



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATIRILARAK TAKİP
EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ,
VERİLEN TEDAVİ VE KLİNİK SONLANIMI**

Dr. Ceren KAPLAN DİRİ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ocak, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATIRILARAK
TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSEMİ
ETİYOLOJİSİ, VERİLEN TEDAVİ VE KLİNİK
SONLANIMI**

Dr. Ceren KAPLAN DİRİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İSTANBUL
Ocak, 2022

Yazar Bildirimi

“İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATIRILARAK TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ, VERİLEN TEDAVİ VE KLİNİK SONLANIMI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ceren KAPLAN DİRİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Ceren KAPLAN DİRİ



Asistanı olmaktan büyük şeref duyduğum, birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim, hayat ve tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a;

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca ilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, her daim yardımcı ve yanımda olan Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Banu Mesçi ve tüm hocalarıma;

Bu 4 yıllık serüvenimde çalışmayı keyifli hale getiren, başta eşkıdemlerim Dr. Elif Selin Yalçın, Dr. Ayşegül Karaoğlu olmak üzere dahiliye ailemizin tüm asistanlarına;

Beni ben yapan, varlıklarıyla bana güç veren, annem Esra Kaplan, babam Haydar Kaplan, ablam Cansu Kaplan Gözüm ve 2021 yılında başımıza gelen en güzel şey Lina Duru Gözüm'e;

10 yıldır en iyi dostum, her anımda yanımda olan, beni her zaman destekleyen yol arkadaşım, canım eşim Önder Diri'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ceren KAPLAN DIRİ

Özet

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATIRILARAK TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ, VERİLEN TEDAVİ VE KLİNİK SONLANIMI

AMAÇ: Hiperkalsemi önemli bir elektrolit bozukluğudur ve altta yatan bir hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilir. En sık nedenleri primer hiperparatiroidizm ve malignite olmak üzere hiperkalsemiye yol açan pek çok etiyolojik faktör vardır. Bu çalışmanın amacı, herhangi bir nedenle iç hastalıkları ve yan dal kliniklerine yatırılarak takip edilmiş ve albümine göre düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 mg/dl ve üzerinde saptanan hastalarda hiperkalsemi etiyolojisi, tedavi gerekliliği, verilen tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesidir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Bu retrospektif tek merkezli çalışmada hastanemiz otomasyon sisteminden veri taranarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında herhangi bir nedenle iç hastalıkları ve yan dal kliniklerine yatırılarak takip edilmiş ve hiperkalsemi (düzeltilmiş $Ca > 10.5$ mg/dl) saptanmış 18 yaş üzeri tüm hastalar (toplam 395 hasta) dahil edildi. Bu hastalar hiperkalsemi düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Serum kalsiyum düzeyleri 10,5-12 mg/dl arası olanlar hafif hiperkalsemi, 12.01-15 mg/dl olanlar orta hiperkalsemi, >15 mg/dl olanlar şiddetli hiperkalsemi grubunda değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hiperkalsemi etiyolojisi, serum kalsiyum konsantrasyonu, verilen tedavi ve klinik sonlanım verileri ve bunların arasındaki ilişkiler analiz edildi.

BULGULAR: Hiperkalsemi saptanan 395 hastanın %59,5'i (n=235) kadın, %40,5'i (n=160) erkek, ortalama yaşları $67,05 \pm 14,43$ idi. Hastaların %61,8'i (n=244) genel dahiliye, %38,2'si (n=151) iç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatmaktaydı. Hiperkalsemi derecesine göre olguların %60,8'i (n=240) hafif, %32,9'u (n=130) orta, %6,3'ü (n=25) ağır hiperkalsemi grubunda idi. Hastaların %28,4'ünde (n=112) yatış tanıları içinde hiperkalsemi vardı. Diğer 283 hasta (%71.6) ise hiperkalsemi dışı nedenlerle yatırılmış olan,

laboratuvar bulgularında hiperkalsemi saptanan hastalardı. Hiperkalsemi ile



ilişkilendirilebilecek muhtemel etiyoloji %55,9 (n=221) olguda malignite, %14,9 (n=59) olguda ilaçlar, %12,2 (n=48) olguda parotiroid adenomu, %2,8 (n=11) olguda son dönem böbrek yetmezliği, %4,6 (n=18) olguda ise sınıflandırılmayan diğer nedenler idi. Hiperkalsemi ile ilişkili maligniteler arasında ilk sırada %10,1 oranıyla (n=40) akciğer kanseri yer almakta idi. Hiperkalsemi derecesi orta ve ağır olan olguların tedavi alma oranı (sırasıyla %83,1 ve %88) hafif hiperkalsemisi olanların tedavi alma oranından (%62,9) daha yüksekti (p=0,001). Düzeltilmiş kalsiyum ile kalsiyum düşüş süresi ölçümleri arasında pozitif yönlü (düzeltilmiş kalsiyum seviyesi arttıkça, kalsiyum düşüş süresi artan) istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde ilişki saptandı (r=0,389; p=0,001; p<0,01).

SONUÇ: Bir üçüncü basamak üniversite hastanesi olan merkezimizde iç hastalıkları kliniklerinde izlenen hastalarda hiperkalsemi etyolojisinde ilk üç sırada maligniteler, hiperkalsemiye yol açan ilaçlar ve hiperparatiroidi yer almaktadır. Hiperkalsemisi olan hastaların yaklaşık dörtte üçünün yatışı doğrudan hiperkalsemi tetkik veya tedavisi amacıyla değil, diğer nedenlerledir. Hafif hiperkalsemili olguların üçte birinden fazlasına kalsiyum düşürücü bir tedavi uygulanmasına gerek görülmemektedir.

Anahtar Sözcükler: Kalsiyum, hiperkalsemi, hiperkalsemi etyolojisi, hiperkalsemi tedavisi

Abstract

ETIOLOGY OF HYPERCALCEMIA, GIVEN TREATMENT AND CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WHO ARE HOSPITALIZED IN THE INTERNAL MEDICINE CLINIC

INTRODUCTION AND AIM: Hypercalcemia is an important electrolyte disorder and can be seen as the first sign of an underlying disease. There are many etiological factors leading to hypercalcemia, the most common causes are primary hyperparathyroidism and malignancy. The aim of this study is evaluate the etiology of hypercalcemia, the need for treatment, the treatment given, and the prognosis in patients who were followed up in internal medicine and sub-branch clinics for any reason and whose albumin-corrected calcium value was found 10.5 mg/dl and above.

MATERIAL AND METHOD: In this retrospective single-center study, data were scanned from the automation system of our hospital. All patients over the age of 18 (395 patients in total) who were hospitalized for any reason in Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between January 2016 and June 2021 and were followed up in internal medicine and sub-branch clinics, and hypercalcemia (corrected $Ca > 10.5$) was detected, has been included. These patients were divided into three group according to their hypercalcemia levels. Those with serum calcium levels between 10.5-12 mg/dl were evaluated in the mild hypercalcemia group, those with 12.01-15 mg/dl in the moderate hypercalcemia group, and those with >15 mg/dl in the severe hypercalcemia group. Age, gender, etiology of hypercalcemia, serum calcium concentration, treatment given and clinical outcome data of the patients and the relationships between them were analyzed.

RESULTS: 395 patients with hypercalcemia were included in the study. 59.5% (n=235) of the patients were female, 40.5% (n=160) were male, and their mean age was 67.05 ± 14.43 . 61.8% (n=244) of the cases were hospitalized in internal medicine clinic and 38.2% (n=151) were hospitalized in sub-branch clinics. When the degree of hypercalcemia is examined; 60.8% (n=240) of the cases were mild, 32.9% (n=130) were moderate, 6.3%

(n=25) were severe. 28.4% of the cases (n=112) were hospitalized with the diagnosis



of hypercalcemia, and 283 patients were hospitalized for reasons other than hypercalcemia and hypercalcemia was found in laboratory findings. Probable diagnosis of the cases; 55.9% (n=221) malignancy, 14.9% (n=59) drugs, 12.2% (n=48) parathyroid adenoma, 2.8% (n=11) were end-stage renal disease, 4.6% (n=18) were other unclassifiable causes. Lung cancer (10.1%) was the most common cause of malignancy. The rate of receiving treatment in patients with moderate and severe hypercalcemia (83.1% and 88% respectively) was found to be statistically significantly higher than those with mild (62.9%) ($p=0.001$; $p<0.01$). There was a weak positive correlation between corrected calcium and calcium decline time (as the corrected calcium level increases, the duration of calcium decline increases) measurements. ($r=0.389$; $p=0.001$; $p<0.01$).

CONCLUSION:

In our center, which is a tertiary university hospital, malignancies, drugs causing hypercalcemia and hyperparathyroidism are in the first three ranks in the etiology of hypercalcemia in patients followed in internal medicine clinics.

About three-quarters of patients with hypercalcemia are hospitalized for other reasons, not for the direct examination or treatment of hypercalcemia. More than one-third of patients with mild hypercalcemia do not need to be treated with calcium-lowering therapy.

KEY WORDS: Calcium, hypercalcemia, etiology of hypercalcemia, treatment of hypercalcemia

İçindekiler

Tablo Listesi	xii
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 KALSİYUM VE KALSİYUM METABOLİZMASI	4
2.2 HİPERKALSEMİ	7
2.2.1 Hiperkalsemi Semptomları	10
2.2.2 Hiperkalsemi Etiyolojisi	12
2.2.2.1 Primer Hiperparatiroidizm	12
2.2.2.2 Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidizm	13
2.2.2.3 Malignite	13
2.2.2.4 Tirotoksikoz	14
2.2.2.5 Kemik Rezorpsiyonu ile Hiperkalsemiye Yol Açan Diğer Nedenler	14
2.2.2.6 Kalsiyum Alımında Artış	14
2.2.2.7 İlaç ilişkili Hiperkalsemi	15
2.2.2.8 Diğer Hiperkalsemi Nedenleri	16
2.2.3 Hiperkalsemi Tedavisi	19
2.2.3.1 Tedavi Endikasyonları	20
2.2.3.2 Tedaviye Yaklaşım	20
2.2.3.3 Tedavi Seçenekleri	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	26
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	26
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	26
3.4 İSTATİSTİK	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
5.1 TARTIŞMA	45
5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER	51
Kaynaklar	54
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	62

Tablo Listesi

2.1:	Hiperkalseminin Klinik Semptom ve Bulguları.....	12
2.2:	Malignite ile İlişkili Hiperkalsemi Nedenleri.....	18
2.3:	Hiperkalsemi Nedenleri.....	19
2.4:	Hiperkalsemi Tedavisi.....	25
4.1:	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları	30
4.2:	Yatış Süresi ve Klinik Sonlanımlarının Dağılımları.....	31
4.3:	Kalsiyum Ölçüm Değerlerine İlişkin Dağılımlar	32
4.4:	Yatış Nedeni Dağılımları ve Düzeltilmiş Kalsiyum Seviyeleri.....	32
4.5:	Tanılara İlişkin Dağılımlar	33
4.6:	Hiperkalsemi Tanısıyla Yatırılan Hastaların Yaşa Göre Hiperkalsemi Etiyolojisi Nedenleri.....	31
4.7:	Hiperkalsemi Tedavisine İlişkin Dağılımlar	35
4.8:	Gruplara Göre Tanımlayıcı Değişkenler ve Servis Durumlarının Karşılaştırılması	36
4.9:	Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Kalsiyum Değerlerinin Karşılaştırılması	36
4.10:	Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Yatış Nedenlerinin Karşılaştırılması	37
4.11:	Gruplara Göre Tanıların Karşılaştırılması	38
4.12:	Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Hiperkalsemi Derecelerinin Karşılaştırılması	40
4.13:	Hiperkalsemi Derecelerine Göre Yaş, Cinsiyet, Servis, Son Durum, Yatış Süresi Karşılaştırılması.....	40
4.14:	Hiperkalsemi Derecesine Göre Tanı Karşılaştırılması	41
4.15:	Hiperkalsemi Derecelerine Göre Tedavi Karşılaştırılması	42
4.16:	Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kalsiyum Düşüş Süresi ve Kontrol Düzeltilmiş Kalsiyum İlişkisi.....	40

Şekil Listesi

2.1:	Hiperkalsemiye Tanısal Yaklaşım.....	10
4.1:	Hiperkalsemi Derecelerinin Dağılımları.....	30
4.2:	Servis Dağılımları	31
4.3:	Hiperkalsemiye Yol Açan İlaçların Dağılımları	35
4.4:	Yatış Yapılan Servislere Göre Tanı Dağılımları	39
4.5:	Yatış Yapılan Servislere Göre Malignite Türleri Dağılımları	39
4.6:	Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kalsiyum Düşüş Süresi Arasındaki Korelasyon Grafiği	44
4.7:	Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kontrol Düzeltilmiş Kalsiyum Arasındaki Korelasyon Grafiği	44

Ca.....	kalsiyum
CA	kanser
dl.....	desilitre
g	gram
IL-1.....	İnterlökin-1
IU	internasyonel ünite
IV.....	intravenöz
kg	kilogram
l.....	litre
MEN	Multiple endokrin neoplazi
mEq.....	miliekivalan
mg	miligram
ml.....	mililitre
mmol	milimol
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NCSA	Number Cruncher Statistical System
ng.....	nanogram
nmol	nanomol
OD.....	Otozomal dominant
pg	pikogram
PTH	Paratiroid hormon
PTHrP	Paratiroid hormon ilişkili peptid
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
TNF.....	Tümör nekrozis faktör
U	ünite
1,25(OH)2D.....	1,25 dihidroksi D vitamini, kalsitriol
25(OH)D.....	25 hidroksi D vitamini, kalsidiol

GİRİŞ ve AMAÇ

Kalsiyum birçok fizyolojik süreç için kritik bir iyonudur. İyonize kalsiyum, fizyolojik olarak aktif formudur (1). Serum total kalsiyum konsantrasyonu ölçülen değerin albümine göre düzeltilmesiyle hesaplanır, sağlıklı bir kişide total serum kalsiyum düzeyi 8.6-10.4 mg/dL (2.15-2.60 mmol/L; 4.3-5.2 mEq/L) arasındadır (2). Hiperkalsemi, total kalsiyum miktarının 10,5 mg/dL ve üzerinde veya iyonize kalsiyum seviyesinin 2,7 mEq/L'den fazla olması olarak tanımlanır.

Hiperkalsemi en önemli elektrolit bozukluklarından birisidir, çünkü başka belirti vermemesi nedeniyle şüphelenilmeyen, erken tespiti ile tedavi edilebilir bir hastalığın klinik belirtisi olabilir (3).

Hiperkalsemi vakalarının yüzde doksanından fazlasını primer hiperparatiroidizm ve malignite oluşturur. Malignite ile ilişkili hiperkalsemide primer hiperparatiroidizm ile ilişkili hiperkalsemiye göre genellikle daha yüksek kalsiyum konsantrasyonları görülür ve daha semptomatiktir (4).

Ayaktan takipli hiperkalsemi hastalarında etiyolojik neden genellikle primer hiperparatiroidizm iken yatırılarak takip edilen hastalarda neden daha çok malignitedir (5).

Genellikle hiperkalsemi derecesiyle ilişkili olarak semptom olmayışından komaya kadar gidebilen çeşitli klinik belirtiler görülebilir (6).

Hastanemizde hiperkalsemi ile yatırılan ya da başka bir nedenle yatıp hiperkalsemi saptanan hasta sayısı çok sayıda olup bu hastaların verilerine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Literatür taraması yapıldığında

hiperkalsemi etiyolojisi ile ilgili güncel çalışmalara rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr.



Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi dahiliye ve iç hastalıkları yan dal kliniklerine yatırılarak takip edilen ve hiperkalsemi saptanan hastaların, hiperkalsemi derecesine göre gruplandırılarak elde edilen yaş, cinsiyet, hiperkalsemi etiyolojisi, serum kalsiyum konsantrasyonu, verilen tedavi, klinik sonlanım verileri ve bunların arasındaki ilişkiler analiz edilerek hastaneye özgü verilerin oluşturulması, bu verilerin literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılmasıdır.



GENEL BİLGİLER

2.1 KALSİYUM VE KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum vücutta en fazla bulunan mineraldir, erişkin insan vücudunda 1-2 kg kalsiyum bulunur ve bunun %99'u kemikte hidroksi apatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde bulunur. %0.1 kadarı ekstraselüler sıvıda ve %1 kadarı da intraselüler sıvı ve hücre organellerinde bulunur.

Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun korunması, vücudun birçok hayati işlevi için son derece önemlidir. Kalsiyumun hücre içine girişi ve çıkışındaki büyük farklılıklar karşısında, plazma kalsiyum seviyelerini 2,5 mM civarında tutmak için organizma bir dizi düzenleyici sistemle donatılmıştır (7).

Kalsiyum emilimi böbrek, bağırsak, plasenta ve meme bezlerinde epitelde meydana gelir. Kalsiyum taşınmasına hormonal, gelişimsel ve fizyolojik faktörler tarafından düzenlenen bir kompleks aracılık eder. D vitamini metaboliti 1,25-dihidroksivitamin D3 $[1,25-(OH)_2D_3]$ ve paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum dengesini kontrol etmekte diğer faktörlere göre öne çıkan hormonlardır (8).

Hem $1,25(OH)_2D_3$ hem de PTH, osteoklastları uyararak ekstraselüler sıvıya kalsiyum salınımını yol açar. PTH ayrıca $25(OH)D_3$ 'ün $1,25(OH)_2D_3$ 'e hidroksilasyonunu ve distal renal tübüler kalsiyum geri emilimini de stimüle eder (9).

Normal şartlar altında, yetişkin bir insan günde yaklaşık 1000 mg elemental kalsiyum alır; dışkıda 800-900 mg kalsiyum görülür. Alınan kalsiyumun, yaklaşık 400-500 mg kadarı emilir, ancak yaklaşık 300 mg

bağırsak sekresyonları, pankreas sekresyonları ve safra aracılığıyla bağırsak yoluna



sekrete edilir. Böylece hücre dışı sıvıya net kalsiyum Emilimi günde yaklaşık 100-200 mg kadardır. Plazma kalsiyumu glomerulusta süzülür ve önemli miktarda geri Emilimini takiben kararlı bir kalsiyum dengesi durumunda, idrarda günlük yaklaşık 100-200 mg kalsiyum görülür. Sonuç olarak vücut kalsiyum dengesi bağırsaktan kalsiyum Emilimine ve böbrekten atılımına bağlıdır (10).

Plazma kalsiyumunun %50 kadarı iyonize halde bulunur, bu nedenle plazma kalsiyumunun %50 kadarı glomerüllerden filtre edilebilir. Filtre edilen kalsiyumun %99 kadarı tübüllerden reabsorbe edilir, %1 kadarı atılır. Sodyum reabsorbsiyonuna benzer şekilde filtre edilen kalsiyumun %65'i proksimal tübüllerden, %25-30'u Henle kulpundan, %4-9'u distal ve toplayıcı tübüllerden reabsorbe edilir (11).

Kalsiyum, en çok duodenum ve proksimal jejunumdan aktif transselüler Emilim ile ve tüm bağırsak geçişi sırasında da pasif paraselüler kalsiyum transportuyla Emilir (12).

Kalsiyum ekstraselüler sıvıda üç farklı formda dolaşır: Yaklaşık %50 kadarı biyolojik olarak önemli olan iyonize formudur, %40'ı proteinlere bağlı formudur ve %10 kadarı bikarbonat, sülfat, fosfat, laktat gibi anyonlarla kompleks oluşturmuş formudur. Proteinlere bağlı formunda en çok kompleks oluşturduğu protein albümindir, geri kalanı genelde globulinlerle kompleks oluşturur. Serum albüminini düşüren bozukluklar total serum kalsiyumunu düşürür ancak iyonize kalsiyum konsantrasyonu üzerinde daha az etkiye sahiptir. Genel olarak her 1 g/dL albümin yaklaşık 0.2 mmol/L (0.8 mg/dL) kalsiyum bağlar, bu nedenle hipoalbüminemi düzeltmek için albüminin normal konsantrasyonu olan 4.0 g/dL'den her 1 g/dL azalma için total kalsiyum konsantrasyonuna 0.2 mmol/L eklenmelidir (13,14).

Özetle; düzeltilmiş kalsiyum: $[4 - \text{plazma albümini (g/dL)}] \times 0.8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dL)}$ formülü ile hesaplanabilir.

Seyrek olarak, multiple miyelom nedeniyle hipergamaglobulinemisi olan hastalarda kalsiyum bağlayıcı paraprotein (genellikle globulin) olabilir. Bu tür hastalarda, normal iyonize serum kalsiyumu ile yükselmiş total serum

kalsiyumu görülebilir. Bu durumda kalsiyum albümin yerine anormal globuline bağlanır.

Kalsiyumun albümine bağlanması ekstraselüler sıvı pH'ından da etkilenir. Asidemi protein bağlanmasını azaltarak iyonize kalsiyumu arttıracaktır. pH'daki her 0.1 düşüş iyonize kalsiyumu yaklaşık 0.05 mmol/L arttırır (15).

Her ne kadar bu gibi düzenlemelerle düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılsa da tanı ve tedaviye rehberlik için mümkün olduğunca iyonize kalsiyum kullanılmalıdır.

2.2 HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi, total kalsiyum seviyesinin 10,5 mg/dL ve üzerinde veya iyonize kalsiyum seviyesinin 2,7 mEq/L'den fazla olması olarak tanımlanır. Nispeten yaygın bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalsemi olgularının yüzde 90'dan fazlasında altta yatan neden primer hiperparatiroidizm ve malignitedir. Bu nedenle teşhis yaklaşımında öncelikle bu ikisini ayırmak hedeflenir.

Hiperkalsemi hastasını değerlendirmede ilk basamak tekrarlayan ölçümlerle serum kalsiyum konsantrasyonundaki artışın gerçek bir artış olup olmadığını belirlemektir. Ulaşılabılır ise önceki kalsiyum değerlerine de bakılmalıdır. Uzun süreli asemptomatik hiperkalsemi primer hiperparatiroidizm ve çok daha az görülen familial hipokalsiürik hiperkalsemi açısından daha anlamlıdır.

Hiperkalseminin derecesinin belirlenmesi de tanıya ulaşmada fayda sağlar. Primer hiperparatiroidizmde serum kalsiyum konsantrasyonu genellikle hafif hiperkalsemi seviyesinde, 11 mg/dL (2.75 mmol/L) altında seyreder. 13 mg/dL (3.25 mmol/L) üzerindeki değerler primer hiperparatiroidizmde beklenmez, daha çok malignite ile ilişkili hiperkalsemide görülür.

Hiperkalseminin birçok sebebi olabilir. Hastanın hikayesi ve fizik muayenesi ile tanı koyulabileceği gibi genellikle ek biyokimyasal tetkikler gerekmektedir. Semptom ve bulgular farklı etiyolojik hiperkalsemi nedenlerinde genellikle benzerdir.

Laboratuvar değerlendirmesinde ilk hedef PTH ilişkili hiperkalsemi ile PTH ilişkili olmayan hiperkalsemi arasında ayırım yapmaktır. Dolayısıyla hiperkalsemi saptandıktan ve doğrulandıktan sonra ilk istenecek tetkik PTH'dir.

Genel popölasyona göre malignitesi olan hastalarda primer hiperparatiroidizm insidansının daha yüksek olması nedeniyle malignitesi olan hastalarda da hiperkalsemi tetkiki için PTH istenmesi maaliyet etkin görölmüştür (25).

Primer hiperparatiroidizm saptanan hastaların yaklaşık %10-20 kadarında serum PTH konsantrasyonu normal referans aralığın üst sınırındadır. Bu gibi durumlarda familial hipokalsiürik hiperkalsemi ile ayırım yapmak için üriner kalsiyum atılımı ölçümü yapılabilir (26).

Düşük ya da düşük-normal PTH seviyesi (<20 pg/mL) genellikle PTH ilişkili olmayan hiperkalsemi nedenleri ile ilişkilidir. Düşük PTH görölmesi durumunda PTHrP ve Vitamin D metabolitleri malignite ilişkili hiperkalsemi ve vitamin D intoksikasyonu ayırıcı tanısı için ölçülebilir.

25 (OH)D>150 ng/mL (374 nmol/L) olması vitamin D intoksikasyonu açısından tipiktir (27). 1,25-dihidroksi vitamin D yüksek saptanan hastalarda malignite ya da sarkoidoz açısından akciğer görüntölmesi yapılmalıdır. Granölomatöz hastalıklarda ya da metabolitin direk alınmasıyla da yüksek saptanabilir (28).

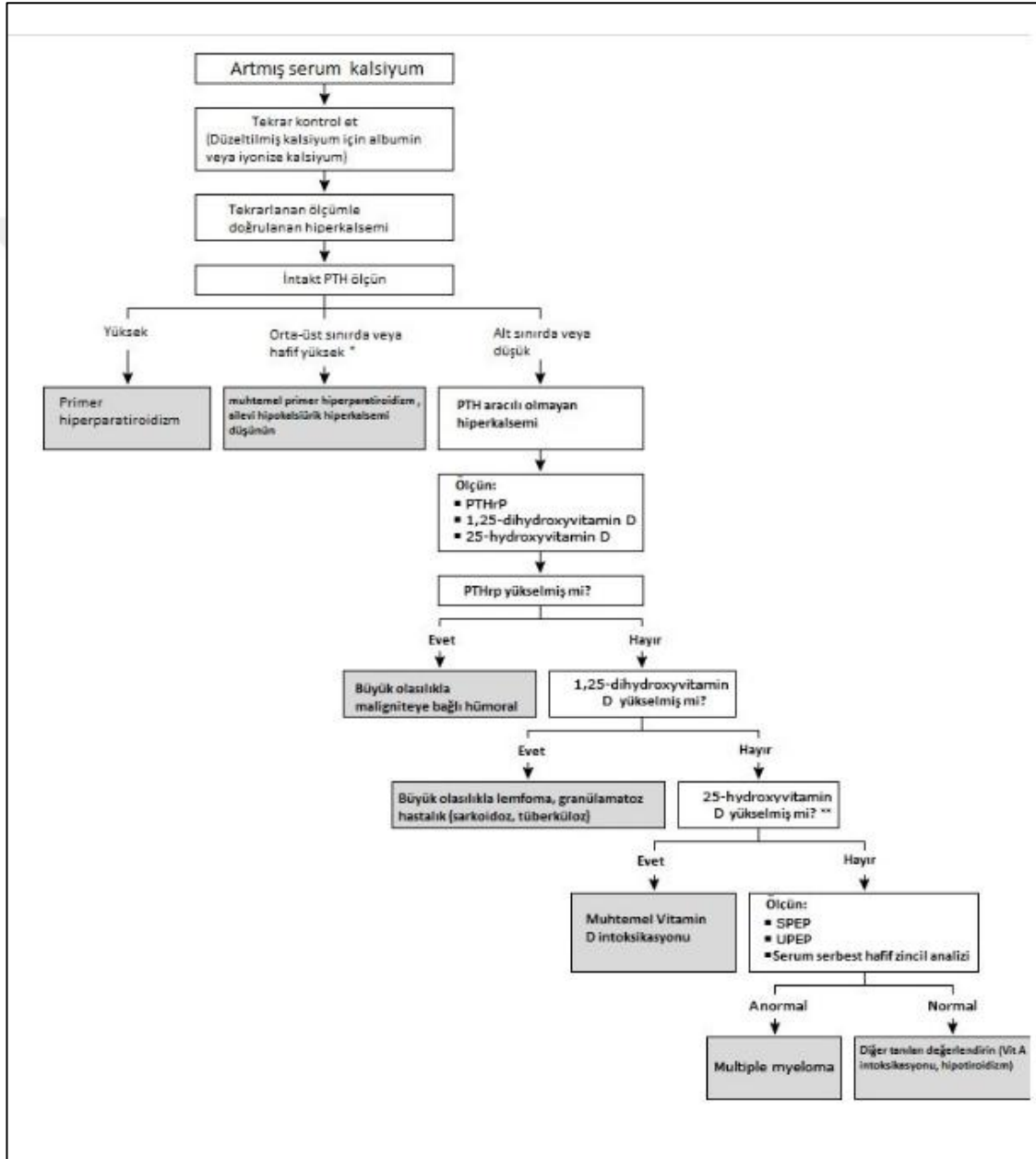
Serum PTH, PTHrP düşüklüğünde ve Vitamin D düşük ya da normal olması durumunda diğer hiperkalsemi nedenlerini saptamak için ek tetkikler istenmesi gerekecektir. Multiple miyelom, tirotoksikoz, immobilizasyon, vitamin A toksisitesi gibi kemik rezorpsiyonunu arttıran durumlar, diyetle aşırı kalsiyum alımı, süt-alkali sendromu ya da renal yetersizlik akla getirilmelidir (29). Protein elektroforezi, TSH, vitamin A düzeyi gibi ek tetkikler de doğru tanı için kullanılabilir.

Hiperparatiroidizm ve malignite ile ilişkili hiperkalsemide üriner kalsiyum atılımı normal, yüksek-normal ya da yükselmiş olabilir. Süt-alkali sendromda, tiyazid diüretik kullanımında ve familial hipokalsiürik hiperkalsemide, hiperkalsemi olmasına rağmen renal kalsiyum

reabsorbsiyonunda artış ve hipokalsiüri (<100 mg/gün [2.5 mmol/gün]) görülür (29).

Serum kalsiyum düzeylerine göre yapılan hiperkalsemi sınıflaması:

Hafif hiperkalsemi: 10,5-12 mg/dL, orta hiperkalsemi: 12-15 mg/dL, şiddetli hiperkalsemi: >15 mg/dL'dir.



PTH: paratiroid hormonu; PTHrp: paratiroid hormonuna bağlı peptid;

SPEP: serum protein elektroforezi; UPEP: idrar proteini elektroforezi.

* Serum PTH tipik olarak normal aralığı 10 ila 60 pg/mL olan bir tahlilde 35 ila 65 pg/mL arasındadır.

** Serum 25-hidroksivitamin D, hiperkalsemi gelişmeden önce belirgin şekilde arttırılmalıdır. Hiperkalseminin tipik olarak ortaya çıktığı 25-hidroksivitamin D serum konsantrasyonu tanımsız

olmasına rağmen, birçok uzman D vitamini zehirlenmesini > 150 ng/mL (374 nmol/L) olarak tanımlar

Şekil 2.1: Hiperkalsemiye Tanısal Yaklaşım

2.2.1 Hiperkalsemi Semptomları

Hafif veya kronik hiperkalsemide asemptomatik olabileceği gibi şiddetli ya da akut hiperkalsemide komaya kadar gidebilen geniş semptom aralığı vardır (30).

Hafif hiperkalsemisi (<12 mg/dL [3 mmol/L]) olan hastalar asemptomatik olabilir ya da kabızlık, halsizlik, depresyon gibi nonspesifik semptomlar görülebilir.

Orta hiperkalsemi kronik olduğunda iyi tolere edilebilir, akut yükseliş olduğunda poliüri, polidipsi, dehidratasyon, bulantı, kas güçsüzlüğü, duyuşal değişiklikler görülebilir.

Şiddetli hiperkalsemide (>15 mg/dL) bu semptomların hemen hepsinde artış görülür (31).

Nöropsikiyatrik bozukluklar: Bazı hafif nöropsikiyatrik bozukluklar hiperkalsemi ile ilişkili bulunmuştur. Daha çok primer hiperparatiroidizm saptanan hiperkalsemi vakarında olduğu görülmüştür. En çok görülen semptomlar anksiyete, depresyon, kognitif bozukluklardır. Hiperparatiroidizmin düzeltilmesinden sonra bu semptomların bazılarında veya tamamında iyileşme tarif edilmiştir.

Letarji, konfüzyon, stupor, koma gibi daha şiddetli semptomlar, herhangi bir nedenle oluşan şiddetli hiperkalsemide görülebilir. Bu semptomlar daha çok kalsiyum konsantrasyonu hızlı yükseliş gösteren ileri yaş hastalarda görülür (32).

Gastrointestinal anormallikler: Kabızlık, iştahsızlık, bulantı gibi gastrointestinal semptomlar yaygın olarak görülür. Kabızlığın azalmış düz kas tonusu ya da anormal otonom fonksiyon ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (33). Pankreatit ve peptik ülser daha az sıklıkla görülen gastrointestinal semptomlardır (34).

Renal Disfonksiyon: En önemli böbrek belirtileri poliüri, nefrolitiazis, akut ve kronik renal yetmezliktir. Kronik hiperkalsemisi olan hastaların yaklaşık

%20'sinde konsantrasyon yeteneği bozularak poliüri ve polidipsi görölmektedir. Poliüri ve bulantıya sekonder sıvı alımının azalması dehidrastasyona neden olarak hiperkalsemiyi şiddetlendirebilir ve böylelikle semptomların artış göstermesine neden olabilir.

Primer hiperparatiroidizm ve sarkoidoza sekonder hiperkalsemi, uzun süreli olması durumunda kronik hiperkalsiüriye yol açarak nefrolitiazise neden olabilir. Kalsitriol üretiminin artışı da nefrolitiazise neden olabilir.

Kronik hiperkalsemi nadiren tip 1 (distal) renal tübüler asidoza neden olabilir. Eşlik eden hiperkalsiüri ve hipositratüri durumunda nefrolitiazis gelişebilir.

Hiperkalsemili hastalarda böbrek yetmezliğinin gelişimi, hiperkalseminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Hafif hiperkalsemide renal yetmezlik nadiren görölür. Orta ve şiddetli hiperkalsemide renal vazokonstrüksiyon ve natriürece sekonder volüm azalması ile glomerüler filtrasyon hızında geri dönebilir düşüş görölmektedir (35).

Uzun süreli hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tübüler hücrelerde kalsifikasyon, dejenerasyon ve nekroza yol açarak nihayetinde tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve kalsifikasyona (nefrokalosinozis) yol açar. Nefrokalosinozis en sık sarkodioza sekonder kronik renal yetmezliği olan hastalarda en az sıklıkta ise primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda görölür (36).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Akut hiperkalsemi direk olarak QT intervalinde kısalmaya yol açar (37). Hafif hiperkalsemide supraventriküler ya da ventriküler aritmilerde artışa yol açan kardiyak açıdan klinik öneme sahip bir durum gözlenmemektedir (38). Şiddetli hiperkalsemide aritmi görülebilir (39). Bazı hastalarda miyokard infarktüsünü taklit eden ST elevasyonu göröldüğü bildirilmiştir (40).

Primer hiperparatiroidizm gibi uzun süreli hiperkalsemi durumlarında kalp kapaklarında, koroner arterlerde ve miyokard liflerinde kalsiyum depozitleri birikmesi hipertansiyon ve kardiyomiyopati gibi kardiyak anormalliklere yol açabilir.

Kas İskelet Sistemi Semptomları: Hiperparatiroidizmi olan hastalarda derin kas grubunda zayıflık görülmektedir (41). Tedavi sonrası kas gücü ve motor hareketlerde artış gösterilmiştir (42).

Malignite ve primer hiperparatiroidizme sekonder hiperkalsemisi olan hastalarda kemik ağrıları görülebilir. Hiperparatiroidizmde kortikal kemik kütlesinde azalma meydana gelebilir.

Tablo 2.1: Hiperkalseminin Klinik Semptom ve Bulguları

Renal	Kas-iskelet sistemi
Poliüri	Kas güçsüzlüğü
Polidipsi	Kemik ağrısı
Nefrolitiazis	Osteopeni/osteoporoz
Nefrokalsinozis	Nörolojik
Distal renal tübüler asidoz	Konsantrasyonda azalma
Nefrojenik diabetes insipidus	Konfüzyon
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	Tükenmişlik
Gastrointestinal	Stupor, koma
İştahsızlık, bulantı, kusma	Kardiyovasküler
Bağırsak hipomotilitesi ve kabızlık	QT intervalinde kısalma
Pankreatit	Bradikardi
Peptik ülser	Hipertansiyon

2.2.2 Hiperkalsemi Etiyolojisi

Hiperkalsemi, kalsiyumun dolaşıma girişinin, idrarla atılımı veya kemikte birikmesini aştığı durumda ortaya çıkar. Bu da hızlanmış kemik rezorpsiyonu, aşırı gastrointestinal absorpsiyon veya renal kalsiyum atılımının azalması ile gerçekleşir.

Tüm hiperkalsemi nedenlerinin yüzde 90'dan fazlasından primer hiperparatiroidizm ve malignite sorumludur.

2.2.2.1 Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizmde hiperkalsemi başlıca, PTH aracılığıyla aktive olan osteoklastların kemik rezorpsiyonunu arttırması ve intestinal kalsiyum emiliminin artması ile olur. Çoğunlukla paratiroid adenomundan kaynaklanır. Serum kalsiyum konsantrasyonlarında genellikle minimal artış olur (11 mg/dL ya da 2.75 mmol/L altındadır). Hatta bazı hastalarda

yüksek normaldir. Bu gibi durumlarda hiperkalsemiden şüphelenildiğinde sık ölçüm yapmak gerekir. Bazen hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonunun 12 mg/dL'nin üzerinde seyrettiği daha şiddetli hiperkalsemi de görülebilir.

2.2.2.2 Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidizm

Şiddetli kronik böbrek hastalığı ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda genellikle paratiroid hiperplazisi ve düşük veya düşük normal serum kalsiyum konsantrasyonları vardır. Bununla birlikte, uzun süreli hastalık ile bazı hastalarda hiperkalsemi gelişebilir. Hiperfosfatemiyi tedavi etmek için bir fosfat bağlayıcı olarak kalsiyum karbonat kullanıldığında ortaya çıkabilir (43).

Bazı hastalarda renal yetmezlik uzun sürdüğünde paratiroid hiperplazi otonomi kazanarak serum kalsiyum konsantrasyonundaki artıştan da suprese olmayan PTH üretimine neden olabilir. Artan serum PTH seviyesi ve hiperkalsemi ile seyreden bu bozukluğa tersiyer hiperparatiroidizm denir.

Kronik renal yetmezliği olan hastalarda renal transplantasyon yapıldığında paratiroid bez hiperplazisinde genellikle azalma olur. Bu azalma aylar yıllar içerisinde gelişebilir. Bazı hastalarda renal nakil sonrası geçici hiperkalsemi görülebilir. Bunun nedeni düzelen renal fonksiyon ile birlikte fosfat dengesinin normale gelmesi ve kalsitriol üretiminin artmasıdır. Böyle bir durumda paratiroid hiperplazi azalana kadar serum kalsiyum konsantrasyonu yüksek seyreder. Sıklıkla paratiroid hiperplazi tamamen azalmaz ve bazı hastalarda PTH seviyesi yüksek kalır.

2.2.2.3 Malignite

Hiperkalsemi birçok malignitede görülebilir. Her zaman geçerli olmamakla birlikte genellikle malignitesi olanlarda serum kalsiyum seviyesi primer hiperparatiroidizmi olanlardan daha yüksektir. 13 mg/dL (3.25 mmol/L) ve üzeri kalsiyum değerleri genellikle malignite ile ilişkilidir.

Kemik metastazı olan hastalarda tümör hücrelerinin direk indüksiyonuyla lokal osteolizis olur. TNF ve IL-1 gibi sitokinler osteoklast prekürsörlerinin olgun osteoklastlara dönüşmesinde önemli rol oynarlar, böylelikle kemik rezorpsiyonunu arttırırlar.

Metastatik olmayan solid tümörlerdeki hiperkalseminin en sık sebebi PTHrP salgısıdır. Lenfomada PTH'dan bağımsız, kalsidiolden kalsitriol yapımını aktive ederek ekstrarenal kalsitriol üretimine neden olan mononükleer hücreler hiperkalsemiden sorumludur.

2.2.2.4 Tirotoksikoz

Tirotoksik hastaların %15-20'sinde tiroid hormon aracılı kemik rezorpsiyonuna bağlı hafif hiperkalsemi görülür (44). Genellikle hipertiroidizm tedavisiyle birlikte geriler (45). Ötiroidizm sağlandıktan sonra hiperkalsemi devam ederse serum PTH ölçümü yapılarak eşlik eden hiperparatiroidizm açısından değerlendirilmelidir.

2.2.2.5 Kemik Rezorpsiyonu ile Hiperkalsemiye Yol Açan Diğer Nedenler

İmmobilizasyon (46), özellikle yatak istirahatinde olan Paget hastalığı, östrojen ya da antiöstrojen kullanımı olan meme kanseri (47), hipervitaminöz A (retinoik asit, cis-retinoik asit, alltrans retinoik asit kullanımı) kemik rezorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemiye neden olur (48).

2.2.2.6 Kalsiyum Alımında Artış

Yüksek miktarda kalsiyum alımı nadiren hiperkalsemi nedenidir. Çünkü serum kalsiyum konsantrasyonundaki yükseklik PTH salınımı ve sonrasında kalsitriol sentezini inhibe eder. Glomerüler filtrasyondaki azalmayla birlikte üriner kalsiyum atılımı azalmış ve kalsiyum alımı artmış hastalarda hiperkalsemi görülebilir. Yüksek kalsiyum alımı ve düşük üriner kalsiyum atılımı iki klinik durumda olur: kronik böbrek yetmezliği ve süt-alkali sendromu.

Kronik böbrek yetmezliği: Tek başına böbrek yetmezliği, azalmış kalsiyum atılımı ile ilişkili olmasına rağmen, eş zamanlı hiperfosfateminin kalsiyum düşürücü etkileri ve azalmış kalsitriol sentezi nedeniyle genellikle hiperkalsemiye yol açmaz. Diyetle alınan fosfatı bağlamak için kalsiyum karbonat veya kalsiyum asetat kullanan hastalarda, özellikle adinamik kemik hastalığı varsa veya hem hipokalsemiyi hem sekonder

hiperparatiroidizmi tersine çevirmek için kalsitriol ile tedavi ediliyorsa hiperkalsemi görülebilir (43).

Süt-alkali sendromu:

Süt alkali sendromu, yüksek miktarda süt ya da daha sık olarak kalsiyum karbonat alımında indüklenebilir, bu da hiperkalsemi, metabolik alkalozis ve renal yetmezliğe yol açar. Süt alkali sendromu tipik olarak osteoporoz veya dispepsiyi tedavi etmek için kullanılan aşırı kalsiyum karbonat takviyesi ile ortaya çıkar.

Metabolik alkaloz, distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle ederek kalsiyum atılımını azaltır ve böylece hiperkalsemiyi artırır. Hiperkalsemi, renal vazokonstriksiyonu arttırarak ve kronik olması durumunda yapısal hasara yol açarak renal fonksiyonda azalmayı indükler ve kalsiyum atılımını azaltır. Süt ya da kalsiyum karbonatın kesilmesiyle renal fonksiyon genellikle bazaline döner, ancak uzun süren hiperkalsemide hasar geri dönüşümsüz olabilir.

2.2.2.7 İlaç ilişkili Hiperkalsemi

Hipervitaminöz D: Hem 25-hidroksi vitamin D (kalsidiol) hem de 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol)'nin serum konsantrasyonunun yüksek olması kalsiyum absorpsiyonunu ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemiye yol açar.

Kalsiyumun intestinal transportu primer olarak 1,25-dihidroksivitamin D tarafından regüle edilir. Bununla birlikte, serum 25(OH)D konsantrasyonları belirgin şekilde yükselmiş hastalarda hiperkalsemi meydana gelir.

Hipervitaminöz D, yüksek doz D vitamini içeren vitamin takviyeleri kullanan bazı hastalarda da görülebilir (49).

Yüksek serum 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonları genellikle hipoparatiroidizm ya da renal yetmezlikte hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm tedavisi amacıyla kalsitriol kullanımı ile meydana gelir. Kalsitriolün yarı ömrünün kısa olması nedeniyle genellikle kesildikten 1-2 gün sonra hiperkalsemi sona erer.

Lenfoma, kronik granüloamatöz hastalıklar (özellikle sarkoidoz), granüloamatöz polianjitis ya da kozmetik amaçlı silikon enjeksiyonu gibi durumlar da endojen 1,25-dihidroksivitamin D üretimini arttırarak hiperkalsemiye yol açabilir (50).

Lityum: Kronik lityum tedavisi alan hastalarda genellikle hafif hiperkalsemi görülür. Büyük olasılıkla kalsiyumun PTH salınımını baskıladığı ayar noktasında artışa neden olarak, artan PTH sekresyonu nedeniyle hiperkalsemi yapar. Hiperkalsemi genellikle lityumun kesilmesi ile kontrol altına alınır.

Tiyazid diüretikler: Tiyazid diüretikler üriner kalsiyum atılımını azaltarak etki eder. Hiperkalsiüri ve tekrarlayan kalsiyum kaynaklı nefrolitiazis tedavisinde kullanılabilir. Bu etki sağlıklı insanlarda nadiren hiperkalsemiye yol açar, ancak altta yatan hiperparatiroidizmi olan hastalarda hiperkalsemi görülür.

Teofilin toksisitesi: Teofilin toksisitesi hafif hiperkalsemi ile ilişkilidir (51). Hipertiroidizmde olduğu gibi, hiperkalsemi genellikle bir beta-adrenerjik antagonistin uygulanmasına yanıt olarak azalır.

2.2.2.8 Diğer Hiperkalsemi Nedenleri

Feokromasitoma: Feokromasitomada hiperkalsemi nadiren görülür. Tek başına feokromasitomada olabileceği gibi, hiperparatiroidizmle birlikte de (MEN2) görülebilir. Hiperkalsemi, tümöral PTHrP üretimi ile ilişkilidir (52). Bu hastalarda serum PTHrP konsantrasyonları alfa-adrenerjik blokerler tarafından azaltılabilir, bu da alfa stimülasyonun aracılık ettiğini düşündürmektedir (53).

Adrenal yetmezlik: Hiperkalsemi Addison krizinde zaman zaman görülmektedir (54). Kemik rezorpsiyonunun artması, proksimal tübüllerde kalsiyum geri emiliminin artması, hemokonsantrasyon gibi birçok nedenle hiperkalsemi oluşabilir. Kortizol, birkaç gün içerisinde kalsiyum seviyesini normale getirir (55). Sekonder adrenal yetmezlikte de hiperkalsemi bildirilmiştir (56).

Rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği: Akut böbrek yetmezliğinin diürez fazı sırasında, çoğunlukla rabdomiyoliz hastalarında hiperkalsemi tanımlanmıştır. Hiperkalsemi hasarlanmış kas dokusunda depolanan kalsiyumun mobilize olması ile oluşur. Hiperfosfateminin düzeltilmesi, renal yetmezliğe sekonder hafifçe gelişen sekonder hiperparatiroidizm ve serum kalsitriol konsantrasyonundaki açıklanamayan artış hiperkalsemi gelişimine katkı sağlar.

Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi: Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi; hafif hiperkalsemi, renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunun artmasına bağlı hipokalsiüri, normal-yüksek serum magnezyum konsantrasyonu ve normal-yüksek serum PTH konsantrasyonu ile karakterize OD geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların çoğunda hiperkalsemi semptomu yoktur ya da birkaç tane vardır ve tedavi gerektirmez.

Metafizyel kondrodisplazi: Cüceliğin nadir bir formu olan Jansen tipi metafizyal kondrodisplazi, asemptomatik ancak önemli hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile ilişkilidir. Paratiroid bezler normaldir, serum PTH ve PTHrP konsantrasyonları normal ya da düşüktür (57).

Konjenital laktaz eksikliği: Konjenital laktaz eksikliği olan bebeklerde hiperkalsemi ve medullar nefrokalsinozis bildirilmiştir (58). Laktozsuz diyet sonrası hiperkalsemi hızlıca düzelir, ancak nefrokalsinozis devam edebilir.

Tablo 2.2: Malignite ile İlişkili Hiperkalsemi Nedenleri

Hüморal hiperkalsemi (PTHrP):

Skvamöz hücreli karsinom
Renal karsinom
Mesane karsinomu
Meme karsinomu
Over karsinomu
Prostat karsinomu
Kolonrektal karsinom
Non-Hodgkin lenfoma
Kronik Miyeloid Lösemi
Lösemi
Lenfoma

Osteolitik metastaz:

Meme karsinomu
Multiple miyelom
Lenfoma
Lösemi

1,25-dihidroksivitamin D:

Lenfoma
Ovaryan disgerminom

Ektopik PTH sekresyonu:

Ovaryan karsinom
Akciğer karsinomu
Nöroektodermal tümör
Tiroid papiller karsinom
Rabdomiyosarkom
Pankreatik karsinom

Tablo 2.3: Hiperkalsemi Nedenleri

Paratiroid aracılı
Primer hiperparatiroidizm (sporadik)
Kalıtsal varyantlar
Multiple endokrin neoplazi sendromu
Familiyal izole hiperparatiroidizm
Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu
Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi
Tersiyer hiperparatiroidizm
Paratiroid aracılı olmayan
Malignite ilişkili hiperkalsemi
PTHrP
Kalsitriol artışı
Osteolitik kemik metastazı ve local sitokinler
Vitamin D intoksikasyonu
Kronik granümatöz hastalıklar
Kalsitriol artışı
İlaçlar
Tiyazid diüretikler
Lityum
Teriparatid
Abaloparatid
Aşırı vitamin D
Teofilin toksisitesi
Diğer nedenler
Hipertiroidizm
Akromegali
Feokromasitoma
Adrenal yetmezlik
İmmobilizasyon
Parenteral nutrisyon
Süt alkali sendromu

2.2.3 Hiperkalsemi Tedavisi

Hiperkalsemi tedavisinde kalsiyumu düşürmek ve mümkünse altta yatan nedeni tedavi etmek hedeflenmelidir. Tedaviler serum kalsiyumunu, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek, üriner kalsiyum atılımını arttırarak ya da intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak etki ederler. Optimal tedavi kalsiyumun şiddetine ve nedenine göre seçilir.

2.2.3.1 Tedavi Endikasyonları

Hiperkalsemi, hafif kronik hiperkalsemili hastalarda semptomların az olması veya hiç olmamasından şiddetli hiperkalsemide komaya kadar değişen bir dizi klinik belirti ile ilişkili olabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselme hızı ile birlikte hiperkalseminin derecesi, genellikle semptomları ve tedavinin aciliyetini belirler (59).

Asemptomatik veya hafif semptomatik hiperkalsemisi (kalsiyum <12 mg/dL [3 mmol/L]) olan hastalarda acil tedavi gerekmez. 12-15 mg/dL serum kalsiyumu kronik olarak iyi tolere edilebilir ve acil tedavi gerektirmeyebilir. Bu konsantrasyonlarda akut bir artış, daha agresif yaklaşımı gerektirebilir. Ek olarak, serum kalsiyum konsantrasyonu >15 mg/dL olan hastalarda semptomlardan bağımsız olarak tedavi gerekir (60).

2.2.3.2 Tedaviye Yaklaşım

Hafif hiperkalsemi: Asemptomatik veya hafif semptomatik hiperkalsemisi (albümine göre düzeltilmiş total kalsiyum <12 mg/dL [3 mmol/L]) olan hastalarda acil tedavi gerekmez. Tiyazid diüretikleri ve lityum tedavisi, hacim azalması, uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik ve yüksek kalsiyum diyeti (>1000 mg/gün) gibi hiperkalsemiyi şiddetlendirebilecek faktörlerden kaçınmaları önerilmelidir. Böbrek taşı riskini en aza indirmek için yeterli hidrasyon (günde en az altı ila sekiz bardak su) önerilir.

Orta hiperkalsemi: Kronik orta derecede hiperkalsemisi olan asemptomatik veya hafif semptomatik bireylerde (albümine göre düzeltilmiş total kalsiyum 12-15 mg/dL) acil tedavi gerekmebilir. Bununla birlikte, hafif hiperkalsemi için yukarıda açıklanan önlemleri almaları gerekir.

Bu konsantrasyonlarda akut bir artış, daha agresif tedavi gerektirebilir. Bu hastalar tipik olarak salin hidrasyonu ve bifosfonatlar ile tedavi edilir.

Şiddetli hiperkalsemi: Total albümine göre düzeltilmiş kalsiyum >15 mg/dL olan hastalar daha agresif tedavi gerektirir. Serum kalsiyumunda daha orta düzeylerde akut bir artış olan ve duyu değişiklikleri (örneğin; uyuşukluk, stupor) olan hastalar da agresif tedavi gerektirir (61).

Acil tedavi: Şiddetli hiperkalsemili hastaların akut tedavisi üç yönlü bir yaklaşımdan oluşur. 200-300 mL/saat başlangıç hızında izotonik salin ile

hacim genişlemesi sağlanır, daha sonra idrar çıkışını 100-150 mL/saatte tutacak şekilde ayarlanır.

Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliğinin yokluğunda, potansiyel komplikasyonlar ve hiperkalsemiden birincil olarak sorumlu olan kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilaçların mevcudiyeti nedeniyle, kalsiyum atılımını doğrudan arttırmak için loop diüretik tedavisi önerilmez.

Kalsitonin uygulaması (4 IU/kg) sonrası birkaç saat sonra serum kalsiyum ölçümü tekrarlanarak, hipokalsemik yanıt görülürse hasta kalsitonin duyarlıdır ve kalsitonin her 6-12 saatte bir (4-8 IU/kg) tekrarlanabilir. Hastalar 24-48 saat sonra kalsitonine taşıfilaksi geliştirebilir, bu nedenle tedavi genellikle bu süre ile sınırlandırılır ve ardından kesilir.

Zoledronik asit (ZA; 15 dakikada 4 mg intravenöz [IV]) veya pamidronat (iki saatte 60 ila 90 mg) eşzamanlı uygulanabilir. Zoledronik asit, maligniteye bağlı hiperkalsemiyi düzeltmede pamidronattan üstün olduğu için tercih edilir.

Bifosfonatların kontrendike olduğu hiperkalsemili hastalarda (örneğin şiddetli böbrek yetmezliği nedeniyle) denosumab kalsitonin ile birlikte uygulanabilir. Kalsitonin ile birlikte salin uygulaması 12-48 saat içinde serum kalsiyum konsantrasyonlarında önemli bir azalma ile sonuçlanır. Bifosfonat ikinci ila dördüncü gün etkili olacak ve böylece hiperkalseminin kontrolünü sürdürecektir.

Çok şiddetli, semptomatik hiperkalsemisi olan hastalarda ek olarak daha agresif önlemler gereklidir. Serum kalsiyum konsantrasyonları 18-20 mg/dL (4,5 ila 5 mmol/L) aralığında ve nörolojik semptomları olan ancak dolaşımı stabil olan hastalarda veya böbrek yetmezliğine eşlik eden komplike şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda yukarıdaki tedavilere ek olarak hemodiyaliz düşünülmelidir.

Tekrarı önleme: Takip tedavisi, hiperkalseminin tekrarını önlemeyi amaçlar. Malignite hiperkalsemisi olan hastalarda, ilerleyici hiperkalsemi tümörün ilerlemesine eşlik edecektir, mümkünse hiperkalsemiye neden olan altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Malignitesi olan birçok hastada ayrıca metastatik kemik hastalığı olabilir ve iskelet komplikasyonlarını önlemek için tedavilerinin bir parçası olarak her 3-4 haftada bir IV

zoledronik asit veya pamidronat verilerek tekrarlayan hiperkalsemi önlenecektir. Zoledronik asite dirençli, şiddetli, semptomatik malignite hiperkalsemisi olan hastalarda denosumab alternatif bir seçenektir.

Hastalığa özel yaklaşım: Yukarıda açıklanan modaliteler, tüm hiperkalsemi nedenleri olan hastalara değişen derecelerde uygulanır.

- Hiperparatiroidizm, hafif hiperkalseminin en sık ayaktan tedavi nedenidir. Tedavi tipik olarak hiperparatiroidizmi düzeltmeye veya primer hiperparatiroidizmin komplikasyonlarını izlemeye yöneliktir.
- Paratiroid karsinomu, hiperparatiroidizmin nadir bir nedenidir. Hastalar tipik olarak belirgin hiperkalsemi ve çok yüksek paratiroid hormon konsantrasyonları veya boyunda kitle ile başvururlar. Paratiroid karsinomunun birincil tedavisi cerrahidir. Tümör artık cerrahi müdahaleye uygun olmadığında tedavi, bifosfonatlar, kalsimimetik ajanlar veya denosumab ile hiperkalseminin kontrolüne yöneliktir.
- Lenfoma, sarkoidoz veya hiperkalseminin diğer granülomatöz nedenleri olan hastalarda, artan endojen kalsitriol üretimi nedeniyle bağırsak kalsiyum emilimi artmıştır. Başlıca tedavi yöntemleri düşük kalsiyumlu diyet, kortikosteroidler ve altta yatan hastalığın tedavisidir.
- Kalsitriolün kullanılmasına bağlı hiperkalsemi, kalsitriolün nispeten kısa biyolojik yarı ömrü nedeniyle genellikle sadece 1-2 gün sürer. Bu nedenle kalsitriolün kesilmesi, tuz ve sıvı alımının artırılması veya IV hidrasyon yeterli olacaktır.

2.2.3.3 Tedavi Seçenekleri

Hidrasyon: Şiddetli hiperkalseminin başlangıç tedavisi aynı anda salin, kalsitonin ve bir bifosfonat uygulamasını içerir. Hipovolemi, kalsiyumun renal klirensini bozarak hiperkalsemiyi alevlendirir (62).

Salin infüzyon hızı, hiperkalseminin şiddeti, hastanın yaşı ve özellikle altta yatan kalp veya böbrek hastalığı gibi komorbid durumların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ödem yokluğunda, başlangıç hızı 200-300 mL/saat olan izotonik salin uygulanması ve daha sonra idrar çıkışını 100-150 mL/saatte tutacak şekilde ayarlanır (63).

Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan kişilerde, aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için dikkatli izleme ve loop diüretiklerinin kullanılması gerekebilir (64).

Kalsitonin: Kalsitoninin farmakolojik dozları, renal kalsiyum atılımını artırarak ve daha da önemlisi, osteoklast fonksiyonuna müdahale yoluyla kemik rezorpsiyonunu azaltarak serum kalsiyum konsantrasyonunu azaltır (65, 66). Kalsitoninin burundan uygulanması hiperkalsemi tedavisinde etkili değildir (67).

Serum kalsiyum konsantrasyonunu 4-6 saat içinde başlayarak maksimum 1-2 mg/dL (0,3-0,5 mmol/L) düşürür (68,69). Şiddetli hiperkalseminin ilk tedavisi için hidrasyon ile birlikte kullanılması faydalıdır. Kalsitoninin etkinliği, tekrarlanan dozlarda bile ilk 48 saatle sınırlıdır (70,71).

Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, kemik hidroksiapatit yüzeyine absorbe olan ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonuna müdahale ederek kalsiyum salınımını engelleyen inorganik pirofosfatın hidrolize edilemeyen analoglarıdır (72).

Orta veya şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda kalsitonin ve salinden daha güçlüdürler (73,74). Sonuç olarak, malignite ile ilişkili hiperkalsemi dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden kaynaklanan aşırı kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalseminin yönetimi için tercih edilen ajanlardır (75,76). Maksimum etkileri 2-4 gün içinde ortaya çıkar, böylece genellikle kalsiyum konsantrasyonunu daha hızlı azaltan salin ve/veya kalsitonin ile birlikte verilirler.

Malignite ile ilişkili hiperkalseminin tedavisi için IV zoledronik asit önerilir. Zoledronik asit mevcut olmadığında pamidronat alternatif bir seçenektir (77).

Alendronat ve risedronat, oral kullanılabilen, üçüncü kuşak bifosfonatlardır. İkisi de şiddetli veya akut hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaz (78).

IV pamidronatın malignite, akut primer hiperparatiroidizm, immobilizasyon, hipervitaminöz D ve sarkoidoz dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden

kaynaklanan aşırı kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalseminin tedavisi için etkinliği gösterilmiştir (79).

İbandronat, malignitenin hiperkalsemisini etkili bir şekilde tedavi eder, pamidronat kadar etkili görünmektedir (80).

Klodronat ve etidronat, birinci nesil bifosfonatlardır. Daha yeni ajanlara kıyasla nispeten zayıf kemik rezorpsiyon inhibitörleridir. Diğer bifosfonatlar mevcut olmadığı sürece genellikle önerilmez (81).

IV bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilse de yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar, oküler inflamasyon (üveit), hipokalsemi, hipofosfatemi, bozulmuş böbrek fonksiyonu, nefrotik sendrom, çene osteonekrozu ve uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda atipik femur kırıkları yer alır (82).

Glukokortikoidler: Kronik granülomatöz hastalıkları (örn. sarkoidoz) olan hastalarda ve nadiren lenfoma hastalarında artan kalsitriol üretimi meydana gelebilir. Bu tür hastalarda, glukokortikoidler, akciğer ve lenf düğümlerindeki aktive mononükleer hücreler tarafından kalsitriol üretimini azaltarak genellikle serum kalsiyum konsantrasyonlarını 2-5 gün içinde azaltırlar (83).

Diğer tedaviler

Denosumab: Denosumab, zoledronik aside (ZA) dirençli hiperkalsemisi olan veya şiddetli böbrek yetmezliği nedeniyle bifosfonatların kontrendike olduğu hastalar için bir seçenektir. Özellikle bifosfonatlara rağmen inatçı hiperkalsemisi olan hastalarda malignite hiperkalsemisinin tedavisi için kullanılabilir. (84).

Denosumab, bifosfonatların aksine böbrek tarafından atılmaz ve sonuç olarak, bifosfonatların dikkatli kullanıldığı veya kontrendike olduğu kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımında herhangi bir kısıtlama yoktur.

Kalsimimetikler: Kalsimimetik ajanlar (şu anda sadece sinakalset mevcuttur), paratiroid karsinomasına bağlı şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda ve kalsiyum-fosfor çarpımı yüksek ve sekonder hiperparatiroidizmi olan hemodiyaliz hastalarında serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürür.

Diyaliz: Diyaliz sıvısında çok az kalsiyum bulunan veya hiç bulunmayan hemodiyaliz ve periton diyalizi (daha yavaş olmasına rağmen) hem hiperkalsemi için etkili tedavilerdir hem de son çare tedaviler olarak kabul edilir. Diyaliz, hidrasyonun güvenli bir şekilde uygulanmadığı ciddi malignite ile ilişkili hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan hastalarda endike olabilir (85).

Tablo 2.4: Hiperkalsemi Tedavisi

Tedavi seçeneği	Etki mekanizması	Etkinin başlangıç süresi	Etki süresi
İzotonik salin ile hidrasyon	İntravasküler volümün tamamlanması Üriner kalsiyum atılımının artması	Saatler içinde	İnfüzyon süresince
Kalsitonin	Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek Üriner kalsiyum atılımı arttırmak	4-6 saat	48 saat
Bifosfonatlar	Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek	24-72 saat	2-4 hafta
Loop diüretikleri	Üriner kalsiyum atılımını arttırmak	Saatler içinde	Tedavi süresince
Glukokortikoidler	İntestinal kalsiyum emilimini azaltmak 1,25-dihidroksivitamin D üretimini azaltmak	2-5 gün	Günler ila haftalar
Denosumab	Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek	4-10 gün	4-15 hafta
Kalsimimetikler	Kalsiyum reseptörü agonisti PTH'yi azaltmak	2-3 gün	Tedavi süresince
Diyaliz	Düşük kalsiyumlu diyalizat kullanmak	Saatler içinde	Tedavi süresince

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi dahiliye ve iç hastalıkları yan dal kliniklerinde takip edilen ve yatış anında veya sonrasında hiperkalsemi saptanmış 18 yaş üstü hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04/08/2021 tarihinde onaylanmıştır (karar no: 2021/0408).

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Herhangi bir nedenle dahiliye ve iç hastalıkları yan dal kliniklerine yatırılan ve hiperkalsemi saptanan hastalar dahil edildi.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Günübirlik yatış yapılan hastalar (veri eksikliği nedeniyle) ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında dahiliye ve iç hastalıkları yan dal kliniklerinde takip edilen 14304 hastanın serum kalsiyum ve albümin değerleri Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi, Nucleus üzerinden geriye dönük incelendi. 18 yaş altı hastalar ve düzeltilmiş kalsiyum hesaplanamayacağı için serum albümin düzeyi bakılmamış olan

hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kalan verilerde, düzeltilmiş kalsiyum: [4-plazma



albümin (g/dL)]x0,8+serum kalsiyumu (mg/dL) formülü ile hesaplandı ve total kalsiyumu $\geq 10,5$ mg/dL olan 395 hasta belirlenerek çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 395 hastanın serum kalsiyum, albümin, PTH, D vitamini seviyeleri Nucleus üzerinden kaydedildi. Demografik bilgileri, ana başvuru yakınmaları, yatış süresince yapılan tetkikler, koyulan tanılar, yatış süreleri ve kullandıkları ilaçlar hasta epikrizleri incelenerek kaydedildi.

Serum kalsiyum düzeyleri 10,5-12 mg/dL arası olanlar hafif hiperkalsemi, 12.01-15 mg/dL olanlar orta hiperkalsemi, >15 mg/dL olanlar şiddetli hiperkalsemi grubunda değerlendirildi. Yatış ve takip sürecinde ilk görülen hiperkalsemik değeri kayıt edildi. Kontrol değeri olaraksa tedavi sonrası normokalsemik görüldüğü ilk değer ve poliklinik kontrolüyle erken taburculuk, tetkiki reddetme, yoğun bakıma devir ya da exitus olması nedeniyle normakalsemi görülmeyen hastalarda tedavi sonrası görülen en düşük kalsiyum değeri kayıt edildi.

Hiperkalsemi etiyolojisi olarak belirlenen kayıtlı tanılar kontrol edildi.

Hiperkalsemi ile ilişkilendirilen muhtemel etiyolojiler hiperkalsemi derecelerine ve genel dahiliye ve iç hastalıkları yan dal servislerinde yatırılmalarına göre gruplandırıldı.

Hafif dereceli hiperkalsemisi olması ve tedaviyle birlikte gerilemesi nedeniyle ileri tetkik planlanmayan, hiperkalsemiye yol açabilecek kullanmış olduğu ilaç kesilen ve sonraki takiplerinde hiperkalsemi saptanmayan hastalarda, hiperkalsemiyi açıklayacak ilaç kullanımı olması durumunda ilaç ilişkili hiperkalsemi kabul edildi.

Paratiroid adenom, PTH yüksekliği ve paratiroid sintigrafisi ile konfirme edildi.

Hastanemizde PTHrP bakılamaması nedeniyle PTH ve D vitamini düşük ölçülen, malignitesi olan ve PET-CT'de kemik metastazı görülen hastalar malignite ilişkili hiperkalsemi kabul edildi.

3.4 İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact testleri kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

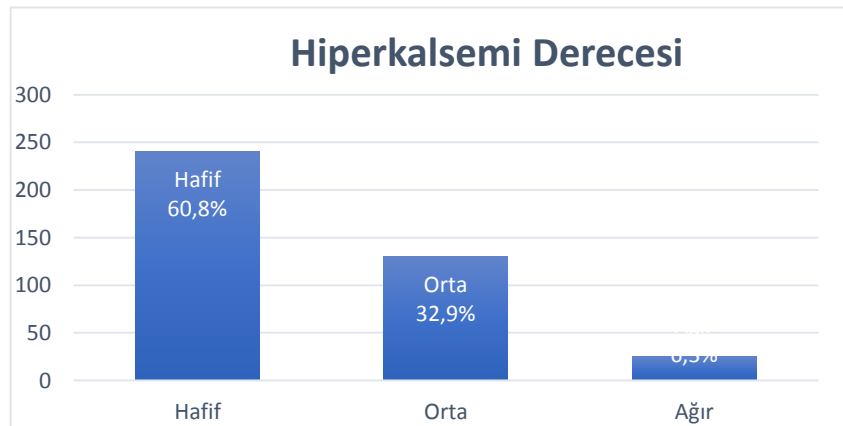
BULGULAR

Çalışma Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde takip edilen %59,5'i (n=235) kadın, %40,5'i (n=160) erkek toplam 395 olguyla yapıldı. Çalışmaya katılan olguların yaşları 23 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $67,05 \pm 14,43$ olarak saptandı.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

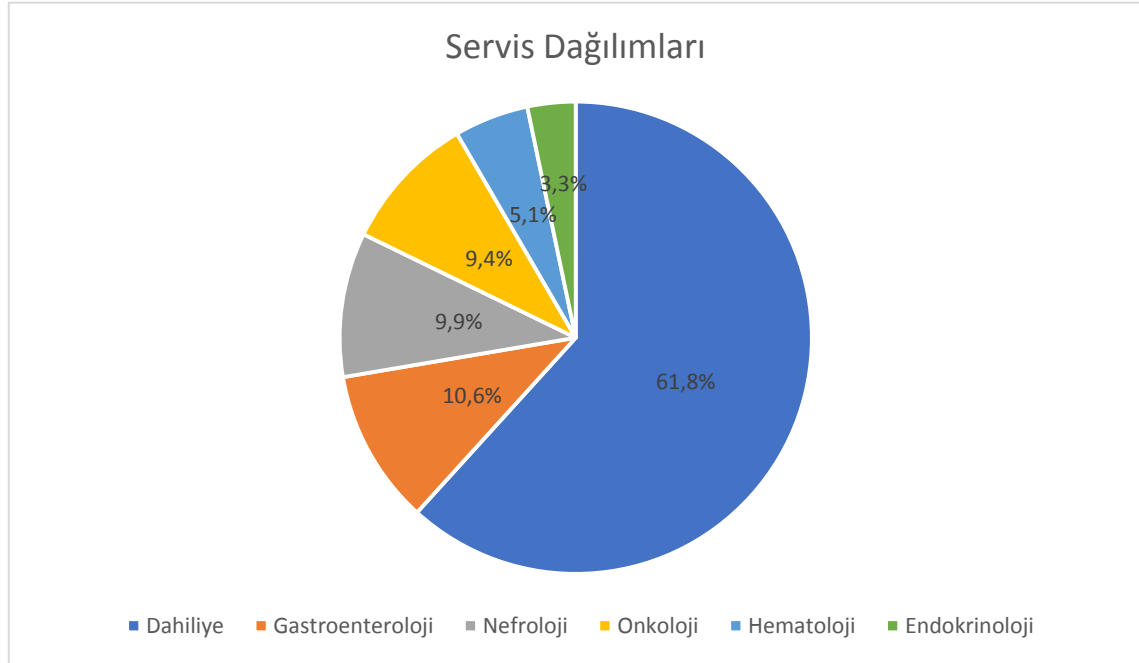
		n (%)
Cinsiyet	Erkek	160 (40,5)
	Kadın	235 (59,5)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	$67,05 \pm 14,43$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	69 (23-94)
Yatış yapılan klinik	Yan dal	151 (38,2)
	Dahiliye	244 (61,8)
Hiperkalsemi derecesi	Hafif (10.5-12 mg/dL)	240 (60,8)
	Orta (12.01-15 mg/dL)	130 (32,9)
	Ağır (>15 mg/dL)	25 (6,3)

Araştırmaya katılan olguların %61,8'i (n=244) dahiliye, %38,2'si (n=151) yan dal kliniğinde yatmaktaydı.



Şekil 4.1: Hiperkalsemi Derecelerinin Dağılımları

Hiperkalsemi derecesi incelendiğinde; olguların %60,8'inin (n=240) hafif, %32,9'unun (n=130) orta, %6,3'ünün (n=25) ağır grupta olduğu görüldü.



Şekil 4.2: Servis Dağılımları

Araştırmaya katılan olguların %61,8'i (n=244) dahiliye, %10,6'sı (n=42) gastroenteroloji, %9,9'u (n=39) nefroloji, %9,4'ü (n=37) onkoloji, %5,1'i (n=20) hematoloji, %3,3'ü (n=13) endokrinoloji servisinde yatmakta idi.

Tablo 4.2: Yatış Süresi ve Klinik Sonlanımlarının Dağılımları

		n (%)
Yatış Süresi	Ort±Ss	10,43±10,99
	Medyan (Min-Maks)	7 (1-80)
Sonlanımları	Taburcu	271 (68,6)
	Yoğun bakım ünitesi	78 (19,7)
	Tetkik red	23 (5,8)
	Exitus	23 (5,8)

Olguların yatış süreleri 1 ile 80 gün arasında değişmekte olup; ortalama 10,43±10,99 gündü.

Olguların klinik sonlanımları sırasıyla; %68,6 (n=271) taburcu, %19,7 (n=78) yoğun bakım ünitesine devir, %5,8 (n=23) exitus, %5,8 (n=23) tetkik red şeklindeydi.

Tablo 4.3: Kalsiyum Ölçüm Değerlerine İlişkin Dağılımlar

Düzeltilmiş kalsiyum	<i>Ort±Ss</i>	12,04±1,53
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,5 (10,5-18,4)
Kalsiyum düşüş süresi	<i>Ort±Ss</i>	4,08±2,79
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (1-15)
Kontrol düzeltilmiş kalsiyum	<i>Ort±Ss</i>	10,26±0,93
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,3 (7,9-15,3)

Araştırmaya katılan olguların düzeltilmiş kalsiyum ölçüm değerleri 10,5 ile 18,4 arasında değişmekte olup; ortalama değer 12,04±1,53 idi.

Olguların kalsiyumları düşene kadar geçen süre 1 ile 15 arasında değişmekte olup; ortalama değer 4,08±2,79 idi.

Olguların kontrol düzeltilmiş kalsiyum ölçüm değerleri 7,9 ile 15,3 arasında değişmekte olup; ortalama değer 10,26±0,93 idi.

Tablo 4.4: Yatış Nedeni Dağılımları ve Düzeltilmiş Kalsiyum Seviyeleri

		n (%)	kalsiyum seviyesi
Yatış nedeni	Hiperkalsemi	112 (28,4)	13,35
	Akut böbrek yetmezliği	47 (11,9)	12,45
	Malignite tetkik	39 (9,9)	11,95
	Pnömoni	33 (8,4)	12,18
	Anemi tetkik	28 (7,1)	11,61
	Yoğun bakım sonrası takip	18 (4,6)	11,64
	Kemoterapi	14 (3,5)	11,76
	Diğer nedenler	153 (38,7)	11,42

Olguların %28,4'ü (n=112) hiperkalsemi, %11,9'u (n=47) akut böbrek yetmezliği, %9,9'u (n=39) malignite tetkik, %8,4'ü (n=33) pnömoni, %7,1'i (n=28) anemi tetkik, %4,6'sı (n=18) yoğun bakım sonrası takip, %3,5'i (n=14) kemoterapi almak için, %38,7'si ise (n=153) diğer nedenlerden dolayı servise yatırılmıştı.

Hiperkalsemi ile yatırılan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonu daha yüksek görüldü.

Tablo 4.5: Tanılara İlişkin Dağılımlar

Tanılar	n (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)
1 Malignite	221 (55,9)	100 (25,3)	121 (30,6)
1a AC CA	40 (10,1)	7 (1,8)	33 (8,3)
1b Meme CA	19 (4,8)	19 (4,8)	0
1c Mesane CA	18 (4,6)	2 (0,6)	16 (4,0)
1d HCC	12 (3,0)	4 (1,0)	8 (2,0)
1e Kolon CA	10 (2,5)	4 (1,0)	6 (1,5)
1f Pankreas CA	7 (1,8)	2 (0,5)	5 (1,3)
1g RCC	6 (1,5)	2 (0,5)	4 (1,0)
1h Prostat CA	6 (1,5)	0	6 (1,5)
1i Diğer Malignite	36 (9,1)	20 (5,1)	16 (4,0)
1j Multiple miyelom	31 (7,8)	17 (4,3)	14 (3,5)
1k Lösemi/Lenfoma	36 (9,1)	23 (5,8)	13 (3,3)
2 İlaçlar	59 (14,9)	43 (10,9)	16 (4,0)
3 Paratiroid adenomu	48 (12,2)	41 (10,4)	7 (1,8)
4 Son dönem böbrek yetmezliği	11 (2,8)	7 (1,8)	4 (1,0)
5 Diğer	18 (4,6)	16 (4,0)	2 (0,6)

Olguların tanıları; %55,9'u (n=221) Malignite, %14,9'u (n=59) ilaçlar, %12,2'si (n=48) paratiroid adenomu, %2,8'i (n=11) son dönem böbrek yetmezliği, %4,6'sı (n=18) diğer şeklindeydi.

Malignite tanısı olanların %10,1'i (n=40) AC CA, %4,8'i (n=19) meme CA, %4,6'sı (n=18) mesane CA, %3'ü (n=12) HCC, %2,5'i (n=10) kolon CA, %1,8'i (n=7) pankreas CA, %1,5'i (n=6) RCC, %1,5'i (n=6) prostat CA, %9,1'i (n=36) diğer solid malignite, %9,1'i (n=36) lösemi/lenfoma, %7,8'i (n=31) Multiple miyelom idi.

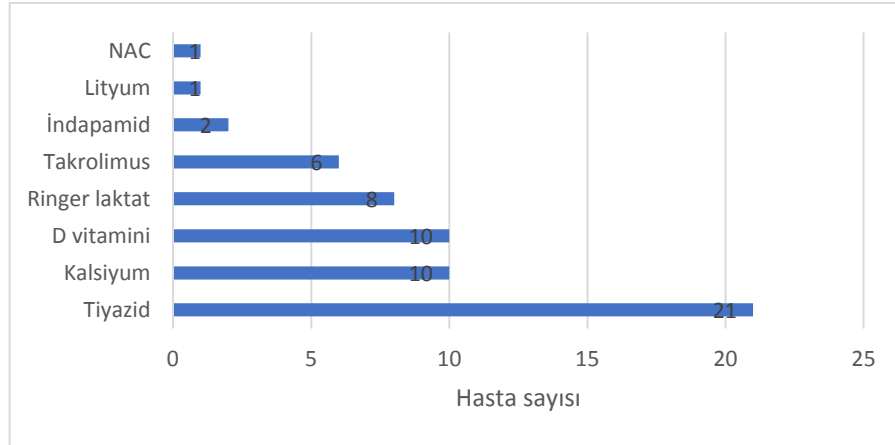
Tablo 4.6: Hiperkalsemi Tanısıyla Yatırılan Hastaların Yaşa Göre Hiperkalsemi Etiyolojisi Nedenleri

Tanımlar	<50 yaş n (%)	50-65 yaş n (%)	>65 yaş n(%)
1 Malignite	9 (53)	23 (60,5)	37 (66)
1a AC CA	1 (6)	5 (13,1)	6 (10,7)
1b Meme CA	1 (6)	3 (8)	4 (7,1)
1c Mesane CA	1 (6)	4 (10,5)	3 (5,3)
1d HCC	0	1 (2,7)	1 (2,0)
1e Kolon CA	0	1 (2,7)	2 (3,6)
1f Pankreas CA	1 (6)	0	2 (3,6)
1g RCC	0	0	2 (3,6)
1h Prostat CA	0	1 (2,7)	1 (1,8)
1i Diğer Solid Malignite	5 (29)	4 (10,5)	6 (10,7)
1j Multiple miyelom	0	2 (5,2)	2 (3,6)
1k Lösemi/Lenfoma	0	2 (5,2)	8 (14,2)
2 İlaçlar	0	1 (2,7)	4 (7,1)
3 Paratiroid adenomu	8 (47)	10 (26,3)	15 (26,7)
4 Son dönem böbrek yetmezliği	0	0	0
5 Diğer	0	4 (10,5)	0

Hiperkalsemi tanısıyla yatırılan 112 hastadan 17 hasta 50 yaş altında, 38 hasta 50-65 yaş arasında, 57 hasta ise 65 yaş üzerindedir. 50 yaş altındaki 11 kadın, 6 erkek hastadan %53'üne (n=9) malignite, %47'sine (n=8) paratiroid adenomu tanısı koyulduğu görüldü. 50-65 yaş arası 17 kadın, 21 erkek hastadan %60,5'ine (n=23) malignite, %26,3'üne (n=10) paratiroid adenomu, %2,7'sine (n=1) ilaç ilişkili hiperkalsemi, %10,5'ine (n=4) diğer nedenler (3 sarkoidoz, 1 osteoporoz) tanısı koyulduğu görüldü. 65 yaş üzeri 37 kadın, 20 erkek hastadan 1 tanesinin tanısı bulunamamakla birlikte %66'sına (n=37) malignite, %26,7'sine (n=15) paratiroid adenomu, %7,1'ine (n=4) ise ilaç ilişkili hiperkalsemi tanısı koyulduğu görüldü.

50 yaş altında en sık malignite %29 (n=5) ile diğer solid maligniteler, 50-65 yaş arasında en sık malignite %13,1 (n=5) ile AC CA, 65 yaş üzerinde en sık malignite ise %14,2 (n=8) ile lösemi/lenfoma (7 lenfoma, 1 lösemi) idi.

65 yaş üzerinde ilaç ilişkili hiperkalsemi saptanan hastalarda sorumlu ilaç %75 (n=3) D vitamini preparatı, %25 (n=1) tiyazid kullanımıydı.



Şekil 4.3: Hiperkalsemiye Yol Açan İlaçların Dağılımları

İlaç ilişkili hiperkalseminin %35,5'i (n=21) tiyazid kullanımı, %16,8'i (n=10) kalsiyum kullanımı, %16,8 (n=10) D vitamini kullanımı, %13,5'i (n=8) ringer laktat kullanımı, %10,1'i (n=6) takrolimus kullanımı, %3,3'ü (n=2) indapamid kullanımı, %1,6'sı (n=1) lityum kullanımı, %1,6'sı (n=1) NAC kullanımı idi.

Tablo 4.7: Hiperkalsemi Tedavisine İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Hiperkalsemi Tedavisi	Uygulanan	281 (71,1)
	Uygulanmayan	114 (28,9)
		Var n (%)
Verilen Tedavi	IV Hidrasyon	131 (46,6)
	IV Hidrasyon +Furosemid	65 (23,1)
	Bifosfonat	21 (7,5)
	Hemodiyaliz	21 (7,5)
	Steroid	19 (6,8)
	IV Hidrasyon +Furosemid +Steroid	17 (6,0)
	IV Hidrasyon+Bifosfonat	15 (5,3)
	IV Hidrasyon+Furosemid+Steroid+Bifosfonat	9 (3,2)
	IV Hidrasyon+Steroid+Bifosfonat	9 (3,2)

Olguların %71,1'i (n=281) hiperkalsemi tedavisi almıştır. Uygulanan tedaviler incelendiğinde; %46,6'sına (n=131) yalnızca IV hidrasyon, %23,1'ine (n=65) IV hidrasyon ile birlikte furosemid, %7,5'ine (n=21) bifosfonat, %7,5'ine (n=21) hemodiyaliz, %6,8'ine (n=19) steroid, %6'sına (n=17) IV hidrasyon, furosemid ve steroid, %5,3'üne (n=15) IV hidrasyon ile birlikte bifosfonat, %3,2'sine (n=9) IV hidrasyon, furosemid, steroid ve bifosfonat, %3,2'sine (n=9) IV hidrasyon, steroid ve bifosfonat tedavisi uygulanmıştır.

15 hasta hastaneye yattığı tarihe kadar hiperkalsemiye yol açabilecek ilaç kullanmakta idi. Bu 15 hastanın yatışında tedavinin ilk basamağı olarak bu ilaçlar kesildi.

Tablo 4.8: Gruplara Göre Tanımlayıcı Değişkenler ve Servis Durumlarının Karşılaştırılması

		Grup		p
		Yandal (n=151)	Dahiliye (n=244)	
Cinsiyet	Kadın	86 (57,0)	149 (61,1)	^a0,419
	Erkek	65 (43,0)	95 (38,9)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	62,04±13,35	70,16±14,22	^c0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	63 (25-90)	73 (23-94)	
Yatış Süresi	<i>Ort±Ss</i>	12,03±14,64	9,44±7,82	^c0,496
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (1-80)	7 (1-57)	
Sonlanımları	Taburcu	111 (73,5)	160 (65,6)	^b0,146
	Yoğun bakım ünitesi	28 (18,5)	50 (20,5)	
	Tetkik red	4 (2,6)	19 (7,8)	
	Exitus	8 (5,3)	15 (6,1)	

^aChi-Square Test

^bFisher Freeman Halton Test

^cMann Whitney-U Test

**p<0,01

Dahiliye grubundaki olguların yaşları, yandal grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre olguların cinsiyetleri, yatış süreleri ve klinik sonlanımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05).

Tablo 4.9: Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Kalsiyum Değerlerinin Karşılaştırılması

		Grup		p
		Yandal	Dahiliye	
Düzeltilmiş kalsiyum	<i>Ort±Ss</i>	11,86±1,62	12,16±1,47	^c0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,1 (10,5-18,4)	11,8 (10,5-17,8)	
Kalsiyum düşüş süresi	<i>Ort±Ss</i>	3,84±2,57	4,24±2,92	^c0,385
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (1-15)	3,5 (1-15)	
Kontrol kalsiyum	<i>Ort±Ss</i>	10,32±1,04	10,23±0,86	^c0,808
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,2 (8,2-15,3)	10,3 (7,9-14,1)	

^cMann Whitney-U Test

**p<0,01

Dahiliye servisinde yatan olguların düzeltilmiş kalsiyum ölçümleri, yan dal servisinde yatan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,002; p<0,01).

Yatış yapılan servislere göre olguların kalsiyum düşüş süresi ve kontrol düzeltilmiş kalsiyum ölçüm değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10: Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Yatış Nedenlerinin Karşılaştırılması

Yatış nedenleri	Grup		p
	Yandal (n=151)	Dahiliye (n=244)	
Hiperkalsemi	32 (28,6)	80 (71,4)	^a0,013*
Yoğun bakım sonrası takip	1 (5,6)	17 (94,4)	^a0,004**
Pnömoni	7 (21,2)	26 (78,8)	^a0,036*
Akut böbrek yetmezliği	16 (34,0)	31 (66,0)	^a0,529
Malignite tetkik	10 (25,6)	29 (74,4)	^a0,088
Kemoterapi	14 (100,0)	0 (0)	^a0,001**
Anemi tetkik	5 (17,9)	23 (82,1)	^a0,021*
Diğer nedenler	78 (5,0)	75 (49,0)	^a0,001**
^a Chi-Square Test ** $p<0,01$ * $p<0,05$			

Dahiliye servisinde yatan olguların yatış nedenlerinin hiperkalsemi, yoğun bakım sonrası takip, pnömoni ve anemi tetkik olma oranları yan dal servisinde yatanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,013$; $p=0,004$; $p=0,036$; $p=0,021$, $p<0,05$).

Yan dal servisinde yatan olguların yatış nedenlerinin kemoterapi alma olma oranları dahiliye servisinde yatanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$, $p<0,05$).

Yatış yapılan servislere göre olguların yatış nedenlerinin akut böbrek yetmezliği ve malignite tetkik olması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

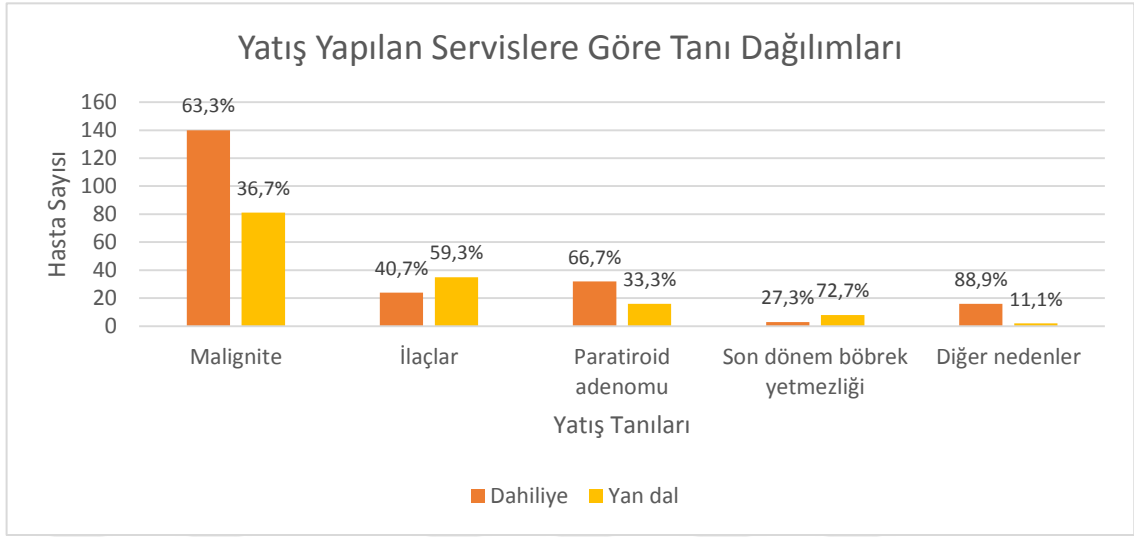
Tablo 4.11: Gruplara Göre Tanıların Karşılaştırılması

Tanı	Grup		p
	Yandal (n=151)	Dahiliye (n=244)	
Malignite	81 (36,7)	140 (63,3)	^a 0,468
AC CA	13 (32,5)	27 (67,5)	^a 0,432
Meme CA	7 (36,8)	12 (63,2)	^a 0,899
Mesane CA	11 (61,1)	7 (38,9)	^a 0,041*
HCC	3 (25)	9 (75)	^d 0,387
Kolon CA	4 (40,0)	6 (60,0)	^d 1,000
Pankreas CA	1 (14,3)	6 (85,7)	^d 0,259
Prostat CA	4 (66,7)	2 (33,3)	^d 0,208
RCC	1 (16,7)	5 (83,3)	^d 0,414
Diğer solid maligniteler	16 (44,4)	20 (55,6)	^a 0,421
Multiple miyelom	11 (35,5)	20 (64,5)	^a 0,743
Lösemi/Lenfoma	10 (27,8)	26 (72,2)	^a 0,176
İlaçlar	35 (59,3)	24 (40,7)	^a 0,001**
Parotiroid adenom	16 (33,3)	32 (66,7)	^a 0,457
Son dönem böbrek yetmezliği	8 (72,7)	3 (27,3)	^d 0,025*
Diğer	2 (11,1)	16 (88,9)	^a 0,015*
^a Chi-Square Test	^d Fisher Exact Test	^{**} p<0,01	[*] p<0,05

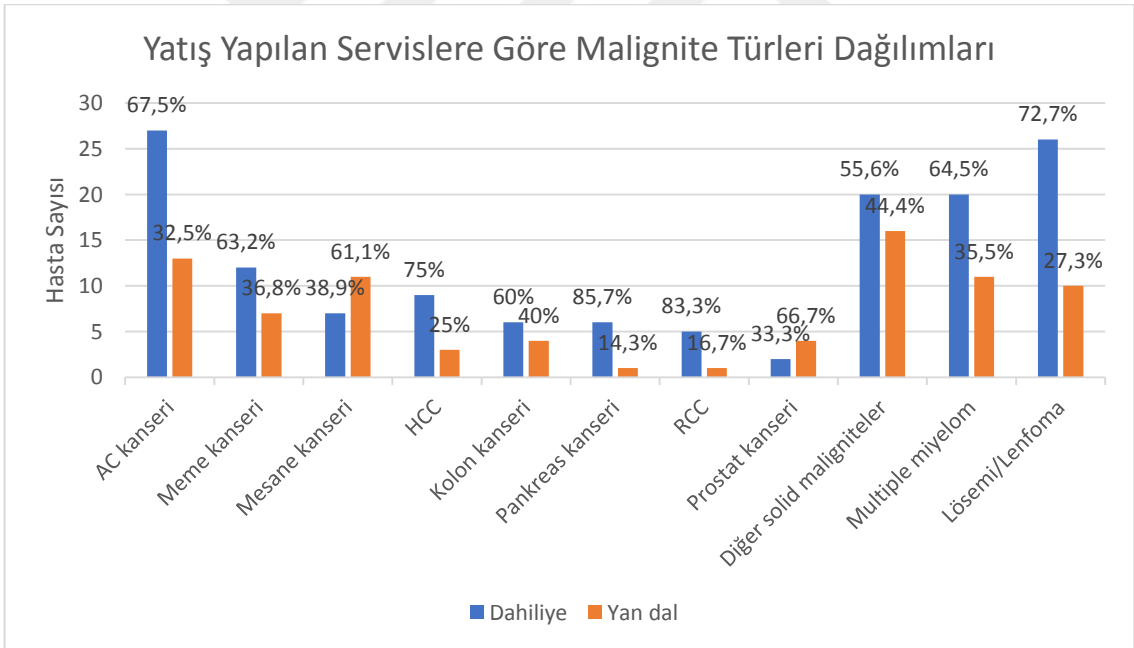
Yan dal servisinde yatmakta olan olguların mesane CA, son dönem böbrek yetmezliği ve ilaçlar tanıları konma oranı dahiliye servisinde yatmakta olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (*sırasıyla*; p=0,041; p=0,025; p=0,001; p<0,05).

Dahiliye servisinde yatmakta olan olgulara diğer nedenler tanısı konma oranı yan dal servisinde yatmakta olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,015; p<0,05).

Servislere göre olguların diğer tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.4: Yatış Yapılan Servislere Göre Tanı Dağılımları



Şekil 4.5: Yatış Yapılan Servislere Göre Malignite Türleri Dağılımları

Tablo 4.12: Dahiliye ve Yan dal Servislerine Göre Hiperkalsemi Derecelerinin Karşılaştırılması

		Grup		p
		Yandal (n=151)	Dahiliye (n=244)	
Hiperkalsemi	Hafif	105 (69,5)	135 (55,3)	0,005**
	Orta	35 (23,2)	95 (38,9)	
	Ağır	11 (7,3)	14 (5,7)	

^bFisher Freeman Halton Test **p<0,01

Yatış yapılan servislere göre olguların hiperkalsemi şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,005; p<0,01). Yan dal servisinde yatmakta olan olguların hafif hiperkalsemi olma oranı dahiliye servisinde yatmakta olan hastalardan yüksekti. Aynı zamanda dahiliye servisinde yatmakta olan olguların orta şiddetli hiperkalsemi olma oranı yan dal servisinde yatan olgulardan yüksekti.

Tablo 4.13: Hiperkalsemi Derecelerine Göre Yaş, Cinsiyet, Servis, Son Durum, Yatış Süresi Karşılaştırılması

		Hiperkalsemi Grupları			p
		Hafif (n=240)	Orta (n=130)	Ağır (n=25)	
Cinsiyet	Kadın	155 (66,0)	69 (29,4)	11 (4,7)	^b0,026*
	Erkek	85 (53,1)	61 (38,1)	14 (8,8)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	66,75±15,01	67,65±13,99	66,88±11,13	^e0,832
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	69 (23-94)	69,5 (28-92)	68 (46-85)	
Servis	Onkoloji	15 (40,5)	15 (40,5)	7 (18,9)	^b0,001**
	Nefroloji	32 (82,1)	6 (15,4)	1 (2,6)	
	Hematoloji	12 (60,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	
	Gastroenteroloji	37 (88,1)	5 (11,9)	0 (0)	
	Endokrinoloji	9 (69,2)	3 (23,1)	1 (7,7)	
	Dahiliye	135 (55,3)	95 (38,9)	14 (5,7)	
Yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	9,99±10,88	11,46±11,95	9,36±5,53	^e0,199
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (1-78)	8 (1-80)	9 (2-23)	
Klinik sonlanım	Taburcu	182 (67,2)	74 (27,3)	15 (5,5)	^b0,002**
	Yoğun bakım ünitesi	31 (39,7)	41 (52,6)	6 (7,7)	
	Tetkik red	14 (60,9)	8 (34,8)	1 (4,3)	
	Exitus	13 (56,5)	7 (30,4)	3 (13,0)	

^bFisher Freeman Halton Test ^eKruskal Wallis Test **p<0,01

*p<0,05

Hiperkalsemi derecelerine göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,026; p<0,05). Kadın olguların hiperkalsemi derecesinin hafif olma oranı erkeklerden yüksek saptandı.

Hiperkalsemi derecesine göre olguların servisleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,001$; $p<0,01$). Hafif ve orta şiddetli hiperkalsemisi olan olguların onkolojide olma oranı ağır hiperkalsemisi olanlardan yüksekti. Gastroenteroloji ve dahiliyede olguların hafif dereceli hiperkalsemi olma oranı orta dereceli olma oranından yüksekti.

Hiperkalsemi derecelerine göre olguların klinik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,002$; $p<0,01$). Hafif dereceli hiperkalsemisi olan olguların taburcu olma oranı orta dereceli hiperkalsemisi olanlardan yüksekti. Orta dereceli hiperkalsemisi olan olguların yoğun bakım ünitesinde olma oranı hafif dereceli hiperkalsemisi olanlardan yüksekti.

Hiperkalsemi derecelerine göre olguların yatış süreleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4.14: Hiperkalsemi Derecesine Göre Tanı Karşılaştırılması

Tanı	Hiperkalsemi Derecesi			<i>p</i>
	Hafif (n=240) %	Orta (n=130) %	Ağır (n=25) %	
Malignite	103 (46,6)	98 (44,3)	20 (9)	<i>b0,001**</i>
AC CA	22 (55,0)	14 (35,0)	4 (10,0)	<i>b0,443</i>
Meme CA	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)	<i>b0,059</i>
Pankreas CA	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	<i>b0,525</i>
HCC	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	<i>b0,804</i>
RCC	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0)	<i>b0,613</i>
Prostat CA	3 (5,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	<i>b0,455</i>
Mesane CA	5 (27,8)	11 (61,1)	2 (11,1)	<i>b0,012*</i>
Kolon CA	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	<i>b0,122</i>
Diğer solid maligniteler	13 (36,1)	20 (55,6)	3 (8,3)	<i>b0,005**</i>
Multiple miyelom	16 (51,6)	14 (45,2)	1 (3,2)	<i>b0,341</i>
Lösemi/Lenfoma	19 (52,8)	13 (36,1)	4 (11,1)	<i>b0,340</i>
İlaçlar	51 (86,4)	8 (13,6)	0 (0)	<i>b0,001**</i>
Paratiroid adenomu	31 (64,6)	12 (25)	5 (10,4)	<i>b0,255</i>
Son dönem böbrek yetmezliği	10 (90,9)	1 (9,1)	0 (0)	<i>b0,132</i>
Diğer	16 (64)	9 (36)	0 (0)	<i>b0,726</i>

*b*Fisher Freeman Halton Test

****** $p<0,01$

***** $p<0,05$

Hiperkalsemi derecesi hafif ve orta olan olgularda malignite görülme oranı ağır olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Orta dereceli hiperkalsemisi olan olgularda mesane kanseri görülme oranı hafif ve ağır olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,012$; $p<0,05$).

Orta dereceli hiperkalsemisi olan olgularda diğer solid malignite görülme oranı hafif ve ağır olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,005$; $p<0,01$).

Hafif dereceli hiperkalsemisi olan olgularda ilaç ilişkili hiperkalsemi tanısı konma oranı orta ve ağır dereceli hiperkalsemisi olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 4.15: Hiperkalsemi Derecelerine Göre Tedavi Karşılaştırılması

Tedavi	Hiperkalsemi Dereceleri			p
	Hafif (n=240) %	Orta (n=130) %	Ağır (n=25) %	
Tedavi uygulanmayan	89 (37,1)	22 (16,9)	3 (12)	<i>b0,001**</i>
uygulananan	151 (62,9)	108 (83,1)	22 (88)	
İv Hidrasyon	104 (43,3)	26 (20)	1 (4)	<i>b0,001**</i>
İv Hidrasyon +Furosemid	24 (10)	34 (26,1)	7 (28)	<i>b0,007**</i>
İv Hidrasyon +Furosemid +Steroid	2 (0,8)	14 (10,7)	1 (4)	<i>b0,001**</i>
İv Hidrasyon +Furosemid +Steroid +Bifosfonat	0 (0)	6 (4,6)	3 (12)	<i>b0,001**</i>
İv Hidrasyon +Steroid+ Bifosfonat	0 (0)	6 (4,6)	3 (12)	<i>b0,001**</i>
İv Hidrasyon +Bifosfonat	2 (0,8)	10 (7,6)	3 (12)	<i>b0,002**</i>
Steroid	12 (5)	5 (3,8)	2 (8)	<i>b0,435</i>
Bifosfonat	2 (0,8)	11 (8,4)	8 (32)	<i>b0,001**</i>
Hemodiyaliz	12 (5)	7 (5,3)	2 (8)	<i>b0,778</i>

^bFisher Freeman Halton Test ^{**} $p<0,01$

Hiperkalsemi derecesi orta ve ağır olan olguların tedavi alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi hafif olan olguların IV hidrasyon alma oranı orta ve ağır olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta olan olguların IV hidrasyon ile birlikte furosemid alma oranı hafif ve ağır olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,007$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta olan olguların IV hidrasyon ile birlikte furosemid ve steroid alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta olan olguların IV hidrasyon ile birlikte furosemid, steroid ve bifosfonat alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta olan olguların IV hidrasyon ile birlikte steroid, ve bifosfonat alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta ve ağır olan olguların IV hidrasyon ile birlikte bifosfonat alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesi orta ve ağır olan olguların bifosfonat alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hiperkalsemi derecesine göre olguların aldığı diğer tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

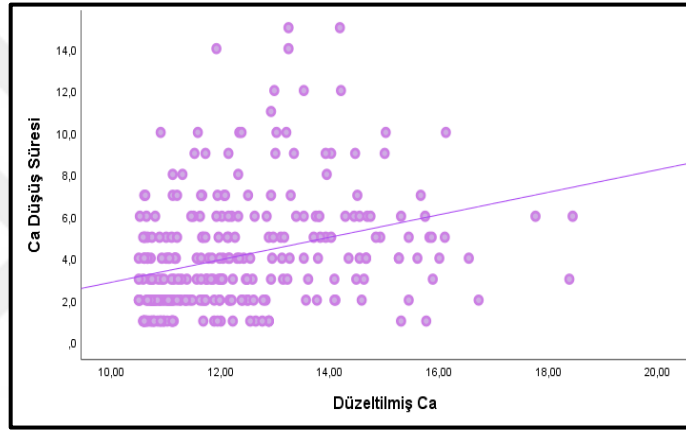
Tablo 4.16: Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kalsiyum Düşüş Süresi ve Kontrol Düzeltilmiş Kalsiyum İlişkisi

		Düzeltilmiş CA
Kalsiyum düşüş süresi	r	0,389
	p	0,001**
Kontrol düzeltilmiş kalsiyum	r	0,233
	p	0,001**

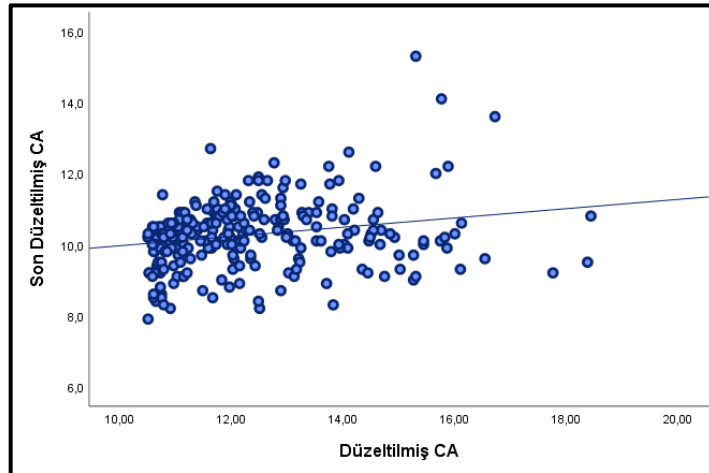
r: Sperman Korelasyon Katsayısı ***p*<0,01

Düzeltilmiş kalsiyum ile kalsiyum düşüş süresi ölçümleri arasında pozitif yönlü (düzeltilmiş kalsiyum seviyesi arttıkça, kalsiyum düşüş süresi artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde ilişki saptandı ($r=0,389$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Düzeltilmiş kalsiyum ile kontrol düzeltilmiş kalsiyum ölçümleri arasında pozitif yönlü (düzeltilmiş kalsiyum arttıkça, kontrol düzeltilmiş kalsiyum artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde ilişki saptandı ($r=0,233$; $p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.6: Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kalsiyum Düşüş Süresi Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 4.7: Düzeltilmiş Kalsiyum ile Kontrol Düzeltilmiş Kalsiyum Arasındaki Korelasyon Grafiği

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda dahiliye ve iç hastalıkları yan dal kliniklerinde herhangi bir nedenle yatırılarak hiperkalsemi saptanan hastaların yaş, cinsiyet, hiperkalsemi etiyolojisi, serum kalsiyum konsantrasyonu, verilen tedavi ve klinik sonlanım verileri ve bunların arasındaki ilişkileri analiz ederek kliniğimize özgü verileri oluşturmayı amaçladık. Bu retrospektif çalışmada 2016-2021 yılları arasında herhangi bir nedenle dahiliye ve iç hastalıkları yan dal servislerine yatırılmış olan ve hiperkalsemi saptanan 395 hastanın dosyaları incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların %59,5'i (n=235) kadın %40,5'i (n=160) erkek, ortalama yaş ise 67,05 saptandı. Bizim çalışmamızdaki bu oranlar, Mundy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzer olup (16) primer hiperparatiroidizm ve malignitenin ileri yaşta ve özellikle primer hiperparatiroidinin kadın cinsiyette sık görülmesi ile ilişkilendirildi.

Hiperkalsemi tanısı nedeniyle yatırılan 112 (%28.4) hasta vardı. Olguların kalan %11,9'u (n=47) akut böbrek yetmezliği, %9,9'u (n=39) malignite tetkik, %8,4'ü (n=33) pnömoni, %7,1'i (n=28) anemi tetkik, %4,6'sı (n=18) yoğun bakım sonrası takip, %3,5'i (n=14) kemoterapi almak üzere, %38,7'si ise (n=153) diğer nedenlerden dolayı servise yatırılmıştı. Primer yatış sebebi hiperkalsemi olmayıp yatış sırasında laboratuvar bulgularıyla hiperkalsemi saptanan 283 hasta vardı. En fazla 11 olgunun bulunduğu toplam 34 ayrı kategoride 153 hasta vardı. Bunların ayrı ayrı sınıflanarak verilmesi pratik bir anlam ifade etmeyeceğinden diğer nedenlere bağlı yatış nedeni olarak

kategorize edildi. Shek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer



şekilde hiperkalseminin semptom ve bulguları olmadan, başka nedenlerle başvuruda tesadüfen saptanabileceği görülmüştür (17).

Araştırmaya katılan olguların %61,8'i (n=244) dahiliye, %38,2'si (n=151) yan dal kliniklerinde yatmaktaydı. Hiperkalsemi, pnömoni, anemi tetkik, yoğun bakım sonrası takip nedeniyle yatış dahiliye servisinde yan dal servislerine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. Kemoterapi almak üzere yatış ise yan dal servisinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. Yatış tanılarına bakıldığında endokrinoloji ve onkoloji servisindeki hasta sayılarının daha çok olması beklenirdi. Ancak hastanemizde tetkik hastalarının ve aktif tedavi almayacak malignite hastalarının öncelikli olarak dahiliye servisine yatırılması nedeniyle dahiliye servisinde takip edilen hasta sayısı daha fazla görüldü.

Hiperkalsemi derecesi incelendiğinde; olguların %60,8'inin (n=240) hafif, %32,9'unun (n=130) orta, %6,3'ünün (n=25) ağır hiperkalsemi grubunda olduğu görüldü. Kadın olgularda hiperkalsemi derecesinin hafif olma oranı erkeklerden yüksek saptandı. Yan dal grubundaki olguların hiperkalsemi derecesinin hafif olma oranı dahiliye grubundan yüksekti.

Hastaların düzeltilmiş kalsiyum değerleri ortalama 12,04 mg/dL görüldü. Dahiliye grubundaki olguların düzeltilmiş kalsiyum ölçümleri iç hastalıkları yan dal kliniklerindeki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,002). Bunun sebebi dahiliye servisinde yatan hastaların genellikle tanısı olmayıp servisteki takip ve tetkik süreci sonrasında tanısı koyulduktan sonra nedene uygun tedavi veriliyorken, yan dal kliniklerine daha çok tanısı belli olup aktif tedavi almakta olması nedeniyle hiperkalsemi derecesi hafif olan hastaların yatması ile ilişkilendirildi. Ayrıca ilaç ilişkili hiperkalsemi ve son dönem böbrek yetmezliği gibi daha hafif hiperkalsemiye yol açan tanıların yan dal servisinde daha fazla sayıda olması da nedenlerden biridir.

Olguların tanıları; %55,9'u (n=221) malignite, %14,9'u (n=59) ilaçlar, %12,2'si (n=48) paratiroid adenomu, %2,8'i (n=11) son dönem böbrek yetmezliği, %4,6'sı (n=18) diğer şeklindeydi. Michelle ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla (18) benzer şekilde bizim çalışmamızda da yatan

hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni malignite saptandı. Malignite tanısı olanların %10,1'i (n=40) AC CA, %7,8'i (n=31) multiple miyelom, %6,8'i (n=27) lenfoma, %4,8'i (n=19) meme CA, %4,6'sı (n=18) mesane CA, %3'ü (n=12) HCC, %2,5'i (n=10) kolon CA, %2,3'ü (n=9) lösemi, %1,8'i (n=7) pankreas CA, %1,5'i (n=6) RCC, %1,5'i (n=6) prostat CA, %9,1'i (n=36) diğer solid malignite saptandı. Jick ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (19) malignite sıklığı sırasıyla AC CA, meme CA ve multiple miyelom şeklinde olup bizim çalışmamızda en sık malignite nedenleri sırasıyla AC CA, multiple miyelom, lenfoma, meme CA saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni hastanemizde hematolojik malignitesi olan hastalara tedavi sürecinin uzun olması nedeniyle genellikle kliniğe yatırılarak tedavi verilmekteyken, diğer malignitesi olan hastalara onkoloji polikliniğinde ayaktan tedavi verilmesi ve böylelikle çalışma grubumuza dahil edilmemesi ve bu nedenle hasta sayısının görece olarak az olması ile ilişkilendirildi. Ayrıca malignite sınıflaması ile ilgili çalışmalar genellikle onkoloji servislerinde yapılmaktayken bizim çalışmamızda hasta çoğunluğunu da oluşturan genel dahiliye servisinin yer alması önemli bir farktır.

Hiperkalsemi derecesi hafif ve orta olan olgularda malignite görülme oranının ağır olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,001$) saptanma nedeni ağır dereceli hiperkalsemi grubundaki hasta sayısının hafif ve orta dereceli gruptan az olmasıdır. Hasta sayısına göre oranlandığında ağır dereceli hiperkalsemi grubunda tanının %80 malignite olduğu görüldü.

Hiperkalsemi nedeninin %90'dan fazlasını malignite ve paratiroid adenomun oluşturduğu belirtilmektedir (20). Bizim çalışmamızda ise %68,1 ile büyük çoğunluğunu oluşturmakla birlikte literatürdeki verilere göre daha az saptanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda yalnızca yatan hastaların yer alması, ayaktan hastalarda daha çok görülen paratiroid adenom görülme sıklığının literatürdeki çalışmalardan çok daha az olmasını açıklar. The Royal Melbourne Hastanesi'nde yatan hastalarda Melick ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (23) hiperkalsemi nedenleri arasında primer hiperparatiroidizm ve malignite oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %69 saptanmıştır.

Hiperkalsemi etiyolojisine yönelik çalışmalar incelendiğinde ilaç ilişkili hiperkalseminin nadir sebepler içerisinde yer aldığı ve az sıklıkla saptandığı görüldü (21, 22). Bizim çalışmamızda farklı şekilde %14,9 (n=59) ile 2. En sık neden ilaç kullanımı ile ilişkili hiperkalsemi saptandı. İlaçlar içerisinde ise %35.5 ile en çok sorumlu bulunan tiyazid diüretikler ve 2. Sıklıkta ise %16,8 ile kalsiyum preparatları ve yine %16,8 ile D vitamini preparatlarının yer aldığı görüldü. Yapılan ve referans alınan çalışmalar genellikle 50-60 yıl gibi uzun zaman önce yapılmış olup, o dönemlere göre hipertansiyon ve tiyazid kullanım sıklığının artış göstermiş olması ve son yıllarda artış gösteren, hastalar tarafından doktor tavsiyesi olmadan kullanılmaya başlanan vitamin ve mineral takviyeleri ilaç ilişkili hiperkalseminin literatürdeki diğer çalışmalara oranla yüksek saptanmasını açıklar.

