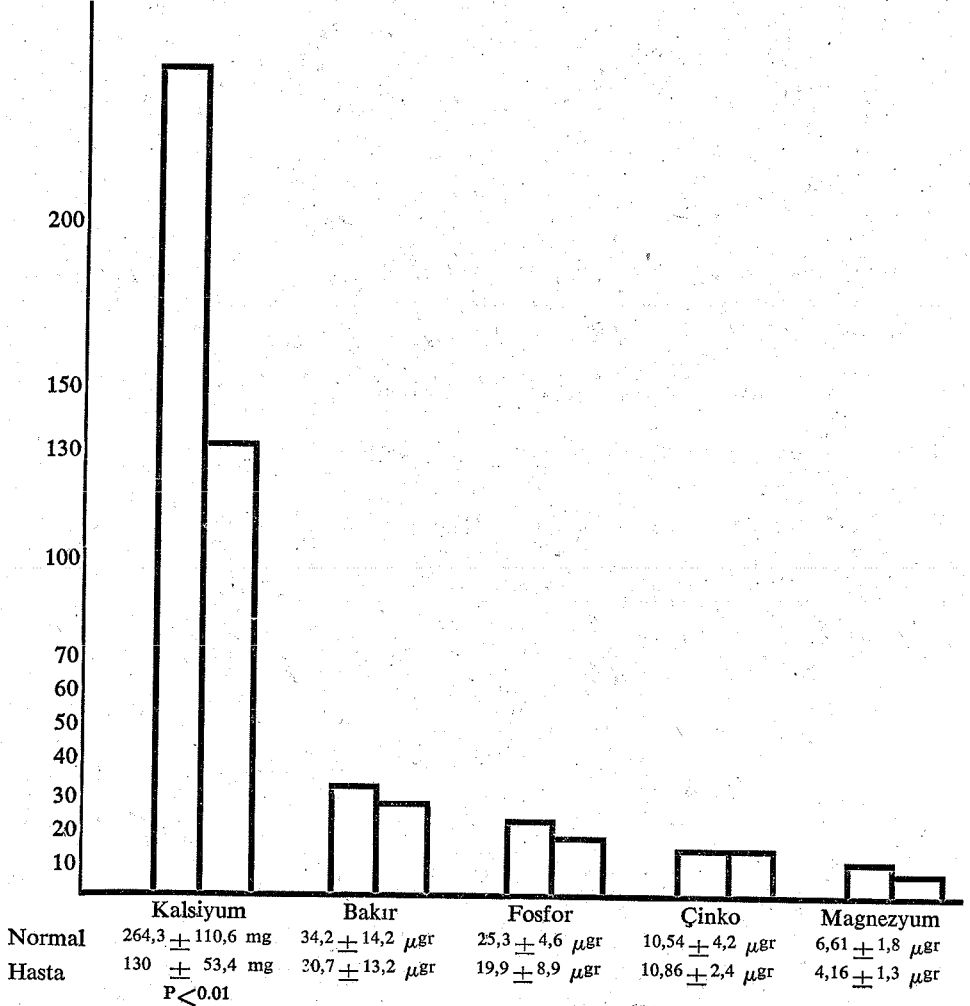


Resim - 2 : Kemik dokusunun histolojik incelenmesi (H.E.X30)

Şekil-1 de hastaların kemik dokusundaki kalsiyum, bakır, fosfor, çinko ve magnezyum düzeyleri normallerle karşılaştırılmıştır. Kemik dokusunun kantitatif değerlendirilmesinde dokunun magnezyum, fosfor, çinko ve bakır düzeyleri ortalamaları ile kontrollerin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Kemik dokusunun kalsiyum düzeyleri ise düşüktü. Bu değerlerin ortalaması ile kontrollerin ortalaması arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu. ( $P < 0.01$ ).

Tablo-1 de hastaların serum kalsiyum, fosfor, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri ortalamaları normallerle karşılaştırılmıştır. Hastalarımızda serum kalsiyum

Şekil 1 - Kemik Dokusunda Kalsiyum - Bakır Fosfor - Çinko - Magnezyum Düzeyleri



ortalaması hafif düşük, serum fosfor düzeyleri ortalaması hafif yüksekse de normal değerlerle farkı anlamlı değildir. Serum magnezyum, çinko ve bakır düzeyleri ortalamaları kontrol ortalama değerler ile karşılaştırıldığında fark bulunmadı.

TABLO - 1 Serumda kalsiyum, fosfor, çinko, bakır ve magnezyum yoğunluk ortalamaları.

|           | Normal                  | Hasta                         |
|-----------|-------------------------|-------------------------------|
| Magnezyum | 9 - 11 mg %             | 7.2 ± 0.9 mg %                |
| Kalsiyum  | 4 - 6 mg %              | 6.3 ± 0.4 mg %                |
| Fosfor    | 112 ± 26.54 % $\mu$ gr  | 89.85 ± 51 % $\mu$ gr P>0.3   |
| Çinko     | 160.9 ± 17.9 % $\mu$ gr | 149.5 ± 55.3 % $\mu$ gr P>0.5 |
| Bakır     | 1.5 - 1.8 mEq/L         | 0.985 ± 0.4 mEq/L             |

Tablo-2 de hastaların idrarlarındaki kalsiyum, fosfor, çinko ve bakır düzeyleri ortalamaları normal değerlerle karşılaştırılmıştır. Hastaların 24 saatlik idrarlarındaki kalsiyum düzeyleri ortalaması normal değerlerden düşük bulundu. Fosfor, çinko ve bakır düzeyleri ortalamalarının ise kontrol grubu ve normal değerlerle aynı olduğu görüldü.

TABLO - 2 İdrarda kalsiyum, fosfor, çinko ve bakır yoğunluk ortalamaları.

|          | Normal                     | Hasta                                |
|----------|----------------------------|--------------------------------------|
| Kalsiyum | 50 —200 mg/24 saat         | 18.9 ± 4.8 mg/24 saat                |
| Fosfor   | 250—750 mg/24 saat         | 302 ± 207 mg/24 saat                 |
| Çinko    | 315±133 $\mu$ gr/24 saat   | 209.8 ± 149 $\mu$ gr/24 saat P > 0.2 |
| Bakır    | 37.7±14.4 $\mu$ gr/24 saat | 49.5 ± 12 $\mu$ gr/24 saat P > 0.05  |

Kemik dokusu ve idrarda hidrokriprolin düzeyleri Tablo-3 de gösterilmiştir. Kemik dokusu ve 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyleri ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistik olarak anlamlı bulundu. (P<0.01)

TABLO - 3 Kemik dokusu ve idrarda hidroksiprolin düzeyleri

|       | Normal                               | Hasta                                         |
|-------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Kemik | 0.282 ± 0.09 $\mu$ gr<br>mg yaş doku | 0.048 ± 0.02 $\mu$ gr<br>mg yaş doku P < 0.01 |
| İdrar | 0.2 - 1 mg / 24 saat                 | 0.024 mg / 24 saat                            |

Tablo-4 de görüldüğü gibi kemik dokusunda ve serumda alkalen fosfataz düzeyleri ortalaması kontrol ortalamaları ile karşılaştırıldığında fark bulunmadı.

TABLO - 4

Kemik dokusu ve serumda alkalen fosfataz düzeyleri.

|       | Normal                             | Hasta                              |         |
|-------|------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Kemik | 3.48 $\pm$ 0.9 B.Ü.<br>mg yaş doku | 4.24 $\pm$ 2.2 B.Ü.<br>mg yaş doku | P > 0.5 |
| Serum | 5 - 15 B.Ü.                        | 18.2 $\pm$ 2.4 B.Ü.                |         |

## TARTIŞMA

Renal osteodistrofi kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde glomerul filtrasyon hızı 45-50 ml/dk./1.73 m<sup>2</sup> ya da daha düşük düzeylerde görülebilmektedir. Buna karşın glomerul filtrasyon hızının azaldığı her olguda renal osteodistrofi gelişmeyebilir. Hastalarımızda serum kreatinin düzeyleri 1.8-4 mg/100 ml. arasında değişmektedir. Renal osteodistrofinin klinik ve radyolojik bulguları saptanmamıştır.

