

## **KEMİK FOSFAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI**

\* Hamdi KÜÇÜK<sup>1</sup>, Nejat DEMİRCAN<sup>1</sup>, Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>2</sup>

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>-Aile Hekimliği Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Esenköy-Kozlu/Zonguldak-TÜRKİYE

**\*İletişim/Correspondence:** Prof Dr Taner BAYRAKTAROĞLU, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Esenköy, Kozlu, Zonguldak-TÜRKİYE

gsm: +905056766301 e-mail: [baytaner@yahoo.com](mailto:baytaner@yahoo.com)

### **ÖZET:**

Fosfat, serum seviyeleri barsaklar, iskelet ve böbrekler tarafından ayarlanan önemli bir mineraldir. İskelet gelişimi, kemiğin bütünlüğünü, enerji metabolizması, hücre sinyali, protein sentezinin kontrolü ve matur kondrositlerin apoptozunda önemli rol oynamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Fosfor, fosfat, kemik

### **ABSTRACT**

Phosphate is an important minerals, and its serum levels are regulated by the intestine, skeleton, and kidneys. Phosphate play a role in skeletal development, bone integrity, energy metabolism, cell signaling and regulation of protein synthesis, and in the apoptosis of mature chondrocytes.

**Keywords.** Phosphorus, phosphate, bone

### **GİRİŞ:**

Fosfor, büyüme-gelişme, kemik formasyonu, asid-baz dengesi ve hücre metabolizmasında önemli rolleri bulunan bir elementtir. İnorganik fosfor, DNA'nın moleküler omurgasını sağlar. Fosfat (PO<sub>4</sub>) şeklinde omurgalıların iskelet mineral içeriğinin temelini oluşturan

hidroksiapatitin yapısında yer alan kritik bir iyondur. Kimyasal özellikleri adenosin trifosfatta olduğu gibi bir biyolojik enerji deposu niteliğindedir. Ayrıca glikoliz gibi enzimatik reaksiyonları ve 2,3-difosfogliserat sentezi aracılığıyla hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini değiştirmesi gibi proteinlerin fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca sinyal iletiminin önemli bir parçasıdır. Protein yapılarının fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile bir aktivasyon sinyali oluşturur.

### **Fosfor ve Kemikteki Fizyopatolojisi**

Fosfor, büyüme-gelişme, kemik formasyonu, asid-baz dengesi ve hücre metabolizmasında önemli rolleri bulunan bir elementtir. İnorganik fosfor, DNA'nın moleküler omurgasını sağlar. Fosfat (PO<sub>4</sub>) şeklinde omurgalıların iskelet mineral içeriğinin temelini oluşturan hidroksiapatitin yapısında yer alan kritik bir iyondur. Kimyasal özellikleri adenosin trifosfatta olduğu gibi bir biyolojik enerji deposu niteliğindedir. Ayrıca glikoliz gibi enzimatik reaksiyonları ve 2,3-difosfogliserat sentezi aracılığıyla hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini değiştirmesi gibi proteinlerin fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca sinyal iletiminin önemli bir parçasıdır. Protein yapılarının fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile bir aktivasyon sinyali oluşturur.

Fosfor, tüm dokuların bileşenlerinde en bol bulunanıdır. Homeostazındaki bozukluklar hemen hemen her organ sistemini etkiler. Vücudumuzda fosforun çoğunluğu (600-700g) kemikte ve geri kalanı (100-200g) büyük ölçüde yumuşak dokudadır. Yetişkinlerde plazmada organik ve inorganik fosfor miktarı 11-12 mg/dL düzeyindedir. İnorganik fosfor (Pi) esas olarak fosfat (PO<sub>4</sub>) şeklindedir ve genelde ölçülen fraksiyondur. Yetişkin ve çocuk plazmasında 4 mg/dl konsantrasyonlarındadır. Küçük çocuklarda plazma Pi düzeyleri yüksektir. İnfantlarda çoğunlukla 8 mg/dl üzerindedir ve büyüdükçe azalır. Organik fosfor, plazma fosforunun üçte-ikisini oluşturur. Özellikle fosfolipidler içerisindedir ve rutin ölçülemez. Bu nedenle plazma fosforu yerine inorganik Pi konsantrasyonu kullanılır. Plazma inorganik Pi neredeyse tüm PO<sub>4</sub> iyonlarında benzer formdadır. Fosfor ve fosfat terimleri sıklıkla klinik / kimya laboratuvarlarında birbirinin yerine kullanılır.

Hücre fizyolojisi için metabolik Pi ihtiyacı dışarıdan alınan Pi desteği ile modifiye edilir. Plazma ve ekstrasellüler sıvıda fosfor içeriği dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır. Gastrointestinal emilim ve renal ekskresyon dengeyi sağlayan mekanizmalardandır. Uzun dönem Pi farklılıkları ayarlayan mekanizmalara karşın ekstrasellüler sıvı ile kemik ve diğer hücreler arasındaki dağılım kısa süreli değişikliklere neden olur. Serum insulin ve/veya glukozunda artış, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, solunumsal alkaloz, hücre üretimi veya

anabolizması ile hızlı kemik remineralizasyonu fosfor dağılımındaki değişikliklere neden olan mekanizmalardır.

