

Effect of parenteral calcitonin on cortex healing up & accidents of distal radius' fracture in women with more than 60 years old referring to Arak Valiasr hospital

Ghandi A¹, Alimoradian A^{2*}

1- Department of Orthopedics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Pharmacology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 10 Aug 2014, Accepted: 10 Sep 2014

Abstract

Background: The distal radius' fracture is one of the most prevalent fractures in menopause women. Because of no delivery of an exact dosage by inhalation calcitonin, the effect of a systemic form such as parenteral on healing up of this area was investigated.

Materials and Methods: This study was a prospective cohort on 44 Women 60 years-old with distal radius' fracture divided into 2 equal groups of control and treatment (parenteral calcitonin, just after operation, 100 I.U/day during 10 days consecutive of each month for 3 months). The rate of improvement, hand ability and stiffness of joints of hand fingers and wrist according with physical examination, time of cortex healing up, level of alkaline phosphatase, calcium and phosphorus serum levels and rate of osteoporosis accord to radiography indexes.

Results: The rate of osteoporosis and pain was less than that of control group. Prevention of osteoporosis and the cortex healing was significantly more than that of control group. The hand activity (Mayo Wrist index) and ability of catching of objects was better in calcitonin group. There were not any significant effects of calcitonin on level of alkaline phosphatase, calcium and phosphorus serum levels.

Conclusion: Calcitonin especially with Calcium supplements can accelerate the improvement of distal radius' fracture. Then patients will tolerate fewer problems at convalescence period.

Keywords: Fracture, Distal radius, Calcitonin, Menopause

*Corresponding Author:

Address: Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Email: Dr.alimoradian@arakmu.ac.ir

تاثیر کلسی تونین تزریقی بر جوش خوردن و عوارض شکستگی دیستال رادیوس در زنان بالای ۶۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر اراک

احمدرضا قندی^۱، عباس علیمرادیان^{۲*}

۱- استادیار، گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: شکستگی دیستال رادیوس از شایع‌ترین شکستگی‌ها در زنان یائسه می‌باشد. با توجه به عدم رساندن دوز دقیق توسط فرم استنشاقی کلسی تونین، اثرات یک شکل سیستمیک هم‌چون فرم تزریقی بر روی چگونگی جوش خوردن این نوع شکستگی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر به صورت هم‌گروهی آینده‌نگر بوده و بر روی ۴۴ زن ۶۰ ساله با شکستگی دیستال رادیوس در دو گروه ۲۲ تایی گروه شاهد و بیمار گیرنده کلسی تونین تزریقی (از روز بعد از عمل، ۱۰۰ واحد در روز، ۱۰ روز متوالی هر ماه به مدت ۳ ماه) انجام شد. میزان بهبودی بیمار و نتیجه عملی فعالیت و کارایی دست و میزان خشکی در مفاصل انگشتان و مچ دست براساس معاینه فیزیکی، میزان آکالین فسفاتاز استخوانی، کلسیم و فسفر سرم همراه با زمان جوش خوردن و میزان استئوپورزی بر اساس رادیوگرافی مطالعه شد.

یافته‌ها: در گروهی که کلسی تونین دریافت کرده بودند میزان درد کمتری را بر اساس مقیاس سنجش درد بصری احساس کردند. جلوگیری از استئوپورزی و در کورتکس استخوان و جوش خوردن استخوان به طور معنی‌داری بیشتر بود. هم‌چنین فعالیت دست براساس معیار Mayo Wrist و نیز قدرت گرفتن اشیاء بهتر بود. البته اثرات معنی‌داری از کلسی تونین بر روی بیومارکرهایی هم‌چون آکالین فسفاتاز و نیز سطح فسفات و کلسیم دیده نشد.

نتیجه‌گیری: کلسی تونین به خصوص به همراه مکمل‌های کلسیمی می‌تواند بهبود شکستگی‌های مربوط به ناحیه دیستال رادیوس را تسریع بخشد و بیماران مشکلات کمتری را در دوره نقاهت بیماری تحمل می‌کنند.

