

FİZİKSEL TIP

POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE KALSİTONİN KULLANIMI

USE OF CALCİTONİNE IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSİS

Orhan AKINCI MD*, Mahmut KÖMÜRÇÜ MD**, Hüseyin SARISALTIK MD***, Seher KOCAOĞLU MD****, Fehmi KUYURTAR MD*****

- * Elazığ Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- ** Elazığ Asker Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- *** Elazığ SSK Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- **** S B Ankara Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği
- ***** Mersin Üniv. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Postmenopozal osteoporoz tanısı ile izlenen 130 hastaya en az 3 ay, en fazla 12 ay, ortalama 6.7 ay süre ile salmon kalsitonin tedavisi ilk 10 gün, günde 100 I.U.İ.M., sonra 100 I.U nazal sprey şeklinde uygulandı. Hastalarımızın yaş dağılımı; en küçük yaş 43, en büyük yaş 74, ortalama 63.4 idi. Tüm hastalar tedavinin başlangıcında ve sonunda laboratuvar (serum kalsiyum, inorganik fosfor, total alkalin fosfataz ve kreatinin) ve radyolojik açıdan ele alınarak incelenmiş, ayrıca bepsine fonksiyonel kapasite, mobilite ve ağrı açısından geliştirilen testler uygulanarak puanlamalar yapılmıştır. Tedavi sonrasında laboratuvar değerlerinde ve radyolojik bulgularda anlamlı bir değişiklik saptanmamasına rağmen tüm hastalarda fonksiyonel kapasite ve mobilitenin anlamlı olarak arttığı, ağrının ise anlamlı olarak azaldığı belirlendi. 18 hastamızda ilaca bağlı olarak bulantı ve kusma, 7 hastamızda bulantı ve kusmaya ek olarak sıcaklık hissi görüldü. Bu yan etkilerin tümü kendiliğinden geçti. 2 hastamızda doz azaltulmasını gerektirecek yan etkiler gelişti.

Anahtar sözcükler : Postmenopozal osteoporoz, Kalsitonin

SUMMARY

130 patients diagnosed as postmenopausal osteoporosis were treated with salmon calcitonine for the first 15 days with a dosage of 100 I.U. intramuscularly daily, continued with 100 i. u. intranasally. This therapy were continued for 3 to 12 months with an average of six months. Ages of the patients were between 43 and 74 years old, with an average of 63.4 years. The biochemical laboratory values such as serum calcium, inorganic phosphorous, total alkaline phosphatase and creatinine and also the radiological films were obtained at the beginning and at the end of therapy. All of them were evaluated with tests developed for functional capacity, mobility and pain. Although no significant change were obtained for laboratory values and radiological findings, functional capacity and mobility increased and pain decreased significantly. 18 patients encountered nausea and vomiting and feeling of warmth as an adverse effect of the drug was observed in 7 patients. All these adverse effects recovered spontaneously. Only in 2 patients reduction of the dosage was needed.

Key words : Postmenopausal Osteoporosis, Calcitonine

GİRİŞ

Osteoporoz uzun süre gözardı edildikten sonra son yıllarda tıp dünyasının ilgi odağı haline gelmiştir. Bu ilginin başlıca sebebi gelişmiş bir çok ülkede bu kemik hastalığının akıl hastalıkları ve kalp-damar hastalıkları ile birlikte halk sağlığının en büyük problemlerinden birini teşkil ettiği bilincine varılmasıdır (1). Osteoporoz fiziksel olarak kemik hacminin her ünitesinde kalsifiye kemik kütesinin azalması, histolojik olarak trabekül sayısı ve boyutlarında azalmaya bağlı olarak kemiğin porozitesinin artması anlamına gelir (1,2).

Osteoporoz klinik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır (1,2,3,4). Primer osteoporoz grubunda ele alınan postmenopozal osteoporoz çok faktörlü nedenlere bağlı gibi görünmektedir. En önemlisi menopozdan sonra östrojen yapımında azalmaya bağlı olarak osteoklastik kemik rezorbsiyonunda artma olmasıdır. Bunun yanında postmenopozal osteoporozun kalsitonin yetmezliğine bağlı bir olay olduğu da iddia edilmektedir (5). Taggart 1982 yılında yaptığı çalışmada osteoporotik postmenopozal kadınların normal postmenopozallere oranla daha düşük kalsitonin rezervleri olduğunu göster-

miştir (6). Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri) tarafından salgılanan, 32 amino asitten oluşan ve polipeptid bir hormon olan kalsitonin, kalsiyum hemostazının kemiğe etki eden endojen düzenleyicisidir (7).