Takrolimus ile hiperkalsemi ilişkisinden bahseden çalışma görülmemesiyle birlikte, takrolimus prospektüsünde %3-%15 sıklığında hiperkalsemi görülebileceği belirtilmiştir. Hiperkalsemi, renal nakilli hastalarda son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle var olan paratiroid hiperplazisi nedeniyle (24) ilk bir yıl içerisinde görülebilmektedir ancak çalışmamıza dahil edilen hastaların PTH seviyesi normal ya da düşük olduğu ve nakil üzerinden uzun süre (yaklaşık 10 yıl) geçtiği için takrolimus ile ilişkilendirildi.

Kılavuzlarda nadir nedenler arasında yer alan son dönem böbrek yetmezliği bizim çalışmamızda %2,8 (n=11) ile 4. Sırada yer aldı. 3/7 hemodiyaliz programındaki bu 11 hastadan 2 tanesi yüksek PTH seviyeleri nedeniyle tersiyer hiperparatiroidizm olarak kabul edildi, 3 tanesi ilaç kullanımı ile ilişkilendirildi, PTH seviyesi normal görülen hafif dereceli hiperkalsemisi olan kalan 6 hastanın olası hiperkalsemisinin sebebi net olarak belirlenememiş, kullanılan diyalizat içeriklerine de ulaşamadığından, kesin olmamakla birlikte, diyaliz sonrası günlerde hiperkalsemi görülmesi nedeniyle muhtemelen yüksek kalsiyumlu diyalizat kullanımı ile ilişkili hiperkalsemi olarak değerlendirilmiştir.

Böbrek yetmezliğinde genellikle hipokalsemi görülmesi nedeniyle, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm ve kalsiyum içerikli fosfat bağlayıcı ajan kullanımının sık olduğu böbrek yetmezliği hiperkalsemi ayırıcı tanılarında atlanmaktadır. Fisken ve arkadaşlarının yapmış olduğu (21) çalışmada

hiperkalsemiyle yatan olguların etiyolojisinde %15 son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kalsiyum içerikli fosfat düşürücüler ilaçlar grubunda değerlendirildi.

3 hastada sarkoidoz, 1 hastada tüberküloz tanıları saptanması da granülomatöz nedenlerin hiperkalsemi etiyolojisinde nadir nedenler içerisinde yer almasını destekler niteliktedir (51).

38 hastanın ise hiperkalsemi nedeni bulunamadı, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle tetkik ilerletilemedi. Ancak yoğun bakım sonrası takip edilen 7 hastadaki hiperkalseminin muhtemelen etiyolojisi olarak immobilizasyon düşünüldü. Shepard ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi (18) immobilizasyon kemik rezorpsiyonunu artması ve yapımının azalmasına yol açarak hiperkalsemiye neden olmaktadır.

Hiperkalsemi tanısıyla yatırılan 112 hastadan 17 hasta 50 yaş altında, 38 hasta 50-65 yaş arasında, 57 hasta ise 65 yaş üzerindeydi. 50 yaş altındaki hastaların %53'üne (n=9) malignite, %47'sine (n=8) paratiroid adenomu tanısı koyulduğu görüldü. 50-65 yaş arası hastaların %60,5'ine (n=23) malignite, %26,3'üne (n=10) paratiroid adenomu, %2,7'sine (n=1) ilaç ilişkili hiperkalsemi, %10,5'ine (n=4) diğer nedenler (3 sarkoidoz, 1 osteoporoz) tanısı koyulduğu görüldü. 65 yaş üzeri hastaların 1 tanesinin tanısı bulunamamakla birlikte %66'sına (n=37) malignite, %26,7'sine (n=15) paratiroid adenomu, %7,1'ine (n=4) ise ilaç ilişkili hiperkalsemi tanısı koyulduğu görüldü. Yaş artışıyla birlikte hiperkalsemi tanısıyla yatışın, ileri yaşta hiperkalsemi tetkikiyle malignite saptanma oranının arttığı ve her yaş grubunda öncelikli olarak düşünülmesi gereken tanının malignite olduğu görüldü.

Ortalama yatış süresi 10 gün görüldü. Hastaların yatış süresi ön planda ek hastalıkları, yatış tanısına göre tetkik edilme ve devam eden tedavi süreciyle ilişkili olacağından hiperkalsemi şiddeti ile yatış süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Hiperkalsemi derecesi orta ve ağır olan olguların tedavi alma oranı hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Olguların %71,1'inin (n=281) hiperkalsemi tedavisi aldığı ve en çok %46,6'sına (n=131) IV hidrasyon uygulandığı görüldü. Burada verilen

yalnızca IV hidrasyon ile takip edilen hastalardı ve hasta sayısının hafif dereceli hiperkalsemi grubunda daha fazla olması ile ilişkilendirildi. IV hidrasyon diğer tedavi seçenekleri ile birlikte %21,8'lik yalnızca steroid, bifosfonat ve hemodiyaliz alan grup dışında tüm hiperkalsemi derecelerinde uygulandığı görüldü. Hiperkalsemi tedavisi ön planda hiperkalsemi derecesi ve semptomları ile ilişkili olduğundan beklediğimiz üzere yatış yapılan servisler ile tedavi uygulanma ve tedavi seçenekleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Orta ve ağır grupta bifosfonat alma oranı hafif dereceli hiperkalsemiye göre anlamlı derece yüksek saptandı. Orta dereceli hiperkalsemide steroid alma oranı hafif hiperkalsemiye göre anlamlı seviyede yüksek saptandı.

Hemodiyalizin hiperkalsemi dereceleri arasında anlamlı fark göstermeme nedeni ise çalışmamıza dahil edilen hastaların rutin diyaliz programında olması nedeniyle hiperkalsemi düzeyinden bağımsız olarak düzenli diyalize alınmasıdır.

Hiperkalsemi tetkiki sonunca paratiroid adenom saptanan hastaların uygun medikal tedaviyle normokalsemik hale getirildikten sonra paratiroidektomi yapılmak üzere genel cerrahiye yönlendirilmesi ve sonraki sürecin genel cerrahi kliniğince takip edilmesi nedeniyle çalışmamızda tedavi seçenekleri arasında cerrahi yer almamaktadır.

Olguların klinik sonlanımları sırasıyla; %68,6 (n=271) taburcu, %19,7 (n=78) yoğun bakım ünitesine devir, %5,8 (n=23) exitus, %5,8 (n=23) tetkik red şeklindeydi. Hiperkalsemi derecelerine göre klinik sonlanımlar arasında anlamlı fark saptanmama nedeni hasta sayısının hafif dereceli grupta en fazla, ağır dereceli grupta en az olmasıdır. Hasta sayısı ile exitus olan hasta sayısı oranlandığında ağır dereceli hiperkalsemi %12 ile beklendiği gibi en fazla ölüm oranına sahiptir.

5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir üçüncü basamak üniversite hastanesi olan merkezimizde iç hastalıkları kliniklerinde izlenen hastalarda hiperkalsemi etiyolojisinde ilk üç sırada maligniteler, hiperkalsemiye yol açan ilaçlar ve hiperparatiroidi yer almaktadır. Hiperkalsemisi olan hastaların yaklaşık dörtte üçünün yatışı

doğrudan hiperkalsemi tetkik veya tedavisi amacıyla değil, diğer nedenlerledir. Hafif hiperkalsemili olguların üçte birinden fazlasına kalsiyum düşürücü bir tedavi uygulanmasına gerek görülmemektedir.

Hiperkalsemi, klinik olarak önemli bir elektrolit bozukluğudur ve hafif dereceli de olsa önemli hastalıkların belirtisi olabilir. Primer hiperparatiroidizm gibi hastalıklarda bazen normal aralıkta da seyredebilir. Özellikle hafif dereceli hiperkalsemide asemptomatik olması ya da hafif semptomlar olması nedeniyle hastaların da hastane başvurusu olmayabilir bu nedenle kalsiyum seviyesi yüksek normal görülse bile tekrarlanarak gerekirse tetkik edilmesi faydalı olacaktır. Tetkik edilen hastada ilk yapılması gereken PTH istenmesidir, malignitesi olan hastalarda da primer hiperparatiroidizm daha sık görüldüğünden maaliyet etkin olacaktır.

Mevcut tedaviler ile birlikte etkin kalsiyum düşüşü sağlanmaktadır. Ancak hedef her zaman altta yatan nedeni saptamaya ve nedeni tedavi etmeye yönelik olmalıdır. Uzun süreli hiperkalsemiye maruziyet durumunda geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelebilir bu nedenle erken tanı ve tedavi morbidite ve mortalite açısından önemlidir.

Yapılan çalışmalarda nadir sebepler arasında geçen ilaç ilişkili hiperkalsemi sıklığı kliniğimizde yüksek saptanmış olup hiperkalsemi saptanan hastalarda tiyazidli antihipertansif kullanımı ve günümüzde kullanımı artan, kalsiyum içeren vitamin ve mineral takviyesi kullanımı gözden kaçırılmamalıdır.

Yatan hastalarda hiperkalsemi ile ilgili yapılan ve referans alınan çalışmaların genellikle 50-60 yıl önce yapılan güncel olmayan çalışmalar olduğu görüldü. Sürekli gelişen ve yenilenen ilaç piyasası düşünüldüğünde güncel çalışmalar yapıldığında iyatrojenik hiperkalsemi sıklığının çok daha yüksek görülmesi muhtemeldir. Ayaktan takip edilen hastalar da dahil edildiğinde iyatrojenik hiperkalsemi sıklığının çok daha yüksek saptanacağı öngörülmektedir.



Kaynaklar

1. Makras, P. and S.E. Papapoulos, Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)*, 2009. 8(2): p. 83-95
2. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, consultant, Cipriani C, The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
3. Sakao, Y., et al., Clinical manifestation of hypercalcemia caused by adrenal insufficiency in hemodialysis patients: a case-series study. *Internal Medicine*, 2014. 53(14): p. 1485-1490.
4. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 2:S51.
5. Christensson T, Hellstrom K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B 1976 Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 200:131-137
6. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1445.
7. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373.
8. Friedman PA and Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 264: F181– F198, 1993.
9. Sutton RAL, Dirks JH. Disturbances of calcium and magnesium metabolism. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The kidney*. Philadelphia: Saunders, 1996: 1038–85.
10. Kumar, R., Vitamin D and calcium transport. *Kidney international*, 1991. 40(6): p. 1177-1189.

11. Renal Regulation of Potassium, Calcium, Phosphate, and Magnesium; Integration of Renal Mechanisms for Control of Blood Volume and Extracellular Fluid Volume, in Textbook of Medical Physiology, A.C. Guyton and J.E. Hall, Editors. 2010, Elsevier: Philadelphia. p. 677-712.
12. Bronner, F., D. Pansu, and W. Stein, An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1986. 250(5): p. G561-G569.
13. Monk RD, Bushinsky DA. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Kidney stones: medical and surgical management. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 759-72.
14. Bushinsky DA. Homeostasis and disorders of calcium and phosphorus concentration. In: Greenberg A, ed. Primer on kidney diseases. San Diego: Academic, 1998: 106-13.
15. Broadus AE. Mineral balance and homeostasis. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 57-63.
16. Mundy GR, Cove DH, Fiskin R, et al. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. Lancet 1980; I: 1317-20
17. Shek, C., et al., Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. QJM: An International Journal of Medicine, 1990. 77(3): p. 1277-1285.
18. Calcium stores, serum measurement, and regulation are reviewed as an introduction to understanding the etiology and treatment of hypercalcemia. 334(5):381-385.]
19. Jick S, Li L, Gastanaga VM, et al: Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: Analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. Cancer Epidemiol 39:901-907, 2015

20. Carroll, M.F. and D.S. Schade, A practical approach to hypercalcemia. American family physician, 2003. 67(9): p. 1959-1966.
21. Fiske, R., D. Heath, and A. Bold, Hypercalcaemia—a hospital survey. QJM: An International Journal of Medicine, 1980. 49(4): p. 405-418.
22. Rajathurai, A. and R. Cove-Smith, Hypercalcaemia in Cleveland: a hospital- based survey. Journal of the Royal Society of Medicine, 1984. 77(9): p. 742- 746.
23. Arimott RD, Melick RA. Hypercalcaemia in an Adult Hospital Population: Comparison of Inpatients of 1966 with those of 1976. Med J Aust 1979.
24. Bonarek H, Merville P, Bonarek M et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int 1999; 56: 642–649
25. Burtis WJ, Wu TL, Insogna KL, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. Ann Intern Med 1988; 108:454.
26. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. Clin Chem 1991; 37:162.
27. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266.
28. Schilling T, Pecherstorfer M, Blind E, et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) does not regulate 1,25-dihydroxyvitamin D serum levels in hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:801.
29. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. Medicine (Baltimore) 1995; 74:89.
30. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Primer on

- the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006.
31. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115:69.
 32. Ohrvall U, Akerström G, Ljunghall S, et al. Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in the elderly. *World J Surg* 1994; 18:612.
 33. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981; 74:197.
 34. Bourgain A, Acker O, Lambaudie E, et al. [Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type revealed by a severe acute pancreatitis: about one case]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:35.
 35. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest* 1983; 71:1624.
 36. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N87.
 37. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11:395.
 38. Rosenqvist M, Nordenström J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:29.
 39. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, et al. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004; 27:153.
 40. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, et al. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2006; 39:298.

41. Albright F, Reifenshtein EC Jr. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease: Selected Cases, The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1948.
42. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 117:18.
43. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:459.
44. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL, et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2003; 9:517.
45. Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. *South Med J* 1996; 89:997.
46. Cano-Torres EA, González-Cantú A, Hinojosa-Garza G, Castilleja-Leal F. Immobilization induced hypercalcemia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13:46.
47. Legha SS, Powell K, Buzdar AU, Blumenschein GR. Tamoxifen-induced hypercalcemia in breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2803.
48. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:119.
49. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, et al. Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:291.
50. Yedla N, Perez E, Lagari V, Ayala A. Silicone granulomatous inflammation resulting in hypercalcemia: A review of the literature. *AACE Clin Case Rep* 2019; 5:e119.
51. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6316.

52. Mune T, Katakami H, Kato Y, et al. Production and secretion of parathyroid hormone-related protein in pheochromocytoma: participation of an alpha-adrenergic mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:757.
53. Kimura S, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. A case of pheochromocytoma producing parathyroid hormone-related protein and presenting with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1559.
54. Montoli A, Colussi G, Minetti L. Hypercalcaemia in Addison's disease: calciotropic hormone profile and bone histology. *J Intern Med* 1992; 232:535.
55. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. *Calcif Tissue Int* 1982; 34:523.
56. Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ. Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:261.
57. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM, et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335:708.
58. Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr* 1995; 127:920.
59. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1445.
60. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326:1196.
61. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med* 2015; 30:235.
62. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981; 50:473.

63. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970; 283:836.
64. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 2004; 24:48.
65. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981; 304:269.
66. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981; 95:192.7
67. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:18.
68. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1990; 46 Suppl:S26.
69. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer* 1974; 34:1268.
70. Ljunghall S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcemia due to malignancy. *Recent Results Cancer Res* 1989; 116:40.
71. Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP, et al. [Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial]. *Presse Med* 1988; 17:2375.
72. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85:456.
73. Ryzen E, Martodam RR, Troxell M, et al. Intravenous etidronate in the management of malignant hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1985; 145:449.
74. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151:471.
75. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29:12.

76. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373.
77. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558.
78. Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission--FDA drug information that never reaches clinicians. *N Engl J Med* 2009; 361:1717.
79. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:998.
80. Sawyer N, Newstead C, Drummond A, Cunningham J. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate (APD)) as single shot treatment of hypercalcaemia. *Bone Miner* 1990; 9:121.
81. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; 95:297.
82. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17:897.
83. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. *Acta Haematol* 2006; 116:165.
84. Dietzek A, Connelly K, Cotugno M, et al. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21:143.
85. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72:424.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 04.08.2021			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İç Hastalıkları Kliniğinde Yatırılarak Takip Edilen Hastalarda Hiperkalsemi Etiyolojisi, Verilen Tedavi ve Klinik Sonlanması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aytekin Oğuz- Dr. Ceren Kaplan Diri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dahiliye			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0408	Tarih: 04.08.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 04.08.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Kliniğinde Yatırılarak Takip Edilen Hastalarda Hiperkalsemi Etyolojisi, Verilen Tedavi ve Klinik Sonlanımı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza: