

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

5679

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kalsiyum - Fosfor Metabolizmasında Yaş'a bağlı
değişiklikler - Senilite Osteoporozu

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülbüz GÜLER (Sezgin)



İstanbul - 1989

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniğininde bu tezin gerçekleşmesi olanağını veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Cem'i DEMİROĞLU'na teşekkür ederim.

Tezimi öneren ve yönlendiren, hekimlik mesleğimde bilimsel desteğinden ve tecrübelerinden yararlandığım hocam sayın Prof.Dr. H. Hüsrev HATEMİ've,

Çok değerli bilgilerini esirgemeyen sayın Prof.Dr. Aram SUKYASYAN'a,

Bu tezin hazırlanması sırasında yardımlarını gördüğüm sayın Diyet Uzmanı Oya ABALAR'a,

İstatistiksel hesaplamalarda yardımcı olan sayın Nurten TURAN'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine, meslekdaşlarıma ve Endokrin Laboratuvarındaki arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Gülbüz
Güler Sezgin

İ Ç İ N D E K İ L E R

Amaç	1
Temel Bilgiler	2
Materyel ve Metod	19
Bulgular ve Tablolar	18
Tartışma	39
Özet	34
Kaynaklar	36

Yaş'a bağlı olarak Endokrin sistemde birçok değişikliğin meydana geldiği çok sayıda araştırmalarla ortaya konmuştur (10,12,13,14,16,17,18,19,23,24).

Yaşla orantılı olarak diabet insidensinde artma olduğu, glukoz tolerans testi bozukluğunun ortaya çıktığı yapılan birçok çalışmada (25,26) bildirilmiştir. Bu durum, insuline karşı periferik dokularda bir direnç oluşmasına, yaşlının hayat şeklinin değişmesine, ekserizinin azalması, birtakım hastalıklar nedeni ile Diabetojenik ilaç kullanımına, yaşlılıkla vücuttaki yağ oranının artmasına bağlanmıştır.

Yaşla birlikte tiroid guddesinde hücre sayısı azalması, buna karşı nodül prevalensinin artması, tiroit'te radyoaktif iyot tutulmasının düşmesi, tiroit fonksiyonlarının azalması yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (24). Ancak bunun pek fazla değişmediğini savunanlar da olmuştur.

Gonadotropinlerin sekresyonunun yaşlılıkta azaldığı araştırmalarla gösterilmiş (21), kortizol sirkadien ritminde en düşük ve en yüksek pik'lerin yaşlılıkta erken görüldüğü saptanmış ve kortizol mutlak konsantrasyonu düşük bulunmuştur (23).

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında ve dolayısı ile kemik yapımı sürecinde etkili olan hormonlarda ve faktörlerde yaş'a bağlı değişmelerin olduğu birçok araştırma ile açıklanmıştır. İşte bizim bu çalışmada amacımız yaşın, hormonal değişiklikler sonucu kalsiyum - fosfor metabolizması ve ikincil olarak kemik remodellingine (yine - biçimlenme), yaşlılık osteoporozuna etkisini araştırmaktır.

T E M E L B İ L G İ L E R

Kemik Metabolizması:

I- Kemik oluşumu ve yapısı:

Kemik organik matriks sentezi yapan ve salgılayan mezenkimal hücreler tarafından oluşturulur. Matriks mineralizasyonu, özellikle osteonlarda (Havers sistemleri) olmak üzere sekresyondan kısa bir süre sonra başlar (Primer mineralizasyon), fakat tamamlanması birkaç hafta sürer (Sekonder mineralizasyon). Osteoblast, daha sonra mineralize olan matriks tarafından değişime uğrar ve bir dizi kanaliküllerle kan akımıyla bağlantısını sürdüren osteosit halini alır (9).

Kemik hücreleri muhtemelen kemik iliğindeki ana hücreden oluşmaktadır. Hemopoetik stem-cell ana hücre osteoklastın, Mezenkimal ana hücre osteoblastın ana hücresidir (Şekil-1).

Erişkinlerde epifizler kapandıktan sonra, uzunlamasına ve enkodral kemik oluşumu durur. Buna rağmen, erişkinlerde bile kemiğin yine-biçimlenmesi (Havers sistemlerinin ve trabeküller kemiğin yeniden biçimlenmesi) yaşam boyu sürer.

Total iskelet kalsiyumunun % 18'i kadarı her yıl birikir ve ortadan kaldırılır, böylece kemik aktif metabolize olan ve hücreleri kan akımına bağlı olan bir dokudur. Yaşam boyunca kemik maruz kaldığı sürekli mekanik darbelerle ilişkili bir şekilde yeniden şekillenmesine devam eder. Kemik aynı zamanda, diğer dokulardaki çeşitli süreçler için gerekli mineral iyonlar

için önemli bir depo görevini yapar (6).

Kemik organik ve mineral matriksten oluşur. Organik matriksin % 90'ı kollajen, diğer kısmı proteoglikan, γ karboksiglutamik asit içeren kemik gla proteini gibi kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Mineral matriks ile protein matriks çok sıkı ilişkidir.

Mineral Matriks: Normal erişkin bir insanda iki kısımdan oluşur, 1)- Amorf kalsiyum hidroksifosfat 2)- Kemik apatiti denilen kristalli yapı: $(Ca_3(PO_4)_2 Ca(OH)_2$ ile birlikte küçük ve değişken miktarda Mg^{++} , Na^+ , CO_3^- , sitrat ve F^- iyonlarını da kapsar).

Kemik mineral yapısında yer alan ve kemik metabolizmasında çok önemli rol oynayan en önemlileri şunlardır:

1)- Kalsiyum metabolizması: Kemik mineral yapısı içinde en büyük yeri kalsiyum almaktadır. Vücut ağırlığı 70 Kg. olan normal, erişkin bir insanda vücut kemik ve dişlerinde 1150 gr. total kalsiyum bulunmaktadır (5). Mineral matriksteki kalsiyum ekstrasellüler sıvı iyonları ile denge halindedir.

Diyetle alınan kalsiyum D vitamini yardımı ile barsaktan emilir. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum total kalsiyumun sadece küçük bir kısmı olmasına rağmen, konsantrasyonu birçok fonksiyonlar için kritik düzeydedir ve büyük ölçüde sabit tutulur. Normal erişkinde, plâzma kalsiyum konsantrasyonu 8,8 - 10,4 mg/100 ml, (2,2 - 2,6 mol/l) arasında değişmektedir (9).

Plâzma kalsiyumu 3 şekilde bulunmaktadır: 1)- Serbest iyonlar. 2)- Plâzma proteinlerine bağlı olarak ve 3)- bir ölçüde

diffuzibldir. İonize olan bölüm ise extravasküler lenf alanları ve serebrovasküler sıvıya dağılmıştır. Kalsiyumun büyük bir kısmı kemiklerde depolanır. Kemiklerdeki kalsiyum (kalsiyum ve fosfatın hidrate tuzu şeklindedir) total kemik kalsiyumun % 99'unu teşkil eder ve stabildir, değişken nitelikte değildir (5). Buna karşılık kemikteki kalsiyumun geri kalan kısmı kullanılabilir, kalsiyumun ana kaynağını oluşturan stabil olmayan $CaHPO_4$ şeklindedir.

Kalsiyum vücudu gastrointestinal yoldan sekresyon, idrarla boşaltım ve çok az miktarda ter ile terk eder.. Kalsiyum dengesinde en önemli rolü idrarla atılım oynar. Kalsiyum alınımı, ortalama düzeyde olan normal erişkinlerin günlük idrarla kalsiyum boşaltımları 100-300 mg./24 h. arasında değişmektedir.

2)- Fosfor Metabolizması: Fosfor kemiğin mineral matriksinin en önemli elemanlarından birisidir. Bütün dokularda bol miktarda bulunan fosfor hemen tüm metabolik süreçlerde rol oynar. Normal bir erişkindeki toplam fosfor miktarı yaklaşık 1000 gr. dir. Bunun yaklaşık % 85'i iskelette bulunmaktadır (5). Normal insan plazmasında, fosforun çoğu, ağılıkta 2,8 - 4 mg/100 ml konsantrasyonunda olmak üzere inorganik ortofosfat olarak bulunur. % 52'si bağlı bulunan kalsiyumun aksine fosforun %12'si proteinlere bağlıdır. Fosfor konsantrasyonunun, 24 saatlik açlık döneminde bile, muhtemelen adrenal korteks tarafından ayarlanan diürenal bir değişimi vardır.

Diyetle alınan kalsiyumun çok az bir kısmının emilmesine karşılık alınan fosforun % 80-90'ı emilmektedir. Fosfor emilimini D vitamini arttırmaktadır. Barsaklardan fosfor emilimini

ayrıca asit ve yağlar hızlandırır, buna karşın kalsiyum, alkali-ler ve bazı katyonlar emilimi yavaşlatırlar (5).

Fosfor homeostazisinin sağlanması böbrekler düzeyinde olmaktadır. Glomerullardan süzülen fosforun ortalama % 10-15'i idrarla atılır. Süzüler fosfor miktarı azalırsa proksimal tubulardan geri emilim artar, karşıt olarak plazma fosfor miktarı arttığında tubuler geri emilim azalır, klirens artar. D vitamini tubulustan fosfor geri emilimini arttırır. Kalsitonin, PTH yoluyla fosfor atılımını arttırır.

Osteoporoz:

Osteoporoz kemik ağırlığı ve direncinde azalma sonucu özellikle proximal femur, vertebra korpuslarında, distal radius'ta kırıklara neden olan bir bozukluktur. Buna göre bozukluk kırıktan önce oluşmalıdır, fakat henüz osteoporozu kırıktan önce teşhis güçtür. Üstelik kalça ve bilek kırıklarının çoğu bir düşme sonucu olmakta ve eğer travma söz konusu değilse osteoporoz, klinikte ancak başka bir sebeple çekilen grafilerle teşhis edilmektedir. Osteoporozu tanımlamaktaki güçlük, bozukluğu arttıran faktörlerin çokluğundan ileri gelmektedir ki bu faktörler cinsiyet, yaş ve ırkı da içine almaktadır. Hastaların çoğu postmenopozal beyaz veya Asyalı kadın veya daha yaşlı erkeklerdir.

20-30 yaşları arasında en yüksek kemik ağırlığı kadında erkekten daha düşük ve beyazlarda zencilerden daha düşüktür. Yaşla orantılı kemik kaybı, kadında erkekten daha hızlıdır. Kadındaki seks hormonu yapımının erkekinden daha hızla azalması bir

sebeptir. Benzer şekildeki osteoporoz oluşumunu arttıran etkenler: Hastalık, ilaç ve çevresel kolaylaştırıcı faktörler ki bunun içinde kronik karaciğer, böbrek hastalıkları, fazla glukokortikoid veya tiroid hormon varlığı, immobilizasyon, düşük kalsiyum alınımı, hiperkalsiüri, alkolizm, sigara içmek. Tüm bu faktörler çok geniş bir şekilde konuşuldular (27,31). Bu faktörlerin çoğu ile osteoporoz arasındaki kuvvetli bağlantıya rağmen, bu faktörlerden biri tek olarak veya kombine olarak osteoporozu ortaya çıkaracak etken olarak söylenemez, ayrıca bunların tamamen osteoporotik sendromları açıklaması olası değildir.

Aşağıdaki tablo kemik büyümesi ve biçimlenmesini (turnover) ayarlayan sistemik ve lokal faktörlerin bazılarını içermektedir (8).

Kemik Metabolizmasında Etkili bazı faktörler:

	<u>ETKİLERİ</u>	
	<u>Yıkım</u> <u>(On Rezorption)</u>	<u>Yapım</u> <u>(On Formation)</u>
<u>Kalsiyum regüle eden hormonlar</u>		
PTH (Parathyroid hormone)	+	+
1,25 - Dihydroxyvitamin D	+	- (+)
Calsitonin	-	0
<u>Sistemik Hormonlar</u>		
GH (Growth hormone)	0	(+)
Glukokortikoidler	(+)	-
Tiroid hormonları	+	+
İnsulin	0	+
Östrojenler	(-)	(-)
<u>Lokal Faktörler</u>		
Prostaglandin E ₂	+	+
İnterlenkin - 1	+	- (+)
İnterferon - α	-	-
İnsulin - like growth factor-1	0	+
Transforming growth factor- β	- (+)	+

(-) --- artışı gösteriyor,

(-) --- azalmayı gösteriyor,

(0) --- etkisiz olduğunu gösteriyor, parantez içindeki işaretler de dolaylı mekanizmayı gösteriyor.

Kalsiyum regüle eden hormonlar:

Paratiroid hormon (PTH) : Paratiroid bezi tarafından salgılanan bir polipeptit'dir. Kalsiyum - fosfor metabolizmasını düzenlemede esas bir rol oynar (31). Plazma kalsiyumunda azalmaya cevap olarak salgılanır (31). Başlıca hedef organlar böbrek ve kemiktir. PTH, aktif D vitamini metaboliti olan 1,25 dihidroksi-vitamin D'nin böbrekte yapımını uyarır ve böylece dolaylı olarak barsaktan kalsiyumun Emilimini arttırır, böbrekten kalsiyum geri Emilimini uyarır ve fosfat geri Emilimini inhibe eder ve uzun sürede de kemiğin yeniden şekillenmesini uyarır. Bu çok sayıda etkenler plâzma kalsiyumunun dar bir fizyolojik düzey de tutulmasında belirgin etki gösterirler. PTH serumda " radyoimmunoassay " ile belirlenebilir. Ne yazık ki kullanılan antiserum genellikle hem PTH, hem de onun parçaları ile reaksiyon verir, bu parçaların yarı ömrü bütün hormona göre daha uzundur ve bu nedenle hormona göre daha yüksek konsantrasyonda (Total immunreaktif PTH'un yaklaşık % 90'ı) bulunurlar ve GFR azaldıkça (yaşlılıkta olduğu gibi) bu parçaların konsantrasyonu artar. Serum PTH düzeyleri yaşla artar (31). PTH fonksiyonunun yaşla orantılı olarak parça retansiyonuna bağlı olmadan arttığına dair dört delil vardır.

1)- NH_2 (biyolojik aktif) terminaline veya PTH'a karşı antiserumlar kullanan radyoimmunoassay yöntemleri yaşla artış gösterir, halbuki bu artış Karboksi - terminal deney yöntemleriyle ortaya konan artışa göre daha azdır (31).

2)- Ferro ve arkadaşları guanyl - amplifie renal adenilaz siklaz assay'i ile belirlenmiş bioaktif PTH'ın yaşla artışını bildirirler (31).

3)- Üriner sıklık AMP atımı başlıca PTH'un böbrek üzerindeki biolojik aksiyonunu gösterir ve bu yaşla birlikte artar (46).

4)- $Tm P / GFR$, kuramsal renal fosfat eşik düzeyi yaşla azalır; bu muhtemelen artmış PTH aktivitesinin bir sonucudur. Serum İPTH düzeyinde bu artış muhtemelen azalmış kalsiyum absorpsiyonuna bir uyumdur ve yaşla ilişkili kemik yıkımının patogeneğinde kemik turnover'ı derecesini arttırarak önemli bir rol oynayabilir (31).

D Vitamini :

1,25 Dihydroxycholekalsiferol, vitamin D'nin ana aktif metaboliti bir vitamin olarak kabul edilmemelidir. Bir değişim geçirmeden metabolizmaya katılan eksojen kaynaklı bir madde olmadığından, dolayısıyla vitamin tanımına uymayan vitaminle hormon arası bir maddedir. Vitamin D'nin sadece çok küçük miktarı diet kaynaklıdır. Büyük miktarı kendi prekürsörü olan 7-Dehidrokolesterol'den ultraviole ışını etkisi ile ve deri altında sentez edilir (32).

Bu sentez Vit D₃ veya kolekalsiferol'ün üretimiyle sonuçlanır. Vit D₃ aktif hale gelmeden önce iki metabolik değişimden geçmelidir. Karaciğerde başlangıç hidroksilasyonunda 25-Hidroksikolekalsiferole çevrilir. Böbrekteki 2-Hidroksilasyonu son aktif metabolik ürün olan 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ile sonuçlanır. Görevi, kemiklerde esas fizyolojik rolü, osteoblastik kemik şekillenmesini aktive etmek ve osteoid doku mineralizasyonuna imkân vermektir. Fakat dihidroksikolekalsiferol aynı zamanda paratiroid hormonun etkisiyle sinerjik olarak kemik resorpsiyonunu uyarır. Vitamin D'nin rolü, kalsiyumve fosfatın barsaktan emilimini sağlamaktır. Bunu intestinal hücrelerin fırçamsı kenarı yoluyla Kalsiyum

ve fosfatın aktif transferini kolaylaştırarak yapar. Bu emilim duodenum ve ileum distal segmentinde gerçekleşir. D vitamini metabolizması yaşla etkilenir (31,32). Plâzma 25 (OH) D düzeyi yaşla azalır. Bu muhtemelen yaşlılıkta daha az güneş ışığında kalmanın ve barsaktan D vitamininin emiliminin azalmasının sonucudur (46). D vitamini eksikliğine, besinlerine D vit. kaynakları ekleyen toplumlarda sık rastlanmaz, bununla birlikte diğer ülkelerde kalça kırığı olan hastalar daha düşük 25 (OH) D düzeyine sahiptir ve kemik biopsisi, erken osteomalasiyi düşündüren hiperosteidozisi ortaya koyar.

Amerikan toplumunda Tsai ve arkadaşları Lomber vertebra kemik mineral dânsitesi ve serum 25 (OH) D konsantrasyonu arasında yaşın etkisi ile uyumlu bir ilişki bulamadılar (31). Birçok çalışmacı serum 1,25 (OH)₂ D'nin azalmış renal yapımına bağlıdır. Kalsiyum absorpsiyomu yaşla doğru orantılı olarak azalır. Bu azalma yaklaşık 50-60 yaşlarında başlar ve 1,25 (OH)₂ D düzeylerinde azalmadan daha önce olur (31). Bu azalma kısmen ince barsağın 1,25 (OH)₂ D'nin etkisine olan duyarlılığındaki azalmaya bağlıdır. Hayvan etütlerinde barsak hücrelerinde 1,25 (OH)₂ D reseptör sayılarında azalma bulunmuştur ve bu 1,25 (OH)₂ D etkisine karşı bir dirence sebep olabilir. Yaşla ilişkili kalsiyum emiliminde azalma yaşla ilişkili PTH artışının muhtemel nedenidir.

Kalsitonin :

Mol ağırlığı 3500 dalton olan polipeptid hormon tiroid parafoliküler hücrelerinden salgılanır. Fosfor ve kalsiyum metabolizmasını: 1)- Serum kalsiyumunu düşürerek, 2)- Serum fosfatını düşürerek düzenler. Üç ana organ üzerine etkilidir: Kemik, böbrek, barsak.

Kemik dokusu üzerine kalsitoninin etkisi osteoklastik aktivitenin inhibisyonu ile kemiğin tekrar şekillenmesini bütünüyle azaltması ile karakterize edilir. Kemik dokusu üzerine kalsitoninin inhibitör etkisi J. Friedmann, L.G. Raisz tarafından (32) ilk olarak 1965'de gösterilmiştir. Kalsitonin doku kültüründe sadece osteoklastların temel aktivitesini azaltmaz fakat aynı zamanda osteoklastik kemik resorpsiyonunun stimülasyonu PTH'a bağlı olarak yapar.

Paget hastalığının seyrinde uzun süreli kalsitonin verilmesi sadece osteoklastik resorpsiyonun bir indeksi olan hidroksiprolinin idrarda atımını azaltmakla kalmaz, osteoblastik kemik formasyonunun yani kemik yenilenmesindeki bir azalmanın göstergesi olan plâzma alkalın fosfataz seviyesini düşürür.

Böbrekler üzerine kalsitonin etkileri: Glomeruler filtrata kalsiyum ve fosfat geçer. Daha sonra kısmen tubulusta tekrar emilir. Kalsiyum ise esas olarak proksimal tubulde ve Henle kulbundan geri emilir, halbuki fosfat öncelikle proksimal tübülde ve ikincil olarak distal kısımda absorbe edilir.

- Kalsiyumun böbrekten atılımı, barsaktan emilimi ve glomeruler filtrasyonun azalması yüzünden yaşla sürekli azalır.
- Kalsitoninin barsakta kalsiyumun emilimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Jejunumda kalsitonin kalsiyumun barsak duvarını geçişini her iki yönde etkilediği ve sonunda kalsiyum emilimini arttırdığı yönde küçük etkilere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (32).

Kalsitonin sekresyonunun düzenlenmesi:

- Hiperkalsemia: Kan kalsiyumu artınca osteoklastik resorpsiyon ile kemikten serbestleşen kalsiyumu azaltmak üzere Kalsitonin hemen devreye girer.

Kemik Metabolizmasına Sistemik Hormonların Etkisi:

Growth Hormon: GH ve somatomedinler osteoklastik kemik resorpsiyonunu çoğaltır ve osteoid yüzeyi arttırır. Bu, kemikte yine oluşumun etkisinin bir yansımasıdır. Bununla birlikte, bu aşırı " remodelling " kemik doku azlığına sebep olmaz ve bu bir akromegali osteoporozu olarak ortaya çıkmaz. Böylece, kemik ve kırıldak geliştirici faktör olan somatomedinlerin varlığı ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Glukokortikoidler : Kemik kitlesinde bir azalma oluşturdıkları bilinir. Kalsiyumun renal atımını azaltır ve barsaktan emiliminde azalma oluşturur. Sonuç olarak kemik resorpsiyonunu aktive eden ikincil hiperparatiroidizme sebep olurlar. Aynı zamanda osteoblastların aktivitelerini inhibe ettiği ve osteoid doku sentezini azalttığı için kısmen kemik kütlelerinin azalmasına yol açarlar. Kalsitoninin plâzma seviyeleri, hiperadrenokortisizmde, belirgin şekilde azalır (32).

İnsulin : İnsuline bağımlı diabetiklerde metabolik bozukluklar ve glukozurinin ve muhtemelen bunların bir sonucu olan kalsiyum, magnezyum ve fosfat atılımının artmasının, kemik mineral içeriğinin azalması, kombine korteks kaybı ve dolayısıyla osteoporoz etyopatogenezinde önemli rol oynadığını söyleyebiliriz (T. Yılmaz, 1981). Çalışmasında tüm diabetik grupta normal gruba göre idrar hidroksiprolin atılımını istatistiksel olarak çok anlamlı buldular.

Tiroid Hormonları : Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarırlar. Osteoblastik aktiviteyi de uyarmasına rağmen bu aşırı " remodelling " hem kortikal ve hem de trabeküler kemik azalması ile sonuçlanır. Bu hiperkalsemiye eğilime sebep olur ve hipertiroide hiperkalsiüri gözlenir.

Östrojenler: Osteoblast ve Osteoklastlar üzerinde reseptörleri bulunmayan östrojenler muhtemelen koruyucu etkilerini kalsitonin üzerinde yaparlar.

Kemik Metabolizmasını Etkileyen Lokal Faktörler :

Kemik metabolizması potansiyel lokal düzenleyicileri daha henüz tanınmaya başlanmıştır. Her ne kadar hiçbirinin kesinlikle osteoporozun patogeneğinde rol aldıkları gösterilmemişse de hareket ve düzenlemeleri hakkında bilinen patogenetik rollerinin olduğudur. Bu lokal faktörler üzerinde durmamızın sebebi osteoporozun trabekuler kemik kütlelerinde ve yapısında lokal değişmelerle beraber seyretmesidir. Osteoporozlu hastaların kemik sintigrafilerinde, vertebralarda genelde neredeyse tamamen kemik kaybı olan lokal alanlarla beraber çok düşük trabeküler mineral içerik saptanmıştır (8). Bu değişimin patolojik belirtileri özellikle crista ilicadan alınan trabeküler kemik biopsi materyallerinde incelenmiştir. Bu bölge vertebra-daki değişmeleri en iyi belirten kısımdır.

Sağlıklı insanda trabeküler kemik üniform tarzda sıralanmış plâklar içerir. Osteoporoz, plâkların sayısının azalması ve plâkların ince çubuklara dönüşmesi ile karakterizedir. Hastalığın ilk zamanlarında horizontal plâklar vertikallerden daha çok kaybolurlar, böylece vertebra radyografide striali bir görünüme sahip olur. Kalan plâkların kalınlıkları artabilir fakat yapı, kemik kitlesindeki tüm azalmadan çok daha fazla zayıflamıştır. Buna rağmen kemik yapısı ve kitlesi ile bir korelasyon gösterir. Bu korelasyon osteoporozun teşhis edilmesinde kullanılan kemik kütle ölçümlerinin başını oluşturur.

M A T E R Y E L v e M E T O D

Çalışmamızda toplam 49 olmak üzere 28 kadın ve 21 erkekte kan kalsiyumu, inorganik fosfor, alkali fosfataz, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kan PTH (parathormon) değerleri tayin edildi.

Vak'alarımız: a)- Ocak 1988 - Mart 1988 tarihleri arasında Genel Dahiliye Polikliniğine herhangi bir nedenle başvurmuş ve aradığımız özelliklere sahip olan hastalardan. b)- Geriatri servisinde Ocak - Ekim 1988 tarihlerinde yatarak takip edilmiş ve ileride belirtilecek özellikleri bulunan ileri yaş grubu. c)- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi son sınıf öğrencileri, İç Hastalıkları Kliniğinde görevli asistan ve personel'den (kontrol grubu) seçilmiştir.

Bütün şahıslarda şu özellikler aranmıştır: 1)- Hipertansiyon ve Kalp yetersizliği olmaması, 2)- Herhangi bir diüretik veya hormon tedavisi altında olmaması, 3)- Diabet, akromegali, hipertiroidi, hipotiroidi, Cushing, Kronik renal yetersizlik, Karaciğer hastalığı, Kemik hastalığı, Malign hastalıklar gibi Kalsiyum - fosfor metabolizmasını etkileyecek bir hastalığı bulunmaması.

Kan kalsiyumunu titrasyon yöntemi ile (1) % mg olarak, inorganik fosforu spektrofotometrik (2) metotla % mg olarak, Alkali fosfataz King Angstrom ünitesi cinsinde (3), 24 saatlik idrar miktarında kalsiyum ölçümünü mg cinsinden titrasyon (1) yöntemi ile, PTH Diagnostic Products Corporation (5) metoduyla

ng/dl cinsinden ölçülmüştür.

Vak'alarımızı 20-39 yaş (genç grup, kontrol grubu), 41-60 yaş ve 61 yaş ve üstü olmak üzere 3 grupta ve her grubu kadın - erkek olmak üzere 2 alt grupta inceledik.

Kontrol grubunda 10 kadın, 9 erkek, 40-59 yaş grubunda 13 kadın ve 6 erkek, 61 yaş üstü (yaşlı grup) grupta 5 kadın ve 6 erkek vardı.

Bütün vak'alarda kadın, erkek, toplam değerlerin yaşla ilişkisini korelasyon analizi ile aradık. Tablo (2) de değerleri verilmiştir.

Gruplar arası ilişkin ortalama ve standart sapmalar, tablolar ve grafikler bölümünde belirtilmiştir (Tablo-1).

P T H Değeri :

PTH değeri genç grupta ortalama 0,28 ng/dl (kadında) en düşük değer 0,1, en yüksek 1,8 ng/dl bulunmuştur (SD:0.36). Erkeklerde ortalama 0,96, standart sapma 1,81 en yüksek değer 6,2 en düşük değer 0,1 ng/dl'dir.

Orta yaş grubunda (41-60) ortalama kadın PTH: 3,58 ng/dl standart sapma 7, en düşük değer 0,1, en yüksek değer 22,1 ng/dl. Aynı grupta erkek PTH ortalaması 0,48 ng/dl, en yüksek 1,8, en düşük 0,1 ng/dl standart sapma 0,65 ng/dl'dir. 60 yaş üstü kadın PTH ortalaması: 2,26 ng/dl, en yüksek 4,8 ng/dl, en düşük 0,1 ng/dl standart sapma 2,27'dir.

Yine aynı grup erkek PTH ortalama 0,55 ng/dl en düşük 0,1 ng/dl, en yüksek 1,9 ng/dl değerindedir, standart sapma 0,43'tür.

Kalsiyum Ortalaması :

Kalsiyum ortalaması genç grupta kadınlarda % 9,83 mgr., en düşük değer % 8,8 mg, en yüksek % 10,5 mg. standart sapma 0,47 bulundu. Erkeklerde ortalama % 9,97 mgr, en düşük % 9,3 mg, en yüksek % 10,7 mg, standart sapma 0,46'dır.

Orta yaş grubunda kadınlarda Kalsiyum ortalama 10,07 % mg. en düşük % 9,4 mgr, en yüksek % 10,8 mgr, standart sapma (S.S.)% 1,8 dir. Erkeklerde ortalama % 9,45 mgr, en düşük % 9,2 mg, en yüksek % 10 mg, S.S: 0,26 bulunmuştur.

Yaşlı grupta: Kadınlarda ortalama Ca % 9,38 mgr en düşük % 9, en yüksek % 9,7 mgr, SS: 0,42'dir. Erkeklerde ortalama % 9,92 mgr. en düşük: % 9,1 mgr, en yüksek % 10,6 mgr, SS: 0,47'dir.

Inorganik Fosfor Ortalaması :

Kontrol grubunda inorganik fosfor ortalaması kadında % 3,36 mg, en düşük % 3,1mg, en yüksek % 3,63 mg, SS: 0,56'dir. Erkeklerde ortalama % 3,76 mg, en düşük değer% 3 mg, en yüksek değer % 4,2 mg ve SS:0,38'dir.

Orta yaş grubunda: Kadında ortalama P % 3,66 mg, en düşük %3,1 mg, en yüksek:%4,1 mg. Erkeklerde ortalama %3,34mg, en düşük %3,2 en yüksek%3,7 mg SS: 0,3 'dür.

Yaşlı grup kadında ortalama P %3,02, en düşük %3,3 ve en yüksek %4 mg SS: 0,74mg'dir. Erkeklerde ortalama % 2,95 mg en düşük % 2,3 en yüksek % 3,5 mg SS: 0,44'dür.

Alkali fosfataz Ortalaması :

Alkali fosfataz kontrol grubu kadın ortalaması% 5,1 KAÜ, en düşük değer % 3,5 mg, en yüksek % 7,1 KAÜ, SS: 3,37'dir. Erkeklerde ortalama % 5,98 KAÜ, en düşük % 3,2, en yüksek % 10 KAÜ SS: 1,83.

Orta yaş grubunda Kadında ortalama : % 4,95 KAÜ, en düşük % 3,5, en yüksek % 7,8 KAÜ, SS: 1'dir.

Erkek ortalaması: 7 KAÜ, en düşük: 4,3, en yüksek: 11,4 KAÜ, SS: 2,79.

Yaşlı grup: Kadın Alkali fosfataz ortalaması: 6,94 KAÜ, en düşük değer: 4,3 KAÜ en yüksek: 9 KAÜ; SS: 0,74. Erkek ort: 6,2 en düşük 4,3 KAÜ en yüksek: 7,8 KAÜ, SS: 1,35'dir.

Kalsiüri Ortalaması :

Kalsiüri, mg/24 saat olarak verilecek. 24 saatlik idrarda genç grup kadın ortalaması: 111 mg en düşük: 71,4 mg, en yüksek: 175 mg, SS: 79 , erkek ortalaması: 194,8 mg, en düşük 85 mg, en yüksek: 250 mg, SS: 91 mg'dir.

Orta yaş grubu kadın ort. Kalsiüri: 230 mg/ 24h., en düşük: 76 mg/24 h. en yüksek: 329 mg/24 h. SS: 7,58 mg. bulunmuştur.

Erkek ortalaması: 203,5 mg/24 h., en düşük 85 mg/24 h., en yüksek: 272 mg/24 h., SS: 75,2 mg'dir.

Yaşlı grup kadınlardan sadece ikisi 24 saatlik idrarını toplayabilmiştir. Bunların birinde kalsiüri: 167 mg/ 24 h. diğesinde 260 mg/24 h.'dir. Bunların sayısı çok az olduğundan ortalama ve SS'sı hesaplanmamıştır.

Yaşlı grup erkek: Kalsiüri ortalaması: 291,5 mg/ 24 h. en düşük: 180 mg/ 24 h., en yüksek: 336 mg/24 h., SS: 72,1 mg/ bulunmuştur.

B U L G U L A R

Yaptığımız çalışmada PTH değerlerinde yaş ile bağlantı bulamadık.

Kan kalsiyumunda yaşla ilgili bir değişme gözlemedik. Bununla birlikte kandaki inorganik fosfor erkeklerde yaşla ilgili olmak üzere belirgin bir azalma göstermektedir. Ancak kadınlarda bunun aksine anlamlı olarak yaşla ilgili artış gözlenmektedir (Tablo- II).

Alkali fosfataz tüm kadın vak'alarda yaşla doğru orantılı bir artış gösterdi. Fakat erkekte anlamlı bir değişme bulamadık. Tüm vak'alarda 24 saatlik idrar kalsiyumu yaşla anlamlı bir değişiklik göstermiyor (Tablo -II).

Bununla birlikte vak'aları genç grup, orta yaş grubu ve yaşlı grup olarak sonuçlarını değerlendirirsek tüm gruplarda kadın ve erkek PTH ortalama değerlerinde yaşla doğru orantılı artma gözlenmesine rağmen standart sapmaların büyük olması ve vak'a sayısının az olması nedeniyle bu artışta anlamlılık gözlenmemektedir.

Kan kalsiyumunda kadın ve erkeklerde yaşla ilgili bir değişme gözlenmemekle beraber Kadınlarda ortalama değerinde yaşla azaldığını görüyoruz. Ancak belki vak'a sayısının azlığına bağlı olarak anlamlı değildir.

Gruplar arasında Student t testi ile anlamlılık değeri arandığında kan kalsiyumunda yaş ile bir korelasyon bulunmamıştır.

İnorganik fosfor değerleri erkek gruplarında yaşa bağlı olarak giderek azalmaktadır ($P = 0,02 - 0,01$). Bu azalma kadın gruplarında bir anlamlılık göstermemektedir.

Alkali fosfataz da yaşla önemli bir değişiklik gözlenmemektedir (Genç grupla orta yaş ve yaşlı grupta anlamlı bir değişme gözlenmedi). Ortalama değerler genç grupta, orta yaş grubunda, değişmemesine rağmen yaşlı grupta, genç ve orta gruba göre artmaktadır. Fakat bunun Student t testi ile anlamlılık değeri yoktur.

Gruplar arasında 24 saatlik Kalsiüri Kadında: genç grupta ortalama: 111 ± 79 mg iken orta yaş grubunda $230 \pm 7,58$ mg'dir ki bu Student t testiyle anlamlıdır. ($P = 0,05$). Ancak 61 yaş üstü kadın grubumuzda yeterli sonucumuz olmadığı için (idrar toplatılamadı) bu değerlendirmeyi yaşlı grupla yapamadık. Erkeklerde kalsiüri ortalaması ise yaşla bağlantılı olarak artmış fakat standart sapmanın çok büyük olması nedeniyle istatistiksel anlam bulunmamıştır.

TABLO - I

VAK'ALAR			PARAMETRE'LER				
İSİM	YAŞ	No:	PTH ng/dl	Ca % mg	P % mg	Alkali fosfat K.A.Ü.	24 h idrarda Ca mg.
S.A.	20	1	0,1	10	3,4	5	-
A.A.	21	2	0,1	10,5	3,2	5,6	-
Y.	25	3	-	8,8	-	5,8	-
Ç.P.	29	4	0,1	9,6	3,1	5,4	-
G.S.	32	5	0,1	10,5	3,5	3,5	71,4
G.T.	32	6	0,1	9,68	3,63	4,1	86,3
P.	30	7	0,1	9,9	3,2	5,5	-
J.	36	8	0,1	10	3,1	5,6	-
N.E.	39	9	1,8	10	3,6	7,1	-
H.C.	40	10	0,1	9,4	3,2	3,5	175
Ö.F.	24	11	6,2	10,7	4	6,4	250
N.Ö.	24	12	1,7	10,2	3,9	5	-
M.	25	13	0,1	10,6	4,2	5	113
S.Ü.	30	14	0,1	10	4,2	10	-
M.K.	30	15	0,1	9,7	3,6	5,9	--
E.S.	32	16	0,1	9,4	3	3,2	85
R.Ç.	32	17	0,1	10,2	4,1	5,6	336
A.A.	33	18	0,1	9,3	3,4	7,8	-
B.S.	36	19	0,1	9,7	3,5	5	190
S.B.	41	20	0,1	9,7	3,6	4,3	76
K.Ç.	42	21	10,5	10	3,6	3,5	-
N.H.	42	22	0,1	9,5	3,1	5,6	329
T.Z.	45	23	0,1	10,8	3,9	5,3	220
A.	48	24	0,1	9,9	3	6,5	267
G.K.	48	25	1,1	9,9	3,7	5	264
R.Ü.	51	26	22,1	9,5	4	3,5	-
S.	54	27	0,1	-	-	-	214
N.E.	52	28	0,1	9,4	4	4,3	230
E.K.	54	29	-	10	3,6	5,1	240
M.	55	30	-	9,9	3,5	7,8	336
F.	54	31	1	10	3,4	3,5	132
S.	52	32	0,1	10	4,1	6,4	-
H.	44	33	0,1	9,3	3,3	4,3	-
M.	51	34	1,8	10	3,6	5	272
A.	46	35	0,44	9,4	-	7,1	192
K.	44	36	0,1	9,2	3,2	10	85
H.G.	57	37	0,1	9,52	3,15	11,4	-
A.S.	60	38	-	9,3	3,7	4,3	265
Ü.E.	61	39	0,1	9,3	3,3	4,3	-
F.İ.	65	40	-	9,3	3,7	8,6	-
A.C.	72	41	4,8	9,6	3,3	9	-
A.	80	42	1,9	9	4	5	260
S.T.	83	43	-	9,7	3,88	7,8	167
H.	88	44	-	10	3	4,3	230
N.	68	45	1,9	10	3	7,1	-
A.	65	46	0,1	10,6	-	7,1	240
H.	65	47	-	9,9	3,5	7,8	336
S.	86	48	0,1	-	-	-	180
A.	95	49	0,1	9,1	2,3	5	-

r değerleri ve anlamlılık düzeyi

TABLO- II	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Yaş - PTH	0,18	- 0,22	0,07
Yaş-Kalsiyum	- 0,28	- 0,28	- 0,26
Yaş-İng.Fosfor	0,46 [†]	- 0,75 ^{†††}	- 0,23
Yaş-Alk.fosfa- ta _z	0,41	- 0,07	0,17
Yaş- 24 h/ Kalsiüri	0,36	0,25	0,29

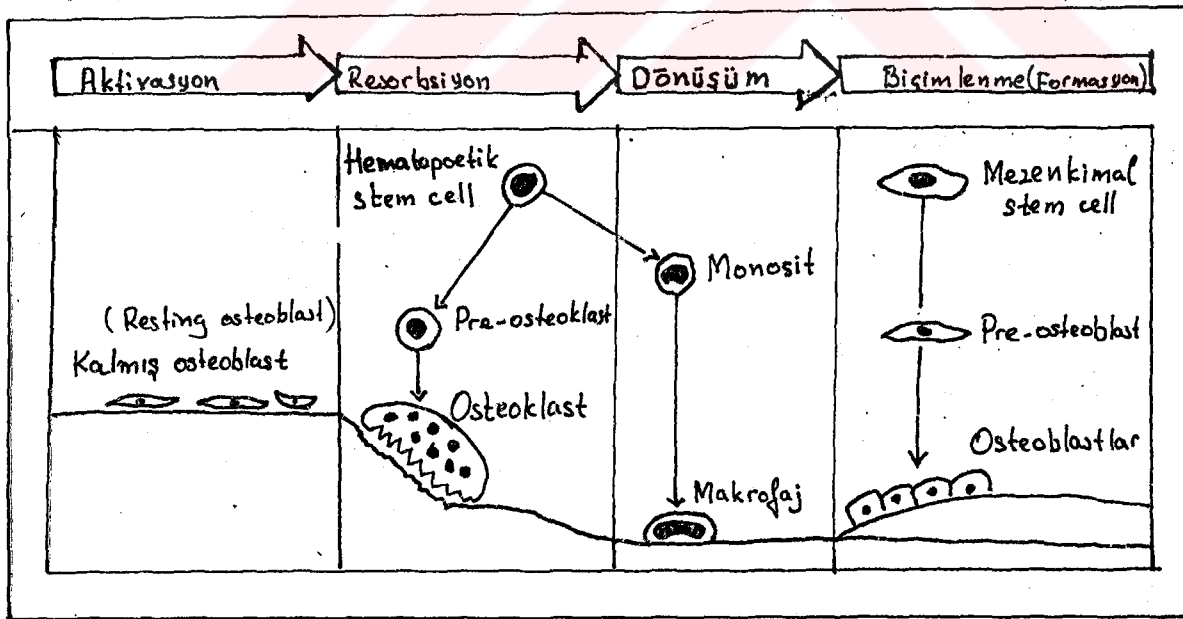
Parametrelere ilişkin ortalama ve standart sapmalar

TABLO - III-	KADIN	ERKEK	TOPLAM
PTH	2,10 \bar{f} 5.26	0.74 \bar{f} 1.51	1.46 \bar{f} 3.96
Ca	9.76 \bar{f} 0.45	9.87 \bar{f} 0.49	9.78 \bar{f} 0.42
P	3.53 \bar{f} 0.33	3.48 \bar{f} 0.50	3.51 \bar{f} 0.42
Alk.fosfataz	5.41 \bar{f} 1.51	6.36 \bar{f} 2.18	5.83 \bar{f} 1.87
Kalsiüri (24/h)	199.98 \bar{f} 80.87	213.38 \bar{f} 83.49	206.68 \bar{f} 81.7

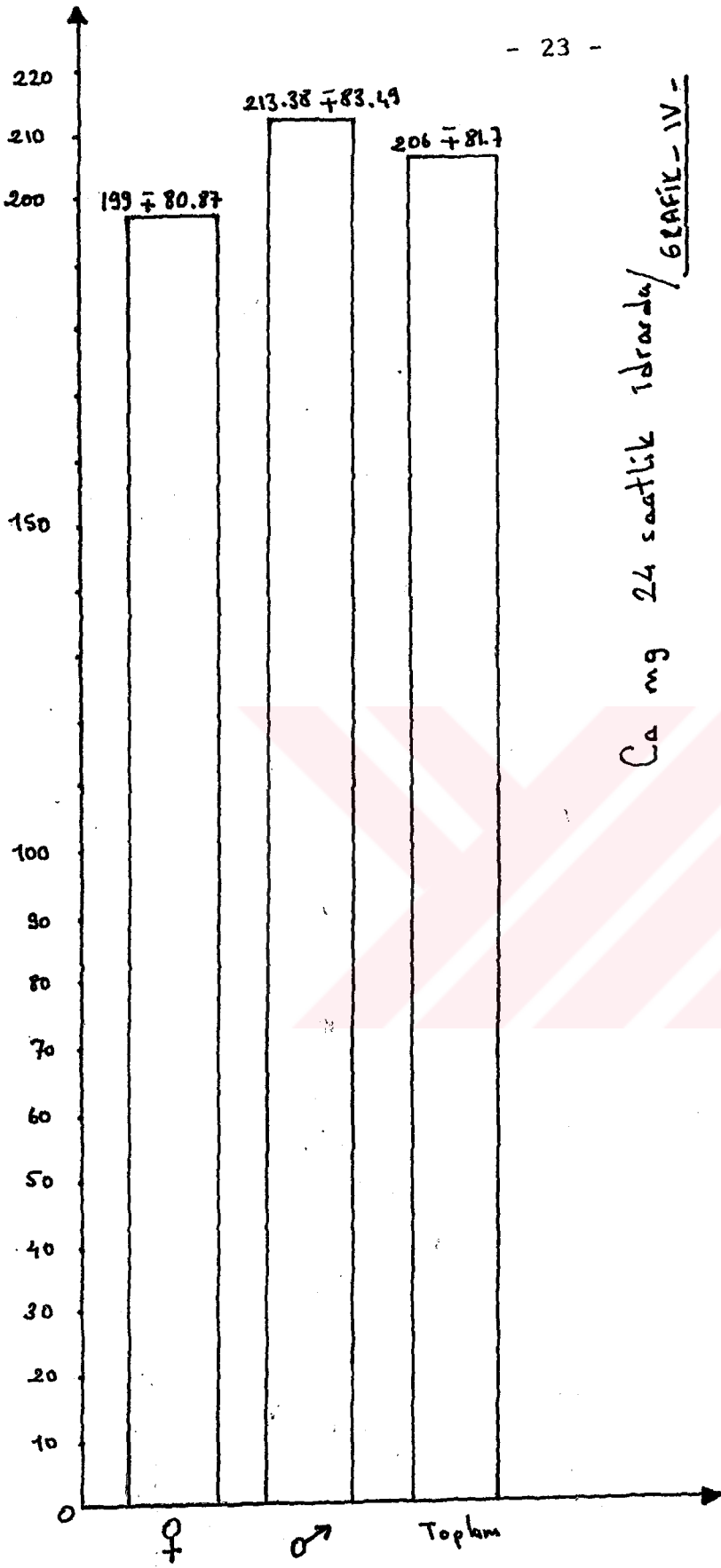
Ayrı Yaş gruplarında ortalama ve Standart sapmalar

	20-40 yaş		41-60 yaş		61 yaş- üstü	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
PTH	0.28±0.36	0.96±1.81	3.58±7	0.48±0.65	2.26±2.27	0.55±0.43
Ca	9.83±0.47	9.97±0.46	10.07±1.8	9.45±0.26	9.38±0.42	9.92±0.47
P	3.36±0.56	3.76±0.38	3.66±0.32	3.39±0.3	3.02±0.74	2.95±0.44
Aık. fosfataz	5.1 ±3.37	5.98±1.83	4.95± 1	7 ± 2.79	6.94±0.74	6.2 ±1.35
Kalsiyüi 24/h	111± 79	194.8±91	230 ±7.59	203.5±75.2	-	291.5 ± 72

TABLO - IV-

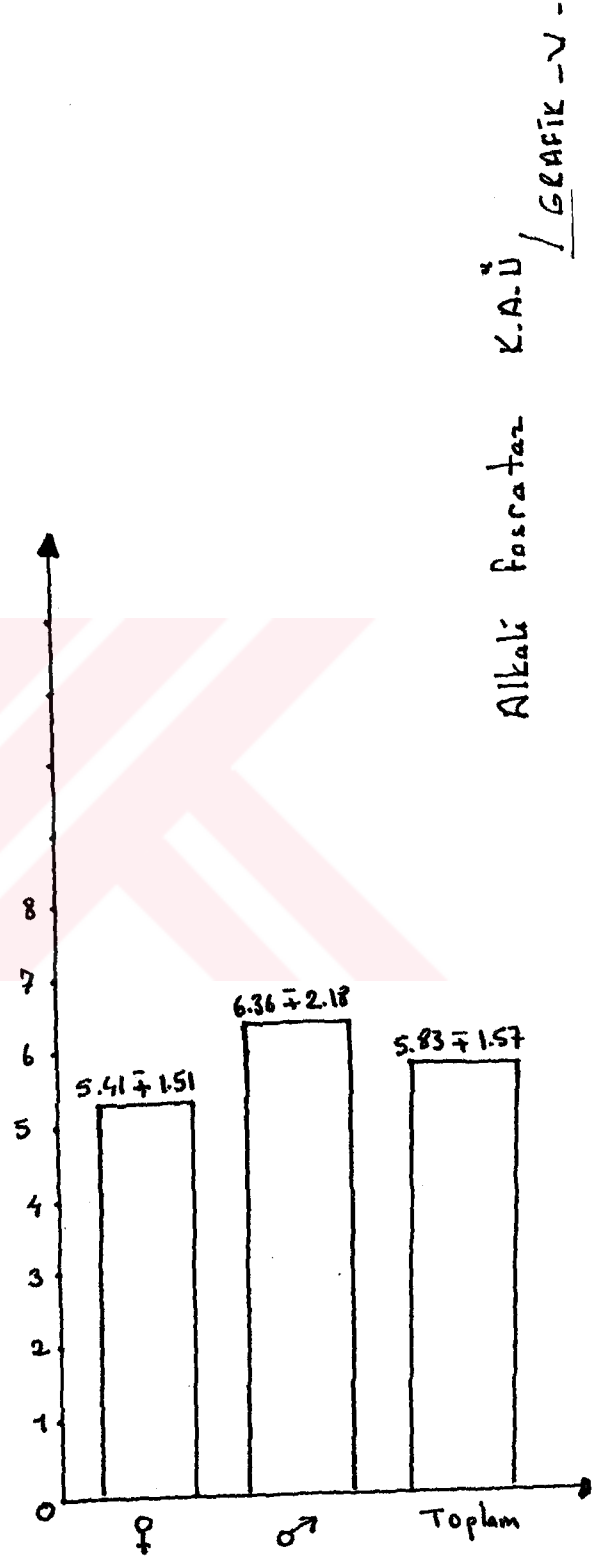


Şekil 1. Kemığın remodelling (yine-bişimlenme) siklusu.



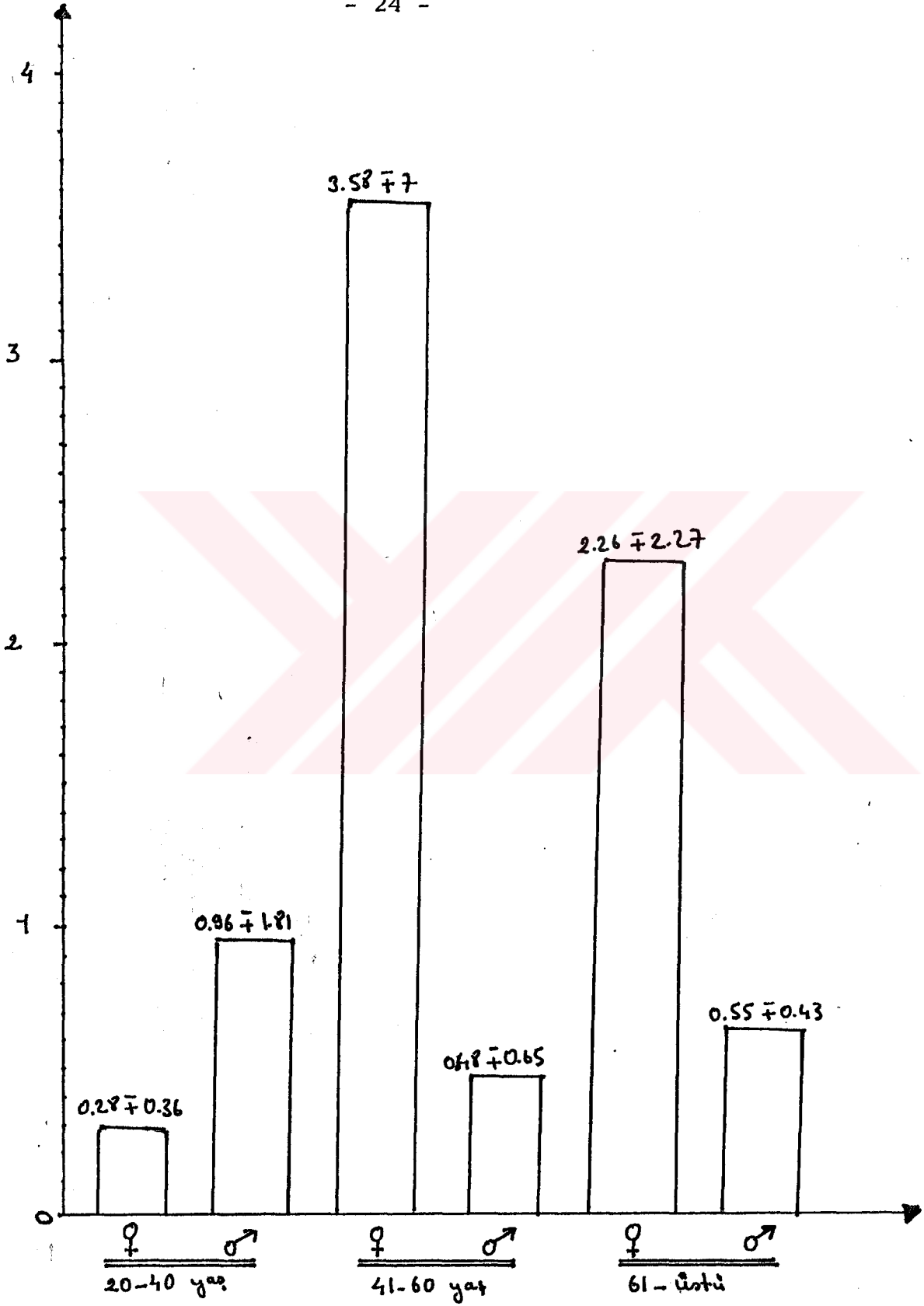
Ca mg 24 saatlik idrarda / GRAFİK - IV -

49 vak'ada 24 saatlik idrarda mg değerinden Ca ortalama ve S.S.



Alkali fosfataz K.A.Ü / GRAFİK - V -

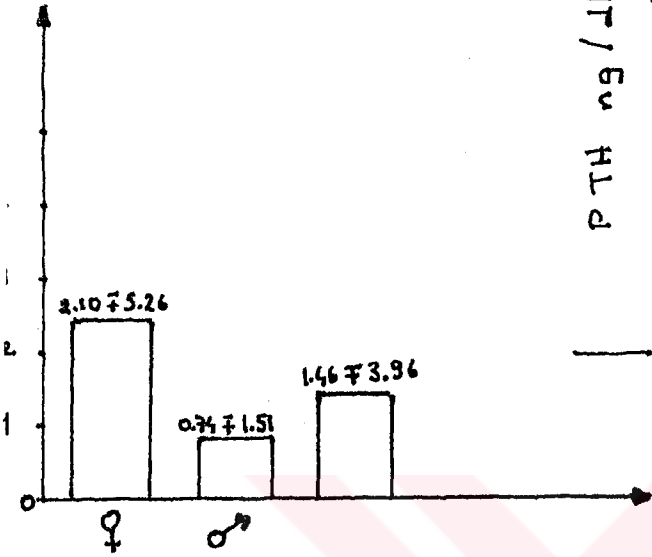
K.A.Ü değerinden kan Alkali fosfataz ortalama ve S.S.



PTH Kanda ng/1l ortalama / GRAFİK - VI -

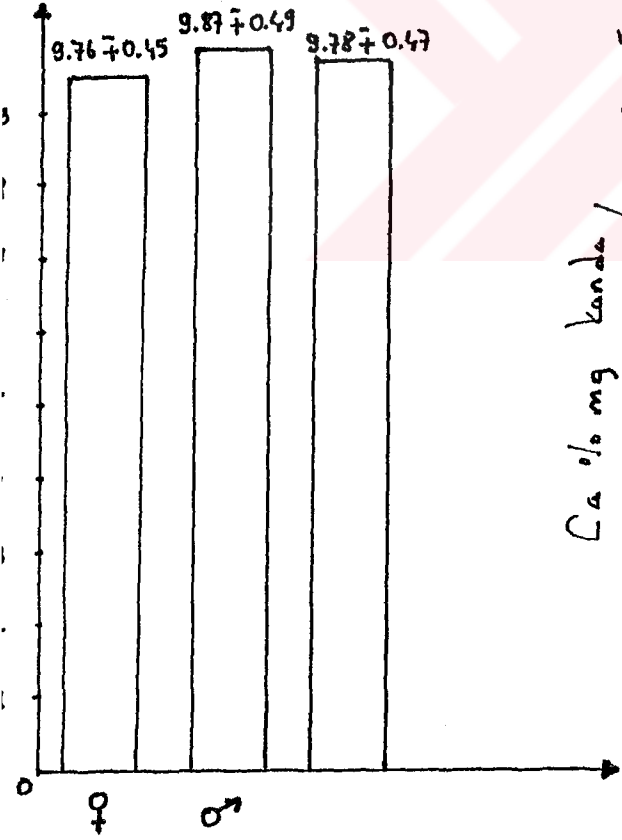
— Her 3 grupta ortalama kan PTH değerleri.

PTH ng / II / GRAFİK - I -

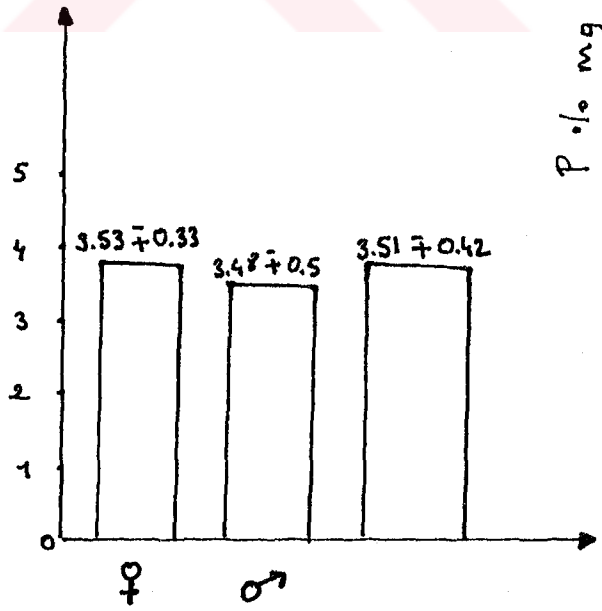


49 vak'ada kanda PTH değerleri (Ortalama ve S.S.)

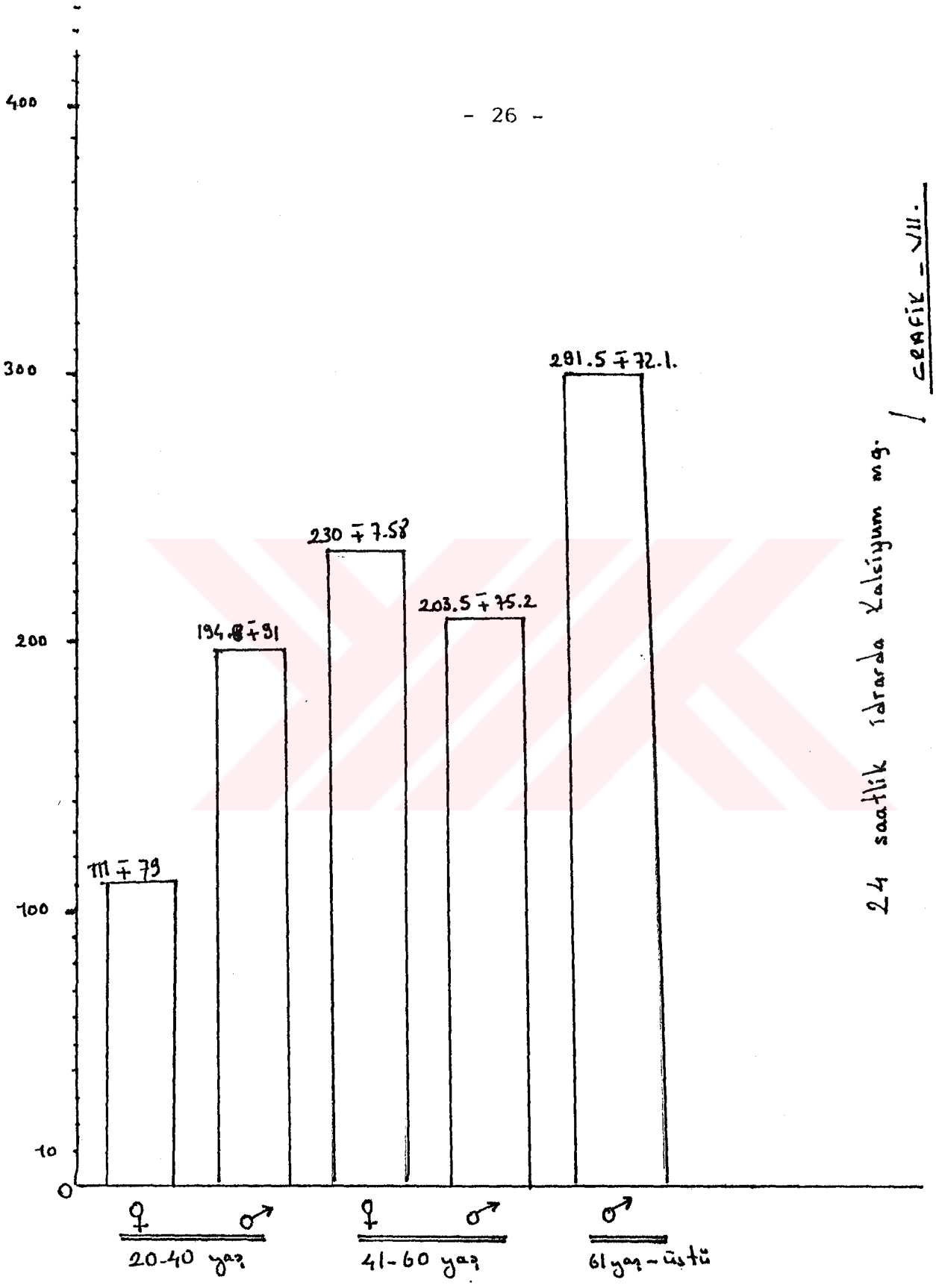
Ca % mg kanda / GRAFİK - II -



P % mg / GRAFİK - III -

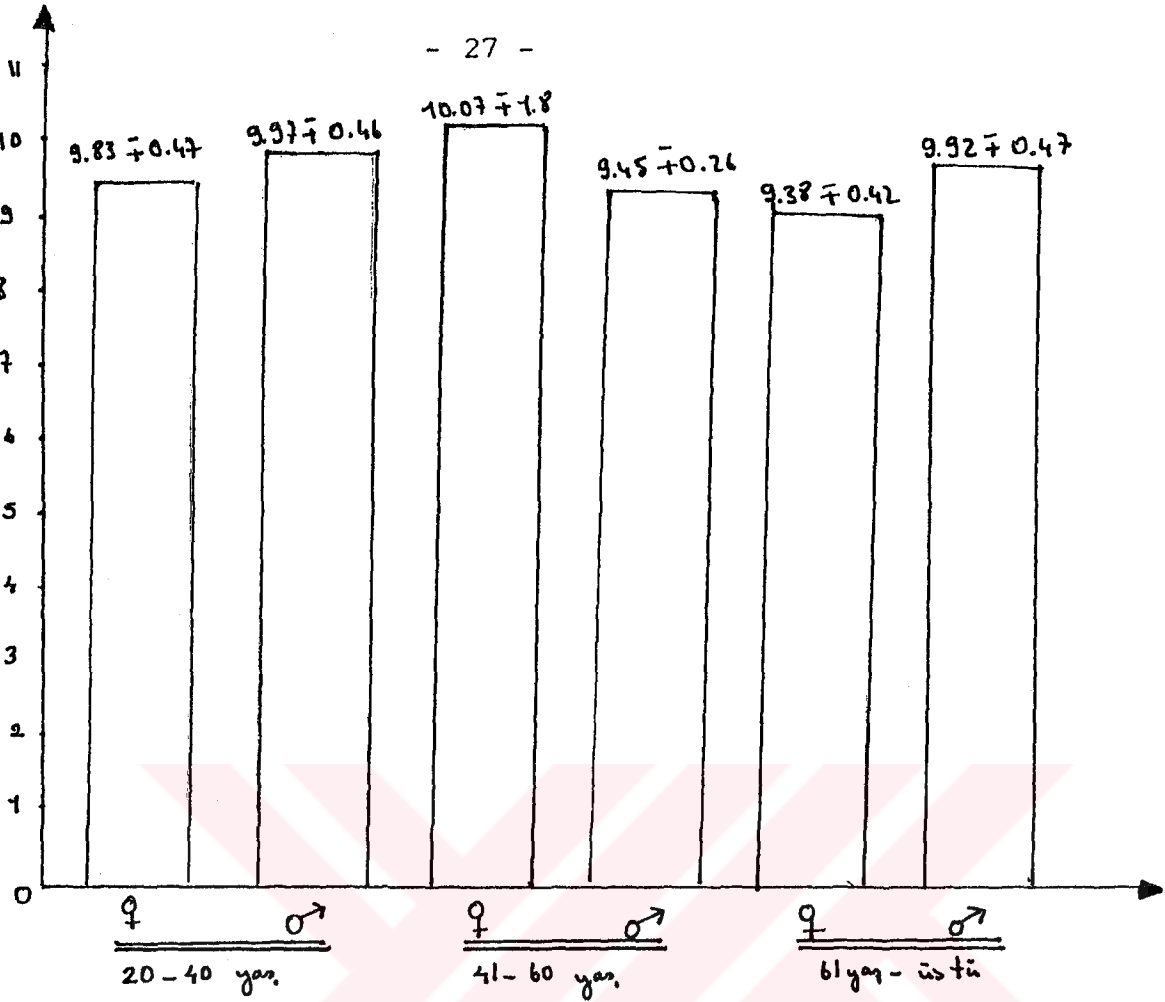


49 vak'ada ortalama Kan Kalsiyum ve İnorganik fosfor değerleri.



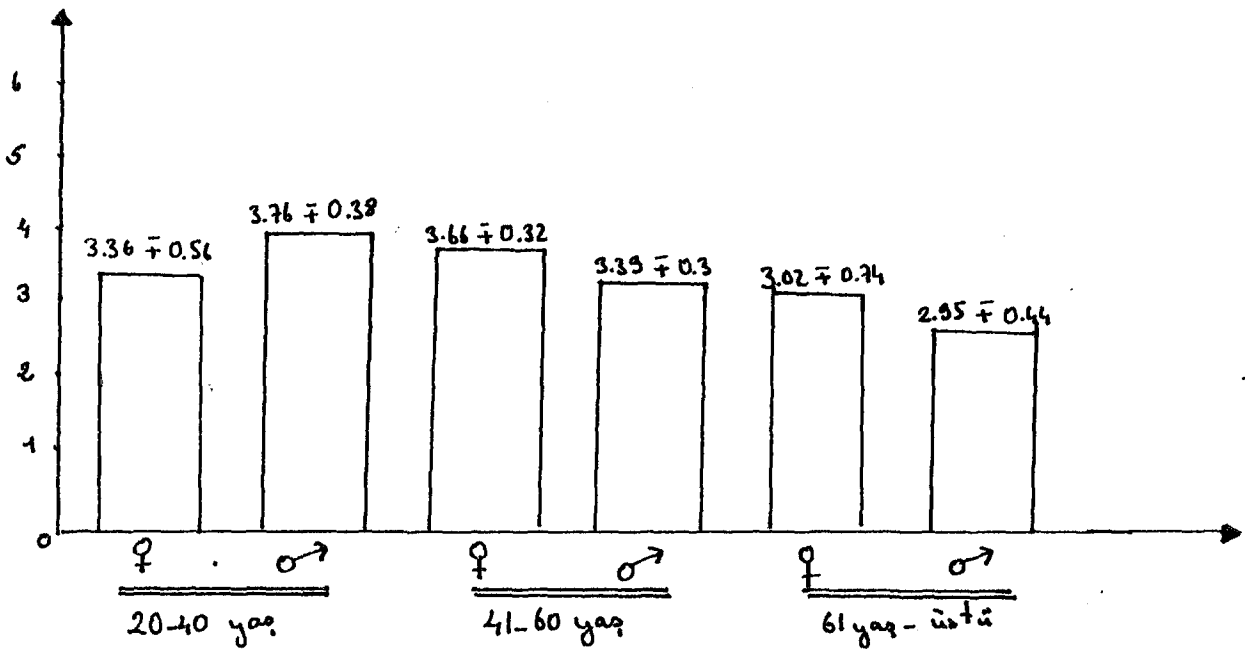
24 saatlik idrarda Kalsiyum mg. / GRAFİK - VII.

Her 3 grupta ortalama 24 h'lik Kalsi'dri.



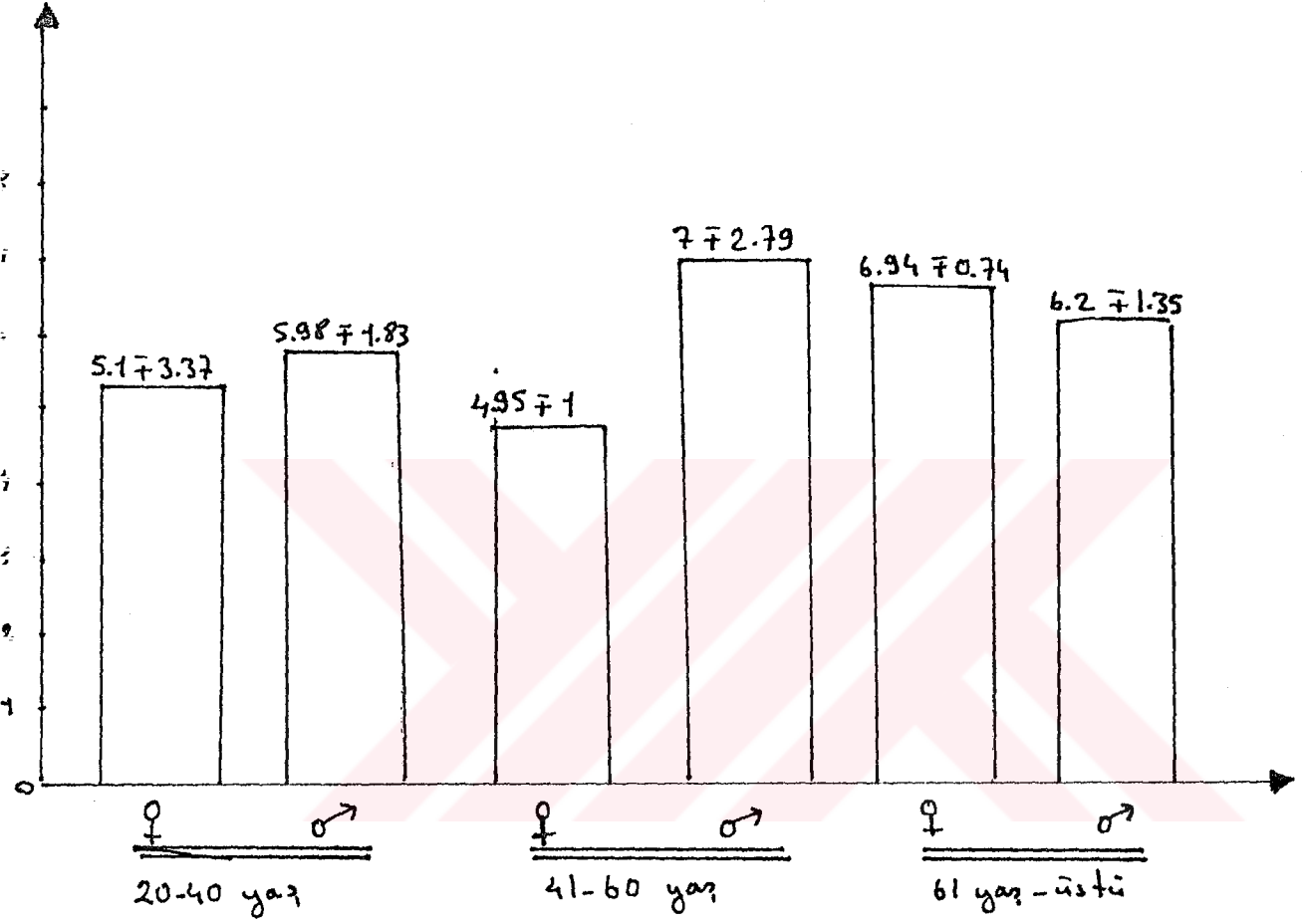
Kanda % mg Ca / 100 ml

— Her 3 grupta ortalama Kalsiyum değerleri.



Kanda İnorganik Fosfor % mgr.

— Tüm yaş gruplarında kanda inorganik fosforun ortalama değerleri.



— Tüm yaş gruplarında Alkali fosfataz'ın K.A.'i ortalama değerleri.

T A R T I Ő M A

YetiŐkin Şahıslarda kemik dokusu ve iskelet üzerine yaşın etkilerini karakterize etmek için birleŐik çalıŐmaların yolunda serum immunreaktif paratiroid hormonu (midregron / karboksil terminal PTH - M double antibody) yöntemiyle ölçtük.

Bulduğumuz PTH değerlerinin ortalamaları yaşla birlikte artıyordu ancak istatistiksel anlamı yoktu. Kadın ve erkekte her iki cinste yaşa bağlı bir korelasyon saptamadık.

Sağlıklı olduğu kanıtlanan 28kadın 21 erkek toplam 49 kiŐide kan kalsiyumu hariç inorganik fosfor, alkali fosfataz ve kalsiride önemli değişiklikler gözledik. Bu bulgular - bu gözlemler bazı olgularda khinik olarak yararlı olabilir ve yaşlılık oluşumu, osteoporoz patogeneziyle ilişkili olabilir.

Kan kalsiyumu ortalaması 20-40 yaş grubunda kadında % 9,83 mg iken 61 yaşın üzerinde % 9,38 mg'a inmiŐtir ancak bu fark, istatistiksel anlam taŐı^{ma}maktadır. Robert MARCUS ve ark.'ları kankalsiyum ortalamasını 20 yaŐta % 9,67 mg ve 80. yaŐta % 9,46 mg bulmuşlardır, bu bizim bulgularımıza uymaktadır ancak adı geçen çalışmada yaşla ilgili düŐüŐ istatistiksel anlam taŐı-
maktadır nk vak'a sayıları fazladır (10).

F. Raymond Keating ve ark.'ları (11) kan kalsiyumu-
nun erkekte yaşla giderek düŐtüĐünü, kadında arttığını bildir-
miŐler, Yoshiki Fujisawa ve ark.'ları (12) Japonya'daki alıŐ-
malarında kankalsiyumunun yaşla her iki cinste düşük olduğunu
ve bunun D vitamini konsantrasyonu ile korelasyon gestermediğini
vurgulamıŐlardır.

David B Enders ve ark.'ları 1987'de New-Mexico'da (13) yaptıkları çalışmada PTH midreğion ve N-terminalli PTH değerlerinin yaşla birlikte anlamlıca arttığını göstermişlerdir, ve bunun yaşla birlikte düşen kreatinin klirensi ile birlikte olduğunu saptamışlardır.

Aynı araştırmacılar yaşlılıkla Tmp / GFR'nin yaşla azaldığını ve erkeklerde inorganik fosforun yaşla azaldığını, alkali fosfatazın kadınlarda yaşla arttığını ve menopoz sonrası kadınlarda kalsiürinin arttığını bildirmişlerdir ki bunlar bizim çalışmamızla uyumludur.

Prescott S. ve ark.'ları (14) 5. (decadda) on yıldaki ortalama serum ionize kalsiyum değerleri 3. onyıl ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlı azaldığını ve bu azalmanın 40 yaş sonrasında başlayan ortalama serum PTH artışları ile birlikte olduğunu saptamışlardır. Ortalama serum fosforunu 5. ve en son dekada (onyılda) anlamlı olarak dehadüşük olduğunu bildirdiler.

Serum iyonize kalsiyumunun yaşla düşmesine rağmen ortalama serum kalsiyumu değişmemiştir. İonize kalsiyumdaki değişimler dolaşım PTH'daki istatistik anlamlı artışlarla ilgilidir (14).

Aksine, Yoshiki Fujiyawa ve ark.'ları Kan kalsiyum ve fosforun yaşla düşmesinin D vitamini ile direk korelasyonu olmadığını bununla beraber PTH'nun bu korelasyonda yaşla birlikte azalan kalsitoninle katkıda bulunduğunu bildirdiler.

Aynı araştırmacılar yaşlabirlikte D vitamininin kanda azaldığını, kalsitoninin yaşla kadınlarda erkeklere göre daha fazla azaldığını saptadılar.

Sonuç olarak şunları derlemiş oluyoruz :

David, B Enders (13) ve arkadaşları kalsiyumu seviyesinde yaşla önemli bir değişiklik saptamadıklarını bildirdiler (11). Yaşla anlamlı bir şekilde azaldığını bildiren'ler çoğunlukla (17,18,19). Kalsiyum metabolizmasındaki yaşla ilgili dengesizlikte genetik rolü bilemiyoruz. Bu sonuç multifaktöryel (çok çeşitli sebeplerden) olabilir. Yaşla birlikte diyetle alınan kalsiyum azlığı, D vitamini'nin azalması, $1,25 (OH)_2 D$ 'nin sentezinin azalması, ve böylece barsaktan kalsiyum emiliminin azalması buna sebep olabilir. Ayrıca $1,25 (OH)_2 D$ 'nin azalması PTH sekresyonunu arttırmaktadır.

Serum immünreaktif PTH seviyesi yaşla birlikte yükseliyor. Bunun sebebi :

1)- D vitamininin yaşla azalması (12) barsak hücrelerinin yaşla D vitaminine duyarlılığının azalması (12) ile kalsiyum absorpsiyonunun yaşla azalmasının kompensatuvar PTH hipersekresyonuyla sonlanması,

2)- Normal deneklerde glomerul filtrasyonu yaş ile birlikte azalır (10,11,12,13,14) böylece 90 yaş ile birlikte ortalama değerler genç yetişkinlerde bulunanların ortalama yarısıdır. Böbrekler PTH'nın biyolojik inaktif fraksiyonlarının düzeni için önemli bir organ sistemidir. GFR'nin yaşla azalması PTH'nın biyolojik inaktif fragmanlarının atılmamasına ve kanda yükselmesine sebep olmaktadır (15).

3)- PTH yükselmeleri kısmen hormonun biyolojik karboksil terminalinin artmasına da atfedilmektedir.

4)- PTH seviyesi üriner C AMP ve fosfor atılımıyla birlikte yükseldiğine göre PTH'nın böbreklerde etkisi yaşla artmaktadır (16).

İnorganik fosforun kandaki seviyesi yaşla kadında istatistiksel anlamlı olarak artmış ($r = 0,46$) erkekte ise çok anlamlı olarak azalmış ($r = 0,75$) bulduk. KEating ve ark.'ları (11) da aynı sonucu buldular.

Tmp /GFR yaştın ilerlemesi ile azalıyor. Fakat bu erkeklerde etkili, kadınlarda değil o nedenle yaşla kandaki inorganik fosfor seviyesi erkekte azalma göstermektedir (13). Östrojen Tmp / GFR ve serum fosforunu azaltır ve ayrıca postmenopozda Tmp / GFR azalmasında sorumlu olur (21).