Bugüne kadar 15'den fazla memeli, amfibian balık, *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* gibi tek hücreli organizmalarda da kalsitonin veya kalsitonin benzeri maddeler bulunmuşsa da günümüzde terapötik amaçla kullanılan kalsitoninler doğal domuz kalsitonini, sentetik insan kalsitonini, sentetik yılan kalsitonini ve sentetik salmon kalsitoninidir (8). Günümüzde kalsitoninin terapötik kullanımının temel endikasyonları;

- 1-Paget hastalığı (Osteitis deformans)
- 2- Akut pankreatit
- 3- Yüksek kemik dönüşümlü osteoporoz
- 4- Osteoporoz veya kemik metastazları ile ilgili ağrı
- 5- Sudeck atrofisi gibi hiperkalsemi oluşturan durumlardır.

Çalışmanın amacı; böylesine geniş denilebilecek alanlarda kullanılan kalsitoninin postmenopozal osteoporozdaki etkisini incelemek, yüksek maliyeti gözönüne alındığında yarar/zarar oranını gözönünde bulundurarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Elazığ Devlet Hastanesi, Elazığ Asker Hastanesi ve Elazığ SSK Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Mart 1990-Ekim 1997 tarihleri arasında postmenopozal osteoporoz tanısı ile izlenen ve sırt ağrısından yakınan 130 hasta dahil edilmiştir.

Hasta seçiminde:

- 1- Vertabral osteopeni (kortikal incelme, horizontal trabekülasyonda azalma ve anterior kamalaşma) ve bir veya daha fazla atravmatik spinal kompresyon fraktürleri olan
- 2- Serum kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalen fosfataz değerleri normal olan
- 3- Sekonder osteoporoz olasılığı öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile dışlanmış olan
- 4-Kemik metabolizmasını etkileyecek hastalığı olmayan
- 5- Metastatik, iatrojenik (kortikosteroid, tiroid hormon ve he-

parinoid tedavisi) ve travma öyküsü olmaksızın oluşan kollum femoris kırıklı ve kolles kırıklı hastalar çalışmaya alınmışlardır. Çalışmaya aldığımız hastaların daha önce kalsitonin tedavisi görmemiş olmasına dikkat edildi. Tüm hastalara sentetik salmon kalsitonini ilk 10gün 100 i.ü. im, 10 günden sonra 100 i.ü. nazal sprey olarak uygulandı. Hastalar bu surede; ilk 10 günde 2x1, daha sonra da 1x1 calcium forte kullandılar. Hastalara osteoporoz için özel bir egzersiz programı ve diyet verilmedi. Serum kalsiyum, inorganik fosfor, total alkalen fosfataz ve kreatinin değerleri standart otomatize laboratuvar teknikleri ile saptanmıştır. Normal serum kalsiyumu %8.5 - %10.5 mgr/dl, inorganik fosfor %2.5 - %4.5 mgr/dl, total alkalen fosfataz 20-45 Ü/L ve kreatinin % 0.4-%1.5 mgr/dl olarak alınmıştır. Bu değerlerin dışındaki veriler patolojik olarak kabul edilmiş ve araştırma kapsamına alınmamışlardır. Laboratuvar incelemeleri; araştırma başlangıcında, 15. günde, 30. günde, 90. günde ve araştırmanın sonunda olmak üzere 5 kez yapılmıştır. Radyolojik açıdan izotop dansitometri güvenilir kantitatif sonuç vermekle birlikte, çok zordur ve pratikte kullanılmamaktadır. Bu nedenle tanı genellikle kalitatif radyografik değerlendirme ile olmakta, takipte vertabral kemik kütlesi ve kompresyon fraktürlerinin sıklığı gözönüne alınmaktadır (9,10,11,12). Bizim dansitometriyi kullanmamamızın nedeni ise, hastanemizde ve hatta ilimizde o tarihte bu cihazın olmamasından kaynaklanıyordu.

Osteoporozu radyolojik olarak araştırmak üzere her olguya torakolomber, her iki femur proksimal kısım ve her iki el radyografileri çekirildi. Torakolomber vertebra grafilerinde vertebralarda osteoporoz sonucu oluşan kırık ve deformasyonlara bağlı şekil değişiklikleri araştırıldı. Radyolojik değerlendirmede T3'den L5'e kadar tüm vertebraların anterior, orta ve posterior yükseklikleri standart bir cetvel kullanılarak ölçüldü. Yükseklik kaybının % 15'e vardığı herhangi bir vertebra (posterior yükseklik veya komşu vertebraya göre) kırık olarak kabul edildi (11,12). Her iki el grafilerinde 2. metakarpın ortasındaki kortikal kalınlıklar ölçülerek bunun metakarp kalınlığına oranı bulundu. Bu orana 2. metakarp indeksi denilir. Normalde bu oran % 44 olup, bunun altındaki değerler osteoporotik olarak kabul edildi (9,10,13,14,15). Femur proksimal kısmındaki trabeküler yapıdaki değişiklikler araştırılarak Singh indeksine göre sınıflandırıldı (15). Radyolojik tetkiklerin ikinci kontrolü tedavinin hemen bitiminde yapıldı.

Fonksiyonel kapasite, mobilite ve ağrı standardizasyonunu

sağlamak amacı ile Norman ve ark., geliştirdiği testler ile değerlendirme ve skorlama yapılmıştır (16). (Tablo I). Testin her 3 basamağı için de ayrı ayrı skorlama yapılarak hastalarda; araştırma başlangıcında, 15. gün, 30. gün, 90. gün ve araştırmanın sonunda olmak üzere 5 kez puanlama yapılmıştır. Ağrı ile mobilitenin araştırmacılar tarafından değerlendirilmesi için yine Norman ve ark.'nın geliştirdiği skorlama kullanılmıştır (13). Bu skorlamaya göre;

Tablo I: Fonksiyonel Kapasite ve Skorlama (Norman'dan)

Fonksiyonel kapasite kriterleri	
A.	Ceket ve palto giyilmesi
B.	Otururken ayakkabı giyilmesi
C.	Merdiven inip çıkılması (en az 8 basamak)
Skorlama	
3 Puan :	Ağrı nedeni ile yapılması olanaksız
2.Puan :	Ağrı nedeni ile tamamlanamamış
1.Puan :	Hafif ağrı eşliğinde tamamlanmış
0.Puan	Ağrı yok

5. Yatakta hareketsiz duyulan ağrı
4. Yatakta hareket ile duyulan ağrı
3. Oturmaya çalışırken duyulan ağrı
2. Ayakta dururken duyulan ağrı
1. Yürürken duyulan ağrı
0. Ağrı yok

BULGULAR

Hastalarımızın radyolojik olarak değerlendirilmesinde Singh indeksi, 2. metakarp indeksi ve cetvel yöntemiyle vertebral kolunda kompresyon kırığı araştırıldı. Hastalarımızın metakarpal morfometre (2. metakarp indeksi) sonuçlarına bakıldığında 15 (% 11.5) hasta % 44, 87 (%66.9) hasta % 44-35, 28 (% 21.5) hastanın da % 35'in altında olduğu görüldü. Bu sonuçlar Tablo II'de görülmektedir.

Hastalarımızın Singh indeksine göre dağılımında; 72 (% 55.38) hasta grade 3, 37(% 28.46) hasta grade 2 ve 21 (% 16.15) hasta ise grade 1'e girmekte idi (Tablo III).

Vertebral kompresyon kırığı basit cetvel yöntemi kullanılarak araştırıldı.3 (% 2.3) hastada T8, 2 (% 1.5) hastada T10, 5 (%

Tablo II: Hastalarımızın metakarpal morfometre sonuçlarına göre dağılımı

Metakarpal morfometre sonuçları	Sayı	Yüzde
% 44	15	11.5
% 44 - 35	87	66.9
< % 35	28	21.6
Toplam	130	100

Tablo III: Hastalarımızın Singh Osteoporoz indeksine göre dağılımı

Grade	Hasta Sayısı	%
Grade 6	-	-
Grade 5	-	-
Grade 4	-	-
Grade 3	72	55.35
Grade 2	37	28.5
Grade 1	21	16.15
Toplam	78	100

3.84) hastada T11, 8 (% 6.15) hastada T12, 11 (% 8.5) hastada L1, 9 (%6.9) hastada L2 ve 3(%2.3) hastada L3 olmak üzere daha çok T12, L1 ve L2'de yoğunlaşan kompresyon kırıkları tedavi süresince yalnızca 5 hastamızda artma göstermiş, 1 hastamızda ise L1 seviyesinde yeni gelişen kompresyon kırığı saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV: Hastalarımızın başlıca vertebral kompresyon kırıkları

Düzye	Hasta Sayısı	%
T ₈	3	2.3
T ₁₀	2	1.5
T ₁₁	5	3.84
T ₁₂	8	6.15
L ₁	11	8.5
L ₂	9	6.9
L ₃	3	2.3

Hastaların fonksiyonel kapasite test skorlarının değerlendirilmesinde, araştırmanın başlangıcında ortalama skor 5.8 iken araştırma sonunda 1.2'ye inmiştir. Sonuçlar Tablo IV'de gösterilmiştir.

Hastaların ağrı ve mobilitelerinin değerlendirilmesinde, araştırma başlangıcında 4.2 olan skor, araştırma sonunda 1'e düş-

müştür. Hastaların Ca⁺⁺, organik fosfor, alkale fosfataz ve kreatinin değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sonuçlar Tablo V'de gösterilmiştir.

18(%13.8) hastamızda ilaca bağlı bulantı ve kusma, 7 (% 9) hastamızda ise, bulantıya ek olarak sıcaklık hissi görüldü 2 hastamızda doz azaltılmasını gerektirecek yan etkiler gelişti.

Tablo V: Fonksiyonel kapasite, Ağrı ve Mobilite Test Skorları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Fonksiyonel kapasite test skorları	5.8	1.2
Ağrı ve mobilite testi skorları	4.2	1

Tablo VI: Hastalarımızın laboratuvar değerleri

	ORTALAMA	MINİMUM	MAKSİMUM
Kalsiyum (% mg)			
Tedavi öncesi	10.120	8.85	10.9
Tedavi sonrası	10.128	8.61	10.7
İnorganik Fosfor			
Tedavi öncesi	3.970	2.60	5.1
Tedavi sonrası	3.820	2.30	4.8
Total Alkale Fosfataz			
Tedavi Öncesi	60.300	29.00	73.0
Tedavi sonrası	57.100	23.00	66.0
Kreatinin			
Tedavi Öncesi	0.801	0.40	1.3
Tedavi sonrası	0.765	0.70	1.2

TARTIŞMA

İnsanlarda kalsitonin bazal düzeylerinin doğumda ve bebeklikte yüksek olduğu ve yaşla birlikte yavaş yavaş azaldığı bilinmektedir (17). Kadınlardaki kalsitonin düzeyleri erkeklerden daha az olup, cinsiyetler arasındaki bu farkın kadınlardaki bazal düzeylerin daha da azaldığı menopozdan sonra çok daha fazla olduğu görülmektedir (18). R. Perez Cano ve ark.'nın 1989 yılında yaptıkları bir araştırma postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalsitonin rezerv defektinin bulunduğunu göstermiştir (19). Heynen ve arkadaşları da kalsitonin sekresyonunun hem östrojen hem de testesteron tarafından

uyarıldığını, bu hormonların azalmasına bağlı olarak postmenopozal devrede kalsitonin düzeylerinin azaldığını ileri sürdüler (17,18). Bütün bu olaylar postmenopozal osteoporoz gelişiminde kalsitonin yetersizliğinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (6).

Mazzuali ve ark. 1986'da yaptıkları çalışmada ve Vega ve ark. 1989'da 90 postmenopozal osteoporozlu kadında yaptıkları çalışmada kalsitoninin postmenopozal osteoporoz da olumlu etkilerinden söz etmişlerdir (15,19). Macintyre ve ark. haftada tek doz 250 mg'a tekabül eden 50 I.U. kalsitonin tedavisinin vertebral kolonda kemik kaybını önlediğini ibelirtmişlerdir (8). Franceshini ve ark.'nın çalışmasında kemik rezorpsiyonundaki azalma, düşen kalsiyum ve fosfor konsantrasyonu ile yansıtılmış, kalsitonin tedavisinin sonucunda radyolojik açıdan belirgin fark olmamasına rağmen kemik ağrısında azalma ve eklem fonksiyonlarında gelişme gözlenmiştir (13,14). Bizim çalışma grubumuzu oluşturan 130 hastanın ortalama fonksiyonel test skoru, tedavi öncesi 5.8 iken tedavi sonrası 1.2'ye, ağrı ve mobilitenin ortalama test skoru tedavi öncesi 5.2 iken tedavi sonrası 1'e düşmüş olmasına karşın hastaların radyolojik görüntülerinde belirgin ve anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir. Hastaların ağrı, mobilite ve fonksiyonlarındaki iyileşmeler kalsitoninin analjezik etkisine bağlanmıştır. Bu analjezik etki, iskelet kaynaklı ağrılarda olduğu gibi, iskelet dışı ağrılarda, örneğin akut pankreatitlerde de etkilidir. Kalsitoninin analjezik etkisi tekrarlayan dozlarla süreklilik kazanırken eşdeğer dozda morfinin etkisi (10 mg/kg) tekrarlarla düşmektedir (7). Uygulama biçimi analjezik etkinin başlangıcını etkileyen en önemli faktör olup, subaraknoid yol en hızlı etkileyen yoldur. Bir başka önemli değişken kalsitoninin tipidir. 30 mg insan kalsitonini 20-30 dk. içinde analjezik etki sağlarken, aynı sürede analjezik etki sağlamak için gereken salmon kalsitonin miktarı ise 2.5-3 mg'dır. Ayrıca salmon kalsitoninin etkisi 6-8 saat sürerken, insan kalsitoninin analjezik etkisi oldukça kısadır (20).

Kalsitoninin analjezik etkisi anti-osteolitik etkisinden ayrılabilir. Çünkü minipompa kullanılarak yapılan i.v. infüzyondan sonra hipokalsemik etki 24-48 saat sürerken, analjezik etki biraz daha uzun sürer (20). Kalsitoninin analjezik etkisi dolaşımdaki - endorfin düzeylerini artırarak oluşmaktadır. Bu etki için 50 mg ve üzerindeki salmon kalsitonini veya eşdeğer kalsitonin dozlarının yeterli olduğu bildirilmiştir (21,22).

İskelete etkileyen 3 ana hormondan biri olan kalsitonin, diğer

hormonlar olan paratiroid hormonu ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol ile birlikte mineral metabolizmasını düzenler (17). Kalsitonin, paratiroid hormon, vitamin D ve diğer maddelerin osteolitik etkilerini karşılar. Böylece hızlı kemik remodelingini yavaşlatır. Bunu osteoklastları inhibe ederek meydana getirir. Kalsitonin osteoklastların aktivite ve motilitelerini, sayıları ve yenilerinin oluşma hızını yavaşlatır. Böylece kemiğin hem matrisinin hem de inorganik bileşiminin resorpsiyonu önlenir. Kalsitonini artmış kemik resorpsiyonu ile karakterize çeşitli kemik hastalıklarında klinik olarak yararlı kılan özelliği de budur. Buna göre kalsitoninin Paget hastalığında ve malignitelerle birlikte sık olan hiperresorptif kemik hastalıklarında yaygın olarak kullanılır.

Ayrıca kalsitoninin osteoporoz tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu son endikasyon kadınlarda kalsitonin bazal düzeylerinin düşük olması ve postmenopozal dönemde rezerv defektleri veya salgılama defekti olduğundan dolayı osteoporoz patogenezi katkıda bulunabileceğinden çok ilgi çekicidir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan östrojenik ajanlar; meme, uterus (hemoraji, endometrial kanser riski) ve kardiyovasküler sistem üzerinde istenmeyen yan etkileri nedeniyle ve kalsitonin üzerinden etki ettiklerinden dolayı önerilen tedavi yöntemi olmaktan uzaktırlar (18,23). Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar içerisinde kalsitonin çok güvenlidir ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde kalsitoninin yaygın klinik kullanımı için aşılması gereken üç engel vardır. Fiyatı, verilmiş biçimi ve direnç problemidir. Kalsitonin nisbeten pahalıdır. Fakat rekombinant DNA kullanımı gibi daha yeni sentez metodları bu sorunun çözümünde yardımcı olabilir (24).

Uzun süren tedaviler için hasta tarafından kolaylıkla alınabilecek ilaçlar yapılmalıdır. Kalsitoninin kısa süre öncesine kadar yalnızca paranteral şekilde verilebilmesi önleyici tedavilerde kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktaydı. Kalsitoninin intranasal formu bu ilacın verilmiş problemini çözmüştür. Çünkü peptidin nazal spreyi tesirli, daha iyi tolere edilen ve hasta tarafından beğenilen özelliklere sahiptir.

Osteoporoz riskli menopoz dönemindeki kadınlara intranasal olarak verilen salmon kalsitoninin etkisini ispatlayan çok sayıda araştırma mevcuttur (11,12,21,22,24). Menopoz dolaylarındaki riskli kadınlarda 12 ay müddetle salmon kalsitoninin intranasal uygulanımı metabolik göstergelerin anlamlı bir düşü-

şünü, lomber vertebra düzeyinde foton absorpsiyometre ölçümü ile değerlendirilen kemik minerali kaybının durmasını sağlamıştır (11,12). Kalsitonine karşı direnç problemi etki mekanizmasının tam olarak anlaşılması ile aşılabacaktır. İnsan kalsitonini ile tedavi edilen hastalarda antikor yokluğunda dahi tedaviye direnç gelişmesi, direncin hormon-reseptör etkileşimi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla kalsitonin reseptör kompleksinin anlaşılması bu problemin aşılmasına yardımcı olacaktır. Moleküler biyoloji ve gen klonlama kalsitonin ile reseptörü arasındaki etkileşmeyi açıklamada gelecek vaad etmektedir.

Sonuç olarak; kalsitonin kullanımının çalışmamızda kemik dansitesi üzerinde anlamlı bir etkisini görmememize rağmen, hastaların ağrı ve mobiliteleri üzerinde belki de analjezik etkisinden dolayı iyi sonuçlar verdiği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Christiansen C, Gennari C.: Osteoporoz atlası. Orhanlar Matbaası, 1989.
- Taggart HMCA, Chestmit CH, Ivey TL, Bayling DT.: Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1982; 1: 475-478.
- Apley AG.: Apleys system of orthopaedics and fractures. Sixth edition p: 76-78, 1982.
- Berkow R.: The Merk Manual. Fourteenth edition p: 1243, 1982.
- Jacobsen PC, Beaver W, Grubb SA, et al: Bone density in women: college athletes and older athletic women. J Orthop Res 1993; 2: 328.
- Austin LA, Heatb H.: Calcitonin, physiology and pathophysiology. New Engl J Med 1981; 304: 269-278.
- Azria Z.: Kalsitoninler, fizyoloji ve farmakoloji. Bölüm 1. s: 2. Orhanlar Matbaası, 1989.
- Mac Intyle, I, Craig RK.: Molecular evolution of the calcitonins. In neuropeptides: Basic and clinical aspects. Proceedings of the eleventh. Pfizer international symposium. September 1981.
- Aitken JM.: Relevance of osteoporosis in women fracture femoral neck. Br Med J 1984; 288: 592.
- Firoozniah A, Galimbu C, Rafii M. et al: Quantitative computed tomography, assesment of spinal trabecular bone. In osteoporotic women with and without vertebral fractures. J. Comput Tomogr 1984; 8: 99-100.
- Rings BL, Wahner HW, Seeman E, et al: Change in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: Differences between

- the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes, *J Clin Invest* 1982; 70: 716-723.
12. Siegelman SS.: The radiology osteoporosis. New York, Grune and Stroffen, p: 68-80, 1970.
 13. Francheshini R, Bottaro P, Panopaulas C, Messina U.: Long term treatment with salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1983; 34: 799-800.
 14. Horsman BA, Nordin BE, Simson M.: Cortical and trabecular bone status in elderly women with femoral neck fractures. *Clin Orthop* 1982; 166: 142.
 15. Meema HH.: Cortical bone osteoporosis. *Am J Roentgenol* 1982; 89: 1257.
 16. Narman S, Kutsal YG, Başgöze O, Özorun K, Paker N.: Postmenopozal osteoporozda kalsitonin tedavisi. *Ort ve Trav ve Rehabilitasyon Derg* 1988; Temmuz: 63-69.
 17. Kayaalp O.:Kalsiyum dengesini etkileyen ilaçlar.Bölüm 84. *Tıbbi farmakoloji* cilt 3, 2327-2362. Ulucan Matbaası,Ankara. 1986.
 18. Bell NH, Greene A, Epstein S, et al: Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1997; 76:470.
 19. Perez Cano, R, Montoya M. J. et al: Calcitonin reserve in healthy women and patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue int* 1989; 45: 203-209.
 20. Heynen G. et al: Human calcitonin some physiopathological aspects. *Proc. int. symp. Milan, 1980.*
 21. Genneri C. et al: Dolore ossea, endorfine calcitonin in man. *Proc 1st wkshp, Florence, 1982.*
 22. Laurian L. et al: Calcitonin induced increase in ACTH, beta-endorphin and cortisol secretion. *Horm Metab Res* 1986; 18: 268-271.
 23. Berndt TJ, Knox FG.: Effects of Parathyroid hormone and calcitonin electrolyte excretion in the rabbit. *Kidney int* 1980; 17: 473-478.
 24. Gibbs S, Smith GP.: The neuroendocrinology of satiety. *Frontiers in neuroendocrinology* 1984; 8: 223-245.
-
-