

Kemik Mineral Homeostazını Etkileyen İlaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

- D vitamini ve analogları

1. Alfakalsidol (One-Alpha)
2. Dihidrotakisterol (Hytakerol)
3. Ergokalsiferol (Calciferol)
4. Kalsitriol (Rocaltrol)
5. Kolekalsiferol (Devit-3)

- Osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

1. Alendronat (Fosamax)
2. Etidronat (Didronat)
3. Flor (Kalsifluor)
4. Kalsiyum (Calcium Sandoz)
5. Klodronat (Bonefos)
6. Plikamisin (Mithracin)
7. Raloksifen (Evista)
8. Risedronat (Actonel)
9. Somon kalsitonini (Miacalcic)
10. Teriparatid (Forteo)
11. Tiludronat (Skelid)

Kemik Yapısı

- Kemik dokusunun yapılması, yıkılması ve yenilenmesinden üç tip hücre sorumludur:
- **Osteoblastlar:** Kemik matriksini oluştururlar ve matriksi mineralize ederler. Osteoblastik aktivite kemiğe özgü alkali fosfataz ve osteokalsin ile ölçülebilir.
- **Osteoklastlar:** Oluşmuş kemiği yıkarak rezorpsiyonuna neden olurlar.
- **Osteositler:** Kemik dokusunun beslenmesini sağlayan hücrelerdir.

Paratiroid Hormon, D Vitamini, Kalsitonin ve Kalsiyum

- Plazma kalsiyumu, paratiroid hormon ve D vitamini (1,25-dihidroksikolekalsiferol) tarafından kontrol edilir. Her ikisi de plazma kalsiyumunu yükseltir (kalsitonin ise azaltır).
- Vücuttaki kalsiyumun %95'i kemiklerde hidroksiapatit şeklinde bulunur. Plazmada bulunan kalsiyumun yaklaşık %50'si iyonize, %40'ı albumine bağlı, %10'u ise suda çözünen kompleksler şeklindedir.
- Albumine bağlanma asit pH'da azalır, alkali pH'da artar. Kalsiyum kanda 8.5-10.3 mg/dL (2.1-2.6 mmol/L) düzeyinde bulunur. Değerler albumin konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir. İyonize kalsiyum ise 4.25-5.25 mg/dL (1.05-1.3 mmol/L) düzeylerindedir.

Kalsiyum ve fosfat homeostazı

- Ca^{2+} , bağırsaklardan safra asitlerinin yardımıyla, intestinal kalbindin (kalsiyum bağlayıcı protein) isimli bir proteine bağlanarak aktif olarak ve bunun dışında kolaylaştırılmış difüzyonla absorbe edilir; normal koşullarda kolaylaştırılmış difüzyonla emilen miktar daha fazladır.
- D vitamini kalbindin yapımını artırır. Oksalat, sitrat ve fitat gibi anyonlar bağırsaklardan Ca^{2+} emilimini, emilmeyen kalsiyum tuzları oluşturarak inhibe ederler.
- Kortikosteroidler ve fenitoin Ca^{2+} 'un kolaylaştırılmış difüzyonla emilimini inhibe eder. Ca^{2+} böbreklerden glomerüler filtrasyon ile atılır.

Kalsiyum ve fosfat homeostazını regüle eden majör hormonlar

- Kalsiyum ve fosfat homeostazı, esas olarak paratiroid hormon ve D vitamininin kontrolü altındadır.

Kalsiyum ve fosfat homeostazını regüle eden minör hormonlar

- Kalsitonin
- Büyüme hormonu
- İnsülin
- Tiroid hormonları
- Glukokortikoidler
- Östrojenler ve androjenler
- Prolaktin

Paratiroid Hormon (Parathormon, PTH)

- Paratiroid bezlerde sentezlenir ve depolanan, 84 amino asitten oluşan tek zincirli bir peptid hormondur. Sentezinin ve salgılanmasının ana düzenleyicisi kandaki iyonize kalsiyum düzeyleridir. Paratiroid bezlerden, paratiroid hormon dışında damar düz kaslarında kalsiyum kanallarını açarak vazokonstriksiyona yol açan bir peptid olan paratiroid hipertansif faktör (PHF) salınır.
- Hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperfosfatemi, PTH salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca, β -agonistler ve dopamin de hücre içi cAMP düzeylerini arttırarak PTH salgılanmasını daha az oranda arttırırlar. D vitamini ise PTH salgılanmasını inhibe eder.
- PTH etkisini adenilat siklaz aktivasyonu üzerinden gösterir ve hücre içi cAMP düzeylerini arttırır. Böbrekte ve renal tübüllerde adenilat siklaz aktivasyonu, cAMP seviyelerinde artış sonucu cAMPüri gerçekleştirir.

PTH'nın etkileri I

- Böbrek tübül hücrelerinde 1α -hidroksilazı stimule ederek, 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretimini artırır. Glomerüler filtrasyon hızını artırır. Böbreklerden kalsiyum, magnezyum, ürik asit reabsorbsiyonunu artırır. Böbreklerden fosfat, amino asitler, bikarbonat, sodyum, klor ve sülfat reabsorbsiyonunu azaltır.
- Kemiklerde adenilat siklaz/cAMP aracılığıyla osteolizi ve osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorbsiyonunu stimule eder ve kalsiyum mobilizasyonu yapar. Bu esnada kemiğin protein matriksi yıkılır ve kemikten hidroksiprolin salgılanır ve idrarla atılır (hidroksiprolinüri). Düşük dozları kemik oluşumunu arttırabilir. PTH'nın bağırsaklar üzerine direkt etkisi yoktur ve etkilerini 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretimini arttırarak dolaylı yolla gerçekleştirir.

PTH'nın etkileri II

- Damar düz kasını, kalsiyum kanallarını inhibe ederek ve hücre içi cAMP düzeylerini arttırarak gevşetir.
- Böbreklerden bikarbonat kaybı sonucu hiperkloremik asidoz yapabilir.
- **Kalsiyum ve fosfat üzerine net etkileri:** Serum kalsiyumu artar; fosfatı azalır.
- **Teriparatid:** Osteoporoz tedavisi için yeni sunulmuş rekombinant PTH 1-34 preparatıdır.

Paratiroid hormon	Böbrekler: Kalsiyum atılımını azaltır, fosfat atılımını arttırır. 25-hidroksikolekalsiferolün, 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü arttırır.	Böbrekte ve renal tübüllerde adenilat siklaz aktivasyonu ve cAMP seviyelerinde artış yapar; renal 1α -hidroksilazı aktive eder.
	Kemikler: Yüksek dozlarda kalsiyum ve fosfat rezorpsiyonu artar. Düşük dozları kemik oluşumunu arttırabilir.	Osteoklastları, cAMP seviyelerini arttırarak aktive eder.
	Bağırsak: Dolaylı olarak kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır.	Dolaylı etkisi vardır. Bağırsaklar üzerine etkilerini $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ üretimini arttırarak gerçekleştirir.

D Vitamini

- Steroid yapıdadır. Derinin stratum granulosum tabakasında, 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışık yardımıyla oluşur. Diyet yoluyla da alınır. Günlük gereksinimi 18 yaşa kadar 400 IU (10 µg kolekalsiferole eşdeğerdir), daha yukarı yaşlarda ise 200-300 IU'dur. Gebelik ve laktasyonda gereksinimi yaklaşık olarak 200 IU artar.
- D vitamini çok lipofiliktir. Kanda D vitamini bağlayıcı protein vasıtasıyla taşınır. İnce bağırsaklardan safra asitlerinin yardımıyla emilir. Karaciğer ve safra yolu hastalıklarında emilimi azalır. D vitamini karaciğer ve yağ dokusunda depolanır ve 6 aylık rezervi vardır. D vitamini eksikliğinde çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi görülür.
- Aktif hale gelmesi için, karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole, sonra da böbrekte 1α-hidroksilaz ile 1,25 veya 24,25 vitamin D'ye dönüşmesi gerekir.

D vitamini	Bağırsak: 1,25(OH) ₂ D kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.	Kalsiyum bağlayıcı proteinin (kalbindin) oluşumunu sağlar.
	Böbrek: Tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırmada minör role sahiptir. 25(OH)D ve 1,25(OH)D ile kalsiyum ve fosfat atılımını azaltabilir.	Kalsiyum ve fosfatın proksimal tubüler reabsorbsiyonunu azaltır.
	Kemik: 1,25(OH) ₂ D ile kalsiyum ve fosfat mobilizasyonu artar. 24,25(OH) ₂ D ile kemik oluşumu artar.	Osteositlerde kalsiyumun plazma membranından aktif transportunu stimule eder.

D vitamininin etkileri

- 1,25-dihidroksikolekalsiferol bağırsaktan kalsiyum, fosfat ve magnezyum emilimini artırır, böbrekten kalsiyum ve fosfat ekskresyonunu azaltır. Kemiklerin turnoverı ile kalsiyum ve fosfat mobilizasyonu artar; kalsiyum yeni kemik oluşumunda kullanılır.
- **Kalsiyum ve fosfat üzerine net etkileri:** Serum kalsiyumu ve fosfatı artar.
- 24,25-dihidroksikolekalsiferol ise kemik oluşumunu artırır.
- **Diğer etkileri:** Hematopoetik kök hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynar, bu nedenle raşitizmde anemi görülür. İmmün sistemi modüle eder. Anabolik etkisi vardır, osteoblastları aktive eder.

D vitamini preparatları I

- **Vitamin D₃ (kolekalsiferol):** Vücutta sentez edilen veya hayvansal kaynaklı D vitamini dir.
- **Vitamin D₂ (ergokalsiferol):** Bitkisel kaynaklı D vitamini dir.
- **Kalsitriol (1,25(OH)₂D₃):** Etki gücü en yüksek olan ve en çabuk başlayan (3 saat içinde) D vitamini türevidir. Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemiyi hızlı bir şekilde düzeltir. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı renal osteodistrofi tedavisinde tercih edilir. Osteoporoz profilaksisinde kalsiyum ile birlikte kullanılır. En önemli yan etkisi hiperkalsemi ve metastatik kalsifikasyon gelişmesidir.
- **Dihidrotakisterol:** Hipoparatiroidizmin acil ve kronik tedavisinde kullanılır. Etkisi hem çabuk başlar hem de uzun sürer ($t_{1/2}$ 7-15 gündür).

D vitamini preparatları II

- **Alfakalsidol (1 α -hidroksikolekalsiferol):** Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişen osteodistrofilerin profilaksisinde kullanılır. Karaciğerde kalsitriole dönüşmesi gerektiği için karaciğer bozukluklarında etkinliği yetersizdir.
- **Kalsifediol (25-hidroksikolekalsiferol):** Aktivasyonu için karaciğerde hidrosillenmesi gerekmez. Malabsorbsiyon sendromu, kronik hepatobiliyer hastalıklar ve fenitoin veya fenobarbital kullanan hastalarda gelişen D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi tedavisinde kullanılır. Teratojenik etkisi nedeniyle gebelerde kontrendikedir.
- **Kalsipotriol:** Psöriasisde lokal olarak kullanılan D₃ vitamini türevidir.

Kimyasal isim	Kısaltma	Jenerik isim
1,25-dihidroksikolekalsiferol	1,25(OH) ₂ D ₃	Kalsitriol
19-nor-1,25 dihidroksiergokalsiferol	19-nor-1,25(OH) ₂ D ₂	Parikalsitol
1 α -hidroksiergokalsiferol	1 α -(OH)D ₂	Dokserkalsiferol
24,25-dihidroksikolekalsiferol	24,25(OH) ₂ D ₃	Sekalsifediol
25-hidroksikolekalsiferol	25(OH)D ₃	Kalsifediol
1 α - hidroksikolekalsiferol	1(OH)D ₃	Alfakalsidol
D ₂ vitamini	D ₂	Ergokalsiferol
D ₃ vitamini	D ₃	Kolekalsiferol
Sekoergostatrienol	DHT	Dihidrotakisterol

Kalsitonin

- İnsanda, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinde (C hücreleri) katakalsin isimli, kendisi de hipokalsemik etkili bir peptitten, kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) ile birlikte sentezlenir. Balıklarda ultimobronşial cisimcikler tarafından sentez edilir. Etkisi kemik ve böbrekler üzerinedir ve D vitaminine bağlı değildir. Paratiroid hormonun fizyolojik antagonistidir. Osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımını engeller.
- Böbrekler üzerine doğrudan etkisiyle fosfat, kalsiyum, sodyum ve klor ekskresyonunu artırır. Ancak, kemikte protein matriksin yıkımı da azaldığı için böbreklerden kalsiyum, magnezyum ve hidroksiprolin atılımı azalır. Hiperkalsemi, gastrin, kolesistokinin, adrenalin ve glukagon, kan kalsitonin düzeyini artırır.
- **Kalsiyum ve fosfat üzerine net etkileri:** Serum kalsiyum ve fosfat seviyeleri düşer.

Kalsitonin	Böbrek: Direkt etkisiyle, fosfat, kalsiyum ve sodyum ekskresyonunu artırır. Ancak, kemik resorpsiyonu azaldığı için gerçekte kalsiyum, magnezyum ve hidroksiprolinin renal ekskresyonu azalır.	Böbrek tubül hücrelerini, cAMP seviyelerini arttırarak aktive eder.
	Kemik: PTH etkilerini antagonize eder.	Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu yavaşlatır ve osteoblastlarda kalsiyum depolanmasını arttırır.

Kalsitonin preparatları ve kullanım endikasyonları

- **Somon kalsitonini (sakaraltonin):** Somon balığından elde edilen tipidir. Yarılanma ömrü insan ve diğer memeli kalsitonininden daha uzundur (70-90 dakika).
- Kalsitonin, Paget hastalığı, hiperkalsemi ve osteoporozda kullanılır. Güvenilir bir ilaçtır ancak etkinliği düşüktür.

Kalsiyum

- Günlük kalsiyum alımı yüksek (~1200 mg/gün) olursa, kemiklerden kalsiyum kaybı azalır. Kalsiyum yeterli D vitamini ile birlikte alınmalıdır.
- Kalsiyumun glukonat, karbonat, laktat ve glukonolaktat tuzları oral yolla kullanılır.
- Acil durumlar için (hipokalsemi, aritmiler) iyonize kalsiyum sağlayan klorür, glukonat, gluseptat ve glubionat tuzları içeren ampulleri kullanılır.

Östrojenler ve androjenlerin osteoporoz profilaksisinde kullanımı

- Östrojenler, menopoz sonrası kemik kaybını önleyebilirler. Sadece östrojen kullanıldığında endometriyum kanseri riskini arttırdığından genellikle tedaviye bir progesteron eklenir. Omurga kırıklarını %70, kalça kırıklarını %50 oranında azaltırlar.
- Hem östrojenler hem de androjenler kemiklerde paratiroid hormonu antagonize ederler. Bu şekilde antirezorptif etkiye sahiptirler. Ancak, böbreklerde paratiroid hormon etkisini güçlendirirler ve Ca^{2+} atılımını azaltırlar. Ayrıca, böbreklerde D vitamini sentezini artırırlar. Tüm bu etkiler sonucunda pozitif Ca^{2+} dengesi sağlarlar.
- **Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):** Raloksifen ve bazedoksifen meme ve uterus dokuları üzerine östrojen antagonisti etkili, ancak kemik ve serum lipid metabolizması üzerine östrojen agonisti etkilidir. Kemik mineral dansitesini korur.
- **Anabolik steroidler:** Özellikle transdermal testosteron osteoporozu ve hipogonadizmi birlikte olan erkeklerde faydalıdır.

Bisfosfonatlar I

- (alendronat, etidronat, klodronat, pamidronat, risedronat, tiludronat, zolendronik asit)

Bisfosfonatlar II

- **Etki mekanizmaları:** Kemik yapım ve yıkımını ve osteoklast aktivitesini azaltırlar. Kemik dokusunda hidroksiapatite bağlanırlar. Osteoklastlar, bifosfonat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite edemezler. Bu şekilde kemik rezorpsiyonu önlenir (antirezorptif etki).
- Hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu yavaşlatırlarken çözünmelerini azaltırlar. Ayrıca, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oluşumunu ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltırlar, glikolizi ve hücre büyümesini inhibe ederler, asit ve alkali fosfataz aktivitelerini değiştirirler.

Bisfosfonatlar III

- **Kullanım endikasyonları:** Malignansilerle ilişkili hiperkalseminin (özellikle etidronat ve pamidronat), Paget hastalığının (ilk seçenektirler) ve osteoporozun tedavisi için (özellikle alendronat, etidronat ve risedronat) kullanılırlar.
- Günde bir (alendronat, etidronat, risedronat) veya haftada bir (alendronat) kullanılan tabletleri vardır.
- Pamidronat (Aredia) ve zolendronik asit (Zometa) sadece İV infüzyonla hiperkalsemi tedavisinde kullanılır ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaz.

Bisfosfonatlar IV

- **Yan etkileri:** Etidronat yüksek dozlarda mineralizasyonu bozar. Pamidronat ve alendronat gastrik irritasyon ve özefajit yapabilir.
- Hipokalsemi, raşitizm ve osteomalazi yapabilirler.
- Bunun dışında gözlenen yan etkileri çok azdır. Ancak, uzun dönem kullanımda güvenilirlikleri bilinmemektedir.

Flor

- Diş çürüklerinin profilaksisi için kullanılır. İçme sularında 1-2 ppm flor bulunan bölgelerde diş çürükleri ve vertebral kompresyon fraktürleri daha az gözlenir. Flor diş ve kemiklerde birikerek hidroksiapatit kristallerini stabilize eder. Osteoblast sayısını arttırarak trabeküler kemik oluşumunu stimule eder. Rezorbsiyona dokunmaz.
- Osteoporoz tedavisi için kullanımı araştırılmaktadır. Yeterli miktarda kalsiyumla birlikte verilirse osteoporozda yeni kemik oluşumunu arttırır. Flora kronik olarak yüksek dozda maruz kalma (özellikle tozlar vasıtasıyla hava yolu ile) uzun kemiklerin kortekslerinde kalınlaşma ve özellikle vertebral kemiklerde ekzostoz, osteofit oluşumu, ligaman kalsifikasyonu ve dişlerde sarı plaklar ile karakterize florozise yol açar.

Tiazitlerin osteoporoz ve kalsiüri tedavisinde kullanımları

- Böbreklerden kalsiyum atılımını azaltırlar. Serum Ca^{2+} düzeyini arttırlar. İdiopatik kalsiürilerde böbrek taşı oluşumunu ve hiperkalsiüriyi azaltırlar. İdrarda oksalat atılımını da düşürerek kalsiyum oksalat kristallerinin çökmesini azaltırlar.

Osteoporoz tedavisinde kullanılmak için geliştirilen yeni ilaçlar

- **İpriflavon:** Kemik resorpsiyonunu engelleyen bir sentetik isoflavonoid türevidir.
- **Stronsiyum tuzları:** Osteoklastların direkt inhibitörleridir, aynı zamanda kemik yapımını arttıırırlar.
- **Diğerleri:** Paratiroid hormon ve analogları, kemik büyüme faktörleri, silikon türevleri.

Kemik mineral homeostazını etkileyen ilaçların kullanım şekilleri ve dozları

İlaç	Uygulama yolu	Dozu
Kalsiyum	Oral	Günde 1000 mg
Flor	Oral	Günde 2 mg
Kalsitonin	İntranazal	100-200 IU/gün
Raloksifen	Oral	Günde 60 mg
Alendronat	Oral	Günde bir 10 mg veya haftada bir 70 mg
Etidronat	Oral	15 gün süreyle günde 400 mg, kürler 3 ayda bir tekrarlanır
Pamidronat	İV infüzyon	2-4 haftada bir 45-60 mg
Risedronat	Oral	Günde 5 mg

Teşekkürler