واژگان کلیدی: شکستگی، دیستال رادیوس، کلسی تونین، یائسگی

*نویسنده مسئول: اراک، میدان بسیج، پردیس دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

Email: Dr.alimoradian@arakmu.ac.ir

مقدمه

پوکی و کاهش تراکم استخوان که در حدود ۳۵-۴۵ سالگی در زنان آغاز می‌شود بعد از یائسگی تشدید شده و از دلایل مهم ناتوانی، کاهش مدت امید به زندگی و مرگ و میر در افراد مسن می‌باشد، که منجر به افزایش خطر شکستگی می‌شود. از عوارض مهم بیماری، افزایش خطر شکستگی‌های پاتولوژیک به ویژه شکستگی دیستال رادیوس است که از شایع‌ترین شکستگی‌ها در زنان یائسه است. هدف از انجام اقدام درمانی برای مشکلات فوق، حفظ تراکم و دانسیته ساختار استخوانی است تا از بروز شکستگی‌های پاتولوژیک جلوگیری شود. گرچه امروزه روش‌های پیش‌گیری و درمانی مختلفی هم‌چون هورمون درمانی، درمان با اتیدروونات، ترکیبات ویتامین D، املاح کلسیم و نیز درمان‌های ترکیبی با استروژن در دسترس بوده و یا در حال ارائه هستند، اما هرکدام از این درمان‌ها دارای عوارض و محدودیت‌هایی بوده و کارایی صددرصدی نیز ندارند. بنابراین به نظر می‌رسد ارائه داروهای نوین، درمان‌ها و یا روش‌های درمانی جدید هم‌چنان کمک کننده بوده و ارزشمند است (۱).

کلسی تونین از جمله داروهایی است که در درمان اختلالات هموستاز کلسیم استفاده می‌شود. این ماده به همراه هورمون پاراتیروئید و ویتامین D3 غلظت کلسیم یونیزه را تنظیم می‌کند. کلسی تونین فعالیت بازجذب (resorption) استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند و باعث کاهش غلظت کلسیم در مواقع هیپرکلسمی از طریق مهار بازجذب می‌شود. این دارو در درمان استئوپورزیس هنگامی که مستندات دال بر از دست رفتن دانسیته استخوان بیش از ۳ درصد وجود دارد استفاده می‌شود. در پاره‌ای موارد اثرات آن در پیش‌گیری از شکستگی مهره‌ها بهتر از رالوکسیفن است و در مواقعی که بی فسفونات‌ها ممنوعیت مصرف دارند استفاده می‌شود (۲). گرچه کلسی تونین استنشاقی امروزه کاربرد نسبتاً زیادی در درمان عوارض پوکی استخوان دارد و مطالعات بی‌شماری در خصوص آن انجام شده است، اما به دلیل آن که بیماران در فرم استنشاقی دوز و

مقدار دقیق دارو را دریافت نمی‌کنند و علاوه بر آن نحوه استفاده از اسپری آنها درست نمی‌باشد پس برای مطالعه دقت کافی ندارد. با استفاده فرم تزریقی این دارو میزان مصرف به طور دقیقی مشخص و بررسی خواهد شد. اطلاع و بررسی دوز دقیق این دارو می‌تواند در مطالعات Dose-Dependency کاربرد داشته و بهینه دوز درمانی را مشخص کند. از دیگر رو پاره‌ای مطالعات کارایی بیشتر کلسی تونین تزریقی را نسبت به استنشاقی نشان داده است (۳). در خصوص ترمیم و کاهش عوارض شکستگی‌ها هم از کلسی تونین استنشاقی استفاده شده است که در خصوص شکستگی دیستال رادیوس هم نتایج با فرم استنشاقی وجود دارد. با توجه به معایب فرم استنشاقی و لزوم بررسی دقیق ارتباط بین دوز تجویزی و میزان بهبود عارضه شکستگی دیستال رادیوس، مطالعه‌ای با در نظر گرفتن فرم تزریقی ضروری به نظر می‌رسد. نتایج این طرح می‌تواند در ارائه راهکاری سریع‌تر و کم‌عارضه‌تر در عارضه جوش خوردن این نوع شکستگی‌ها با انتخاب کمینه و بهینه دوز داروی کلسی تونین کمک کننده باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه هم گروهی آینده‌نگر مفاد قرارداد هلسینکی رعایت شده، نوع درمان برای ۲ گروه شاهد و بیمار کاملاً شرح داده شده و از بیماران رضایت کتبی گرفته شد. این درمان‌ها هیچ‌گونه عارضه خاص یا خطرناک برای بیمار ندارد. روش درمان جا انداختن شکستگی و close pining روش معمول برای این نوع شکستگی می‌باشد. هم‌چنین تجویز کلسی تونین روش معمولی برای درمان این نوع بیماران با استئوپورز بوده و عارضه خاصی برای بیمار ایجاد نمی‌کند.

پژوهش حاضر بر روی ۴۴ بیمار زن با سن ۶۰ سال به بالا مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر اراک و با شکستگی دیستال رادیوس انجام شد. ۲۲ بیمار به عنوان گروه شاهد کلسی تونین دریافت نکرده و فقط حداقل ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم دریافت کردند. در گروه تیمار با ۲۲ بیمار

درمان به صورت ۱۰ جلسه طی دو هفته (با یک وقفه یک روزه در جمعه‌ها) با استفاده از مدالیته‌های زیر انجام می‌شد:

- تابش ۱۵ دقیقه‌ای مادون قرمز به سطح خلفی مچ دست
- استفاده از امواج اولتراسوند 3 MHz به مدت ۵ دقیقه به صورت منقطع (intermittent) 1/2 و با شدت $11/5 \text{ Watt/cm}^2$ اپلیکاتور
- اعمال حرکات Passive مفصل DIP-PIP-MP و مچ
- انجام حرکات Active مفصل فوق الذکر در جهت Pronation/Supination-Flexion-Extension

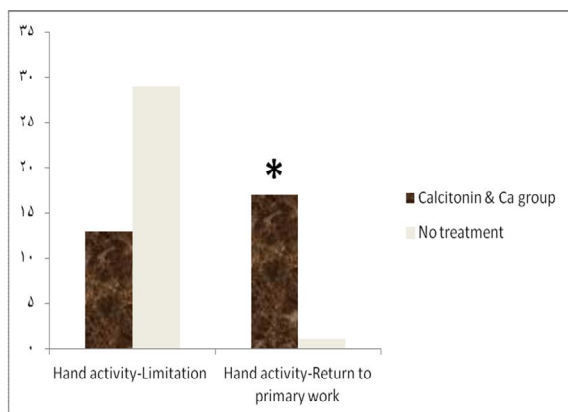
فعالیت و کارایی دست و میزان خشکی (Stiffness) در مفاصل انگشتان و مچ دست به کمک معاینه فیزیکی، میزان آلکالین فسفاتاز استخوانی همراه با زمان جوش خوردن و میزان استئوپورزیس بر اساس رادیوگرافی به عنوان متغیرهای مورد بررسی در نظر گرفته شد. هم‌چنین مطابق پرسش‌نامه علائم بالینی مربوط به استئوپورزیس بیمار از لحاظ کلینیکی نیز بررسی شد. مواردی که در پرسش‌نامه مورد ارزیابی قرار گرفت به شرح زیر بوده است:

- در ابتدای درمان: مشخصات بیمار و تاریخ حادثه، تاریخ شروع مصرف کلسی تونین و کلسیم در گروه گیرنده این دو دارو، دلیل حادثه و آسیب سایر اعضا، زمان گچ گیری پس از عمل، میزان همکاری بیمار، زمان باز کردن گچ و شروع فیزیوتراپی، چهار حالت برای میزان جوش خوردن پس از باز کردن گچ با ارزیابی رادیوگرافی، چهار حالت برای میزان استئوپورزیس، میزان سطوح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز (اندازه گیری شده در آزمایشگاه بیمارستان امیرالمومنین اراک) و پس از رادیوگرافی reduction سه وضعیت

- سه ماه پس از شکستگی و حادثه در پرسش‌نامه موارد زیر ارزیابی شد:

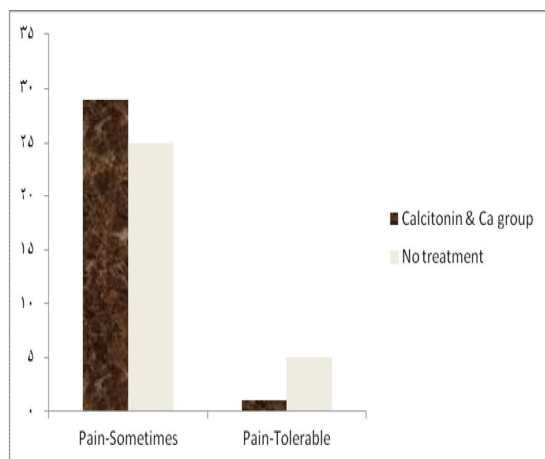
میزان فعالیت دست بر اساس معیار مایو، میزان درد، دامنه حرکتی دست و قدرت گرفتن اشیاء، تعداد جلسات فیزیوتراپی انجام شده، میزان استئوپورزیس بر اساس تفسیر

کلسی تونین تزریقی (ایران، دارو پخش) با دوز ۱۰۰ واحد در روز و عضلانی به همراه ۱۲۰۰ میلی گرم کلسیم، ۱۰ روز متوالی هر ماه به مدت ۳ ماه دریافت کردند. در این گروه هم‌چنین از بیماران درخواست شد که در صورت بروز هر گونه عارضه جانبی از جمله گرگرفتگی صورت و یا احساس تورم و یا ادم، درد و یا واکنشی در محل تزریق دارو، درد مفاصل و یا پشت، موارد را گزارش کنند. بیماران با تیپ یک Fernandez که هیچ گونه بیماری زمینه خاص دیگری مثل R.A و یا اندوکراین نداشته باشند، انتخاب شدند. انتخاب براساس مراجعه به اورژانس بیمارستان که جهت درمان نیاز به بستری و اتاق عمل دارند، بوده و بدون در نظر گرفتن شرایط خاصی به صورت تصادفی به عنوان نمونه شاهد و تیمار در نظر گرفته شدند. از ورود سایر گروه‌های شکستگی به دلیل داخل مفصلی بودن، چند قطعه‌ای شدید که معمولاً نیاز به عمل جراحی و ثابت کردن داخلی شکستگی (Open Reduction Internal Fixation-O.R.I.F) دارند خودداری شد. بعد از انتخاب بیمار، شکستگی در زیر بی‌هوشی عمومی به صورت بسته (close) جا انداخته شد. سپس با ۴ عدد پین ۱/۵ میلی متری، ۲ عدد در styloid process استخوان و ۲ عدد در سطح خلفی به صورت بسته (close pinning) و در زیر کنترل C-arm ثابت شده و سپس یک آتل گچی بلند گرفته شد. گروه شاهد و بیمار با کد خاصی مشخص شده به نحوی که بیمار و پژوهش‌گر از جزئیات داروی تجویز شده بی‌اطلاع بودند. شروع تجویز کلسی تونین از روز بعد از عمل است. مطالعه تا باز کردن گچ و کنترل رادیوگرافی تا جوش خوردن کامل و بررسی میزان استئوپورز از نظر رادیولوژیک، کلینیک، پاراکلینیک و مطالعات دانسیتومتری استخوان ادامه یافت. هم‌چنین یک دوره فیزیوتراپی تا بازگشت نسبی حرکات انگشتان و مچ دست انجام شد. فیزیوتراپی این بیماران برابر با روتین شکستگی‌های دیستال رادیوس یک روز پس از باز شدن گچ و استحمام بعد از آن آغاز شد (انجام شده در بیمارستان امیرالمومنین اراک).



نمودار ۱. میزان فعالیت دست، محدودیت حرکتی و قابلیت برگشت به کار اولیه آزمون کای اسکوئر $p < 0.01$: * معنی دار در گروه کلسی تونین + کلسیم

میزان احساس درد و نیز قابلیت گرفتن اشیاء در گروه کلسی تونین و کلسیم بهتر از گروهی بود که این درمان‌ها را نگرفته بودند هر چند که آزمون کای اسکوئر اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان نداد (نمودارهای ۲ و ۳) ($\chi^2 = 2.96$ ، $df=1$ ، $p=0.085$ ، میزان احساس درد) و ($\chi^2 = 3.77$ ، $df=1$ ، $p=0.052$ ، قابلیت گرفتن اشیاء).



نمودار ۲. میزان احساس درد در دو گروه

رادیوگرافی و در مقایسه با میزان آن در رادیوگرافی اولیه، سطوح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز و میزان جوش خوردن استخوان بیمارانی که از مطالعه حذف شده‌اند:

- بیمارانی که reduction اولیه شکستگی یا fixation آن قابل قبول نبوده و یا در حین درمان دچار این عارضه شده‌اند
- بیمارانی که در follow up در زمان‌های تعیین شده مراجعه نکرده‌اند

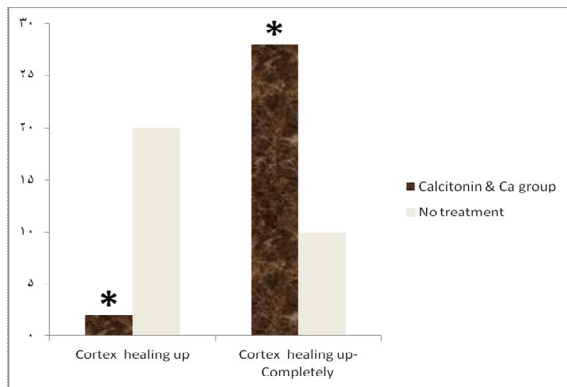
بیمارانی که داروی تجویزی را به صورت صحیح و طبق برنامه مصرف نکرده‌اند

اطلاعات مورد نیاز بعد از جمع‌آوری به کمک رادیوگرافی، معاینه فیزیکی، آزمون‌های آزمایشگاهی و پرسش‌نامه در مرحله اول وارد چک لیست تهیه شد. مواردی داده‌های بین گروهی و درون گروهی برای سطوح کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرمی به کمک آزمون تی مستقل و وابسته بررسی شد. هم‌چنین داده‌های کیفی به کمک کای اسکوئر مورد ارزیابی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها نیز با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با $\alpha = 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها

یافته‌های بالینی:

نمودار ۱ آزمون میزان فعالیت و عملکرد و محدودیت حرکتی دست بر اساس معیار Mayo Wrist و نیز قابلیت برگشت به کار پس از سه ماه را نشان می‌دهد. آزمون کای اسکوئر نشان داد که میزان فعالیت و عملکرد دست در گروهی که کلسی تونین و کلسیم را گرفته بودند به طور معنی داری بیشتر از گروهی بود که این درمان‌ها را نگرفته بودند ($\chi^2 = 20.31$ ، $df=1$ ، $p < 0.01$).



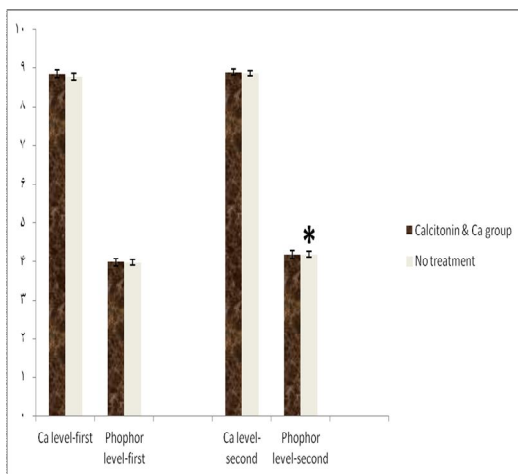
نمودار ۵. میزان بهبود بخش قشری استخوان و جوش خوردن کورتکس

آزمون کای اسکوئر

$p < 0.01$: * کاهش معنی دار در گروه کلسی تونین+کلسیم

یافته‌های بیوشیمیایی:

نمودار ۶ مقدار کلسیم و فسفات و نمودار ۷ مقدار آلکالین فسفات سرمی را در دو گروه در ابتدای درمان و نیز ۳ ماه بعد نشان می‌دهد. آزمون تی وابسته یک اختلاف معنی داری را در میزان فسفات و آلکالین فسفاتاز سرمی در گروهی که درمان‌های کلسی تونین و کلسیم را نگرفته‌اند در زمان‌های ابتدا و ۳ ماه بعد نشان داد ($t(29) = 2.57$, $p < 0.01$) (فسفات) ($t(29) = 4.91$, $p < 0.01$). آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری برای این پارامترهای سرمی بین دو گروه پس از سه ماه درمان نشان نداد.



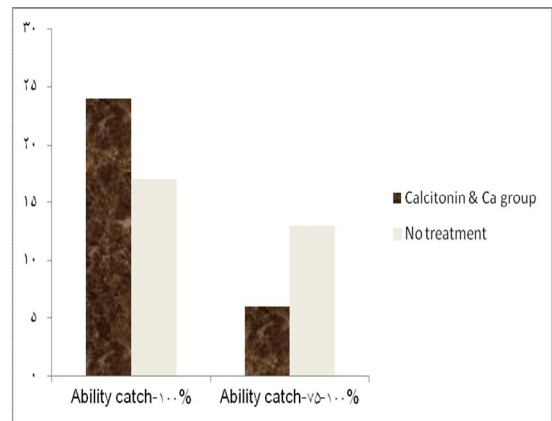
نمودار ۶. میزان کلسیم و فسفات در ابتدا و ۳ ماه بعد

میانگین \pm انحراف معیار سطح کلسیم و فسفر

آزمون t وابسته

$p < 0.01$: * معنی دار در گروهی که درمان نگرفته اند نسبت به

سه ماه اول

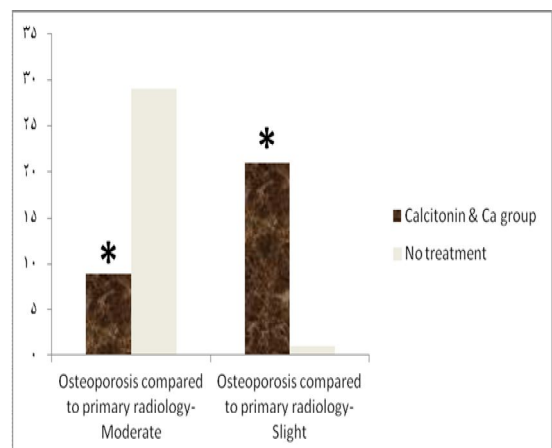


نمودار ۳. میزان قابلیت گرفتن اشیاء در دو گروه

یافته‌های دانسیتومتری:

آزمون کای اسکوئر نشان داد که میزان استئوپوروزیس در ۳ ماه بعد نسبت به رادیوگرافی اولیه در گروه گیرنده کلسی تونین و کلسیم به میزان معنی داری کمتر از گروهی است که این درمان‌ها را نگرفته‌اند (نمودار ۴) ($\chi^2 = 28.7$, $df = 1$, $p < 0.01$).

آزمون کای اسکوئر اختلاف معنی داری را از نظر میزان بهبود بخش قشری استخوان و جوش خوردن کورتکس در گروه کلسی تونین و کلسیم نسبت به گروهی که این درمان‌ها را نگرفته بودند، نشان داد (نمودار ۵) ($\chi^2 = 23.25$, $df = 1$, $p < 0.01$).



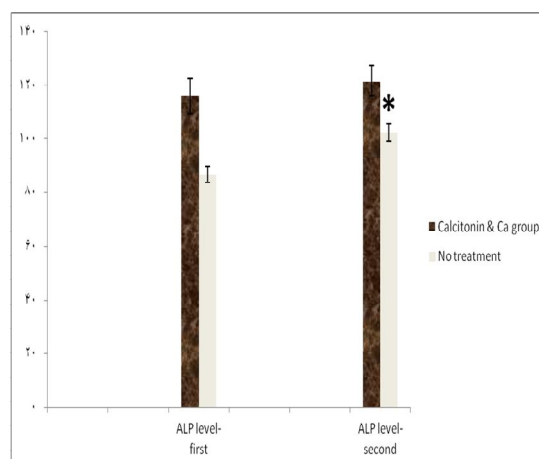
نمودار ۴. میزان استئوپوروزیس نسبت به رادیوگرافی اولیه -

میزان متوسط و خفیف استئوپوروزیس

آزمون کای اسکوئر

$p < 0.01$: * کاهش معنی دار در گروه کلسی تونین+کلسیم

می‌کند (۴، ۶). کلسی تونین ماده‌ای است که برای بیش از ۳۰ سال برای بیماری‌های استخوانی در دسترس بوده است و در ۹۰ کشور جهان به عنوان درمان استئوپروزیس یائسگی تایید شده است. آن برای موارد دیگری هم چون پازره، هیپرکلسمی و دردهای استخوانی تایید شده است. این ماده با اتصال به گیرنده‌ها در غشاء استوکلاست‌ها منجر به مهار بازجذب استخوانی شده و منجر به کاهش turnover استخوانی می‌شود. می‌تواند میزان مارکر بازجذب استخوانی یا همان C-telopeptide سرمی کلاژن نوع ۱ و نوع ۲ (بیومارکر تخریب غضروف) را کاهش دهد (۶). اثرات مهار باز جذب و حفظ ساختار استخوانی کلسی تونین اهمیت به مراتب بیشتری نسبت به افزایش میزان دانسیته استخوانی در بهبود شکستگی‌ها دارد (۸-۶) به نحوی که این ماده اثرات مهم‌تری در کاهش شاخصه‌های بازجذب استخوانی هم چون DPD (urinary deoxypyridinoline) ، NTX type I ، (cross-linked N-telopeptide type I) CTX و (cross-linked C-telopeptide procollagen type I) PINP تشکیل استخوان همانند (extension peptides procollagen type I) PICP ، (osteocalcin) OC و BALP (serum bone-specific alkaline phosphatase) و کلسی تونین پیتیدی با ۳۲ آمینواسید است که توسط سلول‌های پارافولیکولار تیروئید ساخته می‌شود. این هورمون به میزان بالایی در رده‌های مختلف تکامل جانداران جایگاه و ساختار خود را حفظ کرده است. این هورمون و calcitonin gene related peptide (یک نوروترانسمیتر درد) از یک جایگاه برروی کروموزوم شماره ۱۱ کد شده و هر دو شباهت‌های ساختاری و اتصالی زیادی دارند (۴). گیرنده‌های کلسی تونین از نوع GPCR و افزایش کلسیم یا آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) به عنوان پیامبر ثانویه است (۴)، گیرنده‌ها به مقدار زیادی در استخوان‌ها (استوکلاست‌ها)، سلول‌های توبولار کلیه، سامانه اعصاب مرکزی، دستگاه گوارش، ماکروفاژها و نیز در سلول‌های سرطانی سینه و ریه یافت شده است. تأثیر کلسی تونین بر جریان کلسیم از طریق همین گیرنده‌ها اعمال می‌شود (۴). کلسی تونین گرفته شده از ماهی آزاد به دلیل قدرت ۴۰ تا ۵۰ برابری و نیز بهبود خواص ضد دردی در کلینیک استفاده بسیار بیشتری نسبت به کلسی تونین انسانی دارد که به دلیل ساختمان پیتیدی آلفا بسیار قابل انعطاف است که یک برای اتصال به گیرنده‌ها شرایط مناسبی را فراهم



نمودار ۷. میزان آلکالین فسفات در ابتدا و ۳ ماه بعد میانگین \pm انحراف معیار سطح آلکالین فسفاتاز (ALP) آزمون t وابسته $p < 0.01$ **: معنی‌دار در گروهی که درمان نگرفته اند نسبت به سه ماه اول

بحث

کلسی تونین یک هورمون پیتیدی با ۳۲ آمینواسید است که توسط سلول‌های پارافولیکولار تیروئید ساخته می‌شود. این هورمون به میزان بالایی در رده‌های مختلف تکامل جانداران جایگاه و ساختار خود را حفظ کرده است. این هورمون و calcitonin gene related peptide (یک نوروترانسمیتر درد) از یک جایگاه برروی کروموزوم شماره ۱۱ کد شده و هر دو شباهت‌های ساختاری و اتصالی زیادی دارند (۴). گیرنده‌های کلسی تونین از نوع GPCR و افزایش کلسیم یا آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) به عنوان پیامبر ثانویه است (۴)، گیرنده‌ها به مقدار زیادی در استخوان‌ها (استوکلاست‌ها)، سلول‌های توبولار کلیه، سامانه اعصاب مرکزی، دستگاه گوارش، ماکروفاژها و نیز در سلول‌های سرطانی سینه و ریه یافت شده است. تأثیر کلسی تونین بر جریان کلسیم از طریق همین گیرنده‌ها اعمال می‌شود (۴). کلسی تونین گرفته شده از ماهی آزاد به دلیل قدرت ۴۰ تا ۵۰ برابری و نیز بهبود خواص ضد دردی در کلینیک استفاده بسیار بیشتری نسبت به کلسی تونین انسانی دارد که به دلیل ساختمان پیتیدی آلفا بسیار قابل انعطاف است که یک برای اتصال به گیرنده‌ها شرایط مناسبی را فراهم

استخوان و جوش خوردن کورتکس دیده شد. اثرات کلسی تونین در درمان استئوپروزیس تیپ ۱ که کمتر از ۳۰ درصد کاهش دانسیته استخوانی دارند که با از دست رفتن استخوان‌های مهره‌ها و میچ دست در زنان یائسه‌ای که مصرف استروژن ممنوعیت مصرف دارد، اهمیت به سزایی دارد (۸، ۹). کلسی تونین منجر به افزایش لایه‌های هیالین غضروف، اصلاح متابولیسم سلولی و کاهش حجم استئویت‌ها می‌شود (۱۳). نتایج تحقیق فعلی نشان داد گروهی که کلسی تونین دریافت کرده بودند میزان درد کمتری را احساس می‌کردند. این یافته متناظر با بررسی‌های پیشین است که بیان شده اثرات ضددردی کلسی تونین ظاهراً مستقل از اثرات روی مهار بازجذب استخوانی می‌باشد (۱۴). این ماده می‌تواند منجر به افزایش آزادسازی بتا-اندروفین پلازما در غده هیپوفیز، کاهش ساخت پروستاگلاندین E₂، تغییر در میزان ادراک درد به صورت مرکزی و از طریق گیرنده‌های مرکزی کلسی تونین و شاید از طریق تاثیر در میزان میانجی‌های موضعی درد در محیط شود (۴، ۱۵-۱۷). گیرنده‌هایی برای کلسی تونین در مغز به ویژه در هیپوتالاموس یافت شده که توجیه کننده اثرات ضد دردی آن با دخالت مسیرهای پایین رونده سروتونرژیک می‌باشد که بر روی مسیرهای آوران نوع C نقشی تنظیمی دارند. در مطالعات مختلف با مقیاس‌های متفاوت هم‌چون analogue visual scale (VAS) نیز این امر نشان داده شده است (۴، ۶، ۱۶، ۱۷). کلسی تونین از سد خونی-مغزی گذر کرده، منجر به حرکت کلسیم در غشاء نرونی می‌شود. در مدل‌های حیوانی آزمون درد هم‌چون صفحه داغ و پس کشیدن دم موش، گیرنده‌هایی برای کلسی تونین در بخش پل و بصل نخاع یافت شده است (۱۶، ۱۷). گیرنده‌های کلسی تونین در تشکیلات میانی پل و محور خلفی-دمی بخش periaqueductal gray در انتقال و درک حس نقش به سزایی دارد (۴، ۱۷). در مطالعه ما مشابه سایر بررسی‌ها، به منظور اجتناب از پدیده down-regulate گیرنده کلسی تونینی و فرار استئوکلاست‌ها از اثرات ضد خوردگی کلسی تونین، آن به صورت متناوب تجویز شد (۹، ۱۴). البته این

نکته حائز اهمیت است که تاثیر کلسی تونین در پیش‌گیری از استئوپروزیس کمتر از داروهایی هم‌چون بیفسونات هاست (۳). البته اثرات آن در پیش‌گیری از استئوپروزیس ناشی از گلوکورتیکوئیدها به ویژه به همراه کلسیم مشاهده شده است (۱۸). در مطالعات پیشین نشان داده شده است که کلسی تونین می‌تواند بر روی ترمیم تاندون آسیب دیده تاثیر داشته باشد. آن می‌تواند کندروسیت‌ها را تحریک کرده که منجر به تسریع در بهبود شکستگی‌های استخوانی می‌شود (۱۹). که این مطلب با یافته‌های کار حاضر مبنی بر بهبود معنی‌دار میزان جوش خوردن کورتکس در گروه گیرنده کلسی تونین هم‌خوانی دارد. دیده شده است که کلسی تونین منجر به کاهش دردهای شکستگی و برگشت توانایی حرکتی دارد. آن منجر به تحریک استخوان سازی Endochondral و غضروف سازی و نیز تقویت مواد محرک ساخت ماتریکس استخوان هم‌چون پروتئاز خنثی شده که یافته‌های بافت شناسی این را تایید می‌کند. کلسی تونین باعث تسهیل خون‌رسانی استخوانی شده که منجر به جایگزینی تدریجی بافت غضروفی با استخوانی می‌شود. احتمالاً تحریک گیرنده‌های CGRP به عنوان یک عامل نروپیتید برای تحریک ساخت رگ نقشی ایفا می‌کند. به نظر می‌رسد کلسی تونین تاثیر بیشتری بر روی کیفیت استخوان سازی نسبت به کمیت آن داشته باشد (۲۰). نتایج تحقیق حاضر نیز همان را نشان داد و افرادی که کلسی تونین دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری فعالیت دست براساس معیار Mayo Wrist و نیز قدرت گرفتن اشیاء را بهتر نشان دادند.

نتیجه گیری

کلسی تونین به ویژه همراه با مکمل‌های کلسیمی می‌تواند بهبود شکستگی‌های مربوط به ناحیه دیستال رادیوس را تسریع بخشد و بیماران مشکلات کمتری را در دوره نقاهت بیماری تحمل می‌کنند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک در قالب طرح

calcium ion. Proceeding of Osteoporos Int. 2008;1-7.

11. Crespo R, Revilla M, Crespo E, Villa LF, Rico H. Complementary medical treatment for Colles' fracture: a comparative, randomized, longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(6): 567-70.

12. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1): 18-24.

13. Papaioannou NA, Triantafillopoulos IK, Khaldi L, Krallis N, Galanos A, Lyritis GP. Effect of calcitonin in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. A histomorphometric study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(4): 386-95.

14. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 540-1.

15. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1281-90.

16. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. *Bone*. 2002; 30(5): 71S-4S.

17. Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone* 2002; 30(5): 80S-3S.

18. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328(24): 1747-52.

19. Petrou CG, Karachalios TS, Khaldi L, Karantanias AH, Lyritis GP. Calcitonin effect on Achilles tendon healing. An experimental study on rabbits. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9(3): 147-54.

20. Bulbul M, Esenyel CZ, Esenyel M, Ayanoglu S, Bilgic B, Gulmez T. Effects of calcitonin on the biomechanics, histopathology, and radiography of callus formation in rats. *J Orthop Sci* 2008; 13(2): 136-44.

شماره ۸۰۲ اجرا گردیده است. نویسندگان تشکر و امتنان خود را از همکاری و راهنمایی ارزنده آقایان جناب دکتر جواد جواهری و دکتر علیرضا جمشیدی فرد ابراز می‌دارند.

منابع

1. Crespo R, Revilla M, Crespo E, Villa L, Rico H. Complementary medical treatment for Colles' fracture: a comparative, randomized, longitudinal study. *Calcified tissue international*. 1997;60(6):567-70.

2. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML. *Pharmacotherapy at pathophysiologic approach*. 7thed. New York: McGraw-Hill Companies Publisher; 2008.

3. Wu F, Reid IR. Calcitonin in prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18: S53-S56.

4. Visser EJ. A review of calcitonin and its use in the treatment of acute pain. *Acute Pain*. 2005; 7(4):185-9.

5. Rappaport MS, Stern PH. Parathyroid hormone and calcitonin modify inositol phospholipid metabolism in fetal rat limb bones. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1986; 1(2):173-9.

6. Chesnut Iii C, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporosis International*. 2008;19(4):479-91.

7. Chesnut CH, Engelhardt M, Azria M. The Role of Salmon Calcitonin in the Treatment of Vertebral Fractures. *U S Musculoskeletal Review* 2006; 40-5.

8. Steinberg KK. Women's Health: Osteoporosis Introductory Remarks. *Public Health Rep*. 1987; 102(4): 125-127.

9. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(3): 521-7.

10. Xu YJ, Zhang P, Qian ZM, Zhao DY, Ma Y. A preliminary study on the influence of hepcidin and iron ion out of osteoblast on