

Nadir etyolojili bir hiperkalsemi komasından pamidronat ve kalsitonin tedavisiyle çıkış*

Coming out of the hypercalcemic coma dramatically by applying iv pamidronate and sc calcitonin concomitant treatment which is due to very seldom etiology

Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ*, Gül ÇAĞRI EROL**, Fatih BORLU**
Ebru EM**, Hülya Tanes AÇIKEL**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

**Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Dahiliye Kliniği

ÖZET

Kalsiyum dengesi yalnızca bir kısmı anlaşılabilmiş kompleks bir homeostatik mekanizma tarafından oldukça belirgin konsantrasyonda devam ettirilir. Hücre ve organ fonksiyonlarının büyük bir çoğunluğu, ekstrasellüler sıvı kalsiyum konsantrasyonunun çok dar sınırlar içinde devam ettirilmesine bağlıdır. Malignitenin işareti olarak hiperkalseminin bulunması paratroid karsinomu, HTLV tip-1 lenfoma veya multipl myeloma dışında oldukça seyrekdir. Bu makalede oldukça seyrek görülen bir etyolojiyle oluşan hiperkalsemi koması olgusu sunulmuş; intravenöz (IV) Pamidronat ve subcutaneous (SC) Kalsitonin ardışık tedavisi ile komadan dramatik bir şekilde çıkış ve ilginç klinik seyir anlatılmıştır.

Sonuç: Klinisyenler hiperkalsemiyle sıkça izole bir laboratuvar anormallik olarak karşılaşırlar. Pratikte bu nedenlerin %90' unu primer hiperparatroidizm ve malignensi oluşturmaktadır. Bundan dolayı klinisyenler hiperkalsemi ile karşılaştıklarında ilk önce bu iki nedeni araştırmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemik koma, malignite, mide karsinomu, Pamidronat, Kalsitonin.

SUMMARY

The plasma calcium is maintained at a remarkably constant concentration by a complex homeostatic mechanism which is only partially understood. A multitude of cell and organ functions are dependent on the maintenance of the extracellular fluid calcium concentration within a very narrow range. Hypercalcemia is rarely a presenting sign of malignency, except in patients with parathyroid carcinoma, human T-cell lymphotropic virus type-1 lymphoma, or multiple myeloma. In this article, a rarely occurred coma of hypercalcemia due to very seldom etiology is presented and then coming out of the coma dramatically by applying IV Pamidronate and SC Calcitonin concomitant treatment and interesting clinic progress is explained.

Result: Clinicians are frequently confronted with hypercalcemia as an isolated laboratory abnormality. In practice 90 percent of cases are due either to primary hyperparathyroidism or to malignancy. Thus, the first two conditions that the clinician considers when faced with differential diagnosis of hypercalcemia is whether the underlying disorder responsible is malignancy or primary hyperparathyroidism.

Key Words: The coma of hypercalcemia, malignency, stomach carcinoma, pamidronate, calcitonin.

GİRİŞ

Kalsiyum dengesi yalnızca bir kısmı anlaşılabilmiş kompleks bir homeostatik mekanizma tarafından oldukça belirgin konsantrasyonda devam ettirilir. Önemli metabolik olayların bir kısmı ekstrasellüler iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerden etkilenir (sinir fonksiyonunun ve nöral transmisyonun uyarılabilmesi, hücre proliferasyonu, kan koagülasyonu, glikojenoliz, glukoneogenezis, ve protein kinazların özellikle kalsiyuma bağımlı enzimleri içeren kısmının

aktivitelerinin düzenlenmesi, yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu ve pek çok metabolik olay)⁽¹⁾. Ekstrasellüler sıvı kalsiyumundaki yükselmeler bu fonksiyonlarda bozulma yapar. Sonuçta hiperkalsemi; bulantı, kusma ve konstipasyon gibi gastrointestinal bozukluklar; kas güçsüzlüğü ve hipotonisite içeren nöromusküler disfonksiyon, mental durumda bozulma, letarji, konfüzyon, koma ve en sonunda ölüm ile sonuçlanır. Uzun hiperkalsemili hastalarda renal tübüler asidozis, glukozüri, aminoasidüri ve hiperfosfatüri ile kalıcı renal tübüler anormallikler gelişir. Serum kalsiyum seviyesi ani olarak çok yükselirse kardiyak aritmilerden ani ölüm meydana gelebilir. Düşük albümin seviyesi bulunan kötü beslenmiş hastalarda iyonize kalsiyum seviyesi tedavi kararında oldukça değerlidir. Çünkü bu hastalarda normal kalsiyum seviyelerinde hiperkalsemi

Yazışma Adresi:

Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği
Tel:2312212/ 1329

* 26-30 Eylül 2001 tarihlerinde Antalya'da "III. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi"nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

semptomları bulunabilir. Elektrokardiogramda QT intervalinde kısalma, T dalgasında genişleme, bradikardi ve uzamış PR sıklıkla ortaya çıkar⁽²⁾. Hiperkalsemi çeşitli hastalıklara eşlik eden bir metabolik durumdur fakat malignite teşhisinde ilk klinik bulgu olarak karşılaşılmaması oldukça seyrektrir.

BULGULAR

67 yaşında erkek hasta, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniği'nde benign prostat hipertrofisi nedeniyle TUR operasyonu uygulandıktan sonra bilinç bulanıklığı, medikal tedaviyle kontrol altına almakta zorlanılan hipertansiyon, poliüri; üre yüksekliği, hiperkalsemi nedeniyle postoperatif 6. gün III. Dahiliye Kliniği'ne nakledildi.

4 yıldır tek çeşit antihipertansif (Doxazosin 2 mg 1x1) ve diet ile regüle giden esansiyel hipertansiyonu dışında başka bir sistemik hastalığı olmayan hasta, 2 ay önce aynı klinikte TUR-P operasyonu geçirmişti. Az miktarda idrar yapma, halsizlik, kilo kaybı şikayetleri ile tekrar yatırılarak

yeniden opere edilen hastanın her iki operasyon sonrası patoloji raporu "benign prostat hiperplazisi" olarak bildirilmiştir. Hastada postoperatif şuur bulanıklığı gelişmiş, tansiyonu yükselmiştir (260/120 mmHg) ve hastanın 3. gün tansiyonunu kontrol altına alabilmek için Doxazosin 6 mg/güne çıkılmış, Valsartan 80 mg/gün eklenmiştir. Postoperatif 6. gün miktarı 6000 cc'ye ulaşan poliüri ile birlikte kanda üre 136 mg/dl'e çıkmış, kreatinin normal kalmıştır. Serum kalsiyumu 20,3 mg/dl'e çıkmıştır. III. Dahiliye Kliniği'ne nakledilen hastada cilt turgoru, müsküler tonus ve derin tendon refleksleri ileri derecede azalmıştı; taraf bulgusu vermeyen koma tablosu mevcuttu. Tansiyon arterial 260/120 mmHg, nabız 100/dk, EKG'de rölatif QT'nin %60 kadar kısalması mevcuttu; biyokimyasal incelemede üre 136 mg/dl, kalsiyum 19.1 mg/dl, sodyum 121 mmol/L, klor 70 mmol/L, potasyum 2.39 mmol/L, fosfor 4.7 mg/dl tespit edilerek acil olarak hiperkalsemi tedavisine başlandı. Hastanın hastanede kaldığı süre boyunca hemogram ve biyokimya sonuçları Tablo-1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo-1: Hastanın hematolojik durumu

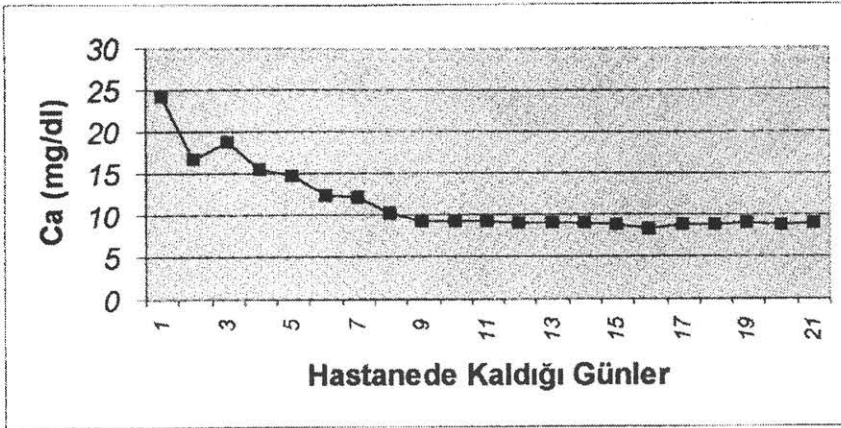
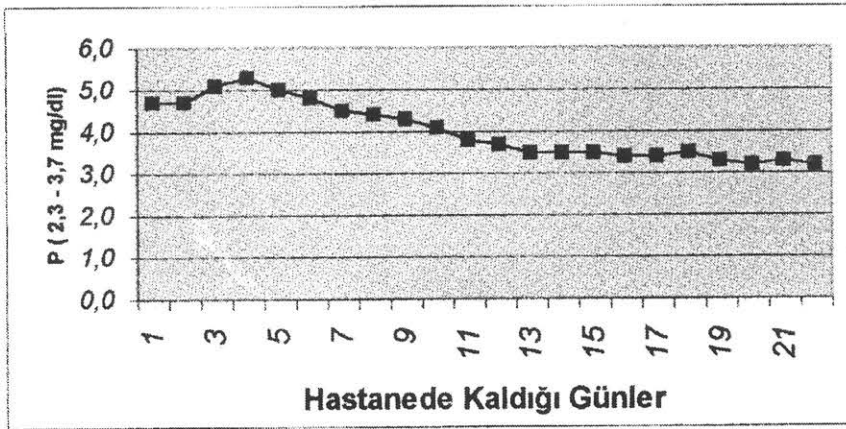
	WBC	HCT %	PLT	PT	PTA	aPTT	Fibrinojen	FDP	Sedimentasyon
10.11.1999	14.000	28	200.000	15,10	%77	33	173		
12.11.1999	12.000	28,60	208.000						
15.11.1999	16.000	25,00	99.000					4000	35mm/h
16.11.1999	21.800	35,60	151.000						
17.11.1999		33,50	86.000			43	335		48mm/h
18.11.1999		29,50	71.000	15		56	404	3200	
19.11.1999		26,70	56.000	14,5		50	312		
23.11.1999		25,70	51.000				192		
25.11.1999		19,8	37.000	18,6		>140	192		
29.11.1999			35.000				109		
30.11.1999		27,60	27.000	18,1		39,3	130		

Tablo-2: Hastanın biyokimyasal değerleri

	GLUKOZ	URE	KREATİN	ÜRİK ASİT	SGOT	SGPT	LDH	ALBUMİN	GLOBULİN	Na	K	Cl	Mg
08.11.1999	96	136	1,4	13	55	45	450	2,9	3,2	121	2,39	70	2,6
09.11.1999	99	119	1,39							133	2,58	88	
10.11.1999	96	176	2,07								2,96	95	
11.11.1999	83			16,50	50	42	652	2,9	3,20	136	2,7	97	
12.11.1999	68						925				3,7		2,6
13.11.1999	72												
12.11.1999	76												
13.11.1999	76										2,7		
14.11.1999	78	268											
15.11.1999	90		2162	17						135	3,6		
16.11.1999	80												
17.11.1999	82				44	40		2,6	3,1				
18.11.1999	87	99					1320			133			
19.11.1999	73		1,17	13									2,5
20.11.1999	74												
21.11.1999	78	28											
22.11.1999	81	55	1,35	12			988			136			
23.11.1999	80	73	1,38										
24.11.1999	68	89	1,37				961	2,9	3	135			
25.11.1999	76		1,5				743				3,57		
26.11.1999	71	79											
27.11.1999	78									132			
28.11.1999	81	99											
29.11.1999	76	93	1,3					2,7	3,1	135			
30.11.1999	75		1,5								3,14	105	

Santral venöz basınç kateteri takılan hastanın CVP'si -10 cmH₂O olarak ölçüldü. 3000 cc NaCl izotonik, 2500cc %5 dekstroz, 1000 cc kadeks 40 solüsyonu (içinde ayrıca 20 mEq KCl), deksametazon 16 mg/gün, furosemid 80 mg/gün verildi; mide profilaksisi için ranitidin 3x150 mg intravenöz başlandı. Alevlenmeler gösteren hipertansiyon tedavisi için 30 ml/saat perlingalit infüzyonu başlandı. Buna rağmen ara ara akselerasyon gösteren yükselmelerde kaptopril 25 mg tablet dil altı verildi. Bu tedavi ile 2 gün

sonra hipertansiyonu kontrol altına alınan hastada (TA:150/80 mm Hg) hiperkalsemi 16.6 mg/dl'nin altına inmedi. Kalsitonin 2x100 IU subkutan olarak tedaviye eklendi. Fakat kalsiyum ancak güçlü osteoklastik inhibitörler olan bifosfonatlar (pamidronat 90 mg/gün) tedaviye eklenince dramatik bir şekilde 2 günde 12.2 mg/dl'e düştü ve hastanın hızla şuuru açıldı, çok su içmek istediğini söyleyerek bolca sulu gıda aldı. Kalsiyum ve fosfat değerleri Grafik-1 ve 2'de görülmektedir.

Grafik-1: Hastanın kalsiyum düzeyinin seyri**Grafik-2: Hastanın fosfat düzeyinin seyri**

İdrar miktarı ve CVP'ye göre poliüriyi karşılayacak şekilde sıvı ve elektrolit desteği sağlandı, hastanın 24 saatlik idrar analizinde kalsiüri, sodyum ve klor atılımı mevcuttu (Tablo-3) Hiperkalseminin düzelmesini izleyen 2. günde melena görülmesi üzerine, yapılan üst ve alt gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde yaygın hemorajik odaklar görüldü, biyopsiler alındı. Hastada tümör markerlarından CEA, CA 19-9 yüksek bulundu (Tablo-4). Hastanın protein elektroforezinde multipl myelomu düşündürcek bulgu yoktu (Tablo-5). PTH, ADH, aldosteron, plazma renin aktivitesi, ACTH normal, angiotensin-II düşük seviyelerdeydi (Tablo-6). Albümin değeri düşük, gamaglobülin hafif

yüksekti. Hastada GİS malignitesi düşünüldü. Bu arada kateter yerlerinde kolay ekimoz oluşması ve bacaklarda peteşiler gözlemlendi, genel hemorajik diatez gelişti. Trombosit sayısı, fibrinojen miktarı azalması, aPTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinde artma, olguda DİC (tüketim koagülopatisi) düşündürdü (Tablo-1). Eksikler yerine konmasına rağmen GİS kanaması devam etti, rektal yolla aşırı miktarda kan kaybı meydana geldi. 25 günlük sürede 32 ünite trombosit süspansiyonu, 9 ünite taze dondurulmuş plazma, 10 ünite eritrosit süspansiyonu kullanıldı. Prostat ve GİS biyopsilerinde patoloji tespit edilmeyen hasta, İstanbul Tıp Fakültesi'nin Yoğun Bakım Ünitesi'ne ince barsak malignitesine bağlı bir kanama

düşünülerek ince barsak endoskopisi amacıyla nakledildi. Aşırı ajitasyon gösteren hastanın pentotalize edilerek uyutulduğu ve üst GİS biyopsisi yapıldığı öğrenildi. Hasta burada 2.gün eksitus oldu. Bir hafta sonra üniversite hastanesindeki patoloji raporu "Mide adenokarsinomu" olarak raporlandı.

TARTIŞMA

Serum kalsiyum seviyesinin belirlenmesi rutin olarak yapılmaya başladığından beri hiperkalseminin diğer nedenlerinin belirlenmesinde olduğu gibi malignensi ile birlikte hiperkalsemili hastaların belirlenmesinde de artış olmuştur⁽¹⁻³⁾.

Ekstrasellüler sıvı kalsiyumu plazma, barsak,

kemik ve böbrek arasında meydana gelen kalsiyum değişiklikleri ile kontrol edilir. Kalsiyumun kemik, böbrek ve barsaklardan karşılıklı geçişi lokal ve sistemik faktörler tarafından düzenlenir. Sistemik hormonlar Parathormon ve Kalsitonin; ve vitamin D metabolitleri, Osteoklast aktive edici faktörler, Transforme eden büyüme faktörü- (TGF-) ve trombositlerden elde edilmiş büyüme faktörü (PDGF), prostoglandinler, glukokortikoidler, östrojen ve androjenler, troid hormonları, insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri, hematopoietik koloni stimüle eden faktörler kalsiyum homeostazisi üzerinde rolü olduğu düşünülen faktörlerdir⁽¹⁻⁴⁾.

Maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi (hiperkalsemik sendrom) sistemik veya dolaşan humoral faktörlerin üretimi nedeniyle oluşmaktadır. Bu hastalarda kemik metastazi

Tablo-3: Hastanın idrar analizi
24 Saatlik İdrarda

	Ca	P	Na	K	Cl
Normal	100-300mg/gün	400-1300 mg/gün	40-220mmol/gün	25-125mmol/gün	140-250 mEq/lt
16.11.1999	740	952	340	74	296

Tablo-4: Hastanın tümör markerları

	CEA (0-9.8)	Ca19-9 (2,5-33)	Ca16-3 (7,5-53)	PACP (0-3.5)
19.11.1999	3470	5400	113	
22.11.1999				0.8

Tablo-5: Hastanın ileri tetkik sonuçları

	ACTH 0-100 pg/ml	Kortizol 5-26 mcg/dl	PTH 12-72 pg/ml	ADH 0-8pg/ml	Plazma renin akt. 0,2-3,4ng/ml/s	Angiotensin2 20-40pg/ml	Aldosteron 20-240 pg/ml
15.11.1999			14,5				
22.11.1999		18					
26.11.1999	50		67,4	2	0,2	5	20

Tablo-6: Hastanın protein elektroforezi

Protein Elektroforezi (18.11.99)	
Albumin	%44
Alfa 1	%0,20
Alfa 2	%12,90
Beta	%10,40
Gama	%26,50

olabilir veya olmayabilir. Önemli nokta hiperkalsemik faktör veya faktörlerin tümör tarafından veya tümöre yanıt olarak üretilmesi ve sistemik rol oynamasıdır. Bu faktörler; PTH, PTH'a benzer faktörler, koloni stimülen faktörler (CSF), lökosit sitokinleri, prostaglandinler, transforme edici büyüme faktörleri (TGF) ve tümör nekrotizan faktörlerdir; osteoklastik aktiviteyi artırarak hiperkalsemiye yol açarlar⁽¹⁾.

Primer hiperparatiroidi ile PTH gibi davranan paraneoplastik sendromdaki PTH-like madde ayırımı teknik olarak hastamızda yapılamadığı gibi, kemik metastazı da araştırılamamıştır.

Klinisyenler hiperkalsemiyle sıkça izole bir laboratuvar anormallik olarak karşılaşırlar. Olabilecek tanıların listesi oldukça geniştir. Primer hiperparatroidizm (%54), malignensi (%25), diğer nedenler (%21) (hipertroidizm, immobilizasyon, vitamin D intoksikasyonu, vitamin A intoksikasyonu, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, akut renal yetmezliğin diüretik fazı, kronik renal yetmezlik, tiazid diüretikleri, sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklar, süt-alkali sendromu, Addison Hastalığı ve Paget Hastalığı) olabilecek tanılar arasındadır. Her ne kadar pratikte bu nedenlerin %90'nını primer hiperparatroidizm ve malignensi oluşturuyorsa da bu nedenlerin tümü ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Fakat klinisyenler hiperkalsemi ile karşılaştıklarında ilk önce bu iki nedeni araştırmalıdır⁽¹⁻²⁾. Bu nedenle, hastada görünümü (2 ayda oldukça fazla kilo kaybı), sürekli olarak yükselen kalsiyum seviyesi nedeniyle ilk önce malignite düşünmemize rağmen olabilecek diğer tanıları da araştırdık.

Malignitelerin içinde hiperkalsemiye yol açan nedenler arasında en çok akciğer kanseri (%35), meme kanseri (%25), hematolojik maligniteler (%14), prostat kanseri (%3) ve böbrek tümörleri (%3) yer almaktadır. Literatürde az sayıda gastrointestinal tümörlerde bulunmaktadır.

Hastanın genel durum bozukluğu ve koma tablosu nedeniyle bu tanılara yönelik invaziv olmayan yöntemleri (fizik muayene, kan tetkikleri, tümör markerları) yapabildik, fakat görüntüleme metodları (USG, BT, MR, endoskopi, kemik sintigrafisi gibi) yapılamadı. Yapılan operasyonlar nedeniyle ilk önce prostat malignitesi ve kemik

metastazları olduğu düşünülmüş, fakat gerek patolojik preparatlarının tekrar incelenmesi gerekse PSA değerleri bu tanıyı desteklememiştir. Fakat CEA, CA 19-9 değerlerinin yüksek olması nedeniyle gastrointestinal tümör olasılığı ön plana çıkmıştır. Acil şartlarda hastanemizde yapılan endoskopiler sonucu tanı konulamamış, 5 hafta sonra yapılan gastroskopik biyopside ise mide kanseri tanısı konmuştur. Burada muhtemelen infiltratif mide karsinomu vardı. Hastanın devam eden yoğun GİS kanaması nedeniyle tümör görülemedi, daha sonra elektif şartlarda malignite endoskopik ve patolojik olarak teşhis edilebilmiştir.

Maligniteye bağlı hiperkalsemide serum kalsiyum seviyesinde progressif olarak bir artış söz konusudur, bu nedenle hiperkalsemi tespit edilince mutlaka tedavi edilmelidir. Orta derecede ve asemptomatik hastalar (serum kalsiyumu 12.5-13.0 mg/dl' den düşük olanlar) acil olmayan formlarda tedavi edilebilir, fakat semptomatik ve serum kalsiyumu 13 mg/dl üstünde olanlar acil tedavi gerektirir. Hastamızın acil tedavi endikasyonu nedeniyle hemen tedavisine başlandı. Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde, tümörün çıkarılması, intravenöz sıvılar, furosemid, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler, plikamisin (mitramisin), fosfat, indometazin, sisplatin kullanılması yer alır. Diyaliz maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda böbrek yetmezliği varsa veya diğer tedaviler kontrendike veya etkili değil ise kullanılabilir. Fakat uzun dönem de etkili değildir.

Hastamız rutin konvansiyonel tedavilere yanıt vermediği için tedaviye bifosfonat (Pamidronat) eklenmiştir. Bifosfonatlardan etidronat, klodronat, pamidronat, zolendronat kullanılabilir^(5,6,7,8,9). Zolendronat yapılan çalışmalarda en etkin bulunan bifosfonattır. Ülkemizde yeni satışa sunulmuştur. Pamidronat diğerlerine göre daha etkili preparattır. Orta dereceli hiperkalsemide 30-60 mg kullanılır. Ciddi hiperkalsemide (kalsiyum 16 mg/dl) 90 mg gerekebilir. Hastaların % 95'inde 3-7 günde serum kalsiyumu normale düşer. Acil yanıt gereken hastalara kalsitonin konkomitant olarak ilk 72 saat boyunca verilir. Gerektiğinde pamidronatın tekrar intravenöz infüzyonu yapılabilir, trombositopeni, hipokalsemi yapılabilir, fakat

kalsiyum seviyesi 8 mg/dl altına düşmez ve genellikle semptomatik değildir. Hastamızda dramatik bir düzelme meydana gelmiştir. Kalsitonin eklenmesiyle etki çok hızlı (2 günde) görülmüştür. Kanamasının midede bulunan tümöre bağlı olarak mı, hiperkalseminin etkisiyle mi yoksa, pamidronatın trombositopeni etkisine bağlı olarak mı oluştuğu belirlenememiştir. Literatürde kanama yapacak kadar trombosit sayısını düşürdüğünü bildiren yayın bulunamamış ve hastada FDP artışı, aPTT uzaması, fibrinojen azalması da göz önüne alındığında mide karsinomuna bağlı DIC (tüketim koagülopatisi) olduğu anlaşılmıştır.

SONUÇ

Bu olgu çeşitli şikayetler ile hekimlere başvuran hastalara rutin olarak kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerin yapılmasının önemini ortaya bir kez daha koymaktadır. Ağır (>13 mg/dl) hiperkalsemilerde malignite araştırılmalıdır. Hiperkalsemi en sık görülen metabolik paraneoplastik sendromdur. Tümöre bağlı ortaya çıkan hiperkalsemide prognoz oldukça kötüdür, yaşam süresi yaklaşık üç aydır. Literatürde az sayıda gastrointestinal maligniteye bağlı hiperkalsemi koması bildirilmesi; pamidronat ve kalsitonin tedavisi ile hiperkalsemi komasından hastanın dramatik şekilde çıkması nedeniyle bu ilgi çekici olguyu sunduk.

KAYNAKLAR

1. Mundy GR: Calcium homeostasis: Hypercalcemia and hypocalcemia. 2th edition, Martin Dunitz Ltd. 1990.
2. Rosenthal PE: Paraneoplastic and endocrine syndromes. In: Clinical Oncology. ED: Lenhart RE, Osteen RT, Gansler T. The American Society Inc, Atlanta, 721-733,2001.
3. John W, Foon K, Patchell R: Paraneoplastic syndromes. In: Cancer Principles and Practice of oncology. ED: Devita VT, Hellman S, Rosenberd SA. 5th edition, Philadelphia, Lippincott-Raven. 2397-2422,1997.
4. Tuttle KR, Kunau RT, Mundy GR: Renal tubular calcium reabsorption is increased in hypercalcemia of malignancy. Clin Res, 37: 463A,1989.
5. Harinck HIJ, Bijvoet OLM, Plantingh AST: Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. Am J Med, 82:1133-42,1987.
6. Williams PR, Smith NC, Cooke-Yarborough C, Little DG: Bisphosphonates and nephrocalcinosis in a rabbit leg lengthening model: a histological and therapeutic comparison. Pharmacol Toxicol 89(3):149-52, 2001.
7. Lortholary A: Tumor-induced hypercalcemia. Review of bisphosphonate treatment. Rev Med Interne 22(7):648-52, 2001.
8. Sulkala M, Wahlgren J, Larmas M at al: The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats. J Dent Res 80(6):1545-9, 2001.
9. Cheer SM, Noble S: Zoledronic acid. Drugs 61(6):799-805; discussion 806, 2001.