

**Porcine Thyrocalcitoninin Calcium ve D
Vitamini ile Yapılan Kombinasyonlarının
Callus Üzerindeki Etkilerinin
Fotodansitometrik Yöntem ile Saptanması
Experimental Bir Çalışma**

Doçent Dr. Cengiz OKTAY

(Geçen Sayıdan Devam)

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi

TABLO NO : 2

PHOTOVOLT'DAN ELDE EDİLEN KEMİK DANSİTESİ
DEĞERLERİNİN REFERANS KEMİĞE GÖRE FARKLILIKLARININ
DEĞİŞİMİ

21 GÜNLÜK GRUBLAR

Alt Grub Referans No. Göre	1. Grub		II. Grub		III. Grub		21 Günlük				
	Kemige Dansite	Toplam Hayvan S.	Dansite Toplamı	Referans Kemige göre Dansite Farklı	Dansite Toplamı	Referans Kemige göre Dansite Farklı	Dansite Toplamı	Grublardaki Toplam Hay. S. Fark T.			
1	3.25	1	3.25	-2.5	1	-2.5	11.0, 18.0	2	29	4	29.75
2	41.5 , -3.5	2	38.0	1.0, 12	2	13	-7, -13, 54, 34, 32	5	100	9	151.0
3	12.75, 4.75	2	17.50	13.75	1	13.75	5, 10	2	15	5	46.25
4	6.0	1	6.0	46.5	1	46.5	15, 20	2	35	4	87.50
5	-1 , -0.5	2	-1.50	14.5, 21.5	2	36.0	-24.11	1	-24.11	5	10.39
TOPLAM		8	63.25		7	106.75		12	154.89	27	324.89

42 GÜNLÜK GRUBLAR

Ait Grup No.	IV. Grup	V. Grup	VI. Grup	42 Günlük Grublardaki
1	-0.25, 4	15, 3.5	18.50	10
2	5.5, 5	12	12.00	-7,2
3	-4.84	8.5	8.50	24
4	23, -43, 42.25 12.25	12, 60	72.00	42.25, 12.25
5	6.5	5.75, -4, 11.5, 21	34.25	-5.25, -8
T O P L A M	10	42.91	145.25	8
GENEL TOPLAM	18	106.16	252.00	20
			70.25	28
			225.14	55
			258.41	583.30

TABLO NO : 3

**PHOTOVOLT İLE ELDE OLUNAN KEMİK DANSİTESİ
DEĞERLERİNİN KONTROL GRUBU KEMİKLERE GÖRE FARKLILIKLARININ DAĞILIMI**

21 GÜNLÜK GRUBLAR

Alt Grub No.	I. Grub		II. Grub		III. Grub		21 Günlük				
	Referans Kemige göre Dansite F.	Grub H.Grub dan. Toplamı	Referans Kemige göre Dan. Fark.	Grub H.Grub dan. Toplamı	Referans Kemige göre Dan. F.	Grub H. Toplamı	Grub D. Toplamı	Grublardaki Dansite Toplamı			
1	11,25	1	15,5	1	15,5	25,32	2	57	4	83,75	
2	57, 11	2	68,0	6	17	23	16, 10, 71, 51, 41	5	189	9	280,0
3	15, 7	2	22,0	21,75	1	21,75	35, 40	2	75	5	118,75
4	20	1	20,0	68	1	68	55, 60	2	115	4	203,0
5	14, 14,5	2	28,5	26, 47	2	73	11,86	1	11,86	5	113,36
T O P L A D		8	149,75	7	201,25	12	447,86	27	798,86		

42 GÜNLÜK GRUBLAR

Alt Grup No.	IV. Grup	V. Grup	VI. Grup	42 Günlük Grublardaki
1	6.75, 3	2	9.75 21, 95	2 30.5 15 1 15 5 55.25
2	25.5 19	2	44.5 20	1 20 25, 34 2 59 5 123.50
3	0.59	1	0.59 17.5	1 17.5 24 1 24 3 52.09
4	35, 15; 50, 20	4	120.00 18, 66	2 84 50, 20 2 70 8 274.0
5	27.5	1	27.5 14.75, 5, 16.50, 26	4 52.25 23.75, 21 2 44.75 7 134.5
<hr/>				
T O P L A M	10	10	202.34 214.25	58 212.75 28 629.34
<hr/>				
GENEL TOPLAM	18	17	332.09 415.5	20 630.61 55 1428.20

VARIYANS ANALİZİ DEĞERLERİ (TABLO NO : 2 İÇİN)

DK	= 6186.1616	DK	: Düzeltme Katsayısı
GKT	= 24374.1131	— DK	= 18187.9515
		GKT	: Genel Kareler Toplamı
ZAMAN	= 6294.2367	— DK	= 108.0751
PREPARAT	= 6896.0385	— DK	= 709.8769
DOZLAR	= 8306.5402	— DK	= 2120.3786
Z _x P	= 7038.0164	— DK — Z — P	= 33.9028
Z _x D	= 8905.1238	— DK — Z — D	= 490.5085
P _x D	= 11793.5173	— DK — P — D	= 2777.1002
Z _x P _x D	= 13699.1084	— DK — Z — P — D — ZP —	
		ZD — PD	= 1273.1047
HATA	= 18187.9515	— 7512.9468	= 10675.0047

TABLO NO : 4

REFERANS KEMİĞE GÖRE GRUBLARDA VARIYANS ANALİZİ
TABLOSU

FAKTÖRLER	SD	KO	FARKLILIK	
ZAMAN	1	108.0751	0.2329 < 1	önemsiz
PREPARAT	2	354.9385	0.7647 < 1	önemsiz
DOZ	4	530.0947	1.1421 < 2.80	önemsiz
Z _x Pr	2	16.9514	0.0365 < 1	önemsiz
Z _x DOZ	4	122.6271	0.2642 < 1	önemsiz
Pr _x DOZ	8	347.1375	0.7479 < 1	önemsiz
Z _x D _x P	8	159.1381	0.3429 < 1	önemsiz
HATA	23	464.1306		
GENEL	52			

SD : SERBESTLİK DERESESİ

KO : KARELER ORTALAMASI

VARIYANS ANALİZİ DEĞERLERİ (TABLO NO : 3 İÇİN)

DK	= 37086.4589	— DK	: Düzeltme Katsayısı
			GKT : Genel Kareler Toplamı
GKT	= 53810.5702	— DK	= 16724.1113
ZAMAN	= 37781.5119	— DK	= 695.0530
DOZ	= 41090.2107	— DK	= 4003.7518
PREPARAT	= 38862.6634	— DK	= 1776.2045
Z _x D	= 42377.5937	— DK—Z—D	= 592.33
Z _x P	= 39646.2261	— DK—Z—P	= 88.5097
D _x P	= 44694.3065	— DK—D—P	= 1827.8913
Z _x D _x P	= 47142.5359	— DK—Z—P—D—ZP—ZD—PD	= 1072.3367
HATA	= 16724.1113	— 10056.077	= 6668.0343

TABLO NO : 5

**KONTROL KIRIK SAHALARINA GÖRE VARIYANS ANALİZİ
TABLOSU**

FAKTÖRLER	SD	KO	FARKLILIK
ZAMAN	1	695.053	2.3974 < 4.28 önemsiz
DOZ	4	1000.938	3.4525 > 2.80** önemli
PREPARAT	2	888.1023	3.0633 < 3.42 önemsiz
Z _x D	4	148.0825	0.5108 < 1 önemsiz
Z _x P	2	44.2549	0.1526 < 1 önemsiz
D _x P	8	228.4864	0.7881 < 1 önemsiz
Z _x D _x P	8	134.0421	0.4624 < 1 önemsiz
HATA	23	289.9145	
GENEL	52		

SD : SERBESTLİK DERECEŚİ

KO : KARELER ORTALAMASI

Varyans Analizi Tablolarından Görüleceği Üzere :

1. Callus teşekkülünde calcitoninin kısa bir süre (21 gün) veya uzun bir süre (42 gün) tatbiki önemsenecek derecede farklılık doğurmamaktadır.

Farklılık gerek referans kemiğe göre yapılan varyans analizinde, gerekse kontrol gruplarına göre yapılan varyans analizinde tesbit olunamamıştır.

2. Preparatlar arasında gerek referans kemiğe göre, gerekse kontrol grubu kemiklere göre yapılan gruplararası mukayesede istatistikî olarak önemsenecek farklılıklar bulunamamıştır. Bir başka ifade ile yalnız calcitonin verilen fareler ile calcitonin ve calcium gluconate verilen fareler ve calcitonin, calcium gluconate ve D₃ vitamini verilen fareler arasında önemli farklılıklar bulunamamıştır.

3. Doz faktörü kontrol grubu kemiklere göre gruplar arasında yapılan mukayesede $\sigma = 0.05$ seviyesinde önemli bulunmuştur. Tatbik olunan calcium gluconate (0.1 cc % 1'lik İ. V.) ve D₃ vitamini (60 I. Ü.; İ. M.) olarak sabit dozlarda tatbik olunduğundan, muhtelif dozlardaki calcitonin tatbikine bağlı olarak callus sahasındaki dansite farkı değişiklik göstermektedir.

4. Zaman—Preparatlar; Zaman—Dozlar; Preparatlar—Dozlar; Zaman—Dozlar—Preparatlar, interoksiyonları açısından gruplar arasında farklılık tesbit olunamamıştır.

5. Röntgen resimlerinde de görüldüğü üzere, calcitoninin yalnız veya calcium ve D vitamini ile yapılan kombinasyonlarının tümünde, kontrol gruplarına nazaran callus teşekkülü üzerinde pozitif bir etkisi bulunmaktadır.

6. Araştırma gruplarındaki hayvanların fibulalarının hemen hemen hepsinde sağlam ve herhangi bir tedaviye maruz bırakılmamış bir fareden alınan fibula kemiğine (referans kemiği) kıyasla bariz dansite artmaları tesbit edilmiştir.

TARTIŞMA

Kemik iyileşmesini karakterize eden callus teşekkülü özellikle facial sahalarda meydana gelen kırıkların iyileşmesinde üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Bu sahada veya extremitelerde meydana gelen kırıklarda iyileşmeyi artırıcı ve hızlandırıcı yönde preparatların tatbiki, gerek Dişhekimliği açısından, gerekse Orto-

pedi açısından önemlidir. Bu yönde daha önce yapılan bir çalışmada (1) anabolizanların ve anabolizanlar ile kombine edilerek tatbik olunan C vitamininin olumlu neticeler verdiği saptanmıştır. Foster ve arkadaşları (11) parathyroidektomi yapılmış hayvanlara verdikleri calcitoninin osteoklastik yıkılımı inhibe ettiğini, kemik yapımını artırdığını ve mineralize olmamış kollagen rezorbsiyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Herne kadar biz araştırmamızda hayvanlarda parathyroidektomi yapmamış idli isek de, verdiğimiz hormon dozlarında paratiroid aktivitesini minime indirgiyerek doku seviyesinde kollagen yıkılımını inhibe etmiş ve bu şekilde callus organik matriksinin iyi bir şekilde oluşmasını temin etmiş olabiliriz. Foster ve arkadaşlarının (11) yaptıkları araştırmada parathyroidektomi yapılmamış hayvanlarda yüksek dozda ve uzun süre calcitonin tatbiki ile parathormonun kompensasyon kapasitesinin üzerine erişileceği ve buna bağlı olarak kemik rezorbsiyonunun inhibe olabileceği ifade olunmaktadır. Bu ifade yukarıdaki görüşümüzü destekler niteliktedir. Nitekim, röntgenolojik bulgularımız calcitonin verilen tüm grublarda organik matriks teşekkülü ve kalsifikasyonunun kontrol gruplarına nazaran çok daha iyi olduğunu gerek callus sahası için, gerekse tüm fibula kemiği için açıkça ortayakoymaktadır.

Gaillard (12)'in vitro kemik kültürü çalışmalarında; kültüre calcitonin tatbiki ile, osteoblast sayısında çok önemli artmalar meydana geldiğini göstermiştir. Kırık iyileşmesinde gördüğümüz ve kırık sahasına komşu periost hücrelerinin osteoblastik proliferasyonu pek muhtemelen calcitonin tatbiki ile normalin üstüne çıkmıştır. Her ne kadar araştırmamızda doku seviyesinde bir tetkikte bulunmamış isek de, organik matrikste görmüş olduğumuz aşırı proliferasyon osteoblast sayısının artmasına bağlı olan kollagen biosentezi ile yakından ilişkili olabilir.

Bedensel calcitoninin plazma kalsiyum seviyesi normal ve normalin üstünde olduğu durumlarda farklılık gösterdiği Milhaud (13), Bell (14) ve arkadaşlarınca gösterilmiştir. Bu seviyenin hipercalcemide normalin altına düştüğü bu iki araştırmacıca gösterilmiştir. Diğer bir ifade ile endogencalcitonin seviyesi kan kalsiyumu seviyesinin direkt etkisi altındadır. Bu durumda araştırmamızda hayvanlara exogen calcitonin vermiş olduğumuzdan bedensel calcitonin seviyesinin hipercalcemiye yarattığımız grublarda etkilenmiş olması beklenemez. Ancak, tatbik ettiğimiz kalsiyumun klirensi ile tatbik ettiğimiz calcitoninin aktivite kaybı arasında birincinin lehine bir durum var idiye bu şartlarda bedensel calcitonin seviyesinde bir değişiklik söz konusu olabilir.

Araştırmamızda calcitoninin aralıklı olarak tatbiki ile başarılı neticeler almamız ilginçtir. Raizs (21) ve arkadaşlarının kemik doku su kültürü çalışmalarında, az miktarda parathormonun thyrocalcitonin ile beraber bulunduğu ve uzun süre calcitoninleme yapılan kültürlerde, calcitonin aktivitesinin bir süre sonra yitirildiği ve parathormonun doku kültürüne hakim olarak rezorbtif hâdiselerin başladığı gösterilmiştir. Bu açıdan bir değerlendirme yapar isek, dışarıdan verilen calcitoninin aralıklarla tatbikinin parathormon aktivitesinin uyarılmaması açısından ne kadar yerinde olduğu açıkça ortadadır. Nitekim, 42 günlük araştırma grubumuz ile 21 günlük araştırma grublarımızda callus sahalarındaki kalsifikasyon açısından önemli farklılıklar bulunmamız (bak. Tablo No: 4-5) 42 günlük gruplarda parathormon faaliyetinin calcitonin aktivitesine üstün gelmesinin bir neticesi olabilir. Ayrıca bu bulgu Raizs ve arkadaşlarının (21) doku kültürlerindeki bulguları karşısında calcitoninin bedende kemik hücreleri tarafından tahrip edildiğini de düşündürmektedir (39). Bir poly peptid olan bu hormona bedensel olarak dışarıdan tatbik edilen durumlarda bir antikor gelişmesi beklenir. Nitekim, uzun süreli calcitonin tatbikinde kısa süreli tatbikata nazaran bir farklılık bulamamış olmamız bu hususu hatıra getirmektedir. Her ne kadar çalışmamızda calcitonine karşı oluşan antikorlar üzerinde durulmamış idiye de bu poly peptide karşı organizmada oluşan antikorlar nedeni ile callus formasyonunda calcitonine belli bir süre için ihtiyaç duyulmuş olabilir. Hücresele seviyede bir değerlendirme düşünülürse belli bir süreden sonra cyclic A.M.P. nün yükselmesine bağlı olarak bu aktivitede bir inhibisyon görülebilir (39).

Araştırmamızda calcitoninin kalsiyum ile kombine edilerek tatbiki hormonun yalnız olarak tatbikinden farklı neticeler vermemiştir. Pechet (19) ve Rasmussen (17) thyrocalcitoninin inorganik fosfor ile birlikte verilmesini kemik mineralizasyonunu ve formasyonunu artırdığını ifade etmektedirler. Açıkta verilen inorganik fosfatlar muhtemelen paratiroid aktivitesi üzerinde etkili olmaktadır. Bu etki de artan fosfat seviyesine bağlı olarak kalsiyumun kemiğe çekilmesi ile ilişkili olabilir (39). Araştırmamızda açıktan kalsiyum yüklemesi yapılarak yaratılan hipercalemie ve calcitoninlemede, yalnız calcitoninlemeye nazaran daha fazla bir kalsifikasyon görülmektedir. Bu durumda yukarıda izah etmeye çalıştığımız C. T. antagonisti antikor oluşumu ve değiştirilmeyen inorganik fosfat seviyesi ile ilişkili olabilir.

Bir başka ihtimal ise D₃ vitamininin C. T. ile tatbiki halinde bu kombinasyonun etkisinin ne olabileceğidir. D vitamini ile calcitonin

arasındaki ilişki muhtelif araştırmacılarca incelenmiştir. Bunlardan Frankel ve Yasumura (28) 10 U. S. P. ünite D_2 vitamini verilen farelerde enjeksiyonu takiben 4-6 gün sonra kan kalsiyum seviyesinin % 13.1 mg.'a yükseldiğini, yükselen bu seviyeye bağlı olarak tiroiddeki calcitonin miktarının % 41 azaldığını tesbit etmişlerdir. D_3 vitamini tatbiki ile kemiklerde meydana gelen rezorbsiyon üriner Sr^{85} ve tibial Sr^{85} oranı ile saptanmış ve bu oranın normale nazaran hipercalcemik durumlarda 10 katı arttığı tesbit edilmiştir. D_3 vitamininin iki gün aralıklar ile tatbikinde ise bedensel calcitonin seviyesinin normalin % 16'sı seviyesine kadar indiği gözlenmiştir (28).

Araştırmamızda yüksek dozda (60 İ. Ü.) D_3 vitamini tatbik etmemiz, parathormon aktivitesini uyaran bu vitaminin kemiklerden kalsiyum çözülmesine neden olabilecek parathormon aktivitesini uyarması normaldir. Ancak, aynı hayvanlara açıktan kalsiyum ve calcitonin vermemiz bu aktiviteyi bir noktada frenliyebilecek nitelikte görülmektedir. Bu neden ile aynı anda calcitonin, kalsiyum ve D_3 vitaminini tatbiki kalsifikasyonu artırıcı yönde etkisini bekleyemeyiz. Nitekim, bu üç preparatın aynı anda tatbik edildiği grublarda yalnız calcitoninleme yapılan grublardakinden farklı bir kalsifikasyon görememiş olmamız bu dengelemenin açık bir kanıtı kabul edilebilir. Bu görüşümüz Rassmussen ve Feinblatt'ın (29) araştırma neticelerine de uymaktadır. Bu araştırmacılar D vitamini seviyesi normal olan farelerde P. T. H.'nin kalsiyumun idrar ile atılmasını artırdığını ve hayvanlarda negatif bir kalsiyum dengesi oluştuğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmada calcitonin verilen farelerde kalsiyum dengesinin pozitif yönde etkilendiği tesbit edilmiştir.

Şu halde yukarda da belirttiğimiz gibi D_3 'e bağlı P. T. H. aktivitesi artması calcitoninleme ile dengelenmekte ve calcitoninleme ile D_3 vitamini tatbiki bir noktada antagonist iki aktiviteyi karşı karşıya bırakmaktadır.

Hipercalcemie yarattığımız grublarda normalde artan bir calcitonin aktivitesi ümit edilir. Ancak, hipercalcemic durumda aynı anda açıktan calcitonin verilmesi bedensel calcitonin aktivitesine ihtiyaç duyurmayabilir. Ayrıca hipercalceminin yanı sıra fosfat seviyesinde bir yükseltme yapılmadığından calcitonin muvacehesinde oluşması ümit edilen daha fazla kalsifikasyon gerçekleşmeyebilir. Nitekim, röntgenolojik tetkiklerimizde calcitoninleme yapılan gruplar ile calcitoninleme ve hipercalcemie yapılan gruplar arasında farklılık bulamamamız ancak bu şekilde izah olunabilir.

Calcitoninin bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu etkilemediği yolunda araştırma neticeleri mevcuttur (10). Ancak, araştırma-

mızda yalnız calcitoninleme yapılan farelerin tüm fibula kemiklerinde dansite artması görmemiz, Munson'un (10) araştırma bulgularına ters düşmektedir. Bulgularımız calcitoninin bağırsaklardaki kalsiyum absorpsiyonu üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aksi halde kemiklerde gördüğümüz dansite farklılığını izah edebilmemiz olanaksızdır.

Doz açısından yaptığımız değerlendirmede, tüm araştırma gruplarına değişik dozlarda T. C. T. ve sabit dozlarda calcium ve D₃ vitamini verdiğimizde kontrol gruplarına kıyasla experimental gruplar arasında dansite farkı tesbit ettik.

İstatistiki olarak T. C. T.'nin calcium ve D vitamini ile yapılan kombinasyonları callus teşekkülü ve kalsifikasyonu açısından yalnız T. C. T. tatbikine kıyasla önemli farklılık göstermediğine göre (bkz. Tablo No: 4 ve 5), değişik dozlarda verilen T. C. T.'nin (0.2 M. R. C./Kg minimal, 3.2 M. R. C./Kg maksimal) görülen farklılıkta ($\sigma = 0.05$ seviyesinde) önemli bir faktör olduğu görünmektedir. Doz açısından T. C. T.'nin callusda farklı bir görünüm yaratması, yukarıda da belirtmeye çalıştığımız antijen-antikor reaksiyonlarına ve P. T. H.'in aktivitesinde oluşabilecek değişikliklere bağlı olabilir.

Son olarak münakaşa edilebilecek bir husus da kemik dokularına calcitonin muvacehesinde zorla empoze olunan kalsiyumun buradan bir süre sonra alınıp elimine edilip edilmeyeceğidir. Bu husus ayrı bir araştırma konusu olup, özellikle günümüzde osteoporöz tedavisinde kullanılan bu hormonun geleceğini yakından ilgilendirmektedir.

SONUÇ VE ÖZET

Thyrocalcitonin kemik kırıklarının iyileşmesinde pozitif rolü olan bir hormondur. Thyroparathyroidectomy yapılmamış farelerde bu hormonun değişik seviyedeki dozlarda yalnız olarak tatbiki, callus formasyonu ve kalsifikasyonu açısından hormonun calcium ile kombine edilerek veya calcium ve D vitamini ile beraber verilmesi kadar başarılı neticeler vermektedir. Hormonun aralıklar ile kısa bir süre (21 gün) veya daha uzun bir süre (42 gün) tatbiki callus yapısını etkiler görünmemektedir. Experimental gruplarda tesbit olunan bu görüntüye karşın, kontrol grupları ile Experimental grupların mukayesesinde, tüm araştırma gruplarındaki callus sahasında kontrol grub-

lorındaki callus teşekkülü ve formasyonuna kıyasla gözle görülebilir pozitif farklılık tesbit olunmuştur.

Ayrıca araştırma grublarındaki farelerin fibulalarında kemik dansitesinin normal bir fare kemiğine göre belirgin olarak artması karakteristiktir.

L İ T E R A T Ü R

- 6 — **Oktay, C., Kaya, Ö.** : Anabolizan ve C Vitamininin Primer Kallus Devresindeki Etkileri, İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt: 8,
- 2 — **Woodhouse, N. J. Y., Bordier, P. T., Fisher, M.** : Human Calcitonin in the treatment of Paget's bone disease, Lancet 1: 1139-1143, 1971.
- 3 — **Rasmussen, H., Tenenhouse, A.** : Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis, American Journal of Medicine, vol 43, November 1967.
- 4 — **Bijvoet, O. L. M., Van Der Sluys Veer, J., Jansen, A. P.** : Effects of calcitonin on Patient with Paget's Disease, Thyrotoxicosis, or Hypercalcemia, Lancet April, 1968.
- 5 — **Aras, K.** : Porcine Thyrocalcitoninin Autotransplante Edilen Kemik Grefleri Üzerindeki Etkisi Üzerine Bir Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi (Yayınlanmamış).
- 6 — **White, A., Handler, P., Smith, E. L.** : Principles of Biophemistry, Fourth edition, Mc—Graw—Hill inc, 1968.
- 7 — **Copp, D., Davidson, A. G. F., Cheney, B. A.** : Evidence for a new parathyroid hormone which Lowers blood calcium, Proc. Canad. Fed. Biol. Soc., 4; 17, 1961.
- 8 — **Hirsch, P. F., Gauthier, G. F., Munson, P. L.** : Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats, Endocrinology, 73; 244, 1963.
- 9 — **Copp, D. H.** : Hormonal control of hypercalcemia Historic development of the calcitonin Concept. Am. J. Med., 43; 648, 1967
- 10 — **Munson, P. L., Hirsch, P. F., Munson, L.** : Discovery and Pharmacologic Evaluations of Thyrocalcitonin, Am. J. Med, vol: 43, Nov, 1967.
- 11 — **Foster, G. V., Doyle, F. H., Bordier, P., Matrajt, H., Chot, S; T.** : Roentgenologic and Histologic changes in Bone produced by Thyrocalcitonin, Am. J. Med., Vol: 43, Nov, 1967.
- 12 — **Gaillard, P. J.** : Bone Culture Studies with Thyrocalcitonin, Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschap (S. C.) 70; 309, 1967.
- 13 — **Milhaud, G., Maiktar, M. S., Beurichon, J., Perault-Staub, A. M.** (1965), : c. r hebdom Seanc. Acad, Sci, Paris, 261, 4513.

- 14 — **Bell, N. H., Barret, R. J., Patterson, R. (1966)** : Proc. Soc; Exp; Biol, Med; 123, 114.
- 15 — **Milhaud, G., Job, J. C. (1966)**, : Science, N. U. 154, 794.
- 16 -- **Tenenhouse, A., Arnaud, C., Rassmussen, H.** : The isolation and charecterization of Thyrocalcitonin, Proc. Nat. Acad, Sc. 53; 818, 1965.
- 17 — **Rassmussen, H., Tenenhouse, A.** : Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis, Am. J. Med, 43; 711, 1967.
- 18 — **Robinson, C. J., Martin, T. J., MacIntyre, I.** : Phosphaturic Effect of Thyrocalcitonin, Lancet 2; 7454, 1966.
- 19 — **Fechet, M. M., Bodadilla, E., Carrol, E. L.** : Regulation of Bone Resorbtion and Formation, Influences of Thyrocalcitonin, Parathormone, Neutral Phosphate and vitamin D₃ American, J. Med, 43; 696, 1967.
- 20 — **Matrajt, H., et. al.** : Journal of Endocri, Vol 88, No 1, Pg. 129-137, January, 1971.
- 21 — **Raisz, L. G., William, Y. W., Friedman, J., Neumann, I.** : Thyrocalcitonin and Bone Resorption; Am. J. Med., Vol 43, Nov, 1967.
- 22 — **Sorensen, O. H.** : Interrelationship Between calcitonin and parathyroid Hormone intact, Thyroidektomized, parathyroidectomized, and Thyroparathyreidectomized Rats, Acta Endocrinologica 65 (1970), 401-408.
- 23 — **Gudmundson, T. V. and et. AL** : Plasma calcitonin in Man, the Lancet, March 1, 1969.
- 24 — **Zağyapan, N.** : Tiroid Bezinde Lokalize Parafolüküler Hücrelerin Muhtelif Yaşlardaki Değişik Tür Hayvanların Normal ve Hiperkalsemi Hallerinde Gösterdiği Değişiklikler, Doktora Tezi, 1973, (Yayınlanmamış).
- 25 — **Bernstein, D. S., et, AL.** : Effect of Thyrocalcitonin and parathyroid extract in the Rat; Journal of Endocrinology, Vol 83, No 3, Sept, 1969.
- 26 — **Kammerman, S., Confield, R. E.** : Effect of Porcine calcitonin on Hypercalcemia in Man., Journal of clinical Endocrinology and Metabolism Vol 31, No 1, July, 1970.
- 27 — **West, T. E. T., Joffe, M., Et. AL.** : Treatment of Hypercalcemia with calcitonin the Lancet, April, 1971, pp; 675-678.
- 28 — **Frankel, S., Yasumura, S.** : Changes in the Thyroid content of Thyrocalcitonin Produced by vitamin D in Rates, Endocrinology, Vol 88, No 1, 1971.
- 29 — **Rassmussen, H., Feinblatt, J.** : The Relationship Between the Actions of Vitamin D, Parathyroid Hormone and calcitonin, calc. Tiss. Res, 6, 265-279, (1971).
- 30 — **Urist, M. R., Meyer, P. H., Mericel, K. S.** : Calcium Transpert and calcification Studies by Microperfusion, clin. orthop, V. 78, 1971.
- 31 — **Shafer, W. G., Hine, M. K., Levy, B. M.** : Text Book of oral Pathology, W; B; Saunders, 1963.

- 32 — **Key, J. A., Odell, R. T.** : Failure of Excess Minerals in the Diet To Accelerate The Healing of Experimental Fractures, *J. Bone and Joint Surgery* 37 A; 37, 1955.
- 33 — **Stein, J.** : The Evaluation of bone density in the roentgenogram by the use of Ivory Wedges, *Am. J. Roent.* 37; 678, 1937.
- 34 — **Mack, P. B., Brown, W. N., Trapp, H. D.** : The quantitative Evaluation of bone density, *Am. J. Roentgenol.* 61; 808, 1949.
- 35 — **Heuck, F. H. W.** : Quantitative measurement of mineral content in bone diseases, symposium ossium, E. S. Livingstone, Edinburgh-London, 141-147, 1970.
- 36 — **Krokowski, E.** : Calcium determination in the Skeleton by means of X-ray beams of different energies, Symposium ossium, E. S. Livingstone, Edinburgh-London, 154; 1976.
- 37 — **Sübütay, Ö. B.** : Osteoporozis'in Kantitatif Tayini İçin Yeni Bir Radyodansimetrik Yöntemin Osteoporöz İndeksleri İle Mukayesesi ve Diabetes Mellituslu Hastaların Kemik Sistemine Uygulanması, Doçentlik Tezi, 1973.
- 38 — **Bastian, J. W.** : Head of the Department of Pharmacology, Armour Pharmaceutical comp. Kankakee, Ill. ile şahsi yazışma.
- 39 — **Torunoğlu, M.** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Kürsüsü Direktörü, (şahsi konuşma).

D Ü Z E L T M E

Bu makalenin geçen sayıda çıkması lâzım gelen «MATERİYEL ve METOD» kısmı atlanmıştır. Aşağıda koyduğumuz bu kısmın 216. sayfanın üstten üçüncü satır altına girmesi lâzımdır. Özur dileyerek düzeltiriz.

MATERYAL VE METOD

Araştırma ortalama ağırlığı 25-30 gr. gelen toplam 161 farede yapılmıştır. Kullandığımız thyrocalcitonin Armour, pharmaceutical comp. Kankakee, Illinois'den getirilmiştir. Araştırma gruplarında bu hormonun yanı sıra calcium gluconat ve D₃ vitamini tatbik olunmuştur.

Röntgeneolojik değerlendirmeler için Dupont firmasının E tipi 3x4 cm'lik röntgen filmleri kullanılmıştır. Film çekimlerinde Siemens Heliodont Dental Röntgen cihazı kullanılmış olup, film çekimleri için uzun kon tatbik edilmiştir. Banyo faktörünün mümkün olduğu kadar sabit tutulması açısından film developmanında Procomat film banyo cihazından istifade edilmiştir. Araştırma süresinin bitiminde kırık yapılan fare fibulalarının autoradiografileri agrandize edildikten sonra, kemik dansitesi tayini için Densicord fotovolt-552 cihazında değerlendirmeleri yapılmıştır. Araştırma 21 ve 42 günlük iki devrede yürütülmüştür.

Armour firmasından temin olunan porcine calcitonin % 1'lik normal HCL'de çözündürülmüş ve çözündürülen stok solüsyon calcitonin aktivitesinin kaybolmaması için dondurulmuş (38). Oda sıcaklığında calcitonin aktivitesinin 24 saat içerisinde yetiştirildiği Bastian (38) tarafından ifade olunmaktadır. Hidroklorik asitte çözündürülen porcine calcitonin ihtiva eden solüsyonun tamponlanması için % 0,1'lik Bovine albümin veya % 1'lik jelatin tamponu kullanılabilir (38). Biz bu maksatla % 1'lik jelatin tamponu kullandık. Yaptığımız ön denemelerde farelerin İ. V. olarak verilen 1 cc % 1'lik jelatin ile tamponlanmış % 1'lik N, HCL solüsyonunu tolere edebildikleri i saptadık.

Araştırmada Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması :

Farelere kg. başına tatbik olunacak calcitonin miktarı maksimum 3.2 M. R. C./Kg olduğuna göre ve her fare ortalama 25 gr. olarak kabul edildiğinde maksimum dozda calcitonin verilen bir fareye bir defada 0.08 M. R. C. calcitonin verilmiştir. Hayvanlara verilecek calcitoninli solüsyon miktarını 0.4 m. lt maksimum olarak kabul edersek,

$$\text{sek, 1 litre solüsyonda } \frac{0.08 \times 1000}{0.4} = 200 \text{ M.R.C. bulunacaktır.}$$

Elimizdeki thyrocalcitoninin 41 mg'ı 2500 M. R. C. calcitonin ihtiva etmektedir. Buna göre 200 M. R. C. calcitonine 3.28 mgr thyrocalcitonin extresi tekabül eder. Bu miktar 3 kısım % 1 N.Hcl'lik asit ile çözüldürölüp, 1 kısım % 1'lik jelatin ile tamponlanarak 750 cc % 1. N.Hcl, 250 cc % 1'lik jelatin) 1000 cc'ye tamamlandı.