Yaşla ilgili olarak total üriner c AMP artar. Bunun artışı PTH'nın böbrekteki etkisinin arttığını ifade eder ve PTH fosforun idrarla itrahını arttırır.

Yaşlılarda fosfatın tubuler geri emilimi de azalır (Serum fosforunun yaşla azalışının bir başka nedenidir).

Kadında idrarla kalsiyum atılımı 20-40 yaş grubuna göre 41-60 yaş grubunda anlamlı olarak artmış bulduk ($p = 0,05$).

Bu yaş grubu memleketimiz için menopoz yaşı ortalamasına uygundur (20). Menopoz sonrası kalsiüri artışını diğer araştırmacılar da (13,21,) bildirmişlerdir. Bu mehtemelen menopozla azalan östrojen hormonu etkisindedir çünkü östrojen böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Yaşlı kadınlardaki yüksek serum fosfat ve Tmp /GFR değerleri ile yaşlı erkeklerden elde edilen bu değerlerde östrojen miktarı az bulunmuştur (13). Erkekte kalsiüri yaşla anlamlılık göstermiyor. Bizim bu sonucumuz diğer çalışmalarla uyumludur (13,21,7).

Alkali fosfataz gruplarında yaşla ilgili her iki cinste de anlamlı değişiklik göstermiyordu. Fakat tüm kadın vak'alarında yapılan korelasyon analizinde kadında alkali fosfatazın anlamlıca yaşla arttığını gözluyoruz ($r = 0,41$). Bu korelasyon erkek için geçerli değil. Aynı sonucu Keating ve ark.'ları (11) bildirdiler.

Robert Marcus ve ark.(19) da kadında yaşla birlikte alkali fosfatazın arttığını erkekte değişmediğini bildirdiler ki bu da bizim çalışmalarımızla ($r = 0,38$) uyumludur. Aynı çalışmacılar kreatinin klirensinin etkisi kalktıktan sonra da alkali fosfatazın kadında yaşla arttığını anlamlı bulmuşlardır.

SONUÇ:

Yaşın ilerlemesiyle kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki değişiklikler senilite osteoporozuna önemli etki yapabilir. Çünkü PTH artışı osteoklastların faaliyetlerinin artmasına (sonuç olarak kanda alkali fosfataz artıyor) sebep olur kan kalsiyumundaki -- muhtemel absorpsiyonda azalma ve $1,25 (OH)_2 D$ vitamin sentezi azalması, D vitamini diyetle az alınmasına bağlı düşme, menopoza kalsiyürinin artışı sonuçta yaşlanmayla osteoporoz insidansını arttıracaktır.

Bu sonuçlar bize osteoporoz patogenezinde yaşın önemli rol oynadığını göstermektedir.

S O N U Ç

- Yaşla ilişkili olarak PTH düzeyi ve kan kalsiyumunda önemli bir değişme saptamadık.
- Kadında yaşla ilişkili olarak serum fosforunda artma, erkekte ise azalma saptadık ($r = 0,46$, $r = 0,75$).
- Kanda alkali fosfataz düzeyikadında yaşla doğru orantılı anlamlı artış^{gösterdi} ($r = 0,41$), erkekte ise bir değişme göstermedi.
- 24 saatlik idrarda kalsiyumun sadece menopoz çağındaki kadın grubunda istatistiksel anlamlı olarak arttığını saptadık. Diğer gruplarda değişmedi.

Ö Z E T

Bu çalışmamızda,

28 kadın, 21 erkek toplam 49 normal şahısta serum İ. PTH, kalsiyum, fosfat, alkali fosfataz ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeylerini ölçtük.

Kontrol grubu (20-40 yaş), orta yaş grup (41-60) ve 61 ve üstü olmak üzere 3 grupta yaptığımız değerlendirmeler de kan kalsiyumu ve parathormonda yaşla orantılı önemli bir değişme saptamadık.

Kanda inorganik fosfor, tüm vak'alarımız göz önüne alınarak yaşla orantılı korelasyon kat sayılarına baktığımızda erkekte oldukça anlamlı azalma, kadında ise artma göstermektedir (Tablo-II). Fakat gruplar arasında student t testi ile yaptığımız hesaplamalarda erkekte yaşlı grupta inorganik fosforu genç gruba göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış bulduk ($p = 0,01$). Kadında

gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir değişme saptamadık.

Kandaki alkali fosfataz tüm vak'alarda yapılan korelasyon hesabında yaşla orantılı artarken ($r = 0,41$) erkekte bir değişme göstermemektedir. Her iki cinste gruplar arasında istatistiksel anlamlı değişme yoktur.

24saatlik idrar miktarı (mg/ 24 h) sadece 41-60 yaş kadın grubunda genç gruba göre anlamlı artış göstermektedir.

Kadında genç grup ile yaşlı grup arasında olgu sayısı az olduğundan değerlendirme yapılmadı. Erkekte 24 saatlik Kalsiüri değerlerinde hiçbir grupta yaşla orantılı bir değişme saptamadık.

K A Y N A K L A R

- 1)- Todd- Sanford. Clinical Diagnosis 1962. Serum Kalsiyum s: 509 - 510.
- 2)- Robert P.Mac FATE Samuel A. Levinson Clinical Laboratory Diagnosis 1969 Philadelphia İng. P tayini, Spektrofotometrik metod s: 491 - 492 - 493.
- 3)- Prof.Dr. Muzaffer Atasağungil, Klinik Laboratuvar ve araştırma metodları 1962, S: 390, Alkali fosfataz tayini (King Angströnü).
- 4)- Diagnostic Products Corporation PTH - M Double antibody.
- 5)- Harrison, T.R.: Principles of Internal Medicine, 9th Ed. McGraw Hill Kogabusha, LTD Tokyo, 1980.
- 6)- Mc.Carty, D.J.: Arthritis and Allied Conditions 9th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979. s:1300
- 7)- Davies, D.V. ed. Gray's Anatomy, Descriptive and Applied 34th Ed. London, Longmans 1967, s: 36 - 47.
- 8)- Raisz, L.G., MD., New Engl. J. Med. 1988, 318-818.
- 9)- M. Temil Yılmaz, Kemik Metabolizması Uzmanlık Tezi İstanbul, 1981.
- 10)-Robert Marcus, Philip Madvig, and Gloria Young. Age-Related Changes in PTH and PTH action in normal Humans. Vol: 58, No: 2, Journal of Clinical Endoc and Metabolism 1984 by The Endocrine Society. U S A

- 11)- F. Raymon Keating and al. The relation of age and sex to distribition of values in healthy adults of serum calcium, ing. fosphorus, magnesium, alkaline phosphatese. J. Lab. Clin. Med. May 1969, Rochester, Minn.
- 12)- Yoshiki Fujisawa, Kaichi Kida, and Hiroski Matsuda Role of Change in Vitamin D Metabolism with Age in Calcium and Phosphorus Metabolism in Normal Human Subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1984 by The Endocrin Society. Vol: 59, No: 4. Japan.
- 13)- David B. Enders: Age Related Changes in Serum \dot{I} PTH and it's Biological Action in Healthy Men ~~and~~ Women. Journal of Clinical End. Society 1987. Vol: 65, No:4 U.S.A.
- 14)- Prescott S. Wiske, MD., Sol Epstein, MB., CH.B., Increases in \dot{I} PTH with age. Medical Intelligence Vol: 300, No: 25. The New England Journal of Medicine, June 1979,21.
- 15)- Berlyne, GM., Ben Ari J., Kushelensky A., Idelman, A., Galinsky D., Hirsch, H., Shainkin, B., Yagil, R., Zlotnik M 1975, The actology of senile osteoporosis: secondary hyperparathyroidism due to renal failure. Q J Med. 44 : 501
- 16)- Galagher, J.C., Riggs, BL., Jerpbak, CM., Arnaud CD., 1980 The effect of age on serum \dot{I} PTH in normal and osteoporotic women. J. Lab. Clin. Med. 95: 373.

- 17)- Ralphhj. Duda, Jr., John F., O'Brien, and al. Concurrent assays of Circulating Bone Gla-Protein and Bone alkaline Phosphatase: Effects of sex, Age, Metab - Bone Disease. J. Clin. Endocrinol Metod. 66: 951, 1988.
- 18)- Insogna KL., Lewis AM., Lipinski, BA, Bryant C., Baran DT., 1981. Effect of age on serum PTH and its Biological effects. J. Clin. Endocrinal Metab. 53 - 1072
- 19)- Marcus, R., Madvig P., Young, G., 1983 Age - related changes in parathyroid hormone and PTH Action in normal humans. J. Clin. Endocrinal Metab. 58: 223.
- 20)- Dilşen, G.; Eskiyrurt, N.; Oral, A.: Osteoporozda Tedavi "Serbest bildiri Özet Kitabı" V. Ulusal Romatoloji Kongresi, 6 - 9 Ekim 1986, Bodrum.
- 21)- Aithen, JM., McKay- Hart D., Smith, DA., 1971. The effect of longterm mestranol administration on calcium and phosphorus homeostasis in oophorectomized women. Clin.Sci. 41 : 233.
- 22)- Klinik Araştırmalar Bülteni. Sandoz Özel sayı: Kalsitonin. Ocak 1988, Prof.Dr.G. Dilşen.
- 23)- Barry Sherman, Carol WYSHAM, AND Bruce PFOHL . Age - Related Changes in the Circadian Rhythm of Plasma Cortisol in Man. J. of Clinical Endocrinology and Metabolism Copyright 1985 by The Endocrine Society. Vol: 61, No: 3, Printed in U.S.A.
- 24)- H.M. Hodkinson, R.E. Irvine. The endocrine system thyroid disease in the elderly. Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology.

- 25)- Andrew, P., Goldberg, MD., and Patricia, J., Coon, MD.,
NIDDM in the Elderly. Endocrinology and Metabolism Clinics -
Vol: 16, No: 4, December 1987, s: 843.
- 26)- M.G., Fitz Gerald. A. Kilvert,: Textbook of Geriatric
Medicine and Gerontology. The endocrine system-diabetes.s:715
- 27)- Raisz LG. Osteoporosis J.Am. Geriatric Soc.1982, 30:127-38.
- 28)- Fischer, JA., Blum, JW., Hunziker, W., Binswanger, U.:
Regulation of Circulating PTH levels: Normal Physiology
and Consequences in Disorders of Mineral Metabolism.
Klin. Wschr. 53: 939 - 954, 1975.
- 29)- Mosekilde, L., Danilesen, CC., Biomechanical competence
of vertebral trabecular bone in relation to ash density
and age in normal individuals. Bone 1987: 8: 79-85.
- 30)- Riggs, BL., Melton, LJ., III. Involutional osteoporosis.
New Engl. J. Med. 1986., 314: 1676 - 86.
- 31)- Richard Eastell, MD., MRCP, and B. Lawrence Riggs.,MD.
Calsium Homeostasis and Osteoporosis Endocrinology and
Metabolism Clinics - Vol: 16, No: 4, December 1987.
- 32)- Marc, Bleicher, MD., J. Louis Martin MD.: Osteoporosis
and the hormonal regulation of bone metabolism. Sandoz Ltd.
Ed. P. Coissac - Switzerland.

T. C.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkez.