

endokrinoloji

Kalsitonin

*Nevzat DALGIÇ**

Kalsiyumun birçok biyolojik fonksiyonlarda rol oynadığı öteden beri bilinmektedir. Sinir eksitasyonu, kas kontraksiyonu, hormon salınımı, kanın koagulasyonu ve daha önemlisi kemik yapımında oynadığı roller sayılabilir. Bu fonksiyonlar iyi bir şekilde düzenlenmiştir ve kalsiyumun konsantrasyonlarına göre ayarlanmaktadır.

Kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde yaklaşık 20-25 yıl öncesine kadar sadece parathormonun fonksiyonunun olduğu kabul edilirdi. Daha sonraları ise yapılan çalışmalarda tiroidin parafoliküler hücrelerinden veya C hücrelerinden yapılarak salgılandığı saptanan tiro-kalsitonin adlı hormonun da kalsiyum homeostazisinde önemli bir yerinin olduğu gözlemlendi. Değişik araştırmalarda kalsitonin veya tiro-kalsitonin farklı hormanarmış gibi görülürken daha sonra bunların aynı oldukları saptandı ve artık kalsitonin olarak anılmaktadır (1,2).

Kalsitonin tanımlanmadan önce Parathormon (PTH)'un kalsiyum homeostazisini düzenlediği kanaati vardı. PTH kemiklerden kalsiyumu mobilize eder ve hipokalseminin varlığında bu yolla kalsiyumun kan seviyesi normale gelir. 1925 yılında Collip tarafından PTH'un bulunmasından 35 yıl sonra ise bu hormonun fonksiyonel antagonisti olan kalsitonin veya tiro-kalsitonin olarak adlandırılan hipokalsemik bir hormon bulundu (30).

1961 yılında Copp ve arkadaşları, hiperkalsemik köpeklere tiroid ve paratiroid ekstrelerini infüzyon şeklinde vermişler ve ekstrelerin verilmesinden sonra ise sistemik hipokalsemi geliştiğini gözlemişlerdir. Dolayısıyla tiroid ve paratiroid ekstrelerinin kalsiyum düşürücü etkisinin olduğunu bunu da yeni bir hormon olan ve buradan salgılandığı anlaşılan kalsitonin adlı hormonun yaptığını bildirmişlerdir (1). Aynı yıllarda Munson ve arkadaşlarının koter kullanarak oluşturmuş oldukları travmanın neticesi olarak, tiroid glandından hipokalsemik bir faktör olan tiro-kalsitoninin salgılandığını açıklamış oldukları bildirilmektedir (4).

YAPI

Kalsitonin insanlarda ve memelilerde tiroid glandından salgılanır. Memeli olmayanlarda ise diğer organlardan, özellikle bronşiyal glandlardan sentezlenerek salgılanır. C hücreleri ayrıca akciğer, boyun ve timus dokusunda da bulunduğundan bu organlarda da sentezlenip salgılanabilir.

Kalsitonin, insanlarda, kuşlarda, balıklarda, domuzlarda, koyunlarda, sığırlarda ve sıçanlarda izole edilmiş, fakat tavuklardaki kalsitoninin yapısı saptanamamıştır. Bunlardan koyun, tavuk ve sıçanlar hariç diğerleri sentetik olarak yapılabilmektedir. Tedavide sadece insan, domuz ve balık kalsitoninin kullanılmaktadır (4).

Kalsitoninler, 32 amino asitin, N-Terminal tarafta 1. ve 7. pozisyonlarda 2 sistin molekülü içeren, yuvarlak şekilde dizilmesi ile oluşmuşlardır. Tedavide kullanılan kalsitoninlerin amino asit dizilişleri ve sayıları şöyledir (4) (Şekil - 1).

1. İnsan kalsitonini 30 amino asit,
2. Domuz kalsitonini 28 amino asit,
3. Balık kalsitonini 29 amino asit.

Memeli kalsitoninleri birbirlerine amino asit sayısı ve dizilişleri bakımından daha fazla benzerler. Sentetik balık kalsitonin Avrupa'da, sentetik insan kalsitonini ise İngiltere'de daha sık olarak kullanılmaktadır.