Kemik lezyonlarının belirgin olmadığı evrede kemik biopsilerinin histolojik incelenmesi ile kemik dokusunda atrofiye ek olarak mineralize olmayan osteoid dokuda artma ve kemik resorpsiyonu değişik derecelerde gözlenebilmektedir. (13, 18,21,24,30,31,34) Hastalarımızın kemik biopsilerinin histolojik incelemelerinde tümünde değişik derecelerde atrofi saptanmış ve kemik yapımında azalma görülmüştür. (Resim : 1-2)

Kronik böbrek yetmezliğinde kemik kimyasal bileşimi değişir. Magnezyum içeriği artar, kalsiyum içeriği azalır, fosfor içeriği artabilir y ada azalabilir, iz elementlerde azalma ya da birikim görülebilir. Kemik matriksi ise immatür kollajen artımı gösterir. Bu nedenle üremik kemik anormal mineral ve protein matriksi içerir. (13,15,16,33) Hastalarımızın kemik dokusunun kantitatif değerlendirmesinde magnezyum, fosfor, çinko ve bakır düzeyleri normal bulunmuş, kalsiyum içeriği ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Kronik azoteminin vitamin D, kalsiyum, fosfor metabolizması ve parathor - mon üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Üremik hastalarda kalsiyum malabsorpsiyonu aktif vitamin D metabolitlerinin yetersiz yapımı sonucudur ve 2 mg/100 ml gibi serum kreatinin düzeylerinde bile gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda besi ile yetersiz kalsiyum alımı, yetersiz absorpsiyon ve hiperfosfatemi hipokalsemiye neden olmaktadır. Üremik hastalarda üreminin evresi ile ilgili olarak serum kalsiyum düzeyleri normal ya da düşük bulunabilir. İdrarda kalsiyum düzeyleri ise azalmıştır ve çoğunlukla 24 saatte kilo başına 0.5 mg. dan azdır. (1,4, 5,6,7,8,11,13,22,30,31). Bizim hastalarımızda serum kalsiyum düzeyleri ortalaması ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum düzeyleri hafif düşük bulunmuştur.

Kronik böbrek yetmezliğinde serum fosfor düzeyleri glomerul filtrasyon hızı normalin % 25'ine inince yükselmektedir. Serum fosfor düzeyinde artma kalsiyum düzeyinde azalmaya ve sekonder hiperparatiroidizme neden olmaktadır (1,4,5,6,7, 8,11,13,22,30,31). Hastalarımızda serum ve idrar fosfor düzeyleri normal bulunmuştur.

**Kronik** böbrek yetmezliğinde serum magnezyum düzeyleri kan üre nitrojen düzeyleri ile pozitif ilişki göstermekte ve genellikle üreminin ileri evrelerinde yükselmektedir. Renal yetersizlikli hastalarda kalsiyum ve fosforun intestinal absorpsiyon bozukluğuna ek olarak, magnezyum absorpsiyon bozukluğu da gösterilmiş ve aktif D vitamini tedavisi ile absorpsiyonda artma saptanmıştır (1,4,5,6,7,8,11, 13,22,30,31,36). Hastalarımızda serum magnezyum düzeyleri ortalamaları normal bulunmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum, plazma, saç, akyuvarlarda çinko düzeyleri düşük ya da normal bildirilmektedir (3,5,9,19,20,23). Bu hastalarda çinko düşüklüğünün çeşitli faktörler sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. Tübüler reabsorpsiyon bozukluğu sonucu idrarla kayıp, proteinden fakir (iştahsızlık ve protein kısıtlamaları nedeni ile) ve yağdan zengin diyetle beslenenlerde beside çinko düzeyinin az olması ve çinko bağlayan liganın yetersiz olması ve intestinal düzeyde kalsiyum ile çinko arasındaki antagonizm olası nedenlerdir (3,5,10,12,17, 19,20,23,28,29). Aktif D vitamini tedavisi ile çinkonun intestinal absorpsiyonunun arttığı bildirilmektedir (5). Hastalarımızda serum ve 24 saatlik idrar çinko düzeyleri normal bulunmuştur.

Bakırdan yetersiz diyetle beslenen bebeklerde, iskelette değişiklikler bildirilmiştir (kolager yapımında bozukluğa bağlı olarak) (14). Bizim hastalarımızda do-ku, serum ve idrar bakır düzeyleri normal bulunmuştur.

Serum ve idrar hidroksiprolin düzeyleri kollagen yapımının ya da yıkımının arttığı durumlarda yükselir. Kemik yapımının azaldığı ve yetersiz protein alındığı ya da üremi gibi protein yıkımına neden olan katabolik durumlarda ise serum ve idrarda düşük düzeyler bildirilmektedir (4,13,22,25,35). Bizim hastalarımızda kemik dokusu ve idrarda hidroksiprolin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kemik yapımının hızlandığı durumlarda ve yıkımının ve yapımının birlikte arttığı durumlarda serumda kemik kökenli alkalen fosfataz düzeyleri yükselmektedir. Serum alkalen fosfataz ve parathormon düzeyi ile kemik rezorpsiyonu ve osteitis fibroza arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (1,13). Bizim hastalarımızda kemik dokusunda yapımın azalması ile kemik ve serumda normal alkalen fosfataz değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmada aşağıdaki bulgular elde edilmiştir :

1 — Klinik ve radyolojik olarak renal osteodistrofi saptamadığımız 11 olgunun kemik biyopsilerinin histolojik incelenmelerinde, kemik lāmellerinde incelmeye, atrofi ve kemik yapımında azalma görülmüştür.

2 — Kemik dokusunun kalsiyum yoğunluğu anlamlı düşük bulunmuştur.

3 — Kemik dokusu ve 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur.

4 — Kemik dokusunda ve serumda alkalen fosfataz düzeyleri normal saptanmıştır.

Son üç bulgu ile, kemik dokusundaki histolojik bulgular arasında pozitif ilişki görülmüştür.

Bulduğumuz sonuçlar ,kronik böbrek yetmezliği nedeni ile, böbrekte vitamin D'nin aktif metabolitlerinin yetersiz yapımına (vitamin D yetersizliği), iştahsızlık ya da besideki kısıtlamalar nedeni ile yetersiz protein alımına bağlanabilir.

Çalışma, renal osteodistrofi'de tedaviye radyolojik bulguların görülemediği erken üremi evresinde başlamanın gerekliliğini de vurgulamaktadır.

## ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği tanısı alan ve radyolojik renal osteodistrofi saptanmayan 11 hastada kemik dokusunun histolojik incelemelerinde değişik derecelerde atrofi saptanmıştır.

Kemik dokusu, serum ve idrarda fosfor, magnezyum, çinko ve bakır düzeyleri normal bulunmuştur. Dokunun kalsiyum içeriği anlamlı düşük saptanmıştır. Serumda ve idrarda kalsiyum düzeyleri hafif düşük bulunmuştur.

Kemik dokusu ve serumda alkalen fosfataz düzeyleri normal, kemik dokusu ve idrarda hidroksiprolin düzeyleri ise anlamlı düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; kemik dokusu yapımındaki azalma ile, kemik ve idrarda düşük hidroksiprolin düzeyleri, kemik ve serumda normal alkalen fosfataz düzeyleri ve kemik dokusunun düşük kalsiyum yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

## SUMMARY

### Mineral Balance and Bone Histology in Early Stage of Renal Osteodystrophy

Histological sections of bone tissue biopsies of eleven cases with chronic renal failure without X-ray evidence of renal osteodystrophy revealed different stages of atrophy.

Phosphorous, magnesium, zinc and copper concentrations in bone tissue, serum and urine of these patients were within normal limits. Significant decrease

in bone calcium levels were found. There was also slight decrease in serum and urine concentrations of calcium.

Alkaline phosphatase levels in bone tissue and serum were found to be within normal range. However, there was a significant decrease in hydroxyproline levels in bone tissue and urine.

Our results indicate that, in these group of patients there is a positive correlation between decreased bone tissue formation and decreased levels of hydroxyproline in urine and bone, normal alkaline phosphatase levels in bone tissue, and serum and low concentration of calcium in bone tissue.

### KAYNAKLAR

1. Beale MG ve ark : Renal osteodystrophy. *Pediat Clin North Am* 23 : 873, 1976.
2. Bengman I, Laxley R : Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyprolin. *Anal Chem* 35 : 1961, 1963.
3. Casey CE ve ark : Zinc, copper and vitamin A in pediatric dialysis. *J Pediatr* 98 : 434, 1981
4. Chan JCM : Renal osteodystrophy in children : Progress in its management. *Clin Pediatr* 15 : 996, 1976.
5. Chan JCM, Kodroff MB, Landwehr DM : Effects of 1.25-dihydroxy-vitamin-D<sub>3</sub> on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. *Pediatrics* 68 : 559, 1981
6. Coburn JW : Renal osteodystrophy. *Kidney Int* 17 : 677, 1980
7. Coburn JW ve ark : Lefective skeletal mineralization in uremia without relation to vitamin D, serum Ca. or P. *Kidney Int* 12 : 455, 1977 (abs).
8. Coburn JW, Hartenbower DL, Brickman AS : Advances in vitamin D metabolism as they pertain to chronic renal disease. *Am J Clin Nurt* 29 : 1283, 1978
9. Colowick SP, Kaplan ND : *Methods in enzymology*. 1957, Academic Press Inc, Publishers, New York, Vol II, Section VII
10. Evans GW, Johnson EG : Zinc absorption in rats fed a low protein diet and a low protein supplemented with tryptophan or picolinic acid. *J Nutr* 110 : 1076, 1980
11. Favus MR : Vitamin D physiology and some aspects of the vitamin D endocrine system. *Med Clin North Am* 62 : 1291, 1978
12. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB : Zinc metabolism. *J Pediatr* 99 : 341, 1981
13. Hanley DA, Sherwood LM : Sekonder hyperparathyroidism in chronic renal failure : Pathophysiology and treatment. *Med. Clin North Am* 62 : 1319, 1978
14. Heller RM ve ark : Skeletal changes of copper deficiency in infants receiving prolonged total parenteral nutrition. *J Pediatr* 92 : 947, 1978
15. Hodsmann ve ark : Bone aluminium in osteomalacic renal osteodystrophy correlation with excess osteoid. *Kidney Int* 19 : 127, 1981 (abs)

16. Hsieh HS, Navia JM : Zinc deficiency and bone formation in guinea pig alveolar implants. *J Nurt* 110 : 1581, 1980.
17. Koo SI, Fullmer CS, Wasserman RH : Effects of cholecalciferol and 1,25 dihydroxy-cholecalciferol on the intestinal absorption of zinc in the chick. *J Nurt* 110 : 1813, 1980
18. Latorzeff S ve ark : Quantitative study of bone biopsy in 81 uremic patients. *Kidney Int* 9 : 522, 1976 (abs).
19. Lindman RD ve ark : Serum concentrations and urinary excretions of zinc in cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency *Am J Med Sci* 275 : 17, 1978
20. Mahajan SK ve ark : Zinc deficiency in uremia. *Kidney Int* 19 : 153, 1981 (abs)
21. Malluche HH ve ark : Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9 : 355, 1976
22. Mankin HJ : Rickets, osteomalacia and renal osteodystrophy. Part II. *J Bone Joint Surg* 56 A : 352 ,1974
23. Mansouri K, Halsted JA, Gombos EA : Zinc, copper, magnesium and calcium in dialysed and non-dialysed uremic patients. *Arch Int Med* 125 : 88, 1970.
24. Norman ME ve ark : Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 97 : 226, 1980
25. Oreopoulos DG ve ark : Plasma hydroxyroline : An accurate index of bone resorption in renal failure. *Kidney Int* 12 : 459, 1977 (abs)
26. Perkin-Elmer : Clinical method's for atomic absorption spectroscopy. Determination of copper in serum AA-Cu-1.1 Determination of zinc in serum AA-Zn, 1.1 Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut, 1971
27. Prasad AS : Trace elements and iron in human metabolism. 1978 John Wiley and Sons Ltd. p : 315
28. Reimold EW : Changes in zinc metabolism during the course of the nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 134 : 46, 1980.
29. Riordan JF : Biochemistry of zinc. *Med Clin North Am* 60 :661, 1976
30. Royer P ve ark : Renal osteopathy. *Pediatric Nephrology*, 1974, W.B. Saunders Co, Phil-London-Toronto, p : 395.
31. Rubin MI, Baratt TM : *Pediatric Nephrology*, 1975, The Williams and Wilkins Co, Baltimore, p : 740
- 32 - Stanbury SW : Bone disease in uremia. *Am J Med* 44 : 714, 1968.
- 3 - Starcher BC, Hill CH, Modaras JG : Effect of zinc deficiency on bone collagenase and collagen turnover. *J Nutr* 110 : 2095, 1980.
- 34 - Teitelbaum SL :Morphological effects of vitamin D and its analops on bone. *Am J Clin Nutr* 29 : 1300, 1976.
- 35 - Vaughan JM : The physiology of bone, 1970, JW Arrowsmith Ltd, Engalnd, p : 61, 91.
- 36 - Wizemann V ve ark : Intestinal Mg absorption : Effect of chronic uremia, calcium, 1,25-DHCC (calcitrol). *Kidney Int* 20 : 169, 1981.