Kemiğin mineralizasyonu kompleks bir süreçtir. Organik matriks içerisinde kalsiyum-fosfat mineral fazı hayli düzenli bir şekilde gerçekleşir. Normal mineralizasyon için kalsiyum ve fosforun varlığının yanında önemli bazı faktörler gereklidir:

1. Kalsifikasyon alanında kalsiyum, fosfor ve diğer iyonları kontrol etmek için osteoblastlar ve kondrositlerin uygun metabolik ve transport fonksiyonu olmalıdır.
2. Kollajen tip, sayı ve çapraz bağların dağılımı, bol fosfat içeriği, hidroksilasyon ve glikozilasyon özellikleri olmalıdır. Böylece kollajen moleküllerinin uzak uçları arasındaki boşluklarda ('hole zone') mineral çökmesi sağlanır.
3. Kemik matriks içinde pirofosfatlar ve proteoglikanlar gibi mineralizasyon inhibitörleri düşük konsantrasyonlarda bulunmalıdır.
4. Kalsiyum-fosfat çökme kompleksi için yaklaşık pH=7.6 düzeyleri sağlanmalıdır.

Hipofosfatemik bozukluklarda anormal mineralizasyonun nedeni kalsifikasyon alanındaki fosfopeniye bağlıdır. Bazı olgularda parakrin inhibitör faktörler mineralize olmamış osteoid dokunun birikimini sağlar. Bu da osteomalasinin tanısını koydurur. Ortaya çıkan bol osteoid doku osteomalazi için özgün değildir. Osteomalasi tanısı için osteoidde gözlenen aşırı birikimin temelinde dinamik histopatolojik mineralizasyonun artmadığı ve anormal olduğu gösterilmelidir. Osteomalaside statik histomorfometrik parametreler gözlenir. Osteoid volum ve kalınlıkta artış, tamamlanmamış mineralizasyonlu osteoidlerle sarılı ve şekillenen yeni kemik yapı fazlalığı, mineralizasyon yüzeyinde azalma (kalsifikasyon altı osteoidle kaplı kemik şekillenme yüzeyi oranı) önemli parametrelerdir. Bu osteoidin birikimini doğrulamak için kritik ve dinamik parametre mineral birikim oranıdır.

Fosfat metabolizmasının etkilendiği genetik hastalıklar ile tedavi ajanlarına ait bozukluklar tanımlanmıştır. Fosfat dengesinin primer kontrol alanı böbreklerdir. Böbreğin fosfor tutulumundaki değişim fosfat metabolizmasında bozukluk şeklinde sonuçlanır. Primer fosfat değişikliklerin çoğunu fosfat kaybıyla giden bozukluklar oluşturur. Renal Pi kaybı, hipofosfatemi, osteomalasi ve rikets fosfat metabolizma bozukluğunun karakteristik klinik tablolarıdır.

Osteomalasi ve rikets, kıkırdak ve kemik mineralizasyonu sırasında kemik mineralizasyon defekti ile karakterize kalsifikasyon bozukluğudur. Osteomalaside kemiğin organik matriksinin (osteoid) yeniden şekillenmesi sırasında mineralizasyon yetersizdir. Rikets çocukluk çağının hastalığıdır. Yalnız anormal mineralizasyon değil epifizer kıkırdak

büyüme plağında bozulmuş kalsifikasyon vardır. Hipertrofik zondaki kondrositlerin apoptozu azalmıştır. Hipertrofik zonda genişleme ile kalsifikasyon yüzünden mineralizasyon ve damarlanmada gecikme sonucu büyüme plağı genişler ve dağılır.

Fosfat metabolizmasına ait primer bozukluklar hipofosfatemik rikets, osteomalasik tablolar, X-geçişli hipofosfatemik rikets/osteomalasi (XLH), herediter hipofosfatemik hiperkalsiürlü rikets (HHRH, otozomal dominant ve resesif hipofosfatemik rikets (ADHR, ARHR), Dent hastalığı ile onkojenik osteomalasi ('tumor induced' osteomalasi, TIO)'dir.

## **KAYNAKLAR**

1.Carpenter TO.. Primary Disorders of Phosphate Metabolism In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2014 Aug 17.

2.Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2039-48.

3. Yıldırım İ, Bayraktaroğlu T. Hiperfosfatemi. 41-48. In: Sözen T, Gogas DY (Eds). Metabolik kemik hastalıkları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği yayını. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd.Şti., Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.-Ankara 2013

4. Adaş M. Hipofosfatemi.32-40.In: Sözen T, Gogas DY (Eds).Metabolik kemik hastalıkları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği yayını. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd.Şti., Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.- Ankara 2013.

5.Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay M 2005 Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Nat Acad Sci* 102: 9637-9642

6.Glimcher MJ 1976 In: Aurbach GD ed. Handbook of Physiology: Endocrinology, Parathyroid Gland, sect 7, vol 7. Washington, D.C.: American Physiological Society; 21-32

7.Bordier PJ, Tun Chot S Quantitative histology of metabolic bone disease. Clin Endocrinol Metab 1972;1:197-215.