Son çalışmalarda kalsitoninin prekürsörünün var olduğu saptanmıştır. Prokalsitonin veya katalcain denen bu hormonun kendisine has kalsiyum düşürücü etkisi vardır. Fakat kalsitonini aktive ederek etkisini artırır. Katalcain, kalsitonin gibi normal kişilerde sirkülasyonda bulunur ve kalsitonin gibi medüller tiroid kanserinde fazla miktarda salgılanır. Katalcainin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemesine rağmen kalsitoninin salgılanmasını ve etkisini sinerjistik etki ile artırdığı kabul edilmektedir (5, 6, (Şekil-2)).

* İç Hastalıkları Uzmanı, Devlet Hastanesi, V A N

insan: Cys<ily>Asn-Leu-Ser-Thr<:ys>Met-Leu<ily>Thr-Tyr-Thr-Glu-Asp-Phe-Asn-ILys-Phe-His-Thr-Phe-Pro

H₂N-Pro-Ala-Gly-Val-Gly-Phe-Ala-Thr-Clu

Domuz: Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Ser-Ala-Tyr-Trp-Arg-Asn-Leu-Asn-Asn-Phe-His-Arg-Phe-Ser

H₂N-Pro-Thr-Glu-Pro-Cly-Phe-Gly-Met-Gly

Balık: Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Glu-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gin-Thr-Tyr-Pro

H₂N-Pro-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Asn-Thr-Arg

Şekil-1. Tedavide kullanılan kalsitoninlerin amino asit dizilişleri

KALSİTONİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Kemikler Üzerine Olan Etkisi: Kalsitonin hipokalsemik etkisini osteoklastik aktivitedeki primer inhibisyon yoluyla yapmaktadır. Ayrıca mobilize olmuş kalsiyumun da rezorbsiyonunu inhibe eder. Kalsitonin, sadece spontan kemik rezorbsiyonunda inhibisyona yol açmaz. PTH, Vit. D ve diğer faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan osteolizi de inhibe eder (7). Bunlar çeşitli çalışmalarla, histolojik-morfometrik analizler, alkalin fosfataz ve hidroksiproin değerleri vs. ile gösterilmiştir. Buna karşın osteoblastik aktivitedeki artışla stimulan bir etkinin varlığını gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda ise kalsitonin uygulamasından sonra kemik mineralizasyonunda ve formasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (8).

1965'de embriyonik kemik kültüründe, kemik dokusu üzerinde PTH etkisi ile Ca⁴⁺ salınımına kalsitonin inhibe edici özelliği in vitro olarak kanıtlanmıştır. Bu neticeler daha sonra kemik morfolojisi ve diğer araştırmalarla da teyid edilmiştir (9,10).

Kalsitonin kemiklerden PTH olmasa bile kalsiyum efflux'unu inhibe eder. Yine de 48 saat hormon verilmesinden sonra kalsiyum efflux'un kendi orijinal hızına ve seviyesine ulaşır. Buna "escape fenomen" denir. Kalsitonin inhibisyonunu takiben ortaya çıkan escape fenomenin mekanizması bilinmemektedir. Fakat bazı araştırmacılar bunu, kalsitonin reseptörlerinin düzensiz regülasyonuna veya rezistans gelişmiş yeni hücrelerin varlığına bağlamaktadırlar (9,11).

Kalsitonin kemikteki cAMP konsantrasyonunu artırır. Fakat PTH'dan daha az etkilidir. cAMP'nin yüksek konsantrasyonları yalnız başına Ca⁴⁺ efflux'u stimüle ettiğinden kalsitoninin az dozda cAMP ile birlikte kemik kalsiyum mobilizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (12).

Kalsitonin plazma kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Gelişme çağında, gebelik ve süt verme durumunda kalsiyum dengesini ayarlar.

Böbrekler Üzerine Olan Etkisi: Literatürde kalsitoninin böbrekler üzerine olan etkisi tartışmalıdır ve değişik fikirler ileri sürülmüştür. Önceki araştırmalarda yüksek doz kalsitonin verilmiş, ve kalsiyumun renal ekskresyonunda artış görülmüştür. Çok sonraları ise, daha düşük ve fizyolojik dozlarda kalsitonin kullanılmış ve renal kalsiyum ekskresyonunun düşüğü görülmüştür. Bazı araştırmacılar ise düşük doz kalsitonin ile renal kalsiyum ekskresyonunun da önce kontrol grubundaki seviyelerden daha aşağı düştüğünü, sonra ise artış olduğunu görmüşlerdir. Yani, yüksek doz kalsitonin böbrek kalsiyum ekskresyonunu artırırken, düşük doz azaltmaktadır. Bazı araştırmacılar ise, kalsitoninin böbrek kalsiyum ekskresyonuna bir etkide bulunmadığını, diğer araştırmacılar da hayvanlarda kalsitoninin kalsiyumun fonksiyonel ekskresyonunu azalttığını veya kalsiüri miktarını düşürdüğünü iddia etmektedirler (11, 13-15).

Kalsitoninin hipokalsemik etkisini böbreklerden kalsiyum atılımını artırarak yapabileceği düşünülmektedir. Yine de nefrektomi sonrası kalsitoninin hipokalsemik etkisi devam eder. Bir çok araştırmada kalsitonin tübüler rezorbsiyonunda inhibisyona veya Ca, P, Na, K ve Mg'un klerensinde artmaya yol açtığı gösterilmiştir (11).

Kalsitoninin özellikle medüller nefronlarda, Henle kıvrımında kalsiyum rezorbsiyonunu artırıyor gibi görünmektedir. Proksimal tübüllere çok az etkili veya etkisizdir. Fakat distal tübüllere olan etkisi halen açıklığa kavuşmamıştır (15).

Kalsitoninin renal etkisi, böbreklerdeki reseptörlerin gösterilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır. Değişik nefronlarda kalsitonin ve kalsitonine duyarlı adenil siklaz aktivitesi için spesifik reseptörler tanımlanmıştır (16).

Özel kalsitonin bağlayıcı reseptörler, kemik ve böbreklerin hücre membranlarına karşı hazırlanmış reseptörler bulunmuştur. Değişik kalsitoninler, her iki dokuda da biyolojik aktivitelerinde bir korrelasyon gösterirler. Balık kalsitonini, domuz, sığır ve insan kalsitoninlerine karşı hazırlanmış reseptörlere

daha fazla afinite gösterirler. Yine de cAMP'deki artış ile renal kalsiyum reabsorpsiyonu üzerine kalsitoninin fizyolojik etkisi ile diğer elektrolitlerin artışı arasındaki ilişki hâlâ karanlık kalmış ve açıklığa kavuşturulamamıştır.

Barsaklar Üzerine Olan Etkisi: Erken yapılan araştırmalarda, kalsitoninin sıçan duodenumunda kalsiyum absorpsiyonunu ve kalsiyum transportunu artırdığı gösterilmiştir. Burada toksik olacak kadar yüksek dozlarda kalsitonin kullanılmıştır. Daha sonra bir çok araştırmacı insanlar, tavuklar, sıçanlar, köpekler, tavşanlar üzerinde çalışarak ileum, jejunum veya duodenumdaki kalsiyum absorpsiyonu üzerinde kalsitoninin fazla bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır (17). Bir başka araştırmada ise, yüksek doz kalsitoninin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırdığı, düşük dozların ise sıçanlarda intestinal kalsiyum absorpsiyonunu engellediği iddia edilmiştir. Uzun süre kalsitonin verilmesi, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda bir depresyonla neticelenir. Böylece yüksek doz kalsitonin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu engeller, düşük doz ise etkisizdir denebilir ve fizyolojik dozlarda kalsitoninin barsaklardaki kalsiyum absorpsiyonu üzerine etkisinin olmadığı kabul edilebilir (11, 17).

Yapılan birçok çalışmada, kalsitoninin Na, K, Cl ve suyun intestinal lümen içine salınmasında rol oynadığı ve artırdığı gösterilmiştir. Mamafih bu farmakolojik bir etkidir ve normal dozlarda görülmez. Bu meyanda medüller tiroid kanserli ve yüksek kalsitonin seviyesi olan hastalarda diyarenin görülmesi, kalsitoninin bu etkisine bağlanmaktadır (17,18).

Mide ve Pankreas Üzerine Olan Etkisi: GIS hormonlarından gastrin, glukagon, kolesistokinin ve cerulein gibi hormonlar, kalsitonin sekresyonunu stimüle ederler. Bundan dolayı medüller tiroid kanserinin tanısında kullanılan pentagastrin testi bu ilişkiye dayanarak yapılmaktadır. Gastrointestinal hormonlar salgılayan diğer hücreler gibi C hücrelerinden salgılanan kalsitonin APUD hücre sistemi ile ilişkilidir.

Kalsitonin, hem gastrik sekresyonu, hem de ekzokrin pankreas sekresyonunu inhibe eder. İnsan ve hayvan çalışmalarında kalsitoninin IV, oral veya infüzyon şeklinde uygulanmasından sonra doza bağımlı olarak gastrik sekresyon volümünde, total ve serbest asit miktarında ve gastrik pepsin sekresyonunun volümünde azalma olduğu tesbit edilmiştir (4). Sağlıklı ve peptik ülserli olan kişilerde gastrik sekresyon inhibe edilmekte ve artmış olan gastrin seviyeleri düşmektedir. Aynı şekilde pentagastrin ile, artmış olan gastrik sekresyonda da düşmeler görülür. Hayvan çalışmalarında kalsitonin tedavisi ile ülserojenik faktörlerin etkisinin antagonize edilmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir (4).

Antrumdaki D hücrelerinden salgılanan somatostatatin in gastrik sekresyonu inhibe ettiğinin bulunmasından sonra, sıçanlarda uygulanan kalsitonin infüzyonu ile gastrin ve somatostatatin düzeylerinde doza ve zamana bağlı cevaplar alınmıştır. Bu gözlem, kalsitoninin somatostatatin salgısını uyarak, gastrik sekresyonu engellediğini gösterir. Bir başka çalışmada ise, sıçanlara intraserebrovasküler (ICV) olarak kalsitonin verilmiş ve bu çalışmadan, sistemik kalsitoninin uygulanmasına göre, gastrik sekresyonda düşük neticeler alınmıştır (19). Bu da kalsitonin peptididinin kan-beyin bariyerini geçemediğini veya ancak % 01 oranında geçtiğini gösterir. Böylece kalsitonin santral mekanizma ile gastrik sekresyonu azaltmadığı görülmekte ve bunun için daha ileri çalışmaların yapılması gereği ortaya çıkmaktadır.

Gastrointestinal sistemdeki birçok hormonlar ve pankreastan salgılanan bir çok ekzokrin hormonlar, kalsitonin sekresyonunu stimüle ederler. Bunun tersine, onların sekresyonu da kalsitonin tarafından engellenir. Kalsitoninin pankreas üzerine olan etkisi, öncelikle insanlar üzerinde denenmiştir. Cerulein, kalsiyum infüzyonları, kolesistokinin/pankreoizim veya sekretin tarafından stimüle edilen pankreasın enzim sekresyonu üzerine kalsitonin inhibitor bir rol oynar. İnsanlarda bikarbonat sekresyonu ve volüm üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Karbonyl kolin veya insülin tarafından vagal olarak stimüle edilen pankreas sekresyonu üzerine ise, yine herhangi bir etkisi yoktur (4). Bütün bu bulgular, akut pankreatitte hastaların kalsitoninden fayda göreceklarını gösterir. 197 hasta üzerinde çift-kör olarak yapılan bir çalışmada, mortalité üzerinde önemli bir etkide bulunmadığı, fakat semptomlarda düzelmeler olduğu görülmüştür (20).

Ayrıca kalsitoninin insülin ve glukagon gibi endokrin pankreas sekresyonu ile etkileşmesi ilginçtir. 1972'de Ziegler ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada, kalsitoninin etkisi ile glukozaya bağlı insülin sekresyonunda düşme görülmüştür. Bu bulgu, kalsitoninin diyabetojenik etkisi olduğunu göstermektedir (4).

Diğer Etkileri: Kalsitonin, prolaktinin bazal sekresyonunu baskılar. Bu etkiye santral dopaminerjik etkisinin sebep olduğu gösterilmiştir. Kalsitonin ayrıca plazminojen aktivatörlerini uyarır. Prostaglandinler üzerine etkilidir ve antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır (4,21).

KALSİTONİN SEKRESYONUNUN KONTROLÜ

Çeşitli yayınlarda, plazma kalsitonin seviyesi RIA metodlarıyla tayin edilmesine rağmen, birbirlerine uymamaktadır. Monomerik kalsitoninin sadece tek zincirinde 32 amino asit vardır ve fizyolojik olarak aktif formudur. Fakat total dolaşan kalsitonin

daha geniş moleküler yapılara sahiptir. Bunlar dimer ve polimer yapılardır (22), Kalsitoninin ortalama plazma seviyeleri birçok laboratuvarında farklı olarak bulunmuş ve 7, 25 ve 150 pg/ml olarak rapor edilmiştir (23). Kalsitonin sekresyonu sadece bazal değerlerin ölçülmesi ile değerlendirilemez. Fakat bazı stimullara karşı oluşan "peak" değerleri de dikkate alınmalıdır.

Kalsiyum infüzyonlarına karşı cevap olarak oluşan plazma kalsitoninindeki artış, ana olarak monomerlerden ibarettir. Dolayısıyla, kalsiyumun stimüle ettiği kalsitonin değerleri, bazal seviyeden daha düşüktür.

Kalsitonin sekresyonunu kontrol eden majör faktörler, özet olarak şunlardır (5):

1. Plazma Kalsiyum Seviyesi: Plazma kalsiyumu arttığı zaman, kalsitonin sekresyonu da stimüle edilir. Hipokalsemi varlığında ise baskılanır.

2. Gastro-intestinal Hormonlar: Gastrin ve köle sistokinin, kalsitonin sekresyonunu stimüle ederler.

3. Vit. D₃ (1-25 Dihidroksi Kolekalsiferol): Vit. D'nin uygulanması, plazma kalsitonin seviyelerinde artışa yol açar. Bu, muhtemelen 1-25 Dihidroksi kolekalsiferolun C hücrelerine direk etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır.

4. Seks Hormonları: Hem östrojen hem de testosteronun plazma kalsitonin seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Bunun mekanizması bilinmemektedir. Kalsitonin salgılanmasında diurnal ritim vardır. Öğleye yakın, en yüksek seviyeye çıkar, öğleden sonra ise giderek azalır. Akşam ile sabah arasında düşük seyrederek, ölçümler yapılırken, bu durum göz önüne alınmalıdır.

Kalsitonin, hem yaşlı, hem de genç erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda ise, gebelik ve laktasyonda yükselir. Neonatal periyotta da yüksek bulunmuştur. Yaşlandıkça, plazma kalsitonin seviyesi her iki cinsten de düşer. Kadınlarda menapozdan sonra daha fazla düşer. Bu durum postmenopozal osteoporoz ve kemik dokusunda oluşan kayba bağlı olarak gelişir (24).

Östrojen ihtiva eden doğum kontrol ilaçları alındığında, seks farkı kalkar. Östrojen seviyesi ile kalsitonin sekresyonu arasındaki bağ, kemikte bulunan östrojen reseptörlerinin fonksiyonlarının azlığı ile ilişkilidir. Çünkü östrojen yetmezliğinin etkileri iyi bilinmemektedir ve replasman indirektir. Son yıllarda, kalsitonin seviyelerinin ooferektomiye takiben arttığı da rapor edilmiştir (5).

KALSİTONİNİN KLİNİK KULLANIMI

Kalsitonin, klinik olarak, sıklıkla Paget hastalığı ve hiperkalseminin tedavisinde kullanılmasına rağmen,

osteogenezis imperfecte, osteoporoz gibi kemik hastalıklarında da kullanılmaktadır. Ayrıca habis tümörlerde gelişen ostoliz ile kemik ağrılarının tedavisinde de sık olarak kullanılan bir ilaç haline gelmiştir (25-27).

Hiperkalsemi Kalsitonin Tedavisi: Ağır hiperkalsemi klinik bulantı-kusma, poliüri ile konfüzyon ve koma arasında değişkenlik gösterir. Dehidratasyon sıklıkla vardır. Hiperkalsemik hastalara ilk yapılacak iş, serum fizyolojik ile rehidratasyon yapmaktır. Bazılarında bu işlem tedavi için yeterli değildir. Hiperkalsemik krizlerde kalsitonin, fizyolojik serum ile yapılan rehidratasyonla birlikte verilebilir. Çünkü bunların sunerjistik etkileri vardır ve artmış olan kalsiyum değerlerini düşürür (25).

Ağır hiperkalsemi kalsitonin tedavisinin amacı, serum kalsiyum konsantrasyonunu normale indirmek ve böylece cerrahi işlemin performansını ve angiografi gibi bazı diagnostik testlerin güvenilirliğini sağlayabilmektir. Koma ve şuur kayıpları durumunda ise, şuurun tekrar yerine gelmesini sağlamaktır. Ayrıca, kalsitoninin natriüretik etkisinden faydalanmak için de kullanılır. Kalsitoninlerden salmon kalsitonini daha potensdir ve daha uzun süre kalsiyum düşürücü etkileri olduğu için tercih edilir.

Paget Hastalığı: Anormal kemik rezorbsiyonu ile karakterize olan Paget hastalığı, yaşlı erkeklerde görülür ve sebebi hâlâ anlaşılamamıştır. Kemik rezorbsiyonundaki artış, osteoklastlardaki sayı ve aktivite bakımından anormal artışa bağlıdır. Kemik turnover'daki artış, serum alkalen fosfatase seviyesinde ve üriner hidroksiprolin seviyesindeki artmaya yol açar.

Paget hastalığının kalsitoninle tedavisinin temeli, kemik rezorbsiyonunun inhibisyonuna dayanır. Paget hastalığında uzun süre kalsitonin tedavisi ile hastalığın biyokimyasal belirtileri olan alkalen fosfatase ve üriner hidroksiprolin değerlerinde azalma olduğu, ilk ayda plato çizdiği ve bazen de rebound fenomen ile artış gösterdiği bilinmektedir (26, 27, 29).

Kalsitonin Paget hastalığı için efektif olan tek ilaçtır. Hastalarda radyolojik ve biyokimyasal düzelme ile semptomlarda, özellikle kemik ağrısında azalma görülene kadar tedaviye devam edilmelidir. Ayrıca Paget hastalığında kemik ve/veya vasküler dokunun yaptığı nöral kompresyona bağlı olarak ortaya çıkan kompresyonun ilerlemesi ile sağırılık, kraniyal sinir lezyonları, ataksi, parazi ve parapleji gelişebilir (29). Kalsitonin, immobilize Paget hastalarında profilaktik olarak meydana gelebilecek komplikasyonları önlemek amacıyla da verilebilir.

Ağır kalp yetmezliği olan olgularda, kemik vasküleritesi artmış Paget hastalığı ilâve olunca, primer hastalık ya ortaya çıkmakta veya daha da ağırlaşmakta

H-Asp-Alet-Ser-Ser-Asn-Leu-Glu-Arg-Arg-His-Arg-Pro-His-Val-Ser-Met-Pro-Glu-Asn-Ala-Asn-OH

Şekil-2. İnsan katalcalcin'inin araino asit dizilişi

tadır. Yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir. Bu hastalarda kalsitonin tedavisi ile debi düşmekte ve Paget hastalığı da tedavi olmaktadır. Burada tedavinin etkisi, kardiyotorasik indeks'de oluşan düşme ile ölçülmektedir (29). Kalsitonin tedavisi ile Paget hastalığında 4 ayrı cevap görülür.

Biyokimyasal olarak; kalsitonin uygulanmasından birkaç gün sonra üriner hidroksiprolin, 1-2 hafta sonra ise alkalin fosfataz değerleri düşer. Genel olarak serum alkalin fosfataz değerlerinin ölçümü ile kalsitoninin etkisi takip edilir.

Radyolojik olarak; kalsitonin tedavisinden sonra Paget hastalarında, kemiklerdeki redüksiyon ve rezorbsiyon normale dönebilir.

Histolojik olarak; kalsitonin tedavisi sonrasında osteoklastlarda belirgin azalma olmaktadır.

Klinik olarak; kalsitonin tedavisi ile kemik ağrısında azalma ve/veya düzelme görülür.

Osteoporozda Kalsitonin Tedavisi: Kalsitonin kemik rezorbsiyonunda azalmalara yol açtığı için osteoporozun tedavisinde de kullanılmaktadır. Yakın zamanlarda ise, yaşa bağlı ortaya çıkan osteoporozun patogeneğinde, yine yaşa bağlı olarak kalsitonin sekresyonundaki azalma sorumlu tutulmuş ve böylece osteoporozun sadece tedavisi için değil, önlenmesinde de kalsitoninin faydalı olabileceği dikkati çekmiştir.

Kalsitoninin kemik formasyonu üzerine olan etkisi kompleksdir (23). Kalsitonin formasyon durumlarında ilk rezorbsiyonu artırır. Normal adult insanlarda osteoklast hayat süresini kısaltan kalsitonin, daha önce başlamış olan basit kemik formasyonunu geçici olarak artırır.

Kalsitonin ayrıca direkt olarak değişik şekillerdeki reperatif kemik formasyonunda da etkilidir. Çünkü basınca karşı gelişen periostal reaksiyon ve cerrahi olarak düzeltilen kemik defektlerinin iyileşmesinde, tekrar kemik formasyonunun oluşmasında direkt olarak etkilidir. Kalsitonin, kemik formasyonundaki artma veya kemik rezorbsiyonundaki azalmadan bağımsız olarak ilave mekanizmalar ile, kemik içindeki net kalsiyum ve fosfor hareketlerini de artırır.

Osteoporozda kalsitonin 2 şekilde kullanılmaktadır (23):

a. Sadece Kalsitonin Tedavisi: ilk uygulamalarda domuz kalsitonini kullanılmıştır ve sadece 2-8 hafta süreyle verilmiştir. Kalsiyum balansındaki

gelişmede, formasyonda ve rezorbsiyonda kinetik ve biyokimyasal bir azalma görülmüştür. Buna sebep de aktivasyonda ortaya çıkan depresyondur. 4-6 ay gibi uzun süren uygulamalardan sonra ise domuz kalsitoninin bir etkide bulunmadığı görülmüştür.

b. Kombine Tedavi: Kalsitoninle birlikte insan büyüme hormonu kullanılmış ve total vücut kalsiyumunda % 6 kadar bir artışa yol açmıştır. Kalsitonin ile fosfatların kombinasyonu daha fazla kullanılmıştır ve daha iyi neticeler alınmıştır. Fosfatlar, paratiroid hormon sekresyonunu stimüle ettiğinden, iskelet yapımının indirekt aktivatörü olarak fonksiyon görmektedirler.

Osteogenesis Imperfecta'da Kalsitonin Tedavisi: Kalsitonin tedavisi ile osteogenesis imperfecta'daki yıllık fraktür oranı düşmekte, hastalarda hareket kabiliyeti artmakta ve uzun ekstremitelerde dokunma ile meydana gelen kırıklar azalmaktadır. Bu değişiklikler radiyografik icemik uansitelerinde gelişme ve artma göstermektedir (23).

Diğer Hastalıklarda Kalsitonin Tedavisi: Kalsitonin, değişik gastrointestinal organlardaki inhibitör etkisi yüzünden, pankreatit ve peptik ulkus tedavisinde de kullanılmıştır. Yine kortikosteroid osteoprozu, renal osteodistrofi, Sudeck atrofisi, geçici regional osteoporoz, Migran-Raynaud hastalığı gibi vasküler hastalıklarda ve her türlü psikiyatrik hastalıklarda da tedavi amacıyla kullanılmıştır. Bu tedaviler kalsitoninin inhibitör etkisine dayanılarak yapılmaktadır (23).

Kemik Metastazlarında 1 Kalsitoninin Analjezik Etkisi: Metastazik hastalıklarda, kalsitonin tedavisinin primer indikasyonu hiperkalsemidir. Buradaki hiperkalsemi, kemik hücrelerine direkt etki ile, tümör hücrelerine bağlı lokal osteolizden kaynaklanır (30). Osteolitik maddeler idantifiye edilmesine rağmen, bu durum prostoglandinlere atfedilmektedir. Kemik metastazları ve/veya habis hiperkalsemisi olan hastalardaki hiperaljiyi kolaylaştıran humoral modifikasyonlar daha fazla bulunmaktadır. Gerçekte, prostaglandin Enin dolaşımında artmasının yanında, kalsimideki artış ağrı eşiğini düşürebilir. Habis hiperkalsemik hastalarda kalsitoninin analjezi etkisi, dolaşımdaki prostaglandin seviyeleri ile korelasyon gösterir. Genvari ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, kalsitoninin indometazine göre ağrıyı geçirmede daha fazla etkili olduğu bulunmuştur (27).

Kalsitonin ve /3-Endorfinler: Son yıllarda yapılan çalışmalarda, immünoreaktif kalsitoninin varlığı, se-

rebrosipal sıvıda ve hipofizde gösterilmiştir (31). Ayrıca hipotalamusta maksimal olarak lokalize olan ve insan beyininde kalsitonin bağlayan maddeler tespit edilmiştir. Bu dağılım kalsitoninin analjezik etkisini ve nöroendokrin etkilerini açıklayabilir.

Hayvanlarda kalsitoninin intraserebrovasküler uy-

gulanması ve insanlarda subaraknoid zerki analjezi ortaya çıkarır. Son bulgular, kalsitonin uygulamasından sonra dolaşan β -endorfinlere benzer immünoreaktivite oluştuğunu göstermiştir (27). Yine de analjezik etkisinin bu yolla olduğu kesin olarak söylenememektedir.

KAYNAKLAR

- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGP, Henze KG: Endocrinology, 70 : 638, 1962.
- Poster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, Slack E, Soliman HA, MacIntyre I: Nature, 202: 107, 1964.
3. Collip JB. J. Biol. Chem., 63 : 395, 1985.
4. Doefner WEH: Triangle, Sandoz J. Medicine Sei., 22: 57, 1983.
5. MacIntyre I: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 69, 1983.
6. Hillyard L, Myers S, Abeyasakara G, Stevenson JG, Craig BK, MacIntyre T: Lancet, 1978, i, 961.
7. Raisz BG: Triangle, Sandoz J. Med. Sei. 22 : 81, 1983.
8. Weiss RE, Singer BG, Corn AH, Hofer DP, Nimni ME: j. Clin. Invest. 68 : 815, 1981.
9. Bilon G, Raise LG: Endocrinology, 103 : 1969, 1978.
10. Feldman PS, Krieger NS, Tashjinn AM: Endocrinology, 107 : 1137, 1980.
11. Berle AB: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 75, 1983.
12. Lüben RA, Wong GL, Cohn DV: Endocrinology, 99 : 526, 1976.
13. Kawamura J, Daizyo K, Hasokawa J, Yoshida O: Nephron, 21 : 334, 1978.
14. Berudt TJ, Kuox FG: Kidney Int. 17 : 473, 1980.
15. Suki WN, Rouse D: Am. J. Physiol., 241 : 171, 1981.
16. Kurokawa K, Nagata N, Sasaki M, Nakane K: Endocrinology, 94 : 1514, 1974.
17. Kisloff B, Moore EW: Gastroenterology, 72 : 462, 1977.
18. Gray TK, Brannan P, Juan D, Marawski G, Fordtran JS: Gastroenterology, 71 : 392, 1976.
19. Marley JE, Lerine AS, Silvis JE: Science, 214 : 671, 1981.
20. Goeball H, Amann R, Herforth CH, Horn J, Hotz J, Kuoblauch M, Semith M, Jaeger M, Akovbiautz A, Luder E, Abt K, Nuesch E, Barth E: Scand. J. Gastroenterol., 14 : 881, 1979.
21. Olgisti VR, Netti C, Guidobono F, Pecile A: Endocrinology, 111 : 641, 1982.
22. Austin LA, Heath II: New Engl. J. Med., 304 : 269, 1981.
23. Parfitt AM: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 91, 1983.
24. Deftos LJ, Wedsman MH, Williams GW, Karpf DB, Fruman AM, Davidson BJ, Parthemore JG, Judd HL: New Engl. J. Med., 302 : 1351, 1980.
25. Kams JA, Horn DB, Scott RDM, Strong JA: Br. Med. J., 3 : 727, 1974.
26. Derose J, Singer FR, Avremdes A, Flores A, Dzia Diw R, Baker RK, Wallach R: Am. J. Med., 56 : 858, 1974.
27. Cennari C: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 129, 1983.
28. Sjöberg HE: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 157, 1983.
29. Nagant de Deuxchaisnes C: Triangle, Sandoz J. Med. Sei., 22 : 103, 1983.
30. Shermood BM: New Engl. J. Med., 303 : 1412, 1980.
31. Cooper CW, Peng TC, Obie JF, Gorner SC: Endocrinology, 107 : 98, 1980.