

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ'NDE 2014-2017 YILLARI
ARASINDA HİPERKALSEMİ SAPTANAN
HASTALARIN KLİNİK OLARAK
İNCELENMESİ VE PROGNOZU**

DR. NEYRAN ÖZCAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ'NDE 2014-2017 YILLARI
ARASINDA HİPERKALSEMİ SAPTANAN
HASTALARIN KLİNİK OLARAK
İNCELENMESİ VE PROGNOZU**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. NEYRAN ÖZCAN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. M. Oktay Tarhan

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. KALSİYUM VE KALSİYUM METABOLİZMASI	7
2.1.1. PARATİROİD BEZLER, PARATİROİD HORMON (PTH) VE PARATİROİD HORMON İLİŞKİLİ PEPTİD (PTHrP).....	9
2.1.1.1. Paratiroid hormonun fizyolojik fonksiyonları	9
2.1.1.2. Paratiroid hormonun sekresyon regülasyonu	10
2.1.1.3. PTHrP	11
2.1.2. D VİTAMİNİ	12
2.1.2.1. D vitamini sentezi.....	12
2.1.2.2. D vitamininin fizyolojik fonksiyonları	13
2.1.3. KALSİTONİN	14
2.2. KALSİYUM DUYARLI RESEPTÖR.....	15
2.3. HİPERKALSEMİ	16
2.3.1. HİPERKALSEMİ SEMPTOMLARI.....	17
2.3.2. HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ	20
2.3.2.1. HİPERPARATİROİDİ	21
2.3.2.2. MALİGNİTE İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ	27
2.3.2.3. GRANÜLOMATOZ HASTALIKLAR	29
2.3.2.4. DİĞER ENDOKRİN HİPERKALSEMİ NEDENLERİ	30
2.3.2.5. İLAÇ KULLANIMI İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ.....	31
2.3.2.6. DİĞER HİPERKALSEMİ NEDENLERİ	33
2.3.3. HİPERKALSEMİ SAPTANAN HASTAYA YAKLAŞIM	33
2.3.4. HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ.....	35
2.3.4.1. Salin infüzyonu.....	36
2.3.4.2. Loop diüretikleri	36
2.3.4.3. Bifosfonatlar	37
2.3.4.4. Steroidler	38
2.3.4.5. Kalsitonin	39
2.3.4.6. Kalsimimetikler	39
2.3.4.7. Diyaliz	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR	69

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hiperkalseminin klinik semptom ve bulguları.....	18
Tablo 2: Hiperkalsemi Nedenleri.....	21
Tablo 3: İstatistiksel analizlere dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	44
Tablo 4: Hastaların başvuru nedenleri	45
Tablo 5: Hiperkalsemi düzeyi- semptom varlığı ilişkisi	46
Tablo 6: Hiperkalsemi saptanan hastaların ilk başvuru yeri	46
Tablo 7: Hastaların tanılara göre dağılımı	47
Tablo 8: Yaş grupları ile tanı ilişkisi	48
Tablo 9: Tanı grupları ile cinsiyet ilişkisi	49
Tablo 10: Hiperkalsemiye neden olan tanı ve kalsiyum düzeyleri.....	50
Tablo 11: Tanı grupları hiperkalsemi düzeyi ilişkisi	51
Tablo 12: PHPT hastalarına yapılan laboratuvar tetkikleri.....	51
Tablo 13: Primer hiperparatiroidi ve nefrolitiazis ilişkisi.....	52
Tablo 14: MİHK hastalarına yapılan laboratuvar tetkikleri.....	54
Tablo 15: MİHK hastalarının tanılara göre dağılımı	55
Tablo 16: Hiperkalsemi derecesi ve patolojik tanıların ilişkisi.....	56
Tablo 17: MİHK hastalarının patolojik tanıları ve kemik metastazı saptanan hastaların dağılımı	57
Tablo 18: Hiperkalsemiye neden olan ilaçlar	58
Tablo 19: Hastaların tanı gruplarına göre verilen tedaviler.....	59
Tablo 20: Hiperkalsemi derecesi ile sağ kalım ilişkisi	60
Tablo 21: Tanı grupları ile sağ kalım ilişkisi	60

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Kalsiyumun dokulardaki dağılımı ve homeostazı	8
Şekil 2: D vitamini sentezi	12
Şekil 3: Hiperkalsemiye yaklaşım algoritması	35



KISALTMALAR

mg:	miligram
g:	gram
ng:	nanoogram
pg:	pikogram
dl:	desilitre
l:	litre
U:	ünite
IU:	internasyonel ünite
mmol:	milimol
PTH:	Paratiroid hormon
iPTH:	İntakt paratiroid hormon
PTHrP:	Paratiroid hormon ilişkili peptid
FGF23:	Fibroblast büyüme faktörü 23
25(OH)D:	25 hidroksi D vitamini, kalsidiol
1,25(OH)₂D:	1,25 dihidroksi D vitamini, kalsitriol
ALP:	Alkalen fosfataz
RANKL:	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
CaR:	Kalsiyum duyarlı reseptör
VDR:	Vitamin D reseptörü
PTH1/PTH1R:	Paratiroid hormon reseptör 1
PTH2/PTH2R:	Paratiroid hormon reseptör 2
TPRV6:	Transient receptor potential vanilloid 6
CGRP:	Kalsitonin geniyle ilişkili peptid
HPT:	Hiperparatiroidi
PHPT:	Primer hiperparatiroidi
MİHK:	Malignite ilişkili hiperkalsemi
ADH:	Anti-diüretik hormon, vazopressin
FHH:	Famlyal hipokalsiürik hiperkalsemi
Cr:	Kreatinin
MEN:	Multiple endokrin neoplazi
VIP:	Vazoaktif intestinal peptid
ATP:	Adenozin trifosfat
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
eGFR:	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit
KMD:	Kemik mineral dansitometrisi
HPT-JT:	Famlyal hiperparatiroidizm-çene tümörü
FIHP:	Famlyal izole hiperparatiroidizm
YDIY:	Yaygın değişken immün yetmezlik
DBBHL:	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
CMIA:	Kemiluminesans mikropartikül immünometrik yöntem

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlık sürecimde, tıbbi açıdan olduğu kadar sosyal açıdan da desteğini her zaman hissettiğim, bilgi, beceri ve deneyimlerinden her daim faydalandığım danışman hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Oktay Tarhan'a;

Uzmanlık eğitimimde bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN başta olmak üzere bütün değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tezin hazırlanması sürecinde destekleri için Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Özlem Gürsoy Çalan'a;

Desteği için Uzm. Dr. Aslıgül Dünya Erdal'a, Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Süleyman Cem Adıyaman'a;

İç Hastalıkları eğitimi sürecinde, ilk günden son güne kadar birlikte yol aldığım ve her konuda yanımda olan eş kıdemim Dr. Kenan Şakar, Dr. Ümmügülsüm Keskin, Dr. Esra Erpek ve Dr. Elif Erkmen'e;

İstatistik analiz konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr. Büşra Tozduman'a;

Sabır, emek ve fedakarlıklarıyla beni yetiştiren ve yol gösteren annem Neriman Özcan ve babam Cafer Özcan'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Neyran Özcan

ÖZET

Amaç: Hiperkalsemi önemli bir elektrolit bozukluğudur ve altta yatan bir hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilir. Ayırıcı tanıda pek çok hastalık olmakla birlikte en sık görülen nedenler hastaların %80-90'ını oluşturan primer hiperparatiroidi ve malignitedir. Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ndeki hiperkalsemi saptanan hastaların, hiperkalsemi derecesine göre gruplandırılarak; semptom, tanısal yaklaşım, elde edilen tanı, verilen tedavi ve sağ kalım verilerinin incelenmesi, hastaneye özgü verilerin oluşturulması, elde edilen verilerin literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılması, farkındalığın değerlendirilmesi ve artırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Temmuz 2014- Haziran 2017 tarihleri arasında 18 yaş ve üzeri, total kalsiyum düzeyi 10,5mg/dl ve üzeri olan hastalardan, düzeltilmiş kalsiyumu 11mg/dl ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: 516 hasta hiperkalsemi nedeniyle tetkik edilmiş ve bunların %35,9'u (n:185) primer hiperparatiroidi, %33,9'u (n:175) malignite ilişkili hiperkalsemi, %12,8'i (n:66) ilaç ilişkili hiperkalsemi olarak değerlendirilmiştir. Primer hiperparatiroidide kadın hasta, malignite ilişkili hiperkalsemide erkek hasta sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) PHPT'li hastalarda kalsiyum ortalaması $\pm$ SS:11,8 $\pm$ 0,8mg/dl iken, malignite ilişkili hiperkalsemili hastalarda bu değer 13,6 $\pm$ 1,7mg/dl ile daha yüksek bulunmuştur. Primer hiperparatiroidili hastalardan %50,3'üne (n:93) paratiroidektomi yapılmıştır ve bunların %89,7'sinde tek adenom saptanmıştır. Malignite ilişkili hiperkalsemili hastalarda en sık, hastaların %27,4'ünde (n:48) görülen tanı multiple myelomdur. İkinci sırada hastaların %18,9'unda (n:33) görülen akciğer kanseri, üçüncü sırada ise %9,1'inde (n:16) görülen meme kanseri bulunmaktadır. Solid tümörlerde hastaların en sık %22,6'sında (n:37) skuamöz hücreli karsinom, %18,9'unda (n:31) adenokarsinom görülmektedir. Mortalite ile hiperkalsemi şiddeti, malignite ilişkili hiperkalsemi varlığı, hemodiyaliz tedavisi uygulanması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,027$)

Sonuç: Bir hastanın biyokimya sonucunda hiperkalsemi saptanması durumunda, altta yatabilecek hastalıklar açısından klinik ipuçları değerlendirilmeli, hastanemizde diğer merkezlere oranla daha sık olan ilaç ilişkili hiperkalsemi açısından hastaların tedavileri gözden geçirilmelidir. Hiperkalsemisi ölçüm tekrarlanarak teyit edilen tüm hastalarda, en sık görülen neden olan paratiroid hormon ilişkili hiperkalseminin ayırt edilmesi için, altta yatan bir malignite olsa dahi paratiroid hormon düzeyi mutlaka görülmelidir. Bu çalışma doğrultusunda, hastanemizde, asemptomatik veya hafif semptomları olan, hafif-orta şiddette hiperkalsemili hastalarda ve 50 yaş üzerindeki kadın hasta grubunda primer hiperparatiroidi ön planda düşünülmeli, şiddetli hiperkalsemi, ciddi semptomları olan, 50 yaş üzeri erkek hastalarda ise malignite ilişkili hiperkalsemi öncelikli olarak değerlendirilmelidir, bu ön tanı ile tetkik edilen hastalarda, semptom ve bulgulara göre değerlendirme yapılırken, multiple myelom, akciğer ve meme kanseri ilk aşamada ekarte edilmesi gereken malignitelerdir. Ayrıca hastalarda malignite, hiperparatiroidi ve ilaç kullanımı gibi, birden fazla nedenin bir arada olabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kalsiyum, hiperkalsemi, paratiroid hormon, hiperparatiroidi, malignite, malignite ilişkili hiperkalsemi, sağ kalım

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hypercalcemia is an important electrolyte disorder and might be seen as the first finding of an occult disease. Although there are multiple diseases in differential diagnosis, primary hyperparathyroidism and malignancy induced hypercalcemia are the most common causes which constitute 80-90% of patients. The aim of this study is, to investigate the symptoms, diagnostic approaches, treatment, diagnosis and survival data of patients according to degree of hypercalcemia and also to compare the hospital data with literature and increase the awareness of hypercalcemia.

Material and Method: Between July 2014 and June 2017, from patients with total calcium level 10.5 mg/dl and over, whose corrected calcium 11 mg/dl and above and aged 18 and older included to this study and their data were retrospectively reviewed.

We retrospectively reviewed medical records between July 2014 and June 2017. We included the patients who are 18 years old and older with total calcium level equal or greater than 10.5 mg/dl and corrected calcium equal or greater than 11 mg/dl.

Results: 516 patients were evaluated for hypercalcemia. 185 patients 35,9% had primary hyperparathyroidism, 175 patients 33,9% had malignancy induced hypercalcemia and 66 patients 12,8% were found to have drug induced hypercalcemia. The frequency of female patients in hyperparathyroidism and male patients in malignancy-induced hypercalcemia were found to be significantly higher. ($p < 0,001$). The mean calcium level was $11,8 \pm 0,8$ mg/dl in patients with primary hyperparathyroidism, and $13,6 \pm 1,7$ mg/dl in patients with malignancy induced hypercalcemia. Of the patients with hyperparathyroidism, 93 patients 50,3% had parathyroidectomy and 89,7% of them had single adenomas. Multiple myeloma 27,4% was the most frequent malignancy induced hypercalcemia etiology, followed by lung cancer 18,9% and breast cancer 9,1%. In solid tumors, the most common diagnoses were squamous cell carcinoma in 22,6% and adenocarcinoma in 18,9% of the patients. There was a significant relationship between mortality and hypercalcemia severity,

presence of malignancy-related hypercalcemia, hemodialysis treatment. ($p < 0,001$ $p < 0,001$ $p = 0,027$ respectively)

Conclusion: If a patient has hypercalcemia, clinical clues about underlying diseases should be assessed. Patients medical treatment should be reviewed, because in our hospital, drug induced hypercalcemia have been detected more frequent than other hospital based studies. Parathyroid hormone levels should be seen in all patients, whose hypercalcemia have been confirmed, even if they have malignancy, because parathyroid induced hypercalcemia is the most common cause in all patients. Primary hyperparathyroidism should be considered in female patients, who are asymptomatic or mildly symptomatic, aged 50 or above, have mild-moderate hypercalcemia. Malignancy induced hypercalcemia should be primarily considered in male patients older than 50 years old, who have severe hypercalcemia and marked symptoms according to our study. Multiple myeloma, lung and breast cancer are malignancies that need to be excluded first stage in patients whose preliminary diagnose are malignancy. It should also be considered that patients may have multiple causes together, such as malignancy, hyperparathyroidism and drug use.

Key Words: calcium, hypercalcemia, parathyroid hormone, hyperparathyroidism, malignancy, malignancy induced hypercalcemia, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total serum kalsiyum düzeyi, ölçülen değerin albümine göre düzeltilmesiyle hesaplanır ve düzeltilmiş kalsiyumun normal değerleri genellikle 8,5-10,5mg/dl (2,1-2,5mmol/l) olarak verilmektedir.[1] Ancak laboratuvarlar arası referans değerlerin değişebilmesi nedeniyle hiperkalsemi, albümine göre düzeltilmiş serum total kalsiyumunun o laboratuvar için belirlenen üst limitten yüksek olması olarak tanımlanır ve kalsiyum yüksekliğinin tekrarlayan ölçümlerde sebat ettiğinin gösterilmesiyle tanı konur.[2] Genellikle kalsiyum düzeyi ile korele olarak semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. Altta yatan ve henüz semptom vermeyen bir hastalığın ilk bulgusu olabilmesi nedeniyle önemli elektrolit bozukluklarından biridir.[3]

Primer hiperparatiroidi ve malignite, hiperkalsemi vakalarının yüzde doksandan fazlasını oluşturur. [4-6] Asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalarda hiperkalsemi, genellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında, tesadüfi olarak saptanmaktadır.[4, 7]

Hiperkalseminin hastane dışı toplumda en sık görülen nedeni primer hiperparatiroidi (PHPT) olmasına rağmen, yapılan toplum temelli bir çalışmada hastaların sadece üçte birinde paratiroid hormon (PTH) düzeyine bakıldığı görülmüştür.[8]

Literatürde çeşitli hastanelerde, hiperkalsemi saptanan hastalar ile yapılan, epidemiyolojik veriler ve etiyolojiye yönelik birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, hastane popülasyonunda en sık saptanan hiperkalsemi nedeni malignitedir.[9, 10] Yine bu çalışmalardan birinde, hiperkalsemisi olan vakalarının %13'ünün ileri tetkik edilmediği görülmüştür.[10]

Hastanemizde çok sayıda hiperkalsemi saptanan hastaya tetkik yapılmakta ve tedavi uygulanmakta olup bu hastaların verilerinin incelenmesine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ndeki hiperkalsemi saptanan hastaların, hiperkalsemi derecesine göre gruplandırılarak;

semptom, tanısal yaklaşım, elde edilen tanı, verilen tedavi ve sağ kalım verilerinin incelenmesi, hastaneye özgü verilerin oluşturulması, elde edilen verilerin literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılması, farkındalığın değerlendirilmesi ve artırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 KALSİYUM VE KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum (Ca) birçok fizyolojik yolak için kritik bir iyondur. Kan kalsiyum konsantrasyonu, kalsiyotropik hormonlar aracılığı ile sıkı bir şekilde kontrol edilir ve dar bir aralıkta tutulur. [1]

Diyetle alınan kalsiyum ve fosforun (P) tamamı emilemez, bu iki nedene bağlıdır. İlk neden kalsiyum ve fosfor emiliminin D vitamini bağımlı olması, ikincisi ise kalsiyumun lümende emilemeyen (kalsiyum ogzalat, kalsiyum fosfat gibi) bileşikler oluşturmalarıdır. Sonuç olarak diyetle alınan kalsiyumun %10-20 kadarlık bir kısmı net olarak emilir.[11] Kalsiyum, duodenum ve proksimal jejunumdan aktif transselüler emilim [12] ile ve tüm bağırsak geçişi sırasında pasif paraselüler kalsiyum transportuyla emilir.[13]

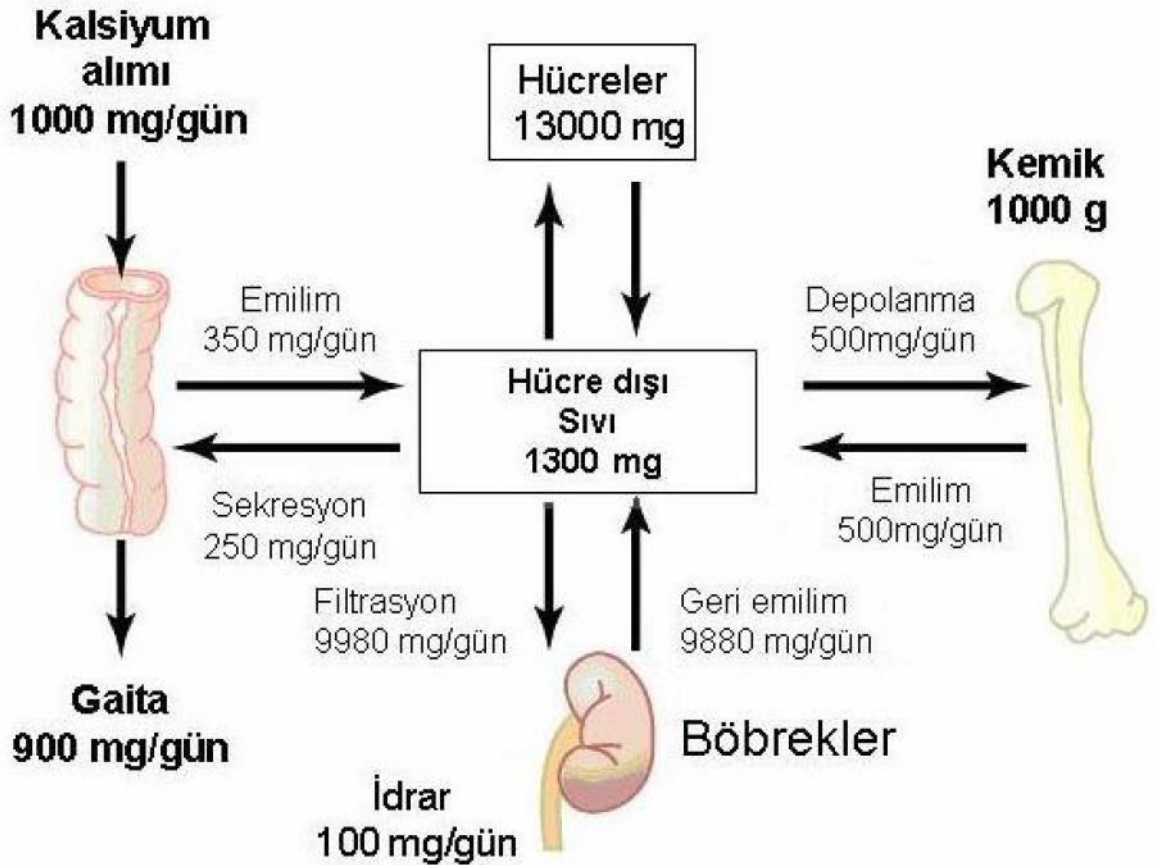
Böbrekten ise filtre olan kalsiyumun %99'u geri emilir, bu emilimin yaklaşık %60'ı proksimal tübülde, %25-30'u Henle kulpunda, %4-9'u ise distal tübül ve toplayıcı kanallarda olur.[14]

Yetişkin bir insanda vücut kalsiyumunun yaklaşık %98'i iskelet sisteminde bulunmaktadır. Yüzde ikisi ise dolaşımda, yani ekstraselüler sıvı ve yumuşak dokulardadır. Dolaşımdaki kalsiyumun %50'si iyonizedir ve glomerüllerden süzülebilen bu kısımdır, kalanı serum proteinlerine (albümin, globülin) ve inorganik moleküllere (sitrat, sülfat, fosfat) bağlı bulunur. Fizyolojik olarak aktif olan ve yolaklarda rol oynayan form iyonize kalsiyumdur. [4] Serum total kalsiyum konsantrasyonu, serum albümin düzeyi ile düzeltilerek hesaplanır ve normal değerleri 8,5mg/dl-10,5mg/dl (2,1-2,5mmol/l) arasındadır. Albüminin fizyolojik pH'ta (pH:7,4), her bir gramı 0,8mg/dl kalsiyum bağlar. Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum, kanda ölçülen albümin düzeyinin 4g/dl altında veya üzerinde olan her 1g/dl'si için, total kalsiyum düzeyine 0,8mg/dl eklenmesi veya ölçülen değerden 0,8mg/dl çıkarılması ile elde edilir. [1]

Kısaca; düzeltilmiş kalsiyum: $[4\text{-plazma albümin (g/dl)}] \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dl)}$ formülü ile hesaplanır.[15]

İyonize kalsiyum düzeyi, asit-baz dengesinden de etkilenir. Asidemi olduğunda, plazma proteinleri üzerindeki negatif yüklü bölgeler artmış hidrojen iyonunu tamponlar ve bu bölgelerden kalsiyum salınımı ile dolaşımdaki iyonize kalsiyum düzeyi artar. Alkalemi ise ters etki yaparak iyonize kalsiyum miktarını azaltır.[16]

Kalsiyumun fizyolojik olarak aktif kısmı olan iyonize kalsiyum, birçok organ ve hormonun dahil olduğu sıkı bir kontrol altındadır. Kontrolde yer alan organlar paratiroid bezler, böbrekler, iskelet sistemi ve bağırsaklardır. Böbrek ve bağırsaklardan emilen kalsiyum, idrarla atılan kalsiyum, kemik yapım ve yıkımı arasında bir denge vardır. Paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini ve paratiroid hormon ile ilişkili protein (parathyroid hormone related peptid, PTHrP) kontrolde yeri olan hormonlardır.[17] (Şekil 1)



Şekil 1: Kalsiyumun dokulardaki dağılımı ve homeostazı [18]

2.1.1 PARATİROİD BEZLER, PTH, PTHrP

Tiroid bezinin üst ve alt kutuplarında 4 adet paratiroid bezi bulunur. Embriyonel dönemde migrasyon sırasında oluşan ekstra paratiroid bezleri veya farklı lokalizasyondaki paratiroid bezleri de görülebilmektedir.[4, 19]

Paratiroid bezleri 84 aminoasitten oluşan PTH'yi sentezler. Çok kısa yarılanma ömrüne sahip olan PTH (dakikalar), karaciğer ve böbrek tarafından yıkılır. [19]

2.1.1.1 Paratiroid Hormon Fizyolojik Fonksiyonları

PTH'nin esas fonksiyonu ekstraselüler sıvının kalsiyum konsantrasyonunu dar bir normal aralıkta tutmaktır. Kemik ve böbrek üzerine doğrudan ve D vitamini üzerinden etkileriyle bağırsakta dolaylı etki göstererek kalsiyum konsantrasyonunu artırır.[17, 19]

Böbrekte PTH'nin 3 temel etkisi vardır. Böbrekten filtre edilen kalsiyumun büyük kısmı proksimal tübülden pasif olarak geri emilir. Distal tübülde ise organizmanın ihtiyacına göre transport gerçekleşir. Bu emilim henlenin çıkan kalın kolunda, distal kıvrıntılı tübülde ve toplayıcı kanallarda gerçekleşir.[20] PTH, distal tübül apikal yüzüne kalsiyum kanallarının yerleşmesini sağlayarak ve bazolateral sodyum-kalsiyum değişimcilerini aktive ederek böbrekten kalsiyum geri emilimini artırır.[19, 21]

Proksimal tübüler hücreler üzerine FGF23 (fibroblast growth factor 23) ile birlikte etki ederek fosfat geri emilimini engeller.[4, 17, 19]

Kalsiyum dışında, magnezyum ve hidrojen iyonlarının geri emilimini artırırken, sodyum, potasyum ve bazı amino asitlerin geri emiliminin fosfat ile benzer yol ile azalmasına neden olur.[18]

Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırarak, dolaşımda bulunan 25 hidroksi D vitamininden biyolojik olarak aktif olan 1,25 dihidroksi D vitamini sentezlenmesini sağlar ve dolaylı olarak enterositlerden kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. [4, 19] Ayrıca kalsitriolü inaktive eden 24-hidroksilaz enziminin aktivitesini azaltır.[22]

PTH'nin böbrekler üzerine olan etkisinin toplam sonucu, plazma kalsiyum düzeyinin artması, plazma fosfat düzeyinin düşmesi ve D vitamini aktivitesinin artmasıdır.

PTH kemik üzerine hızlı etkisiyle kemikteki depolardan kana hızlı bir şekilde kalsiyum salınımı sağlar. Geç dönem etkisi ile osteoblast ve osteoklastların sayı ve aktivitesini arttırır.[23] PTH reseptörleri osteoblastlar üzerinde bulunur. Kemikte yapım ve yıkım bir arada gerçekleşir ve osteoblastlar aktive olduğunda osteoklast aktivasyonu da olur. Bu aktivasyon reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) ve osteoprotegerin üzerinden indirekt etkiyle gerçekleşir.[24] Net etkiyi PTH'ye maruziyet düzeyi belirler. Uzun süre yüksek düzeyde seyreden PTH daha çok osteoklast aktivitesi ve kemik rezorbsiyonuna neden olurken, aralıklı maruziyetlerde daha çok osteoblast aktivasyonu ve kemik yapımı uyarılır.[17, 19]

2.1.1.2 Paratiroid Hormon Sekresyon Regülasyonu

PTH sekresyonunun regülasyonu temel olarak ekstraselüler kalsiyum, kalsitriol ve FGF23 ile kontrol edilir.

Hormon sekresyonunun temel belirleyicisi iyonize kalsiyumdur. Ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu, paratiroid hücre yüzeyindeki kalsiyum duyarlı reseptör (CaR) denen bir reseptör aracılığıyla algılanır.[25]

Kalsiyum düzeyindeki hafif bir artış, bu reseptör aracılığıyla PTH sentezini transkripsiyonel düzeyde inhibe eder ve bu sayede kalsiyumun böbrekten geri emilimini azaltır.[17, 19] Hipokalsemi ise saniyeler içinde sekretuar veziküllerden ekstraselüler sıvıya egzozitozla PTH salınır, dakikalar içinde hücre içi PTH yıkımı

azalır.[26] Saatler, günler içinde mRNA (messenger ribonükleik asit) stabilizasyonu ile PTH gen ekspresyonu ve PTH sentezi artar. (Bu gen ekspresyonu aynı zamanda düşük kalsitriol düzeyi ile de uyarılır) [27] Hipokalseminin uzaması ve düşük kalsitriol durumunda paratiroid hücrelerin proliferasyonu da uyarılır. [26]

1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kalsitriol], paratiroid hücreleri üzerinde bulunan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak negatif feedback etki ile PTH gen transkripsiyonunu, dolayısıyla salınımını ve paratiroid hücre proliferasyonunu baskılar.[27]

FGF23, fosfatürik etkisine ek olarak, direk paratiroid bezi üzerine etkisiyle PTH sentez ve salınımını baskılar. [28, 29]

Hipomagnezemi ve beta adrenerjik ajanlar PTH'nin salgılanmasını uyarır.[18]

2.1.1.3 PTHrP

PTHrP, malignite ilişkili hiperkalseminin araştırılması sırasında keşfedilmiştir. [17, 19, 30, 31] PTHrP malignite ilişkili hiperkalseminin en yaygın sebebi olarak düşünülmektedir. [32-35]

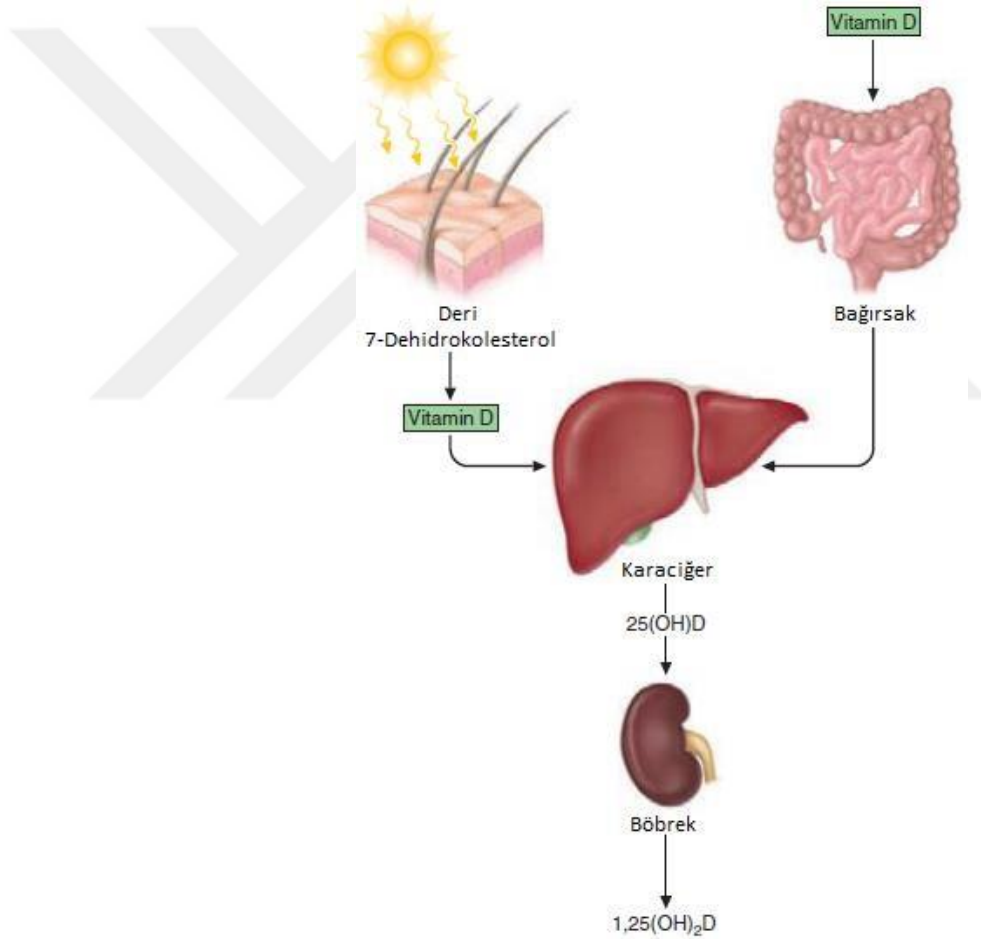
PTH ve PTHrP yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir ve PTH/PTHrP reseptörüne (PTH-1 reseptörü, PTH1R) bağlanarak etki gösterir. İkinci bir PTH reseptörü ise (PTH-2 reseptörü, PTH2R) sadece PTH'ye cevap verir.

PTHrP normal durumlarda da salgılanabilmekte ve fetal dönemde iskelet gelişiminde rol oynamaktadır.[33, 36] Beyin, pankreas, kalp, akciğer, meme dokusu, plasenta, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi pek çok hücrede PTHrP sentezlenir. Erişkinde ise kemik metabolizmasını düzenleyen parakrin/otokrin bir faktör olduğu düşünülmektedir.[17]

2.1.2 D VİTAMİNİ

2.1.2.1 D vitamini Sentezi

1,25(OH)₂D, kalsiyum homeostazında görev alan steroid yapıda hormondur. Balık yağı, karaciğer ve yumurta sarısı dışında gıdalar D vitamini açısından zengin değildir, vücutta sentezlenen D vitamini esas kaynaktır. Sentezinde deri, karaciğer ve böbrek birlikte rol oynar.[37] (Şekil 2)



Şekil 2: D vitamini sentezi [39]

Deride ultraviyole ışığa yanıt olarak 7-dehidrokolesterolden vitamin D sentezlenir. Dolaşıma çıkan vitamin D, karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar ve majör depo form olan 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] sentezlenir. 25(OH)D'nin büyük kısmı vitamin D bağlayıcı proteine ve albümine bağlı olarak dolaşır, çok az bir kısmı serbesttir, Yarılanma ömrü 2-3 haftadır.[19, 37, 38] 1,25(OH)₂D'nin ise yarılanma ömrü 4-6 saattir.[38]

25(OH)D, böbrekteki proksimal tübül hücreleri tarafından 1-alfa-hidroksilaz enzimi aracılığıyla, biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D (kalsitriol) sentezlenir. Bu basamağı PTH ve fosfor aktive ederken, kalsiyum ve enzimin etkisiyle oluşan ürün [1,25(OH)₂D] inhibe eder. [17, 37] FGF23 de renal 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek aktif D vitamini oluşumunu engeller ve aynı zamanda 24-alfa hidroksilazı aktive ederek, inaktif metabolit (24,25 dihidroksivitamin D) oluşumunu arttırır.[40]

1-alfa hidroksilaz plasentanın trofoblastik tabakasında da bulunur, sarkoidoz, tüberküloz, berilyoziste ve lenfomalarda da üretilir. Bu durumlarda enzim kalsiyum ve 1,25(OH)₂D ile kontrol edilmez, bu nedenle hiperkalsemiye neden olabilir. [39]

Birçok dokuda bulunan bir enzim olan 24-hidroksilaz ise D vitamini inaktivasyonu için majör yolaktır ve esas indükleyicisi olan 1,25(OH)₂D, bu sayede kendi aktivitesini sınırlar.

2.1.2.2 D vitamininin Fizyolojik Fonksiyonları

1,25(OH)₂D etkisini nükleer bir reseptör olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. VDR ve retinoik X reseptörü birlikte hedef DNA bölgesine bağlanır ve hedef gen ekspresyonunun indüksiyonunu sağlar. [19, 37, 39]

D vitamini, kalsiyum metabolizması üzerinde temel olarak 3 farklı yol üzerinden etkilidir.

a. İntestinal etkileri: İntestinal hücrelerdeki kalsiyum kanal ekspresyonunu uyararak kalsiyum emilimini arttırır, apikal yüzeyde kalsiyum taşıyıcı protein üretimi [transient receptor potential vanilloid 6 (TRPV6)] ve bazolateral membrandan kalsiyum atılımı sağlayan pompaların aktivitesini uyarır.[12] Aynı zamanda fosfor emilimini de uyarır.[19] Bu sayede kemik mineralizasyonuna yardımcı olur.[41]

b. Kemik üzerine etkileri: Bu etki için PTH da gereklidir. Osteoblastları uyararak RANKL üretimini arttırır. RANKL, osteoklastogenezi ve osteoklast fonksiyonlarını arttırarak kemik rezorpsiyonunu arttırır. Diyetle yetersiz kalsiyum alındığında, PTH ile benzer şekilde kemikten kalsiyum mobilizasyonu sağlayarak, kalsiyumun normal aralıkta tutulmasında etkilidir.[37, 41]

c. Böbrek üzerine etkisi: Distal renal tübülde, kalsiyum reabsorbsiyonunu D vitamini ve PTH birlikte bu stimüle eder.[42]

2.1.3 KALSİTONİN

Kalsitonin hipokalsemik, peptid yapıda bir hormondur. Renal kalsiyum atılımının arttırılması ve daha önemlisi osteoklast aktivitesinin baskılanması ve kemik rezorpsiyonunun azaltılmasıyla bu etkisini gösterir.[43, 44]

Kalsitonin, tiroid bezinde, parafoliküler C hücrelerinde, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ile birlikte sentezlenir. PTH'nin fizyolojik antagonisti olarak çalışır.[17]

Kalsitonin postmenapozal osteoporozda, hiperkalsemi tedavisinde ve Paget hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Somon balığından elde edilen kalsitonin insan kalsitonine göre çok daha etkindir.[45]

2.2 KALSİYUM DUYARLI RESEPTÖR (CaR)

CaR, kalsiyum homeostazında rol oynayan anahtar reseptördür, ekstraselüler, transmembranöz ve intraselüler parçalardan oluşur ve paratiroid bezler, böbrekler, kemik iliği, osteoklast ve osteoblastlar, tiroid C hücreleri, bağırsaklar, meme gibi pek çok dokuda eksprese olur.[46] Tek bir liganda karşı özgül değildir; magnezyum (Mg) gibi diğer divalent katyonlar, gadolinium ve lanthanum gibi trivalan elementler ve neomisin ve spermine gibi polikasyonik bileşikler tarafından da uyarılmaktadır. Muhtemelen CaR'ın Mg afinitesi, hipermagnezemide PTH sekresyonunun baskılanmasından sorumludur.[47]

Paratiroid bezinde, esas hücrelerin yüzeyinde eksprese olurlar. Kalsiyum düzeyini algılayarak, PTH sentezini, salınımını ve hücre hiperplazisini düzenlerler.[46] PTH sentezinin düzenlenmesi başlığı altında ayrıntılı anlatılmıştır.

CaR böbreklerde, jukstaglomerüler cisimcik, proksimal tübülün apikal membranı, Henle kulpunun medüller çıkan kalın kolu bazolateral membranı, Henle kulpu kortikal çıkan kalın kolu, distal toplayıcı kanallarda bazolateral membran ve medüller toplayıcı kanal apikal yüzü gibi pek çok yerde bulunur.[48]

Üriner kalsiyum atılımının düzenlenmesinde Henle kulpunun çıkan kalın kolu bazolateral membranında bulunan CaR temel rol oynamaktadır.[48]

Henle kulpunda bazolateral membranda bulunan Na-K ATPaz pompası aktif transport ile sodyumu (Na) hücre dışına atarken, potasyumu (K) hücre içine alır. Bu sayede hücre içi Na gradienti düşük tutulur ve filtre edilen sodyum klorür (NaCl), apikal membranda bulunan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ kotransportırı aracılığıyla hücre içine alınır. (Bu kotransportır loop diüretiklerinin etki ettiği transpotırdır.) Hücre içine alınan Na, bazolateral membrandan Na-K ATPaz pompasıyla hücre dışına atılırken, K, lümendeki konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle apikal membrandaki K kanallarından lümene geri kaçır ve NaCl geri emiliminin devam etmesine katkıda bulunur. Bazolateral membrandan ise Cl kanalları aracılığıyla peritübüler kapillerlere Cl geçişi olur. Lümene katyonik K akışı olması ve peritübüler kapillerlere negatif yüklü Cl akışı olması, lümenin, ekstraselüler sıvı ve peritübüler kapillerlere göre

elektropozitif olmasına neden olur, bu potansiyel farkı da katyonların (Na, Mg, Ca) paraselüler yolla pasif geri emilimini sağlar.[20]

Hiperkalsemi durumunda, CaR aktivasyonu, apikal membrandaki K kanalını inhibe ederek, Na-K-2Cl transportunun fonksiyonunu azaltır, lümendeki pozitif elektriksel gradient ve bunun sonucunda Na, Ca, Mg pasif geri emilimi azalır.[49] Yine CaR aktivasyonu sonucu Na-K ATPaz pompasının inhibe olması ise Na-K-2Cl üzerinden NaCl geri emilimini azaltır.[50]

CaR, hem henle çıkan koluna NaCl atılımını arttıran etkileriyle, hem de medüller toplayıcı kanal apikal yüzünde bulunan CaR aktivasyonu sonucu anti diüretik hormon (vazopresin, ADH) ile indüklenen sıvı emilimini azaltarak üriner konsantrasyon yeteneğini azaltır.[51]

2.3 HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi nispeten sık görülen bir klinik problemdir. Altta yatan pek çok hastalığın ilk saptanan bulgusu olarak ortaya çıkabilir.[4, 7] Yapılan çalışmalarda hiperkalsemi prevalansı ayaktan hastalar veya genel popülasyonda 0,1-0,7 arasında[52, 53], hastane popülasyonunda ise 0,17-5 arasında değişmektedir.[6, 9, 54-57]

Hiperkalsemi, dolaşıma katılan kalsiyumun, idrarla atılan ve kemikte depolanan kalsiyumu aşması sonucu ortaya çıkar. Artmış kemik rezorpsiyonu, artmış gastrointestinal kalsiyum emilimi, azalmış renal kalsiyum atılımı bu duruma yol açan nedenlerdir.[1, 5]

Serum total düzeyi laboratuvar için normal değerinde, 12mg/dl (3mmol/l) altında olan hastalar hafif hiperkalsemi, 12mg/dl ve üzeri, <14mg/dl (3-3,5mmol/l) olan hastalar orta şiddette hiperkalsemi, 14mg/dl ve üzeri hastalar ise şiddetli hiperkalsemi olarak sınıflanır.[4, 58, 59]

Hiperkalsemi etiyolojisinde en sık iki neden primer hiperparatiroidi ve malignite ilişkili hiperkalsemidir, vakaların yaklaşık %90'ını bu iki grup oluşturur.[1, 4, 5] Genellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında başvuran hastalarda, tesadüfi olarak saptanmaktadır.[4, 7]

Elektronik kayıt sistemi üzerinden yapılan retrospektif bir çalışmada, hiperkalsemik bir hastada ayırıcı tanıda yapılması gereken ilk tetkik olan PTH düzeyinin sadece hastaların üçte birinde bakıldığı, bakılan hastalardan primer hiperparatiroidiyi destekleyen hastaların tanısı netleştirilmemiş, tedavi için yönlendirilmemiş olduğu ve pek çok hiperkalsemik hastada ise hiperkalsemi etiyolojisinin tetkik edilmediği saptanmıştır. Bu da klinisyenler arasında yeterli hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidi farkındalığının olmadığını göstermektedir.[8]

Günlük pratiğimizde de hiperkalsemi saptanan hastalar, geriye dönük olarak incelendiğinde, tanıdan yıllar önce, hiperkalsemik değerleri olduğu ve tanısız tetkiklerin yapılmasında gecikmeler olduğu görülebilmektedir.

2.3.1 HİPERKALSEMİ SEMPTOMLARI

Hiperkalsemi asemptomatik, non spesifik semptomlarla veya altta yatan hastalığa bağlı semptomlarla ortaya çıkabilir. Belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Hafif veya kronik hiperkalsemide hafif semptomlar veya asemptomatik seyir görülebilirken, akut/şiddetli hiperkalsemide komaya kadar ciddi semptomlar izlenebilir. Hiperkalsemi ilişkili semptom ve bulgular etiyolojiden bağımsızdır.[58]

Tablo 1: Hiperkalseminin klinik semptom ve bulguları[1, 4]
Renal

- Poliüri, polidipsi
- Nefrolitiazis
- Nefrokalsinozis
- Distal renal tübüler asidoz
- Nefrojenik diabetes insipitus
- Akut veya kronik böbrek yetmezliği

Gastrointestinal

- Kabızlık
- Bulantı-kusma
- İştahsızlık
- Pankreatit
- Peptik ülser

Nörolojik

- Halsizlik, kas güçsüzlüğü
- Konsantrasyon kaybı, kognitif fonksiyonlarda azalma
- Bilinç bulanıklığı
- Psikoz
- Letarji
- Stupor
- Koma

İskelet

- Kemik ağrısı (yaygın veya bölgesel)
- Osteoporoz, osteopeni
- Osteitis fibroza sistika
- Kırık

Kardiyovasküler

- Kısa QT aralığı
- Aritmi
- Hipertansiyon
- Vasküler ve valvüler kalsifikasyon

a. Nöropsikiyatrik semptomlar: Anksiyete, depresyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, halsizlik, kas güçsüzlüğü gibi hafif semptomlar görülebileceği gibi; letarji, konfüzyon, stupor, koma gibi ciddi semptomlar da görülebilir. Ciddi semptomlar, etiyolojiden bağımsız olarak, daha çok şiddetli hiperkalsemi durumlarında görülür.[58] Yaşlı hastalarda ve kalsiyumun hızlı yükseldiği hastalarda görülme riski daha fazladır.[59]

b. Gastrointestinal semptom ve bulgular: Kabızlık, iştahsızlık, bulantı-kusma daha sık, pankreatit ve peptik ülser ise daha nadir görülür.[60-62] Pankreatit gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel mekanizma pankreatik kanallara kalsiyum çökmesi ve tripsinojenin pankreas parankiminde kalsiyum tarafından aktive edilmesidir.[63]

c. Renal semptom veya bulgular: Kalsiyum düzeyinin 11mg/dl üzerinde sebat ettiği durumlarda böbreğin idrar konsantrasyon yeteneği azalır.[64] Bu defekt kalsiyumun normal düzeye inmesiyle düzelir. Hiperkalsemi, CaR üzerinden, hem henle çıkan koluna NaCl atılımını arttıran etkileriyle, hem de medüller toplayıcı kanal apikal yüzünde bulunan CaR aktivasyonu sonucu ADH ile indüklenen sıvı emilimini azaltarak üriner konsantrasyon yeteneğini azaltır ve nefrojenik diyabetes insipidusa neden olur.[51]

Tip 1 (distal) renal tübüler asidoza neden olabilir.[65]

Uzun süreli hiperkalsemiye neden olan primer hiperparatiroidi, sarkoidoz gibi nedenlere bağlı hiperkalsemide, kronik hiperkalsemi ve buna bağlı nefrolitiazis görülebilir.[4]

Hiperkalsemi derecesi ve süresine bağlı olarak renal yetmezlik gelişebilir. Hafif hiperkalsemide renal yetmezlik ile ilgili kanıtlar yetersiz olmakla birlikte, daha yüksek kalsiyum düzeylerinde (>12mg/dl) reverzible böbrek fonksiyon bozukluğu, direk renal vazokonstriksiyon ve natriüreze bağlı volüm kaybı nedeniyle görülebilir.[66] Uzun süren hiperkalsemi ise, tübüler hücrelerde dejenerasyon, nekroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrois, kalsifikasyon (nefrokalsinozis, özellikle sarkoidozda) ile kalıcı böbrek hasarı gelişebilir.[67]

d. Kardiyovasküler bulgular: Akut hiperkalsemide kısa QT aralığı[68], şiddetli hiperkalsemide aritmi [69], uzun süren hiperkalsemide vasküler ve valvüler kalsifikasyon[4], hipertansiyon[4, 70] görülebilir.

e.İskelet sistemi ilişkili semptom ve bulgular: Kemik ağrısı primer hiperparatiroidizme bağlı veya altta yatan malignite ile ilişkili olarak görülebilir. [4] Osteoporoz, osteopeni hiperparatiroidizmde görülebilir.[71] Osteitis fibroza sistika (subperiostal rezorpsiyon, kemik kistleri), hiperparatiroidinin önceye göre erken dönemde tanı alması nedeniyle eskisi kadar sık görülmemekte, şiddetli hastalığı olan, paratiroid karsinomu olan hastalarda görülebilmektedir.[72]

2.3.2 HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ

Primer hiperparatiroidi ve malignite hiperkalsemi vakalarının yüzde doksanından fazlasını oluşturur. [4-6]

Hiperkalsemi, artmış kemik rezorpsiyonu, artmış gastrointestinal kalsiyum emilimi ve idrarda kalsiyum atılımının azalması sonucu ortaya çıkabilir.[5] Hiperkalsemiye neden olan durumlar tabloda gösterilmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2: Hiperkalsemi Nedenleri

I.PARATİROİD BEZİ İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ
Primer Hiperparatiroidi (sporadik veya familyal multiple endokrin neoplazi ilişkili) - Soliter adenom - Hiperplazi - Karsinom Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen sekonder/tersiyer hiperparatiroidizm Lityum kullanımı
II.MALİGNİTE İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ
Malignitenin humoral hiperkalsemisi [PTHrP, 1,25(OH) ₂ D, PTH] Lokal osteolitik hiperkalsemi (kemik metastazı)
III.GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR
Sarkoidoz Tüberküloz Lepra Fungal enfeksiyon Berilyozis Wegener Granülomatozisi
IV.DİĞER ENDOKRİN HASTALIKLAR
Hipertiroidi Adrenal yetmezlik Feokromasitoma Akromegali Vazoaktif intestinal polipeptid tümör (VIPoma)
V.İLAÇLAR
D vitamini preparatları Tiyazid diüretikler Lityum Süt alkali sendromu (kalsiyum içeren antiasit kullanımı sonucu) Vitamin A intoksikasyonu
VI.DİĞER
İmmobilizasyon Rabdomiyoliz Alüminyum toksisitesi

2.3.2.1 HİPERPARATİROİDİ

2.3.2.1.1 Primer hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi sık görülen bir endokrin bozukluktur. Toplumda yapılan prevalans çalışmalarında sıklığı %1 civarında görülmekte, postmenapozal kadınlarda prevalans %3'e kadar çıkabilmektedir.[52, 73, 74] Yapılan bir

metaanalizde primer hiperparatiroidi prevalansı %0,21-2,2 olarak bildirilmiştir.[75] Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastaların büyük çoğunluğu 50-65 yaş arasındadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık saptanmaktadır. [76]

Hastaların %80-85'inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azında paratiroid kanserini saptanır.[77]

a.Klinik Bulgular: Primer hiperparatiroidide en sık görülen klinik tablo, asemptomatik hiperparatiroidizm tablosudur. Bu hastaların kalsiyum düzeyi normal, yüksek veya dalgalı seyredebilir. [52, 78, 79] PTH düzeyi ise genellikle stabil seyreder, zaman içinde bir kısmında artış görülebilir.[74]

Primer hiperparatiroidinin klasik tablosunda, artmış PTH salınımı nedeniyle; hiperkalsemi ilişkili semptomlar (Tablo 1), kemik hastalığı (kemik mineral dansite ölçümlerinde özellikle erken dönemde 1/3 distal radius değerlerinde düşüklük, ilerleyen dönemde yaygın osteoporoz, osteitis fibroza sistika), nefrolitiazis, hipofosfatemi, kalsitriol sentezinde artış, proksimal renal tübünden bikarbonat reabsorpsiyonunda azalma, hipomagnezemi, hiperürisemi ve gut, anemi görülebilir.

Paratiroid krizi; genellikle serum kalsiyumu >14mg/dl olan hastalarda, multiorgan disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Hiperkalsemik krizin en sık nedenidir ve genellikle uzun süreli tedavisiz asemptomatik primer hiperparatiroidide, serum kalsiyum düzeyinin hızlı artışı sonucu akut dekompanzasyon ile ilişkilidir.[80]

Günümüzde kalsiyum düzeyinin rutin biyokimya tetkikleri içerisinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle, primer hiperparatiroidi daha erken tanınmakta ve sıklığı artmaktadır.[52] Erken tanı nedeniyle, semptomatik hiperkalsemi, kemik komplikasyonları, nefrolitiazis gibi klasik komplikasyonların sıklığı, önceki yıllara göre azalma eğilimindedir.[81]

Paratiroid bezinde, bir (%80-85) veya birden fazla (%2-5) adenom, hiperplazi (%10-15) ve nadir olarak karsinom (<%1) saptanabilmekte[1, 82], vakaların çoğu

sporadik olmakla birlikte ailevi vakalar (Multiple Endokrin Neoplazi, MEN) da görülebilmektedir.[72]

b.Tanısal Yaklaşım: Laboratuvar bulgularında albümine göre düzeltilmiş total serum kalsiyumu yüksek saptanır, kalsiyum ölçümü tekrarlanarak mutlaka doğrulanmalıdır.[72]

İntakt PTH (iPTH), hastaların %80-90'ında yüksek saptanmakta, hastaların %10-20'sinde normal aralıkta saptanabilir.[81] Serum fosfor düzeyi düşük veya normalin alt sınırında olabilir.

Hafif hiperkloremik metabolik asidoz, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği görülebilir. Uzun süreli hastalıkta glomerüler filtrasyonda düşüş görülebileceği gibi, renal osteodistrofiden ayırım ve tedavi yaklaşımı için glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçülmelidir.[72]

Ayırıcı tanıda, diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve PHPT'ye D vitamini yetersizliğinin de eşlik edebilmesi nedeniyle 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir.[72]

PHPT'de 24 saatlik idrarda kalsiyum %40 hastada yüksektir, geriye kalan hastaların çoğunda ise normal aralıktadır.[83] Kalsiyum atılımı <200mg/gün ise, familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) veya PHPT ile beraberinde D vitamini eksikliği düşünülmelidir. Ayrıca ciddi kalsiyum alım azlığında da görülebilir.

Asemptomatik nefrolitiazis açısından ultrasonografi yapılmalıdır, osteopeni veya osteoporoz açısından kemik mineral dansitometrisi (KMD) yapılmalıdır. Çalışmalarda asemptomatik hastaların %22'sinde nefrolitiazis veya osteoporoz görülebilmektedir ve bu hastalarda paratiroidektomi gerekmektedir.[84]

Biyokimyasal olarak PHPT düşünülen ve operasyon planlanan hastalarda radyolojik olarak lokalizasyon belirlenmelidir. Bu amaçla ultrasonografi ve paratiroid sintigrafisinin (Teknesyum-99m-metoksiizobutilizonitril, Tc-99m sestamibi) birlikte kullanılması, lokalizasyon için yüksek sensitivite sağlar.[85] Ultrason aynı zamanda

eşlik eden tiroid patolojilerinin de belirlenmesinde yararlıdır.[86] PHPT saptanan hastaların %20-30'unda eşlik eden tiroid hastalığı bulunmaktadır.[87] Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG), kullanılabilecek diğer yöntemlerdir.

c.Tedavi: Semptomatik olan (semptomatik hiperkalsemi, nefrolitiazis, hiperparatiroidik kemik hastalığı, hiperparatiroidiye bağlı nöromusküler hastalık bulguları, başka nedenle açıklanamayan GFR düşüşü) tüm hastalar opere edilmelidir. Asemptomatik hastalar ise cerrahi gerekliliği açısından değerlendirilmeli ve tedavi kararı bu değerlendirmelere göre verilmelidir. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığında cerrahi planlanmalıdır:[88, 89]

- Serum total kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1mg/dl ve daha üzerinde olması
- Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının <60ml/dk olması
- 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının >400mg/gün ve biyokimyasal taş riski analizinde artmış risk olması
- Ultrason, BT veya direk grafide saptanan nefrolitiazis veya nefrokalsinozis bulunması
- Kemik mineral yoğunluğunun lumbar vertebra, kalça, femur boyun ve 1/3 distal radiusta T skoru<-2,5 olması, (premenapozal kadın ve <50 yaş erkeklerde Z skoru<-2 olması)
- Direk grafi, BT, MR veya vertebral fraktür değerlendirmesinde vertebral kırık varlığı
- Hastanın 50 yaş altında olması

Cerrahi düşünülmeyen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanması, hiperkalsemi yapabilecek tiyazid kullanımı ve immobilizasyon gibi durumlardan kaçınılması, günlük kalsiyum alımının 800-1000mg/gün civarında tutulması gerekmektedir. Yıllık veya iki yılda bir KMD yapılmalı, kalsiyum, kreatinin düzeyleri yıllık takip edilmeli, endikasyon gelişmesi halinde cerrahi düşünülmelidir. Osteoporoz gelişen ve opere edilemeyecek hastalarda bifosfonat düşünülmelidir. Hiperparatiroidizm ve

hiperkalsemisi olan ancak opere edilemeyecek hastalarda sinakalset alternatif tedavi olarak düşünülmelidir.[90] Hastalarda eşlik eden D vitamini yetmezliği varsa düşük doz (400-800ü/gün) kolekalsiferol desteği sağlanmalıdır.[1]

d.Ailevi Hiperparatiroidiler: Multiple endokrin neoplazi (MEN), bir hastada iki veya daha fazla endokrin organın tümörü ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir tablodur. 4 tipi vardır. MEN1, MEN2 (MEN 2A) ve MEN4'te paratiroid lezyonu izlenebilir.[91]

MEN 1: 11. kromozom uzun kolunda menin proteinini kodlayan MEN1 tümör supresör gen lokusundaki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.[17] Paratiroid adenomu (%90), entero-pankreatik tümör (gastrinoma %40, insülinoma, %10, non fonksiyone ve pankreatik polipeptidoma %20-55), pitüiter adenom (prolaktinoma %20, somatotropinoma %10, daha az sıklıkla non-fonksiyone ve kortikotropinoma) ile karakterizedir.[91] Prevalansı yaklaşık 100000'de ikidir, paratiroid adenomu bulunan hastalarda insidansı %1-18 arasında değişmektedir.[92]

MEN 2A: Ret protoonkogen mutasyonu vardır. Medüller tiroid kanser (%90), feokromasitoma (%50), paratiroid adenom veya birden fazla paratiroid bezi hipertrofisi (%10-20) görülür.[91, 93]

MEN 4: Paratiroid adenomu, pitüiter adenom, üreme organı tümörleri (testiküler kanser, nöroendokrin serviks karsinomu), adrenal ve renal kitleler görülür.

Ailesel hiperparatiroidi ayrıca başka endokrin tümör eşlik etmeksizin, famiyal izole hiperparatiroidizm (FIHP) ve famiyal hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunda (HPT-JT) da görülebilir. Famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) de ailevi hiperparatiroidizm sebeplerindendir ve ayrıca anlatılacaktır.[94]

2.3.2.1.2 Sekonder/tersiyer hiperparatiroidi

Ciddi kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sekonder hiperparatiroidi görülür ve genellikle kalsiyum düzeyleri düşük veya normal saptanır. Ancak uzamış hastalıkta hiperkalsemi gelişebilir. Kalsiyum düzeyinde yükseklik olan hastalar genellikle kemiğe kalsiyum alımının ve kemik turnoverının azaldığı adinamik kemik hastalığı olan ve kalsiyum içerikli ilaçlarla hiperfosfatemi tedavisi alan hastalardır.[95]

Uzun süreli, ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda ise, paratiroid bezinin hiperfosfatemi, düşük kalsitriol ve hipokalsemi ile devamlı uyarılması sonucu paratiroid bezi hiperplazisi ve bezin otonomi kazanması sonucunda hiperkalsemi gelişir, tersiyer hiperparatiroidi adını alır. Bu hastalarda böbrek nakli yapılsa dahi hiperparatiroidi tam olarak gerilemeyebilir.[96]

2.3.2.1.3 Familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH)

FHH, uzun süreli hafif hiperkalsemi, normal veya yüksek (%20) PTH düzeyleri ve düşük üriner kalsiyum atılımı ve yüksek-normal veya yüksek magnezyum düzeyi ile karakterizedir. Paratiroid bezi ve böbreklerde CaR'ın inaktive edici bir mutasyonu ve otozomal dominant kalıtımı ile ortaya çıkar. Ailede hiperkalsemi öyküsü ve hiperkalsemi semptomlarının olmaması tipiktir.[97]

CaR mutasyonu sonucu reseptörün kalsiyum duyarlılığının azalması nedeniyle, normale göre daha yüksek kalsiyum düzeylerinde PTH salınımını baskılanabilir.[98] Mutasyon nedeniyle böbrekte artmış kalsiyum ve magnezyum geri emilimine neden olur.[99]

Hastaların günlük kalsiyum atılımı genellikle <200mg/gün'dür.[99] FHH düşünülen hasta değerlendirilirken, üriner kalsiyum atılımını azaltacak diğer nedenler (D vitamini eksikliği, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, tiyazid diüretik ve lityum kullanımı) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tanı için fraksiyonel kalsiyum atılımı, kalsiyum/kreatinin (Cr) klirens oranına hesaplanarak bulunur ve FHH vakalarının %80'inden fazlasında bu oran <0,01 saptanır.[99]

$$\text{Ca/Cr klirens oranı} = \frac{[24 \text{ saatlik idrar Ca} \times \text{serum Cr}]}{[\text{serum Ca} \times 24 \text{ saatlik idrar Cr}]}$$

2.3.2.1.4 Lityum kullanımı

Lityum kullanımı, serum total ve iyonize kalsiyum, PTH düzeyini arttırır ancak pek çok hastada normal sınırlar içinde kalır. Lityum ayrıca üriner kalsiyum ve magnezyum atılımını azaltarak, serum magnezyum ve kalsiyum düzeylerinde yükselmeye neden olur.[100] Paratiroid bezinin kalsiyuma duyarlılığını azaltır.[101] Bu etkilerinden dolayı CaR fonksiyonunu azaltıcı etkisi olduğu düşünülmektedir.[102]

Yapılan çalışmalarda; lityum ilişkili hiperparatiroidisi olan hastalarda paratiroid adenomu, dört glandın hiperplazisine eş sıklıkta veya hiperplaziden daha sık görülmektedir.[103]

Lityum tedavisinin kesilmesi durumunda, kısa süreli lityum kullanan hastalarda bir-dört hafta içinde kalsiyum düzeyleri normale dönebilmektedir.[100] On yıldan uzun süreli lityum kullanımı olan hastalarda ise kalsiyum düzeyi aylar sonra bile yüksek saptanabilmektedir.[103]

2.3.2.2 MALİGNİTE İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ (MİHK)

Genel popülasyonda PHPT en sık hiperkalsemi nedeni olarak karşımıza çıkarken, hastanede yatan hasta popülasyonunda malignite hiperkalseminin en sık nedenidir.[5] Malignitesi olan hastalarda hiperkalsemi %20-30 oranında görülür.[104] Hem solid tümörlerde, hem de hematolojik kanserlerde görülebilir. Genellikle ilerlemiş hastalığın bulgusudur.[15, 19]

MİHK yapan en sık maligniteler; akciğer, meme, multiple myelomdur ve bunları baş-boyun skuamoz hücreli kanserleri, renal ve overyan kanserler takip eder.[105, 106]

3 temel mekanizma ile hiperkalsemi gelişir;[104, 107]

-Tümörden PTHrP salgılanması (humoral malignite hiperkalsemisi)

-Sitokinlerin lokal salınımı ile osteolitik metastazlar (lokal osteolitik hiperkalsemi)

-Tümörden 1-25(OH)₂ D vitamini salgılanması

PTHrP ilişkili hiperkalsemi: Humoral malignite hiperkalsemisi(HMH) olarak adlandırılan bu durum, MİHK vakalarının %80'ini oluşturur.[104, 108] Genellikle skuamoz patoloji ile (akciğer, baş-boyun tümörleri) ilişkili olmakla birlikte böbrek, mesane, meme, overyan kasinomlarda, nadiren prostat ve kolorektal karsinomlarda da görülebilir, ileri hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.[109]

Solid tümörler dışında lenfoma (non-hodgkin lenfoma) ve lösemi gibi hematolojik malignitelerde de salgılanır.[32]

PTHrP ve PTH yapısal olarak benzerdir ve PTHrP, PTH1R üzerinden, artmış kemik rezorpsiyonu, distal tübülden artmış kalsiyum reabzorpsiyonu, proksimal tübülden fosfor transportunun inhibisyonu gibi, PTH benzeri etki gösterir.[110]

Laboratuvar bulgularında artmış PTHrP düzeyi, düşük PTH düzeyi, düşük veya normal kalsitriol düzeyi görülür.[104]

Osteolitik metastazlar: MİHK'nin yaklaşık %20'lik kısmını oluşturur. Solid tümörlerin metastazlarında ve multiple myelomda sık görülür. Bu yolla en sık hiperkalsemi yapan solid tümör meme kanseridir. Lösemi ve lenfomada daha az sıklıkta görülür.[104] İskelet içindeki tümör hücreleri lokal mikroçevre içinde çeşitli sitokinler salgılayarak osteoklast çoğalması ve aktivite artışına neden olur ve osteoliz meydana gelir.[19] Tipik bulguları düşük veya normal PTH, PTHrP ve kalsitriol

düzeyleri bulunması, normal fosfor düzeyi, kemik metastazları veya kemik iliği infiltrasyonu saptanmasıdır.

1,25 (OH)₂ D vitamini ilişkili hiperkalsemi: Hodgkin lenfomaların neredeyse tamamında ve non-hodgkin lenfomaların üçte birinde görülen hiperkalseminin nedenidir.[111] Overyen disgerminomu olan hastalarda da tanımlanmıştır.[112] 25(OH)D vitamininden, malign lenfosit veya makrofajlar aracılığıyla, PTH'den bağımsız, ekstrarenal 1,25(OH)₂ D vitamini sentezlenmesi sonucu oluşur. [111] Granülomatöz hastalıklarda da benzer mekanizma ile hiperkalsemi görülür.

Ektopik paratiroid hormon salınımı: Nadir görülen bir MİHK nedenidir. Hiperkalsemi ayırıcı tanısında kanser ve beraberinde PTH yüksekliği olan hastalarda düşünülmelidir.[1]

Kanserli hastalarda PHPT insidansı artmıştır, aynı şekilde PHPT'li hastalarda kanser sıklığı artış göstermektedir. Bu nedenle MİHK düşünülen tüm hastalarda PTH düzeyi bakılmalıdır. [113]

2.3.2.3 GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR

Granülomatöz hastalıkların pek çoğuyla birlikte hiperkalsemi tanımlanmıştır.[114] Sarkoidoz[115] ve tüberküloz[116] en sık görülen sebeplerdir. Bunların dışında berilyozis[117], parakoksidiomikozis[118], histoplazmozis[119], kandidiazis[120], Crohn Hastalığı[121], Langerhans hücreli histiositoz (histiositozis X, eozinofilik granülom)[122], lepra[123], kedi tırmığı hastalığı[124], Wegener Granülomatozu'nda[125] da hiperkalsemi görülebilir.

25(OH)D vitamininden (kalsidiol), PTH'dan bağımsız 1-alfa hidroksilaz aktivitesi ile, ekstrarenal 1,25(OH)₂ D vitamini (kalsitriol) sentezlenmesi sonucu oluşur. Aktive mononükleer hücreler (genellikle makrofajlar) tarafından akciğer veya

lenf nodunda üretim gerçekleşir.[126] Normalde mononükleer hücrelerde kalsitriol sentezi otokontrol ile düzenlenir ancak granüloamatöz hastalıklarda bu kontrol ortadan kalmıştır, bu etkinin interferon gama aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.[127]

Sarkoidozda hastaların %30-50'sinde hiperkalsiüri, %10-20'sinde hiperkalsemi görülür.[115] Sarkoidozda da, tüberkülozda da temel mekanizma artmış kalsitriol düzeyi nedeniyle bağırsaktan artmış kalsiyum emilimidir, kemik rezorpsiyonunda artış da buna eşlik eder.[126, 128]

Granüloamatöz hastalıklarda görülen hiperkalsemide tedavi, altta yatan nedene göre değişiklik gösterir. Diyetle kalsiyum alımının kısıtlanması, güneşe maruziyetin azaltılması, dışarıdan D vitamini alımının kısıtlanması genel önerilerdir.

Enfeksiyöz nedenlerde, altta yatan etkene yönelik antibiyotik, antifungal tedavi, sarkoidozda ve diğer nedenlerde gerekli olan durumlarda steroid tedavisi ve bifosfonatlar kullanılabilir. Hiperkalsemi tedavisi ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

2.3.2.4 DİĞER ENDOKRİN HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Tirotoksikoz: Tirotoksikozu olan hastaların %15-20'sinde hafif hiperkalsemi (10,5-11,5mg/dL) görülebilir. Bunun nedeni artmış tiroid aktivitesine bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olmasıdır. Tiroid hormon düzeyinin normale dönmesi ile hiperkalsemi geriler.[129]

Adrenal Yetmezlik: Addison krizleri ile ilişkilendirilmiştir. Olası nedenler; hemokonsatrasyon, hipovolemi, artmış proksimal tübüler kalsiyum emilimi ve artmış kemik rezorpsiyonudur, volümün yerine konması ve steroid tedavisi ile düzelir.[130]

Feokromasitoma: Eşlik eden PHPT nedeniyle hiperkalsemi olabileceği gibi (MEN 2A), feokromasitomanın kendisine bağlı hiperkalsemi de görülebilir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kitlenin çıkarılmasıyla kalsiyumun normale

döndüğün bildirilmektedir, tümörden sentezlenen faktörler, katekolaminler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. [131] Son dönemde PTHrP düzeyinde artış saptanan hastalar da görülmektedir.[1]

Akromegali: Akromegalide hiperkalsemi %8 hastada bildirilmiştir ve genellikle eşlik eden PHPT'ye sekonder görülür. Hiperkalsiüri ve nefrolitiazis de bu hastalarda görülebilir. [132] Literatürde, granüloamatöz hastalıklarda da görüldüğü gibi, 1,25 (OH) D vitamini sentezinde artış sonucu gelişen hiperkalsemi vakaları bildirilmiştir.[133]

2.3.2.5 İLAÇ KULLANIMI İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ

D vitamini preparatları: 25(OH)D vitamini (kalsidiol) ve 1,25(OH)₂ D vitamininin (kalsitriol) serum düzeyinin yüksek olması intestinal kalsiyum emilimini ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemiye neden olabilir. Kalsiyumun intestinal emilimi daha çok kalsitriolün kontrolü altındadır. Ancak D vitamini ilişkili hiperkalsemide daha çok 25(OH)D vitamini düzeyleri yüksek saptanır. Kalsitriol sentezinin sıkı kontrol altında tutulması nedeniyle, alınan kolekalsiferol, kalsipotriol gibi D vitamini preparatları karaciğerde kalsidiale dönüştürülür veya direk kalsidiolün kullanımına bağlı gelişebilir.[17]

Yüksek serum 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyi ise kronik böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidi veya hipoparatiroidi tedavisi için kalsitriol kullanımı sonucu ortaya çıkabilir. Yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, kalsitriol kullanımı ilişkili hiperkalsemi daha kısa sürede geriler, genellikle ilacın kesilmesi, hidrasyon sağlanması yeterlidir. Kolekalsiferol veya kalsidiol ilişkili hiperkalsemi ise daha dirençli olabilir ve glukokortikoid, bifosfonat gibi tedaviler gerekebilir.[134]

Tiyazid diüretik kullanımı: Tiyazid diüretikler üriner kalsiyum atılımını azaltır, diüretik etkisi ile sodyum ve volüm kaybına bağlı olarak proksimal tübülden sodyum ve kalsiyum emiliminin arttırılması ve distalde tiyazid duyarlı bölgelerde kalsiyum reabsorbsiyonunun artması sonucu oluşur.[17] Bu nedenle hafif hiperkalsemi (<11,5mg/dl) yapabilirler. Tiyazid tedavisi altta yatan bir PHPT'yi maskeleyebilir.

Genellikle total serum kalsiyumu $>12\text{mg/dl}$ olan hastalarda ve ilaç kesilmesi sonrası hiperkalsemisi devam eden hastalarda PHPT düşünölmelidir.[135]

Süt alkali sendromu: Hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek hasarı triadı ile karakterize, fazla miktarda kalsiyum ve alkali madde kullanımı ile ilişkili tablodur. Hastalık ilk olarak peptik ülser tedavisinde süt ve sodyum bikarbonat tedavisi kullanımı sonucu gelişen tablo ile tanımlanmıştır.[136]

Osteoporozun önlenmesi nedeniyle kalsiyum preparatlarının kullanılması, antiasit tedavide ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sekonder hiperparatiroidinin baskılanması amacıyla kalsiyum karbonat kullanılması nedeniyle insidansı artmaktadır.[137]

Süt alkali sendromu, hiperkalsemi gelişimi ile başlar, hiperkalsemi vazokonstriksiyon yaparak GFR'yi azaltır. Hiperkalsemi, CaR aktivasyonu yapar, bu da Na-K-2Cl kotransporterini inhibe ederek natriürece neden olur. Toplayıcı kanalda ADH (anti diüretik hormon) bağımlı su emilimini azaltır. Sonuçta oluşan volüm kaybı nedeniyle tübüler bikarbonat emilimi artar. Beraberinde alkali alımı sonucu böbrek fonksiyon bozukluğu ve alkaloz oluşur.[138]

Lityum kullanımı: Hiperparatiroidi başlığı altında anlatılmıştır.

Vitamin A intoksikasyonu: Nadir görölen bir hiperkalsemi nedenidir. Günlük vitamin A gereksiniminin 20-30 katı vitamin A (50000-100000 ünite/gün) alınması sonucu, kalsiyum $12-14\text{mg/dl'ye}$ kadar yükselebilir. Hayvan çalışmalarıında, osteoblast inhibisyonu ve osteoklast formasyonunun aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir.[139] Öykü ve vitamin A düzeyinin ölçölmesiyle tanı konur. Hiperkalsemi ilişkili semptomlar görölebilir. Vitaminin kesilmesi sonrası bulgular geriler. Gerekli olduğunda glukokortikoid kullanılabilir.[17]

Teofilin intoksikasyonu: Teofilin toksisitesi görölen hastalarda hiperkalsemi, normal PTH düzeyleri ile birlikte görölebilmektedir. Paratiroid hücrelerinin iyonize kalsiyuma duyarlılığının azalması sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir.[140]

2.3.2.6 DİĞER HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

İmmobilizasyon: Erişkinde nadir bir hiperkalsemi nedenidir, spinal kord hasarı, parapleji, kuadripleji hastalarında ortaya çıkabilir. İskelet kalsiyumunda çözünmede artış, kemik yıkım ve yapımı arasında dengesizlik sonucu ortaya çıkar.[17] Özellikle Paget hastalığında immobilizasyon durumunda hiperkalsemi görülebilir.

Rabdomiyoliz: Rabdomiyolizin iyileşme fazında, hasarlanmış dokularda biriken kalsiyumun dolaşıma katılması, akut renal yetmezlik nedeniyle gelişen hafif sekonder hiperparatiroidi ve artmış kalsitriol sentezi nedeniyle hiperkalsemi gelişebilir.[141]

Alüminyum toksisitesi: Genellikle KBH hastalarında, diyaliz sıvısında, fosfor bağlayıcı veya antiasit ilaçlarda bulunan alüminyum nedeniyle görülür. Alüminyum toksisitesi osteomalaziye neden olur. Alüminyum ilişkili osteomalazisi olan hastalarda; osteoid mineralizasyonu olan alanda alüminyum bulunması, kemiğe kalsiyum alımının bloke olması nedeniyle hiperkalsemi gelişebilir.[142]

2.3.3 HİPERKALSEMİ SAPTANAN HASTAYA YAKLAŞIM

Total serum kalsiyum düzeyinin yüksek saptandığı hastalarda ilk yapılması gereken, dolaşımdaki kalsiyumun yaklaşık %50'sinin albümine bağlı bulunması ve albümin düzeyinin total kalsiyum düzeyini etkileyebilmesi nedeniyle, albümine göre düzeltilmiş kalsiyumun hesaplanmasıdır.[4]

Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi yüksek olan hastalarda ikinci basamak, ölçümün tekrarlanarak kalsiyum yüksekliğinin doğrulanmasıdır. Kalsiyum yüksekliğinin doğrulandığı hastalardan dikkatli bir öykü alınmalıdır. Hiperkalsemi semptomları, hiperkalsemi yapabilecek ilaç kullanımları ve altta yatan hastalığa ait olabilecek semptomlar sorgulanmalı ve fizik muayenede ipuçları aranmalıdır.[19]

Hiperkalsemisi doğrulanan tüm hastalarda ilk basamak intakt PTH düzeyinin ölçülmesidir. PTH düzeyi normal veya yüksek olan hastalarda, 24 saatlik

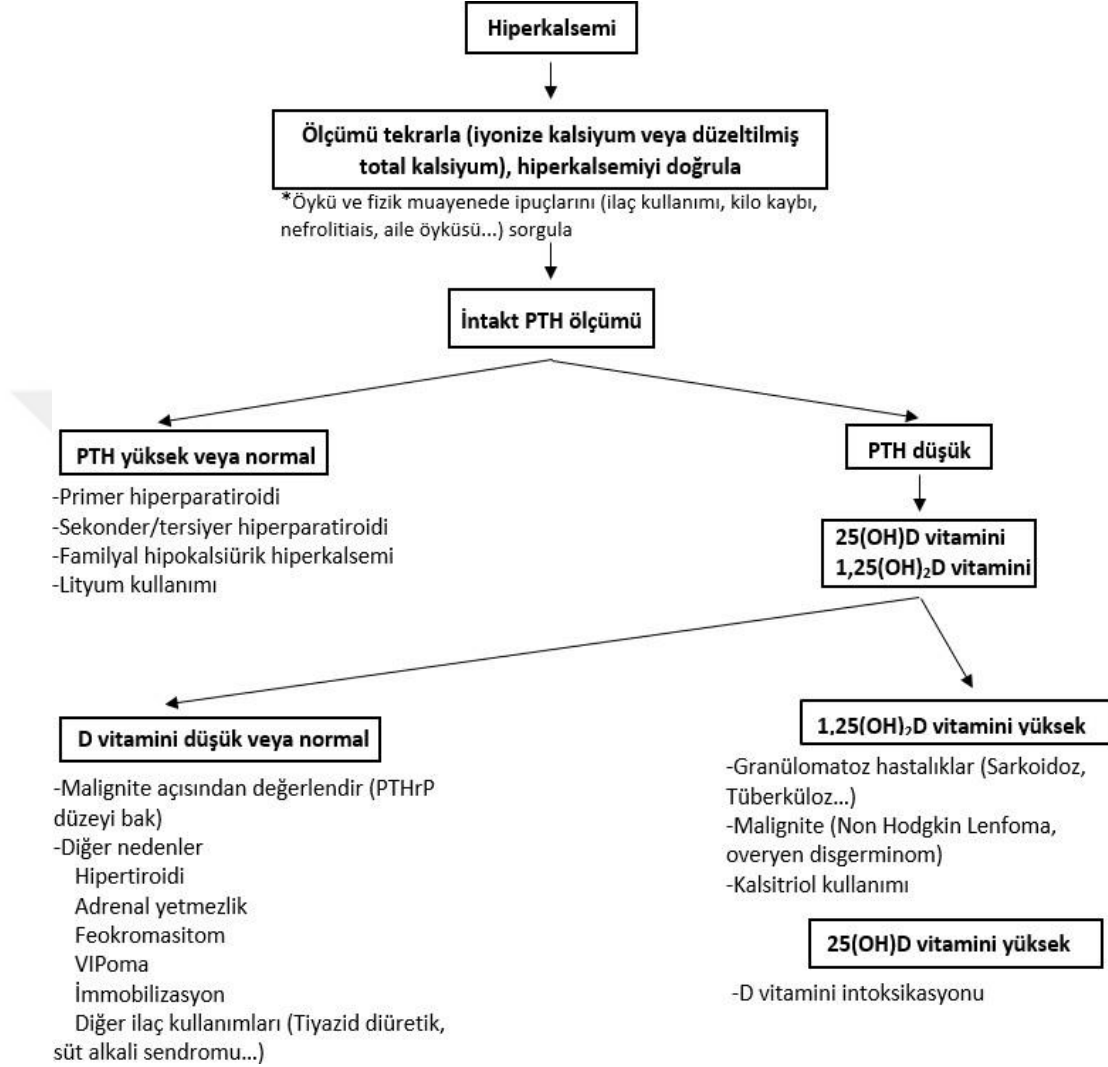
idrara kalsiyum atılımı ölçülerek FHH açısından değerlendirme yapılmalıdır. Üriner kalsiyum atılımı normal/yüksek, PTH yüksek hastalar, PHPT, sekonder/tersiyer hiperparatiroidi, MEN sendromları açısından değerlendirilmelidir.[4, 17, 19, 72]

Üriner kalsiyum atılımı düşük olan (genellikle $<200\text{mg/gün}$) hastalar FHH açısından değerlendirilmelidir. FHH düşünülen hasta değerlendirilirken, üriner kalsiyum atılımını azaltacak diğer nedenler (D vitamini eksikliği, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, tiyazid diüretik ve lityum kullanımı) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Aile öyküsü (ailede nefrolitiazis, hiperkalsemi) sorgulanmalıdır.[97, 99]

Ölçülen PTH düzeyi baskılı olan hastalarda, PTH ilişkili olmayan, diğer hiperkalsemi nedenleri araştırılmalıdır. En sık neden MİHK'dir. Humoral malignite hiperkalsemisi (HMH), MİHK vakalarının %80'ini oluşturur. [85, 89] PTHrP düzeyi yüksek saptanan hastalarda ve fizik muayene, hastadan alınan öykü ve risk faktörlerine göre maligniteye yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır. Kemik ağrısı, patolojik kırık gibi durumlarda metastatik kemik hastalığına yönelik görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

D vitamini metabolit düzeylerine bakılması; ayırıcı tanıda D vitamini intoksikasyonunun ekarte edilmesi, D vitamini sentezi ile giden hastalıkların ayırıcı tanısı, hem de hiperkalseminin en sık nedeni olan PHPT'ye sıklıkla D vitamini yetmezliğinin eşlik etmesi nedeniyle gereklidir.[72] 25(OH)D vitamini düzeyi yüksekliğinde, D vitamini intoksikasyonu (vitamin D veya kalsidiol kullanımına bağlı) açısından hasta değerlendirilmelidir.[17] 1,25(OH)₂D vitamini yüksekliğinde ise, ekstrarenal PTH bağımsız D vitamini sentezi ile giden lenfoma[111], granümatöz hastalıklar[127] veya kalsitriolün kendisinin kullanımı düşünülmelidir. Fosfor düzeyi, PHPT ve PTHrP ilişkili hiperkalsemide düşük veya normalin alt sınırında saptanırken, granümatöz hastalık, vitamin D intoksikasyonu, immobilizasyon, tirotoksikoz, metastatik kemik hastalığı, süt alkali sendromunda normal veya yüksek saptanabilir.[143]

Bu incelemelerle tanı elde edilememesi durumunda kemik yıkımını arttıran (immobilizasyon, tirotoksikoz, vitamin A intoksikasyonu), endokrinolojik nedenler (akromegali, adrenal yetmezlik), nadir görülen diğer nedenler araştırılmalıdır.



Şekil 3: Hiperkalsemiye yaklaşım algoritması

2.3.4 HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

Hiperkalsemide tedavide hem kalsiyum düzeyinin düşürülmesi ile hiperkalsemi ilişkili mortalitenin önlenmesi, hem de altta yatan nedenin saptanarak

tedavi edilmesi hedeflenmelidir. Tedavinin aciliyetini, hiperkalseminin gelişim hızı ve semptomların ciddiyeti belirler. Asemptomatik veya hafif semptomları olan, kalsiyum düzeyi $<12\text{mg/dl}$ olan hastalarda bol sıvı tüketimi, hiperkalsemi yapabilecek durumlardan kaçınılması (dehidratasyon, tiazid diüretik kullanımı, lityum kullanımı, immobilizasyon) gibi önlemler yeterli olabilir ve ek tedavi gerekmez. Yine kronik hiperkalsemisi olan ve kalsiyum düzeyi $12-14\text{mg/dl}$ olan hastalarda acil tedavi gerekmebilir. Ancak kalsiyum düzeyinin hızlı artış gösterdiği, ciddi semptomları (bilinç bulanıklığı, koma gibi) olan, kalsiyum düzeyi $>12\text{mg/dl}$ olan hastalar ile, semptom olmasa dahi kalsiyum $>14\text{mg/dl}$ olan hastalar acil tedavi gerektirir. [4, 58, 144, 145]

2.3.4.1 Salin İnfüzyonu

Hiperkalsemi durumunda ilk sırada verilmesi gereken temel tedavidir. İzotonik salin infüzyonu, hiperkalsemide görülen idrar konsantrasyonunun azalması, oral alım azlığı, bulantı-kusma nedeniyle oluşan volüm açığını yerine koyarak, glomerüler filtrasyon hızını ve üriner kalsiyum atılımını arttırıp, proksimal ve distal tübülde sodyum ve kalsiyum geri emilimini azaltarak gösterir.[58]

Günlük 3-6 litre serum fizyolojik infüzyonu, 24-48 saat süresince verilmesi kalsiyum düzeyini yaklaşık $1-3\text{mg/dl}$ düşürebilir. İdame tedavide saatlik idrar çıkışı $150-200\text{ml}$ olacak şekilde hidrasyona devam edilmelidir. Yaşlılarda, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yüklenme bulguları açısından dikkatli tedavi verilmelidir. [1, 17, 58] Şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda tek başına salin infüzyonu genellikle yeterli olamamakta ve ek tedavi gerekmektedir.

2.3.4.2 Loop Diüretikleri

Hiperkalsemi tedavisinde loop diüretikleri, özellikle furosemid tedaviye eklenebilir. Henlenin çıkan kalın koluna etkisiyle sodyum ve kalsiyum geri emilimini inhibe ederek üriner kalsiyum atılımını arttırır.[58]

Loop diüretikleri, volüm açığı yerine konduktan sonra başlanmalı, salin infüzyonunun hipervolemi riskinden kaçınmak amacıyla, düşük dozlarda (10-20mg furosemid) kullanılmalıdır. Dehidratasyon düzeltilmeden önce diüretik tedavi başlanması hiperkalsemiyi kötüleştirebilir.[1, 58]

2.3.4.3 Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, son derece dayanıklı pirofosfat analoglarıdır, kemikte hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristallerine bağlanarak ve osteoklast aracılığıyla kemik rezorpsiyonu ile kemikten kalsiyum salınımını inhibe ederek etki gösterirler.[17, 146]

MİHK tedavisinde, intravenöz bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu inhibe edici ve kalsiyum düzeyini düşürücü etkileriyle, yeterli sodyum ve sıvı desteğinin sağlanması ile birlikte temel tedavi seçeneklerindendir.

Etidronat ve klodronat bu amaçla ilk kullanılan birinci kuşak bifosfonatlardır, zoledronat, pamidronat, ibandronat, günümüzde MİHK’de kullanılmaya devam edilen bifosfonatlardır.[58, 104, 147]

15dakika-4 saat arasında değişen intravenöz infüzyon süreleriyle verilir, MİHK’de tek seferde önerilen dozlar pamidronat 90mg, ibandronat 6mg ve zoledronat 4mg’dır.[1] Etkinlikleri 24-48 saat içinde başlar.[147]

Pamidronat; MİHK, PHPT, vitamin D intoksikasyonu, sarkoidoz, immobilizasyon gibi pek çok hiperkalsemiye neden olan durumda etkinliği gösterilmiş bir bifosfonattır.[148]

Zoledronat ve pamidronatın etkinliğini inceleyen iki randomize kontrollü çalışmanın analizinde, zoledronatın kalsiyum düzeyini düşürmede pamidronattan daha etkin olduğu ve kalsiyum düzeyini kontrol edici etkisinin daha uzun sürdüğü

görülmüştür.[149] İki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmakla birlikte, kalsiyum kontrolleri arasındaki fark düşüktür ve klinik olarak önemi tartışmalıdır. Bu nedenle her iki ilaç da kullanılabilir seçeneklerdir.[104]

Alendronat ve risedronat, oral olarak kullanılan, etkin üçüncü kuşak bifosfonatlardır ancak, akut ve şiddetli hiperkalsemiye oral ajanlar tercih edilmemektedir.[104]

PHPT’de daha çok alendronat kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kalsiyum düzeyinin stabil kaldığı[150] veya hafif düştüğü[151], PTH düzeyinin ise stabil kaldığı[151] veya hafif yükseldiği[150] gösterilmiştir. Ancak kemik yapım-yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin düzeyini düşürmesi ve kemik mineral dansitesini artırıcı etkisi nedeniyle osteoporoza karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır.[150] Benzer şekilde risedronat da kemik yapım-yıkımının biyokimyasal belirteçlerini düşürmektedir. PHPT’de uzun dönem bifosfonat kullanımı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.[152]

Bifosfonat kullanılan hastalarda grip benzeri semptomlar, intravenöz kullanımlarda çene osteonekrozu, hipofosfatemi ve asemptomatik hipokalsemi görülebilecek yan etkilerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliği evresine uygun dozda kullanılmalı ve yakın izlem yapılmalıdır.[1]

2.3.4.4 Steroidler

Steroidlerin solid tümörler üzerine nadiren etkisi vardır.[58] Günümüzde glukokortikoidlerin hiperkalsemiye kullanımı, 1,25(OH)₂D vitamininin ektopik sentezi ile seyreden, granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz) ve maligniteler ile sınırlıdır. Prednizon (30mg/gün) veya hidrokortizon 120mg/gün kullanımı kalsitriol sentezini ve kalsiyum düzeyini düşürür.[153] Glukokortikoid kullanılmayan veya tedaviye yanıtız hastalarda ketokonazol, klorokin veya hidroksiklorokin kullanılabilecek ikinci sıra ilaçlardır.[153]

2.3.4.5 Kalsitonin

Saatler içinde etkisinin başlaması ve 48 saat içinde etkisini kaybetmesi nedeniyle, şiddetli hiperkalsemisi olan, hayatı tehdit edici semptomları olan hastalarda, salin infüzyonu ve ile birlikte başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir ve bifosfonatın etkinliği görülene kadar zaman kazandırabilir.[148]

Hayatı tehdit edici hiperkalsemi durumlarında etkinliği daha yüksek olan somon kalsitonini, 4 internasyonel ünite (IU)/kg 12 saatte bir (6-8 IU/kg, 6 saatte bire kadar arttırılabilir) subkutan veya intramusküler kullanılabilir.[1]

Kalsitonin etkisini osteoklastlar üzerinden kemik rezorpsiyonunu azaltarak ve idrarda kalsiyum atılımını arttırarak gösterir. Hafif bulantı ve nadiren görülen anafilaksi dışında yan etkisi yoktur.[44]

2.3.4.6 Kalsimimetikler

Serum kalsiyum düzeyinin PTH salınımı üzerine etkisi, paratiroid hücreler üzerinde bulunan, kalsiyum düzeyini algılayan CaR aracılığıyla gerçekleşir. Artmış serum kalsiyumu, paratiroid bezde CaR sinyali azaltarak PTH salgılanmasını baskılayarak, distal nefronlarda bulunan CaR üzerinden, üriner kalsiyum geri emilimini azaltır.[25] PHPT’de kalsiyum ve PTH salgılanması arasındaki sigmoidal eğride sağa kayma olur ve artmış kalsiyum düzeyine rağmen PTH salınımı baskılanamaz. [154] Kalsimimetikler, CaR üzerine etki ederek, kalsiyuma olan duyarlılığını artırır, artmış intraselüler kalsiyum düzeyi sonucu PTH sekresyonu baskılanır.[155]

Oral bir kalsimimetik olan sinakalset CaR’nin transmembran bölgesi üzerine etki göstererek, reseptörün kalsiyuma olan afinitesini artırır. Böbrek yetmezliğine sekonder gelişen hiperparatiroidide PTH sekresyonunu azalttığı, klinik seyri iyileştirdiği gösterilmiştir.[156]

Sinakalset ile yapılan çalışmalarda kalsiyum düzeyinde düşüş olduğu[155, 157], PTH düzeylerinde düşüşün sağlandığı ancak kemik mineral dansitesinde anlamlı artış olmadığı gösterilmiştir.[158] PHPT’de sinakalset, ciddi veya semptomatik hiperkalsemisi olan ve opere olamayacak hastalarda, kalsiyum düşürücü ajan olarak kullanılabilir. Bu endikasyonda günde iki kere 30mg olarak kullanılabilir.[159]

Başarısız cerrahi sonrası refrakter hiperparatiroidide, paratiroid karsinomu operasyon sonrası devam eden hiperkalsemisi olan ve cerrahinin mümkün olmadığı hastalarda, hidrasyon ve bifosfonata dirençli hiperkalsemi durumlarında kullanılabilir.[1]

Sinakalsetin yaygın görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji, ishal, parestezi gibi yan etkilerdir, bazen yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi gerekebilir.[157]

2.3.4.7 DİYALİZ

Düşük kalsiyum içeren veya kalsiyum içermeyen diyalizat sıvısıyla hemodiyaliz veya periton diyalizi, hiperkalsemi için efektif tedavilerdir ve son seçenek olarak kullanılabilir. Diğer tedavilerle kontrol altına alınamayan şiddetli hiperkalsemisi olan MİHK hastalarında, böbrek veya kalp yetmezliği olan, hidrasyonun ve bifosfonatın güvenli bir şekilde kullanılamadığı hastalarda gerekli olabilir.[160] Hemodiyaliz sonrasında hipofosfatemi gibi metabolik bozukluklar görülebileceği için dikkatli olunmalı, gerekli olduğunda fosfor düzeyini normal aralığa getirme amacıyla replasman yapılmalıdır.[17]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi’nde 2014-2017 yılları arasında hiperkalsemi saptanan hastaların klinik olarak değerlendirilmesi ve prognozu” isimli bu çalışma, kesitsel türde bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Sistem Analiz biriminden, Temmuz 2014-Haziran 2017 tarihleri arasındaki 3 yıllık sürede, biyokimya tetkiklerinde serum total kalsiyum düzeyi 10,5mg/dl ve üzeri olan tüm sonuçlar alınmış, çalışma için örneklem seçilmemiş ve sınırlama yapılmamıştır.

Bu süreç içerisinde total kalsiyumu $\geq 10,5\text{mg/dl}$ olan 11415 biyokimya sonucu incelendi, aynı hastaların tekrarlayan sonuçları, 18 yaş altı hastalar ve düzeltilmiş kalsiyum hesaplanamayacağı için serum albümin düzeyi bakılmamış olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kalan verilerde, düzeltilmiş kalsiyum: $[4\text{-plazma albümin (g/dl)] \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dl)}$ formülü ile hesaplandı.[15]

Çalışmaya, değerlendirme kolaylığı amacıyla, düzeltilmiş kalsiyum değeri 11mg/dl ve üzerinde olan hastalar dahil edildi, bu kritere uyan 754 hasta saptandı. Bu hastalardan 111’inin doğrulama amacıyla yapılan ölçümlerde düzeltilmiş kalsiyumu $< 11\text{mg/dl}$ olması nedeniyle, 57’si ise kalsiyum doğrulaması olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı, kalan 586 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi, Probel üzerinden yaş, cinsiyet, ana başvuru yakınmaları, başvuru kliniği verileri kaydedildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda çalışılan kalsiyum, albümin, fosfor, kreatinin, eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, eGFR), PTH, ALP, TSH, sT4, 25(OH)D vitamini düzeyi, 24 saatlik idrar kalsiyumu düzeyleri Probel sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Biyokimyasal veriler, Beckman Coulter cihazında çalışıldı. eGFR, merkez laboratuvar otomasyon sistemi tarafından MDRD formülü ile hesaplanarak verildi. İntakt PTH ölçümü, Beckman Coulter LH cihazında, 25(OH)D vitamini ise, Siemens Advia Centaur cihazında kemiluminesans mikropartikül immünometrik yöntem (CMIA) teknolojisi kullanılarak immunassay yöntemiyle ölçüldü.

Hastaların nefrolitiazis açısından batin görüntülemeleri ve anamnez geçmişleri üzerinden taş düşürme öyküleri, osteoporoz açısından KMD sonuçları (L1-L4, femur boyun, total kalça veya radius 1/3 distal kısımda; perimenapozal veya postmenapozal kadın ve >50 yaş erkeklerde T skoru<-2,5, premenapozal kadın ve genç erkeklerde Z skoru kullanılır[89]), kemik metastazı açısından görüntülemeleri (kemik survey, kemik sintigrafisi, PET, BT, MR), malignitesi olan hastaların patolojik tanıları, hiperkalsemi tanısı veya tedavisi amacıyla yatış gerekliliği kaydedilmiştir.

Hastaların sistem üzerinde, hiperkalsemi etiyolojisi olarak kayıtlı tanıları, eldeki verilerle karşılaştırılmıştır. Eksik verisi olan hastalar, bir tanı ile takip edilmekte dahi olsalar, tanısı olmayan gruba alınmıştır. Hastanemizde PTHrP düzeyi bakılamamaktadır. Bu nedenle sistem üzerinde MİHK olarak kayıtlı hastalardan, malignitesi olan ve PTH düzeyi düşük olanlar, PTH düzeyi bakılmamış veya normal-yüksek olanlardan, kemik metastazı olanlar MİHK kabul edilmiştir. Probel verilerinde MİHK kabul edilen hastalardan, kemik metastazı olmayan ve PTH düzeyi bakılmamış olan hastalar ise tanısı bilinmeyen gruba dahil edilmiştir.

Tedavi yaklaşımları için heyet geçmişi, anamnez bilgileri ve e-reçete bilgileri, paratiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları incelenmiş ve kaydedilmiştir.

Analizlerde, hiperkalsemi şiddetine göre yapılan değerlendirmeler ve gruplamalar, hastaların saptanan en yüksek kalsiyum değerlerine göre yapılmıştır.

Hastaların sağ kalım durumları Probel sistemi üzerinden incelenmiş ve hastanemiz dışında ölen hastalar dahil, tüm hastaların ölüm tarihleri ve ölen hastaların ilk hiperkalsemi saptanma tarihi ile ölüm tarihi arasındaki sağ kalım süreleri kaydedilmiştir.

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzde, ortalama değer, standart sapma, median, en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov

Smirnov testleri, sayımla belirtilen değişkenlerin analizinde Ki Kare, gerektiğinde Fisher ve Monte Carlo Kesin Testleri kullanılmıştır. Veriler normal dağılıma uygun olmadığından, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis analizi ve çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Hastalar ile ilgili tüm bilgilere sistemi üzerindeki kayıtlardan retrospektif olarak ulaşılması nedeniyle, anamnezlerde eksiklikler bulunmaktadır. Hiperkalsemi ile ilişkilendirilebilecek semptomlar, verilen tedaviler yeterince ayrıntılı sorgulanamamıştır. Tanı aldıktan sonra takibe devam etmeyen hastaların tedavi verilerine ulaşamamıştır. Ayrıca çalışmaya, değerlendirme kolaylığı açısından serum total kalsiyum düzeyi 11mg/dL ve üzerinde olan hastaların alınmış olması nedeniyle, düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi 10,5-11mg/dL arasında olan, muhtemelen asemptomatik hasta grubu çalışmaya dahil edilememiştir.

Bu çalışma 01.02.2018 tarihli, 2018/03-13 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 GENEL VERİLER

Temmuz 2014-Haziran 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık sürede, Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri, kalsiyum ve albüminin birlikte bakıldığı, total kalsiyum değeri 11mg/dl ve üzerinde olan 754 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 111'i doğrulama amacıyla yapılan ölçümlerde düzeltilmiş kalsiyumu <11mg/dl olması nedeniyle, 57'si ise kalsiyum doğrulaması olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan 586 hastanın 70'inde kalsiyum doğrulama yapılmış ve 11mg/dl üzerinde saptanmış olmasına rağmen ileri tetkik yapılmamış olması nedeniyle tanısız yaklaşım ve etiyolojiye yönelik istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, kalsiyum doğrulaması <11mg/dl olan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan 643 hastanın 127'sinde (%19,8) hiperkalsemi doğrulanmamış veya doğrulama yapılmış olmasına rağmen bu hastalar ileri tetkik edilmemiştir.

Analizlere dahil edilen 516 hastanın %59,7'si kadın, %40,3'ü erkektir. Çalışmanın yapıldığı süreç içerisinde, ilk hiperkalsemi saptanan yaş 18 ile 94 yaş arasında değişmektedir. Yaş ortalaması kadınlarda 61,3 iken, erkeklerde 62,24 saptanmıştır. (Tablo 3)

Tablo 3: İstatistiksel analizlere dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Yaş ortalaması± S.S.	Kişi Sayısı	
		n	Yüzde(%)
Kadın	61,30±14,296	308	59,7
Erkek	62,24±14,011	208	40,3
Toplam	61,68±14,176	516	100

S.S: Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen 516 hastanın, 301'i (%58,3) tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan veya hiperkalsemi ile ilişkilendirilemeyecek semptomlar ile başvuran hastalardır ve asemptomatik hiperkalsemi olarak değerlendirilmişlerdir.

Semptomatik olan hastalarda en sık başvuru sebebi, nörolojik yakınmalar (%16,8) ve bunların içinde en sık yakınma halsizlik ve/veya güçsüzlük (%10,9) yakınmasıdır. İkinci sırada iskelet sistemi (%10,7) ve üçüncü sırada ise gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar (%8,5) gelmektedir. Birden fazla yakınması olan hastalar, ilgili tüm başlıkların altına dahil edilmiştir, 19 hastanın, hastane sistemindeki anamnez bilgilerinden başvuru nedeni ile ilgili veriye ulaşamamıştır. Hastaların başvuru yakınmaları ayrıntılı olarak tabloda gösterilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni	Hasta sayısı (%yüzde)*	Toplam hasta sayısı (%yüzde)*
Gastrointestinal Sistem		44 (%8,5)
Kabızlık	18 (%3,5)	
İştahsızlık	9 (%1,7)	
Bulantı-kusma	9 (%1,7)	
Karın Ağrısı	5 (%1)	
Pankreatit	3 (%0,6)	
Nörolojik		76 (%16,8)
Halsizlik/güçsüzlük	56 (%10,9)	
Bilinç Bulanıklığı	19 (%3,7)	
Kramp	1 (%0,2)	
İskelet Sistemi		55 (%10,7)
Bel ve Sırt Ağrısı	32 (%6,2)	
Yaygın kemik ağrısı	21 (%4,1)	
Osteoporoz	2 (%0,4)	
Üriner Sistem		19 (%3,7)
Nefrolitiazis/yan ağrısı	9 (%1,7)	
Poliüri/polidipsi	6 (%1,2)	
Akut böbrek yetmezliği	4 (%0,8)	
Diğer		32 (%6,2)
Genel durum bozukluğu	13 (%2,5)	
Yakınması bilinmiyor	19 (%3,7)	
Hiperkalsemi ilişkilendirilebilecek yakınması olmayan hastalar	301 (%58,3)	301 (%58,3)

*Toplam hasta sayısına göre yüzde alınmıştır

Hiperkalsemi etiyolojisine yönelik ileri tetkik yapılan 516 hastanın 237'sinde(%45,9) hafif hiperkalsemi, 209'unda (%40,5) orta şiddette hiperkalsemi, 70'inde (%13,6) ise şiddetli hiperkalsemi saptanmıştır. Semptomlar ile ilişkili verilerine ulaşılabilen 497 hasta, hiperkalsemi derecelerine göre değerlendirildiğinde

hafif hiperkalsemisi olan hastaların %74,3'ünde hiperkalsemi ilişkili semptom saptanmaz iken, şiddetli hiperkalsemisi olan hastaların %60,9'u semptomatiktir. Hiperkalsemi şiddeti arttıkça hastaların semptomatik olma sıklığı artış göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo 5)

Tablo 5: Hiperkalsemi düzeyi- semptom varlığı ilişkisi

Hiperkalsemi Derecesi	Hiperkalsemi İle İlişkilendirilebilecek Yakınması Olmayan Hastalar (%)	Hiperkalsemi İlişkili Yakınması Olan Hastalar (%)	Toplam (%)
Hafif	168 (74,3)	58 (25,7)	226 (100)
Orta	106 (52,5)	96 (47,5)	202 (100)
Şiddetli	27 (39,1)	42 (60,9)	69 (100)
Genel Toplam	301 (60,6)	196 (39,4)	497 (100)

$\chi^2=36,753$ $p<0.001$

Hastaların ilk başvuru yerleri incelendiğinde; %72,7'si İç Hastalıkları kliniklerine başvururken, %13'ü Acil Servis, %4,3'ü Genel Cerrahi, %2,7'si, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümlerine başvurmuşlardır. Hastaların başvuru yerleri ayrıntılı olarak tabloda gösterilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6: Hiperkalsemi saptanan hastaların ilk başvuru yeri

Başvuru Yeri	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
İç Hastalıkları	375	72,7
Acil Servis	67	13
Genel Cerrahi	22	4,3
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	14	2,7
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	9	1,7
Göğüs Hastalıkları	6	1,2
Kardiyoloji	6	1,2
Ortopedi	6	1,2
Diğer	11	2,1
Toplam	516	100

Bu hastalara tanısal açıdan yapılan incelemelerde, hastaların tamamında kreatinin ve GFR değerlerine bakılmıştır, hiperkalsemi etiyolojisine yönelik yapılan ilk tetkikler olan PTH hastaların %77,9'unda (n:402), fosfor %94,1'inde (n:486),

hastanemizde bakılabilen D vitamini metaboliti olan 25(OH)D vitamini düzeyi ise %70,5’inde (n:364) bakılmıştır.

Hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, en sık neden %35,9’unda (n:185) primer hiperparatiroidi iken, ikinci en sık neden %33,9 (n:175) hastada malignite ilişkili hiperkalsemidir. Hastaların %12,8’inde (n:66) ilaç kullanımı ilişkili hiperkalsemi saptanmış, yapılan tanısal tetkikler ile hastaların %11,2’sinde (n:58) tanı netleştirilememiştir. Hastaların tanılara göre dağılımı tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların tanılara göre dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı (%yüzde)
Primer Hiperparatiroidi	185 (%35,9)
Malignite ilişkili Hiperkalsemi	175 (%33,9)
İlaç ilişkili Hiperkalsemi	66 (%12,8)
Sekonder/Tersiyer Hiperparatiroidi	22 (%4,3)
Diğer	
Sarkoidoz	5 (%1)
Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi	2 (%0,4)
Tüberküloz	1 (%0,2)
Hipertiroidi	1 (%0,2)
YDIY’e sekonder granüloamatöz hastalık	1 (%0,2)
Tanı konamayan hastalar	58 (%11,2)
Toplam	516 (%100)

YDIY: Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik

Hastaların %54,7’si (n:282), tanısal araştırma veya tedavi için yatırılmıştır. Yatış gerekliliği olan hastaların %54,3’ünde (n:153) malignite ilişkili hiperkalsemi en sık neden iken, ikinci sıklıkta neden %15,2 hastada (n:43) hastada primer hiperparatiroididir. Ayaktan tetkik edilen hastalarda en sık neden, hastaların %60,7’sinde (n:142) primer hiperparatiroidi iken, ikinci neden %15,8 (n:37) hastada ilaç ilişkili hiperkalsemi, üçüncü neden ise %9,4 (n:22) sıklıkta malignite ilişkili hiperkalsemidir.

Yaş gruplarına göre tanı gruplarının dağılımına bakıldığında, hastaların %81,2'si (n:372) 50 yaşın üzerindedir. Tüm yaş gruplarında en sık iki neden PHPT ve MİHK'dir. Kadınların 50-65 yaş grubunda %61,7'si (n:71) PHPT iken, 50 yaş üzeri erkeklerin %65,3'ü (n:98) MİHK'dir. (Tablo 8)

Tablo 8: Yaş grupları ile tanı ilişkisi

Yaş grupları	Tanı grubundaki hasta sayısı					Toplam
	PHPT	MİHK	Sekonder / Tersiyer HPT	İlaç ilişkili Hiperkalsemi	Diğer Hastalar	
<50 (%)*	40 (21,6)	27 (15,4)	5 (22,7)	11 (16,7)	3 (30)	86 (18,8)
Kadın	30	15	4	7	1	57
Erkek	10	12	1	4	2	29
50-65 (%)*	79 (42,7)	83 (47,4)	3 (13,7)	14 (21,2)	6 (60)	185 (40,4)
Kadın	71	27	1	11	5	115
Erkek	8	56	2	3	1	70
>65 (%)*	66 (35,7)	65 (37,2)	14 (63,6)	41 (62,1)	1 (10)	187 (40,8)
Kadın	52	23	7	25	0	107
Erkek	14	42	7	16	1	80
Toplam (%)*	185 (100)	175 (100)	22 (100)	66 (100)	10 (100)	458 (100)
Kadın	153	65	12	43	6	279
Erkek	32	110	10	23	4	179

*Sütun yüzdesi

PHPT saptanan 185 hastanın, 153'ü (%82,7) ile büyük çoğunluğunu kadınlar oluştururken, MİHK tanılı 175 hastanın %62,9'u (n:110) ile çoğunluğu erkektir. PHPT tanısı alan hastalarda kadın yüzdesi, MİHK hastalarında ise erkek yüzdesi, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer tanı grupları ile cinsiyet ilişkisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9: Tanı grupları ile cinsiyet ilişkisi

Tanı	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam (%)	p
Primer Hiperparatiroidi	153 (82,7)	32 (17,3)	185 (100)	<0,001
Malignite ilişkili Hiperkalsemi	65 (37,1)	110 (62,9)	175 (100)	<0,001
İlaç ilişkili Hiperkalsemi	43 (65,2)	23 (34,8)	66 (100)	0,497
Sekonder/Tersiyer Hiperparatiroidi	12 (54,5)	10 (45,5)	22 (100)	0,655
Diğer	6 (60)	4 (40)	10 (100)	1
Toplam	279 (60,9)	179 (39,1)	458 (100)	

Tanı gruplarındaki hastalarda ölçülen kalsiyum ortalama değerleri, en düşük ve en yüksek değerler, standart sapmalar tabloda gösterilmiştir. Tanı grupları ile kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p<0,001$) MİHK hastalarının kalsiyum düzeyleri PHPT, sekonder/tersiyer HPT ve ilaç ilişkili hiperkalsemi hastalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$, $p<0,001$) PHPT tanılı hastaların kalsiyum değerlerinin ortalaması, diğer tanı gruplarına göre düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo10)

Tablo 10: Hiperkalsemiye neden olan tanı ve kalsiyum düzeyleri

Tanı	Hasta Sayısı (n)	Ortalama±S.S.	Ortanca (Min- Max)	P*
Primer Hiperparatiroidi	185	11,8±0,8	11,5 (11,0-15,7)	P<0,001
Malignite ilişkili Hiperkalsemi	175	13,6±1,7	13,4 (11,1-19,9)	
İlaç ilişkili Hiperkalsemi	66	12,2±1,1	11,9 (11,1-15,1)	
Sekonder/Tersiyer Hiperparatiroidi	22	12,3±0,8	12,1 (11,0-14,7)	
Diğer	10	13,0±2,0	12,4 (11,0-17,4)	
Toplam	458	12,6±1,5	12,2 (11,0-19,9)	

S.S: Standart sapma

*Kruskal Wallis test

Hafif hiperkalsemisi olan hastaların %62,8'i (n:130) PHPT iken, şiddetli hiperkalsemisi olan hastaların %81,2'si (n:56) MİHK'dir.

Tanı grupları ile hiperkalsemi derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında PHPT tanılı hastaların %70,3'ünde (n:130) hafif hiperkalsemi saptanırken, MİHK hastalarının %16'sında (n:28) hafif hiperkalsemi saptanmıştır. PHPT'de hafif hiperkalsemi saptanma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanırken, MİHK'de anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Diğer tanı gruplarının hiperkalsemi derecesine göre değerlendirilmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11: Tanı grupları hiperkalsemi düzeyi ilişkisi

Tanı	Hafif hiperkalsemi hasta sayısı (%)	Orta şiddette hiperkalsemi hasta sayısı (%)	Şiddetli hiperkalsemi hasta sayısı (%)	Toplam (%)
Primer Hiperparatiroidi	130 (70,3)	53 (28,6)	2 (1,1)	185 (100)
Malignite ilişkili Hiperkalsemi	28 (16)	91 (52)	56 (32)	175 (100)
İlaç ilişkili Hiperkalsemi	36 (54,5)	23 (34,8)	7 (10,6)	66 (100)
Sekonder/Tersiyer Hiperparatiroidi	9 (40,9)	12 (54,6)	1 (4,5)	22 (100)
Diğer	4 (40)	3 (30)	3 (30)	10 (100)
Toplam	207 (45,2)	182 (39,7)	69 (15,1)	458 (100)

$\chi^2=135,656$ $p<0.001$

4.2 PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Primer hiperparatiroidi saptanan 185 hastanın, 153'ü (%82,7) kadın, 32'si (%17,3) erkektir. PHPT tanılı hastalara yapılan tanısal incelemelerde en düşük PTH düzeyi 36pg/ml, en yüksek 1278pg/ml'dir. Yapılan tanısal tetkikler, ortalama değerler ve standart sapma değerleri tabloda gösterilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12: PHPT hastalarına yapılan laboratuvar tetkikleri

Yapılan Tetkik	Ortalama ± S.S.	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kalsiyum (mg/dl)	11,81±0,82	185	100
PTH (pg/ml)	184,5±151,43	185	100
Fosfor (mg/dl)	2,72±0,56	178	96,2
D vitamini (ng/ml)	19,2±11,26	172	92,9
e-GFR	82,34±25,8	185	100
ALP (U/L)	110,56±74,5	166	89,7

PHPT saptanan hastalarda, paratiroid ultrasonografisi 140 hastaya yapılmış ve bunların %62,9'unda (n:88) adenom saptanırken, paratiroid sintigrafisi yapılan 158 hastanın %69,6'sında (n:110) adenom gösterilebilmiştir. 18 hastaya (%9,7) her iki görüntüleme de yapılmamıştır. USG ve sintigrafinin birlikte yapıldığı 131 hastanın 22'sinde (%16,8) adenom lokalize edilememiştir.

24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, PHPT tanılı hastaların %73,5'inde (n:136) bakılmıştır. Üriner kalsiyum atılımı, hastaların %39,7'sinde (n:54) yüksek, %49,3'ünde (n:67) normal, %11'inde (n:15) ise düşük bulunmuştur.

Tablo 13: Primer hiperparatiroidi ve nefrolitiazis ilişkisi

Tanı	Nefrolitiazis var (%)	Nefrolitiazis yok (%)	Toplam (%)
Primer Hiperparatiroidi	39 (34,2)	75 (65,8)	114 (100)
Diğer Hastalar	10 (4,8)	199 (95,2)	209 (100)
Toplam	49 (15,2)	274 (84,8)	323 (100)

$\chi^2=47,372$ $p<0,001$

Nefrolitiazis açısından PHPT tanılı hastaların %38,4'ü (n:71) değerlendirilmemiştir. Nefrolitiazis açısından değerlendirme yapılan 114 hastanın %34,2'sinde (n:39) batın görüntülemesi ve/veya öykü ile nefrolitiazis saptanmıştır. PHPT tanılı hastalarda nefrolitiazis saptanma sıklığı, tüm diğer tanı alan hasta gruplarına göre anlamlı derecede yüksektir. ($p<0,001$) (Tablo 13)

Osteoporoz açısından hastaların %44,3'ü (n:82) değerlendirilmemiştir. KMD yapılan hastaların %47,6'sında (n:49) osteoporoz saptanmıştır.

Tüm PHPT tanılı hastaların %68,7'sine (n:127) paratiroidektomi önerilmiştir. Bunlardan biri yandaş hastalıkları, dördü ileri yaş nedeniyle cerrahi riskli olduğundan opere edilememiş, 8 hasta cerrahiye kabul etmemiş, 21 hastanın ise paratiroidektomi bilgisine ulaşılamamıştır. PHPT tanısı alan hastaların %50,3'üne (n:93) paratiroidektomi yapılmıştır.

Paratiroidektomi yapılan 93 hasta incelendiğinde; hastane sistemi üzerinden verilerine ulaşılabilen 78 hasta vardır. Bu hastaların 70'inde (%89,7) tek adenom, üç hastada multiple adenom (%3,9), iki hastada birden fazla bezde hiperplazi (%2,6), bir hastada atipik adenom (%1,3) ve bir hastada paratiroid karsinomu (%1,3) saptanmıştır. Bir hastanın ise patoloji sonucunda normal paratiroid dokusu izlenmiştir, bu hastanın operasyon sonrası hiperkalsemisi devam etmesi nedeniyle, ektopik paratiroid dokusu araştırılmaktadır.

PHPT tanısı alan hastaların beşinde MEN1, ikisinde MEN2A bulunmakta, bu yedi hastanın üçünde paratiroid patolojisinde tek adenom, ikisinde multiple adenom, birinde hiperplazi saptanmış, birine ise dış merkezde cerrahi yapılmış olması nedeniyle patolojisine ulaşılamamıştır.

Tüm PHPT'li hastaların %10,3'ünde (n:19) eşlik eden bir malignite bulunmaktadır.

4.3 MALİGNİTE İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

MİHK'li 175 hastanın %62,9'u (n:110) erkek, %37,1'i (n:65) kadındır. Yapılan laboratuvar tetkikleri ortalama değerler ve standart sapmaları tabloda gösterilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: MİHK hastalarına yapılan laboratuvar tetkikleri

Yapılan Tetkik	Ortalama±S.S	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kalsiyum (mg/dl)	13,59±1,74	175	100
PTH (pg/ml)	27,23±47,41	95	54,3
Fosfor (mg/dl)	3,62±1,39	162	92,6
D vitamini (ng/ml)	21,6±19,81	90	51,4
e-GFR	70,7±38,33	175	100
ALP (U/L)	220,08±210,48	174	99,4

MİHK nedeniyle takip edilen 175 hastanın %45,7'sinde (n:80) PTH düzeyine bakılmamıştır. PTH düzeyi bakılan hastaların %13,7'sinde (n:13) PTH düzeyi ≥ 50 pg/ml saptanmıştır. Bu hastalara, maligniteye eşlik edebilecek PHPT açısından değerlendirme yapılmamıştır.

MİHK tanılı 175 hastada en sık hiperkalsemi nedeni, %34,3 (n:60) ile hematolojik maligniteler, ikinci en sık neden ise %18,9 (n:33) hastada akciğer kanseridir. Hastaların %6,3'ünün (n:11) ise sistemdeki verilerden doku tanısına ulaşamamıştır. Hastaların tanılara göre dağılımı tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15: MİHK hastalarının tanılara göre dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı (%yüzde)
*Hematolojik Maligniteler	60 (34,3)
Multiple Myelom	48
DBBHL	7
Foliküler Lenfoma	2
Hodgkin Lenfoma	1
Tiplendirilemeyen Lenfoma	1
Lösemi	1
*Akciğer Kanseri	33 (18,9)
*Meme Kanseri	16 (9,1)
*Baş-Boyun Kanseri	8 (4,6)
*Genitoüriner Sistem Kanserleri	16 (9,1)
Renal Kanser	6
Mesane Kanseri	6
Endometrium/Serviks Kanseri	2
Prostat Kanseri	2
*Gastrointestinal Sistem Kanserleri	19 (10,9)
Özofagus Kanseri	2
Mide Kanseri	2
Kolorektal Kanser	5
Pankreas Kanseri	7
Karaciğer ve Kolanjioselüler Kanser	3
*Diğer	12 (6,8)
Deri	3
Santral Sinir Sistemi Tümörü	1
Primeri Bilinmeyen Metastatik Karsinom	6
Yumuşak doku tümörü	2
*Doku tanısı olmayan hastalar	11 (6,3)
*Toplam	175 (100)

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Cinsiyetlere göre MİHK nedenleri incelendiğinde, kadınlarda en sık hematolojik maligniteler (n:18, %27,7), ikinci sıklıkta meme kanseri (n:16, %24,6) görülürken, erkeklerde en sık hematolojik maligniteler (n:42, %38,2), ikinci sıklıkta akciğer kanseri (n:27, %27,5) görülmektedir.

Soliter tümör ve hematolojik malignitelerin hiperkalsemi şiddetine göre değerlendirilmesinde, iki grubun hiperkalsemi dereceleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0,089)

MİHK hastalarından, %6,3'ünün (n:11) patolojik tanısı bilinmemektedir. Doku tanısı bilinen 164 hastanın %29,3'ü (n:48) multiple myelom, %22,6'sı (n:37) skuamöz hücreli karsinom, %18,9'u (n:31) adenokarsinomdur.

Doku tanısı bilinen 164 hasta, hiperkalsemi derecesi ile patolojik tanıların ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0,225) (Tablo 16)

Tablo 16: Hiperkalsemi derecesi ve patolojik tanıların ilişkisi

	Patolojik Tanı Gruplarına Göre Hasta Sayısı (%)					
Hiperkalsemi derecesi	Multiple Myelom (%)	Skuamöz Hücreli Karsinom (%)	Adenokarsinom (%)	Diğer Solid Tümörler (%)	Diğer Hematolojik Maligniteler (%)	Toplam (%)
Hafif	8 (16,7)	6 (16,2)	4 (12,9)	10 (27,8)	0 (0)	28 (17)
Orta	29 (60,3)	18 (48,7)	15 (48,4)	17 (47,2)	9 (75)	88 (53,7)
Şiddetli	11 (23)	13 (35,1)	12 (38,7)	9 (25)	3 (25)	48 (29,3)
Toplam	48 (100)	37 (100)	31 (100)	36 (100)	12 (100)	164 (100)

Doku tanısı bilinen 164 hastanın %9,8'inin (n:16) kemik metastazına yönelik görüntülemesi bulunmamaktadır. Görüntülemesi olan 148 hastanın, patolojik tanılara göre dağılımı tabloda gösterilmiştir. (Tablo 17)

Tablo17: MİHK hastalarının patolojik tanıları ve kemik metastazı saptanan hastaların dağılımı

Patolojik Tanı	Kemik Metastazı Olan Hasta Sayısı (%)*	Kemik Metastazı Olmayan Hasta Sayısı (%)*	Toplam Hasta Sayısı (%)**
Multiple Myelom	46 (100)	0 (0)	46 (31,1)
Skumoz Hücreli Karsinom	12 (40)	18 (60)	30 (20,3)
Adenokarsinom	27 (96,4)	1 (3,6)	28 (18,9)
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (4,7)
Primeri Bilinmeyen Metastatik Karsinom	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (4,1)
Non Hodgkin Lenfoma	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (6,1)
Ürotelyal Karsinom	5 (100)	0 (0)	5 (3,4)
Renal Hücreli Kanser	3 (100)	0 (0)	3 (2)
Diğer	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (9,4)
Toplam	108 (73)	40 (27)	148 (100)

*Satır yüzdesi

**Sütun yüzdesi

4.4 İLAÇ KULLANIMI İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hiperkalsemi etiyolojisi, ilaç kullanımı ile ilişkili olarak değerlendirilen 66 hasta mevcuttur. Bu hastalarda kriter olarak, kullanılan ilacın kesilmesi sonrası kalsiyumun normal değerlere dönmüş olması alınmıştır. Hiperkalsemiye neden olan ilaçların listesi tabloda belirtilmiştir. Birden fazla ilaç kullanan hastalar ilgili satırlar içine dahil edilmiştir. Ayrıca PHPT tanısı alan hastaların %7,6'sının (n:14), MİHK hastalarının %1,1'inin (n:2) tiyazid diüretik kullandığı görülmüştür. (Tablo 18)

Tablo 18: Hiperkalsemiye neden olan ilaçlar

Hiperkalsemiye neden olan ilaç	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)*
Kolekalsiferol	12	18,2
Kalsitriol	49	74,2
Tiyazid diüretik	1	1,5
Kalsiyum Levulinat	4	6,1
Kalsiyum asetat/ Kalsiyum karbonat	26	39,4

*İlaç ilişkili hiperkalsemisi olan 66 hastaya göre yüzde hesaplanmıştır

4.5 TEDAVİ

18 hastanın tedavisi ile ilgili bilgiye hastane sistemi üzerinden ulaşılamamıştır, bu hastalardan bazıları kontrol muayenesi için başvurmamış olup, bazılarının bilgileri de anamnez kayıtlarından bulunamamıştır. Kalan 498 hasta PHPT, MİHK, sekonder/tersiyer HPT, ilaç kullanımı ilişkili hiperkalsemi ve diğer hastalar şeklinde gruplandırılarak, bu gruplara verilen tedaviler tabloda gösterilmiştir. Birden fazla tedavi alan hastaların aldığı tüm tedaviler ilgili gruba dahil edilmiştir. En yaygın kullanılan tedavi hidrasyon (%51,2) iken, ikinci sıklıkta kullanılan tedavi bifosfonat (%34,3) tedavisidir. (Tablo 19)

MİHK saptanan ve bifosfonat tedavisi alan 130 hastanın 11'inin kemik görüntülemesi yoktur, kalan 119 hastanın %76,5'inde kemik metastazı bulunmaktadır.

Glukokortikoid tedavisi kullanılan dokuz hasta MİHK, beş hasta sarkoidoz, iki hasta ilaç kullanımı ilişkili hiperkalsemi, bir hasta YDİY'ye sekonder granümatöz hastalık, bir hasta ise tanı konamayan hasta grubundandır.

Tablo 19: Hastaların tanı gruplarına göre verilen tedaviler

Tedavi	Tanı Grubunda Tedaviyi Alan Hasta Sayısı ve Yüzdeleri					Toplam (%)**
	PHPT (%)*	MİHK (%)*	Sekonder/ Tersiyer HPT (%)*	İlaç ilişkili Hiperkalsemi (%)*	Diğer Hastalar (%)*	
Hidrasyon	53 (30,5)	147 (85,5)	6 (27,3)	17 (25,8)	32 (50)	255 (51,2)
Furosemid	15 (8,6)	103 (59,9)	2 (9,1)	9 (13,6)	12 (18,8)	141 (28,3)
Bifosfonat	29 (16,7)	130 (75,6)	0 (0)	0 (0)	12 (18,8)	171 (34,3)
Glukokortikoid	0 (0)	9 (5,2)	0 (0)	2 (3)	7 (10,9)	18 (3,6)
Kalsitonin	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	3 (0,6)
Sinakalset	2 (1,1)	0 (0)	3 (13,6)	0 (0)	1 (1,6)	6 (1,2)
Hemodiyaliz	0 (0)	20 (11,6)	9 (40,9)	6 (9,1)	3 (4,7)	38 (7,6)

*İlgili grupta tedavi verilerine ulaşılabilen hasta sayısına göre yüzde alınmıştır

** Toplam hasta sayısına göre (n:498) yüzde alınmıştır

Tedavi verisine ulaşılabilen hastaların %7,6'sı (n:38) hemodiyalize alınmıştır. Bu hastaların %47,4'ü (n:18) hiperkalsemiye eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, %23,7'si (n:9) akut böbrek yetmezliği, geriye kalan %28,9'u (n:11) ise, böbrek yetmezliği olmadan, hiperkalsemi tedavisi amacıyla hemodiyalize alınmıştır. Sadece hiperkalsemi nedeniyle diyalize alınan 11 hastanın tamamı MİHK hastasıdır. Bu hastaların hemodiyaliz öncesi kalsiyum değerlerine bakıldığında, en düşük serum total kalsiyum değeri 14,3mg/dl, en yüksek değer ise 19,86mg/dl'dir.

4.6 SAĞ KALIM

Hiperkalsemi saptanan, kalsiyum yüksekliği doğrulanmış ve ileri tetkik edilen 516 hastanın sağ kalım durumları incelenmiştir. Şiddetli hiperkalsemisi olan hastaların mortalitesi %78,6'dır. Hiperkalsemi derecesi arttıkça, mortalite sıklığı anlamlı olarak artış göstermektedir. ($p<0,001$) (Tablo 20)

Tablo 20: Hiperkalsemi derecesi ile sağ kalım ilişkisi

Hiperkalsemi derecesi	Sağ (%)	Ex (%)	Toplam hasta sayısı (%)
Hafif	189 (79,7)	48 (20,3)	237 (100)
Orta	97 (46,4)	112 (53,6)	209 (100)
Şiddetli	15 (21,4)	55 (78,6)	70 (100)
Toplam	301 (58,3)	215 (41,7)	516 (100)

$\chi^2=96,157$ $p<0,001$

Hastaların tanı grupları ile sağ kalım arasındaki ilişki tabloda gösterilmiştir. PHPT ve ilaç ilişkili hiperkalsemi hastalarının mortalitesi anlamlı olarak düşük, MİHK tanılı hastaların mortalitesi ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo 21)

Tablo 21: Tanı grupları ile sağ kalım ilişkisi

Tanı	Sağ (%)	Ex (%)	Toplam	P
PHPT	176 (95,1)	9 (4,9)	185 (100)	<0,001
MİHK	23 (13,1)	152 (86,9)	175 (100)	<0,001
Sekonder/tersiyer HPT	16 (72,7)	6 (27,3)	22 (100)	0,267
İlaç ilişkili Hiperkalsemi	52 (78,8)	14 (21,2)	66 (100)	<0,001
Diğer Hastalar	8 (80)	2 (20)	10 (100)	0,328
Toplam	275 (60)	183 (40)	458 (100)	

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan 38 hastada mortalite %60,5 (n:23) iken, hemodiyalize girmeyen 273 hastada mortalite %40,7 (n:187)'dir. Hemodiyaliz yapılan hastalarda mortalite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($\chi^2=4,899$ p=0,027)

Böbrek yetmezliği olmadan, hiperkalsemi nedeniyle hemodiyalize alınan 11 hastada ise mortalite %100'dür.



5. TARTIŞMA

Hiperkalsemi sık görülen ve alta yatan asemptomatik bir hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmesi nedeniyle önemli bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmada Temmuz 2014- Haziran 2017 tarihleri arasında hiperkalsemi saptanan hastalar incelenerek, hastaneye özgü verilerin elde edilmesi, hastaların sağ kalımlarının ve sağ kalım üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesi, hiperkalsemi ile ilgili farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, 3 yıllık sürede düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi 11mg/dl ve üzerinde olan 754 hasta saptanmıştır. 111'inin kalsiyum doğrulaması <11mg/dl olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Kalan 643 hastanın 127'si (%19,8) ileri tetkik edilmemiştir. Bu hastaların %77,2'sini (n:98) asemptomatik hastalar oluşturmakta ve hastaların %90,6'sı hafif ve orta şiddette hiperkalsemi vakalarıdır. Bu veri, özellikle asemptomatik olan ve hiperkalsemisi şiddetli olmayan hasta grubunda farkındalığın artırılması gerektiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada pratisyen hekimlere başvuran ve hiperkalsemi saptanan hastaların %72'sinin, hastaneye başvuran hastaların ise %13'ünün ileri tetkik edilmediği görülmüştür.[10] Başka bir çalışmada, 9 hastane ve 13 ayaktan hasta kliniğinde hiperkalsemi saptanan hastalar değerlendirilmiş ve hastaların %67'sine ileri tetkik yapılmadığı görülmüştür.[8] Bizim çalışmamızda, değerlendirme kolaylığı amacıyla, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi >11mg/dl olan hastalar dahil edilmiştir, kalsiyum düzeyi hastanemiz laboratuvarı üst sınırı olan 10,6mg/dl'nin üzerinde, 11mg/dl'nin altında olan hastalar dahil edilmemiştir ve bu hasta grubunda tetkik edilmeme sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 516 hastanın, 301'i (%58,3) tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan veya hiperkalsemi ile ilişkilendirilemeyecek semptomlar ile başvuran hastalardır ve asemptomatik hiperkalsemi olarak değerlendirilmişlerdir. Hastane popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde, hastaların %64,5'inde klinik olarak hiperkalsemi şüphesi olmadığı görülmüştür.[9]

Semptomatik olan hastalarda en sık görülen başvuru sebebi nörolojik yakınmalar (%16,8), bunların içinde de halsizlik ve/veya güçsüzlük (%10,9) yakınmasıdır. Literatürdeki veriler incelendiğinde, bir çalışmada hastane popülasyonunda, hiperkalsemisi olan hastalarda, en sık gastrointestinal yakınmalar (%66,7) saptanırken[161], acil servise başvuran vakaların incelendiği bir çalışmada ise en sık nörolojik semptomlar (%24) saptanmıştır.[162] Çalışmamızda hiperkalsemi şiddeti ile semptomlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve literatürdeki veriler ile uyumludur.[58]

Bu çalışmada, hiperkalsemi etiyolojisi olarak, en sık neden, hastaların %35,9'unda (n:185) primer hiperparatiroidi iken, ikinci en sık neden %33,9 (n:175) hastada malignite ilişkili hiperkalsemidir. Literatürde de primer hiperparatiroidi ve malignite ilişkili hiperkalseminin, vakaların yaklaşık %90'ını oluşturduğu bilinmektedir.[1, 4, 5] Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'nde bu iki neden vakaların %69,8'i ile büyük çoğunluğunu oluşturmakla birlikte, literatürdeki verilere göre daha düşük bir orandadır. Diğer çalışmalarda nadir görülen ilaç ilişkili hiperkalsemi, hastanemizde %12,8 (n:66) ile, 3. sıklıkta görülmektedir. Örneğin, hastane popülasyonunda yapılan bir çalışmada iyatrojenik hiperkalsemi hastaların %5,75'inde[10], başka bir çalışmada sadece %1,9'unda[161], bir diğerinde ise %2,3'ünde[6] görülmüştür. Hastanemizde en sık ilaç ilişkili hiperkalsemi nedeni, aktif D vitamini (kalsitriol) kullanımıdır.

Hastane popülasyonunda yapılan çalışmalarda malignite en sık neden olarak saptanmaktadır.[6, 9, 56, 57, 161] Bizim çalışmamızda, ayaktan tetkik edilen hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle PHPT sıklığının yüksek saptandığı düşünülmüştür. Yatış yapılanlarda ise, literatürdeki hastane popülasyonu verilerini destekler şekilde, hastaların %54,3'ünde (n:153) malignite ilişkili hiperkalsemi en sık neden, ikinci sıklıkta ise %15,2 (n:43) hastada PHPT olarak saptanmıştır.[6]

Çalışmamızda, ayaktan tetkik edilen hastalarda en sık neden, hastaların %60,7'sinde (n:142) PHPT ve diğer ayaktan tetkik edilen hastalarla yapılan çalışmalar

ile benzer sıklıktadır.[163, 164] Bu hasta grubunda, ikinci neden %15,8 (n:37) hastada ilaç ilişkili hiperkalsemi, üçüncü neden ise %9,4 (n:22) sıklıkta MİHK'dir.

Yapılan tetkikler ile hastaların %11,2'sinde (n:58) tanı netleştirilememiştir. Tanısı olmayan bu grupta, 30 hastanın PTH düzeyine bakılmamıştır, bunların bir kısmı malignite nedeniyle takipli olup bifosfonat tedavisi almakla birlikte, eksik veriler nedeniyle tanısı olmayan gruba dahil edilmiştir. Bu hastalarının eldeki veriler doğrultusunda büyük çoğunluğunun PHPT veya MİHK olduğu düşünülmüştür.

PHPT saptanan hastaların %82,7'sini kadınlar oluşturmaktadır ve bu kadınların %80,4'ü 50 yaş ve üzerindedir. İlerleyen yaşla birlikte kadınlarda PHPT sıklığı artış göstermekte ve yapılan önceki çalışmaları desteklemektedir.[76, 90, 135] MİHK tanılı 175 hastanın ise %62,9'u erkektir. Özellikle 50 yaş üzeri grupta fark belirginleşmektedir.

MİHK'de kalsiyum düzeyleri daha yüksek seyretmekte ve genellikle 13mg/dl üzerinde olan değerler bu grupta görülmektedir.[104] PHPT'li hastaların kalsiyum düzeyi genellikle 12,5mg/dl altında seyretmektedir.[5] Bizim çalışmamızda da kalsiyum düzeyleri bu verileri desteklemektedir. PHPT'li hastalarda kalsiyum ortalaması $\pm$ SS:11,8 $\pm$ 0,8 mg/dl iken, MİHK'li hastalarda bu değer 13,6 $\pm$ 1,7mg/dl'dir.

PHPT tanılı hastalara yapılan tanısal incelemelerde en düşük PTH düzeyi 36pg/ml, en yüksek 1278pg/ml'dir. Laboratuvarımızda PTH için normal aralıklar 12-88pg/ml olarak verilmektedir. 36pg/ml gibi alt sınıra yakın bir değerde bile PHPT görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Nefrolitiazis açısından PHPT tanılı hastaların %38,4'ü (n:71), osteoporoz açısından ise hastaların %44,3'ü (n:82) değerlendirilmemiştir. Bu oranın yüksek olmasının nedenlerinden biri hastaların bir kısmının kontrol muayeneye gelmeyerek takipten çıkması, bir diğeri ise hastaların başka endikasyonlar ile (genç yaş, kalsiyum düzeyi yüksekliği gibi) cerrahiye yönlendirilmiş olmasıdır.

PHPT tanısı alan hastaların %50,3'üne (n:93) paratiroidektomi yapılmıştır. Yapılan çalışmalardan birinde %18 hastaya[8], bir diğerinde ise %28 hastaya[165] paratiroidektomi yapıldığı görülmüştür. Bu oranın yüksek olmasının nedeninin, hastanemizin bulunduğu konum ve paratiroidektomi cerrahi tecrübesi nedeniyle dış merkezden hasta yönlendirilmesi ve kalsiyum düzeyi <11mg/dl olan PHPT hastalarının bu çalışmaya dahil edilmemesi olduğu düşünülmüştür.

Paratiroidektomi yapılan 93 hastadan, hastane sistemi üzerinden patolojilerine ulaşılabilen 78 hasta vardır. Bu hastaların %89,7'sinde tek adenom görülmüş ve önceki çalışmalar ile benzer bulunmuştur. [77] MEN sendromu olan hastaların üçünde multiple lezyon (adenom ve hiperplazi) saptanırken, üçünde tek adenom saptanmıştır. Tek adenomu olan hastalarda da ailevi hiperparatiroidi açısından değerlendirme yapılmalıdır.

MİHK tanılı hastalarda, kadın ve erkeklerde en sık neden hematolojik malignitelerdir. Bunların da içinde en sık, hastaların %27,4'ünde görülen tanı multiple myelomdur. İkinci sırada hastaların %18,9'unda görülen akciğer kanseri, üçüncü sırada ise %9,1'inde görülen meme kanseri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda genellikle MİHK'nin en sık nedeninin akciğer ve meme kanseri olduğu görülmektedir.[10, 15, 106] Bu çalışmalardan birinde, tüm kanser hastaları kendi tanı grupları içinde değerlendirilmiş ve hiperkalsemi görülme yüzdesinin multiple myelomda en yüksek olduğu görülmüştür.[15] Bir çalışmada ise bizim çalışmamızda olduğu gibi multiple myelom en sık neden olarak bulunmuştur.[105]

Kemik metastazı açısından görüntülemesi olan 148 hastanın sadece %27'sinde (n:40) kemik metastazı saptanmamıştır. Humoral malignite hiperkalsemisi olarak değerlendirilen bu grubun oranı, önceki çalışmalardaki verilere göre oldukça düşük saptanmıştır.[104, 108] Bunun nedenlerinden biri, çalışmamızda multiple myelom tanısı olan hastaların oranının benzer çalışmalara göre yüksek olması ve bu hastaların tümünde kemik tutulumu olmasıdır. İkinci neden ise PTHrP düzeyi bakılamaması nedeniyle kemik metastazı olan hastalarda eşlik edebilecek humoral malignite hiperkalsemisinin tespit edilememesi olabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada PTHrP

ilişkili hiperkalsemi saptanan hastaların %11'inde eşlik eden kemik metastazı olduğu görülmüş,[32] başka bir çalışmada ise bu oran %10 olarak bulunmuştur.[166]

Solid tümörlerin patolojilerine bakıldığında, hastaların %29,3'ünde görülen skuamoz hücreli karsinom en sık, %18,9'unda görülen adenokarsinom ise ikinci sıklıktaki tanıdır. Solid tümörlerin kemik metastazlarına bakıldığında skuamoz hücreli karsinomların %60'ında (n:18) kemik metastazı görülmemiştir ve en sık PTHrP ilişkili hiperkalsemi nedeni olarak değerlendirilmiş ve literatürdeki veriler ile uyumlu bulunmuştur.[109, 167] Adenokarsinom tanısı alan hastaların ise %96,4'ünde (n:27) kemik metastazı saptanmıştır.

MİHK nedeniyle takip edilen 175 hastanın %45,7'sinde (n:80) PTH düzeyine bakılmamıştır. PTH düzeyi bakılan hastaların %13,7'sinde (n:13) PTH düzeyi ≥ 50 pg/ml saptanmıştır. Bu hastalara, maligniteye eşlik edebilecek PHPT açısından değerlendirme yapılmamıştır. PHPT'li hastaların ise %10,3'ünde (n:19) eşlik eden bir malignite bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PHPT ve maligniteden birinin görüldüğü hastalarda diğerinin sıklığı artış göstermektedir.[168] Bir çalışmada malignitesi ve hiperkalsemisi olan hastaların %15'inde PHPT saptanmıştır.[108] Bu nedenle tüm hiperkalsemi saptanan malignitelerde PTH düzeyi bakılmalıdır.

Hidrasyon hastaların %51,2'sine verilmiştir. Hiperkalsemi tedavisinin ilk ve en önemli aşaması olan hidrasyonun daha çok MİHK hastalarında verildiği görülmektedir. Ayaktan takip edilen hastalara oral sıvı alımının artırılmasının önerildiği ancak anamnezlere kaydedilmediği düşünülmüştür. Bifosfonat tedavisi ikinci sıklıkta kullanılan tedavidir, kalsitonin ise hiperkalseminin acil tedavisinde, diğer tedavilerin etkisi görülünceye kadar önerilen bir tedavi olmakla birlikte, hastalarımızın sadece üçünde kullanılmıştır.

Sağ kalım ile daha önceki çalışmalarla benzer şekilde, hiperkalsemi şiddeti[15, 161, 169], malignite ilişkili hiperkalsemi varlığı[161, 169], hemodiyaliz tedavisi uygulanması[161] arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif olması nedeniyle eksik verilerin olması, hastaların farklı kişiler tarafından değerlendirilmesi nedeniyle standardizasyonun olmaması, hafif hiperkalsemik hastalardan kalsiyum düzeyi<11mg/dl olanların çalışma dışı kalması ve hastanemizde PTHrP düzeyi bakılamaması nedeniyle malignite ilişkili hiperkalsemide, değerlendirmelerin kemik metastazı varlığına göre yapılmış olmasıdır. Çalışmanın güçlü yönleri ise, 3 yıllık süre içinde belirlenen kriterlere uyan tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi, geniş bir hasta popülasyonu ile yapılmış olmasıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiperkalsemi, klinik olarak önemli bir elektrolit bozukluğudur ve asemptomatik seyredebilmesi nedeniyle prevalans çalışmalarında saptanandan daha sık olduğu düşünülmektedir. Hastanemizde de yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde asemptomatik ve/veya şiddetli olmayan hiperkalsemi gruplarında tanısal tetkiklerin yetersiz kalabildiği görülmüştür. Bu nedenle, biyokimya sonuçlarında hiperkalsemi saptanması durumunda, altta yatabilecek hastalıklar açısından klinik ipuçları değerlendirilmeli, hastanemizde diğer merkezlere oranla daha sık görülen ilaç ilişkili hiperkalsemi açısından hastaların tedavileri gözden geçirilmelidir. Geçmiş tetkiklerin incelenmesi, ilk kez kalsiyum düzeyi normal sınırın üzerinde saptanıyorsa kontrol kalsiyum düzeyinin görülmesi gerekmektedir. Hiperkalsemisi teyit edilen tüm hastalarda, en sık görülen neden olan PTH ilişkili hiperkalseminin ayırt edilmesi için, altta yatan bir malignite olsa dahi bakılması gereken ilk tetkik PTH düzeyidir. Hiperkalsemiye yaklaşım algoritmasında, sonraki basamaklara, PTH düzeyi ve hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Bu çalışma doğrultusunda, hastanemizde, asemptomatik veya hafif semptomları olan, hafif-orta şiddette hiperkalsemisi olan hastalarda ve 50 yaş üzerindeki kadın hasta grubunda PHPT ön planda düşünülmeli, şiddetli hiperkalsemi, ciddi semptomları olan, 50 yaş üzeri erkek hastalarda ise MİHK öncelikli olarak değerlendirilmelidir. MİHK ön tanısı ile tetkik edilen hastalarda, semptom ve bulgulara göre değerlendirme yapılırken, multiple myelom, akciğer ve meme kanseri ilk aşamada ekarte edilmesi gereken malignitelerdir. Ayrıca hastalarda malignite, HPT ve ilaç kullanımı gibi, birden fazla nedenin bir arada olabileceği de unutulmamalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Makras, P. and S.E. Papapoulos, Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)*, 2009. 8(2): p. 83-95.
2. Endres, D.B., Investigation of hypercalcemia. *Clinical biochemistry*, 2012. 45(12): p. 954-963.
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. Carroll, M.F. and D.S. Schade, A practical approach to hypercalcemia. *American family physician*, 2003. 67(9): p. 1959-1966.
5. Lafferty, F.W., Differential diagnosis of hypercalcemia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1991. 6(S2).
6. Fiske, R., D. Heath, and A. Bold, Hypercalcaemia—a hospital survey. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1980. 49(4): p. 405-418.
7. Wermers, R.A., et al., The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Annals of Internal Medicine*, 1997. 126(6): p. 433-440.
8. Press, D.M., et al., The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*, 2013. 154(6): p. 1232-1238.
9. 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.
10. 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.
11. Kumar, R., Vitamin D and calcium transport. *Kidney international*, 1991. 40(6): p. 1177-1189.
12. Hoenderop, J.G., B. Nilius, and R.J. Bindels, Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews*, 2005. 85(1): p. 373-422.
13. 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.
14. 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.
15. Gastanaga, V.M., et al., Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer medicine*, 2016. 5(8): p. 2091-2100.
16. Ali, F. and C. Langman, Disorders of mineral metabolism, in *Kehr Textbook of Nephrology*, K. Kehr, H. Schnaper, and H. Makker, Editors. 2007, Informa: UK. p. 37-57.
17. Jr, P.J. and J. H., Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis, in *Harrison's principles of internal medicine 18th ed.*, D.L. Longo, et al., Editors. 2012, McGraw-Hill. p. 3096-3120.

18. Paratiroid Hormon, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth, in Textbook of Medical Physiology, A. Guyton and J. Hall, Editors. 2006, Elsevier: Philadelphia. p. 978-994.
19. Wysolmerski, J.J. and K.L. Insogna, Paratiroid Bezleri, Hiperkalsemi ve Hipokalsemi, in Goldman's Cecil Medicine, L. Goldman and A.I. Schafer, Editors. 2015, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 1591-1601.
20. Friedman, P.A. and F.A. Gesek, Calcium transport in renal epithelial cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1993. 264(2): p. F181-F198.
21. Gesek, F.A. and P.A. Friedman, On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. The Journal of clinical investigation, 1992. 90(3): p. 749-758.
22. Zierold, C., J.A. Mings, and H.F. DeLuca, Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. 98(24): p. 13572-13576.
23. Talmage, R.V. and H. Mobley, Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. General and comparative endocrinology, 2008. 156(1): p. 1-8.
24. Lee, S.-K. and J.A. Lorenzo, Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. Endocrinology, 1999. 140(8): p. 3552-3561.
25. Brown, E.M., et al., Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. New England Journal of Medicine, 1995. 333(4): p. 234-240.
26. Potts, J. and H. Juppner, Parathyroid hormone: molecular biology and regulation. Principles of bone biology. New York: Academic Pr, 1996: p. 325-41.
27. NAVEH-MANY, T., et al., Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1, 25-dihydroxyvitamin D. Endocrinology, 1989. 125(1): p. 275-280.
28. Silver, J. and T. Naveh-Many, FGF23 and the parathyroid glands. Pediatric Nephrology, 2010. 25(11): p. 2241-2245.
29. Berndt, T. and R. Kumar, Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. Annu. Rev. Physiol., 2007. 69: p. 341-359.
30. Suva, L., et al., A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. Science, 1987. 237(4817): p. 893-896.
31. Kronenberg, H.M., PTHrP and skeletal development. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. 1068(1): p. 1-13.
32. Donovan, P.J., et al., PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. 100(5): p. 2024-2029.
33. Mannstadt, M., H. Juppner, and T.J. Gardella, Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1999. 277(5): p. F665-F675.
34. Mangin, M., et al., Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of

- malignancy. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1988. 85(2): p. 597-601.
35. Stewart, A.F., et al., Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *New England Journal of Medicine*, 1980. 303(24): p. 1377-1383.
 36. Karaplis, A.C., et al., Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes & development*, 1994. 8(3): p. 277-289.
 37. DeLuca, H.F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1689S-1696S.
 38. Lowe, K., A. Maiyar, and A. Norman, Vitamin D-mediated gene expression. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 1992. 2(1): p. 65-109.
 39. Bringhusrt, F.R., et al., Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, A.S. Fauci, et al., Editors. 2013.
 40. Prié, D. and G. Friedlander, Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 5(9): p. 1717-1722.
 41. Suda, T., et al., Vitamin D and bone. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. 88(2): p. 259-266.
 42. Yamamoto, M., et al., Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *The Journal of clinical investigation*, 1984. 74(2): p. 507-513.
 43. Austin, L.A. and H. Heath III, Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New England Journal of Medicine*, 1981. 304(5): p. 269-278.
 44. Deftos, L.J. and B.P. First, Drugs Five Years Later: Calcitonin as a Drug. *Annals of internal medicine*, 1981. 95(2): p. 192-197.
 45. Carstens, J.H. and J.D. Feinblatt, Future horizons for calcitonin: a US perspective. *Calcified tissue international*, 1991. 49(2): p. S2-S6.
 46. Brown, E. and S. Hebert, Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone*, 1997. 20(4): p. 303-309.
 47. Frazão, J.M., P. Martins, and J.W. Coburn, The calcimimetic agents: perspectives for treatment. *Kidney International*, 2002. 61: p. S149-S154.
 48. Hebert, S.C., Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney international*, 1996. 50(6): p. 2129-2139.
 49. Wang, W., M. Lu, and S.C. Hebert, Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca (2+)-induced inhibition of apical K⁺ channels in the TAL. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1996. 271(1): p. C103-C111.
 50. Schwartzman, M., et al., Renal cytochrome P450-related arachidonate metabolite inhibits (Na⁺⁺ K⁺) ATPase. *Nature*, 1985. 314(6012): p. 620-622.
 51. Sands, J., et al., Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *The Journal of clinical investigation*, 1997. 99(6): p. 1399-1405.
 52. Palmer, M., et al., Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *European journal of clinical investigation*, 1988. 18(1): p. 39-46.

53. Boonstra, C.E. and C.E. Jackson, Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *American journal of clinical pathology*, 1971. 55(5): p. 523-526.
54. Foo, Y., A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malaysia*, 1995. 50(3).
55. Frølich, A., Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Danish medical bulletin*, 1998. 45(4): p. 436-439.
56. Dent, D.M., et al., The incidence and causes of hypercalcaemia. *Postgraduate medical journal*, 1987. 63(743): p. 745-750.
57. Fisker, R., et al., Hypercalcaemia in hospital patients Clinical and diagnostic aspects. *The Lancet*, 1981. 317(8213): p. 202-207.
58. Shane, E. and D. Irani, Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6, M. Favus, Editor. 2006: Washington, DC.
59. Inzucchi, S.E., Understanding hypercalcemia: its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgraduate medicine*, 2004. 115(4): p. 69-76.
60. Gardner, J.E. and T. Hersh, Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *Southern medical journal*, 1981. 74(2): p. 197-199.
61. Carnaille, B., et al., Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *ANZ Journal of Surgery*, 1998. 68(2): p. 117-119.
62. Wynn, D., G.D. Everett, and R.A. Boothby, Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecologic oncology*, 2004. 95(3): p. 716-718.
63. Mithöfer, K., et al., Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*, 1995. 109(1): p. 239-246.
64. Rose, B. and T. Post, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 2001, McGraw-Hill: New York. p. 754.
65. Caruana, R.J. and J.V. Buckalew, The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine*, 1988. 67(2): p. 84-99.
66. Lins, L.E., Reversible renal failure caused by hypercalcemia. *Journal of Internal Medicine*, 1978. 203(1-6): p. 309-314.
67. Peacock, M., Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2002. 17: p. N87-94.
68. Ahmed, R. and K. Hashiba, Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clinical cardiology*, 1988. 11(6): p. 395-400.
69. Kiewiet, R., et al., Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med*, 2004. 62(3): p. 94-96.
70. Lind, L., et al., Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, 1991. 157(8): p. 457-459.
71. Silverberg, S.J., et al., Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989. 4(3): p. 283-291.
72. Silverberg, S.J. and J.P. Bilezikian, Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. 81(6): p. 2036-2040.

73. Lundgren, E., et al., Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*, 1997. 121(3): p. 287-294.
74. Yu, N., et al., The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2011. 104(6): p. 513-521.
75. Dalemo, S., P. Hjerpe, and K. Boström Bengtsson, Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden. *Scandinavian journal of primary health care*, 2006. 24(3): p. 160-165.
76. Griebeler, M.L., et al., Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone*, 2015. 73: p. 1-7.
77. Felger, E.A. and E. Kandil, Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2010. 43(2): p. 417-32, x.
78. Bilezikian, J.P. and S.J. Silverberg, Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(17): p. 1746-1751.
79. Wood, G., et al., Disappearing hypercalcaemia. *Postgraduate medical journal*, 1987. 63(743): p. 741-744.
80. Ahmad, S., G. Kuraganti, and D. Steenkamp, Hypercalcemic crisis: a clinical review. *The American journal of medicine*, 2015. 128(3): p. 239-245.
81. Silverberg, S.J., et al., Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. 94(2): p. 351-365.
82. Ruda, J.M., C.S. Hollenbeak, and B.C. Stack Jr, A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2005. 132(3): p. 359-372.
83. Silverberg, S.J., et al., Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *The American journal of medicine*, 1990. 89(3): p. 327-334.
84. Macfarlane, D.P., N. Yu, and G.P. Leese. Asymptomatic and mild primary hyperparathyroidism. in *Annales d'endocrinologie*. 2015. Elsevier.
85. Patel, C., et al., Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*, 2010. 65(4): p. 278-287.
86. Kwon, J.H., et al., Neck ultrasonography as preoperative localization of primary hyperparathyroidism with an additional role of detecting thyroid malignancy. *European journal of radiology*, 2013. 82(1): p. e17-e21.
87. Bentrem, D.J., et al., Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid*, 2002. 12(12): p. 1109-1112.
88. Bilezikian, J.P., et al., Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. 94(2): p. 335-339.
89. Bilezikian, J.P., et al., Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. 99(10): p. 3561-3569.

90. Bandeira, F., et al., Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013. 57(6): p. 406-424.
91. Thakker, R.V., Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and cellular endocrinology*, 2014. 386(1-2): p. 2-15.
92. Thakker, R.V., et al., Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012. 97(9): p. 2990-3011.
93. Wells Jr, S.A., et al., Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2015. 25(6): p. 567-610.
94. Marx, S.J., et al., Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2002. 17: p. N37-43.
95. Meric, F., P. Yap, and M.J. Bia, Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 1990. 16(5): p. 459-464.
96. Indridason, O.S., et al., Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney international*, 1996. 50(5): p. 1663-1671.
97. Fuleihan, G.-H., Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2002. 17: p. N51-6.
98. Brown, E.M., Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nature Reviews Endocrinology*, 2007. 3(2): p. 122.
99. Law, W.M. and H. Heath, Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia): clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Annals of internal medicine*, 1985. 102(4): p. 511-519.
100. Mallette, L.E. and E. Eichhorn, Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Archives of internal medicine*, 1986. 146(4): p. 770-776.
101. Haden, S.T., et al., Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(9): p. 2844-2848.
102. Racke, F., C.R. McHenry, and D. Wentworth, Lithium-induced alterations in parathyroid cell function: insight into the pathogenesis of lithium-associated hyperparathyroidism. *The American journal of surgery*, 1994. 168(5): p. 462-465.
103. Nordenström, J., et al., Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, 1992. 158(4): p. 207-211.
104. Stewart, A.F., Hypercalcemia associated with cancer. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(4): p. 373-379.
105. Lumachi, F., et al., Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer research*, 2009. 29(5): p. 1551-1555.

106. Grill, V. and T.J. Martin, Hypercalcemia of malignancy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2000. 1(4): p. 253-263.
107. Mirrakhimov, A.E., Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *North American journal of medical sciences*, 2015. 7(11): p. 483.
108. Ratcliffe, W.A., et al., Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *The Lancet*, 1992. 339(8786): p. 164-167.
109. Pecherstorfer, M., et al., Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. 78(5): p. 1268-1270.
110. Rizzoli, R., et al., Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Journal of endocrinological investigation*, 1992. 15(9 Suppl 6): p. 51-56.
111. Seymour, J.F. and R.F. Gagel, Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, 1993. 82(5): p. 1383-1394.
112. Masahito, H., et al., 1, 25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia in ovarian dysgerminoma. *Pediatric hematology and oncology*, 2008. 25(1): p. 73-78.
113. Hutchesson, A., N. Bundred, and W. Ratcliffe, Survival in hypercalcaemic patients with cancer and co-existing primary hyperparathyroidism. *Postgraduate medical journal*, 1995. 71(831): p. 28-31.
114. Jacobs, T.P. and J.P. Bilezikian, Rare causes of hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(11): p. 6316-6322.
115. Sharma, O.P., Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest*, 1996. 109(2): p. 535-539.
116. Shai, F., et al., Hypercalcemia in mycobacterial infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1972. 34(2): p. 251-256.
117. Stoeckle, J.D., H.L. Hardy, and A.L. Weber, Chronic beryllium disease: long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *The American journal of medicine*, 1969. 46(4): p. 545-561.
118. Silva, L.C. and T.C. Ferrari, Hypercalcaemia and paracoccidioidomycosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998. 92(2): p. 187.
119. Murray, J.J. and C.R. Heim, Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis. Aggravation by vitamin D. *The American journal of medicine*, 1985. 78(5): p. 881-884.
120. Kantarjian, H.M., et al., Hypercalcemia in disseminated candidiasis. *The American journal of medicine*, 1983. 74(4): p. 721-724.
121. Bosch, X., Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1, 25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998. 114(5): p. 1061-1065.
122. Journey, T.H., Hypercalcemia in a patient with eosinophilic granuloma. *The American journal of medicine*, 1984. 76(3): p. 527-528.
123. Hoffman, V.N. and O.M. Korzeniewski, Leprosy, hypercalcemia, and elevated serum calcitriol levels. *Annals of internal medicine*, 1986. 105(6): p. 890-891.
124. Bosch, X., Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *Jama*, 1998. 279(7): p. 532-534.

125. Edelson, G.W., G.B. Talpos, and H.G. Bone III, Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism: etiology and management. *American journal of nephrology*, 1993. 13(4): p. 275-277.
126. Adams, J.S., et al., Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *The Journal of clinical investigation*, 1983. 72(5): p. 1856-1860.
127. Dusso, A., et al., γ -Interferon-induced resistance to 1, 25-(OH)₂D₃ in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(7): p. 2222-2232.
128. Martinez, M., et al., Evidence of absorptive hypercalciuria in tuberculosis patients. *Calcified tissue international*, 1993. 53(6): p. 384-387.
129. Burman, K.D., et al., Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Annals of internal medicine*, 1976. 84(6): p. 668-671.
130. Muls, E., et al., Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. *Calcified tissue international*, 1982. 34(1): p. 523-526.
131. Wysolmerski, J.J., Miscellaneous causes of hypercalcemia. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. 6: p. 203-208.
132. Ezzat, S., et al., Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993. 76(6): p. 1452-1457.
133. Shah, R., et al., Acromegaly as a cause of 1, 25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary*, 2012. 15(1): p. 17-22.
134. Selby, P., et al., Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clinical endocrinology*, 1995. 43(5): p. 531-536.
135. Christensson, T., K. Hellström, and B. Wengle, Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Archives of internal medicine*, 1977. 137(9): p. 1138-1142.
136. Cope, C., Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalies. *Clinical Science*, 1936. 2: p. 287-300.
137. Picos, M.K., V.R. Lavis, and P.R. Orlander, Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. *Clinical endocrinology*, 2005. 63(5): p. 566-576.
138. McMILLAN, D.E. and R.B. Freeman, The milk alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition. *Medicine*, 1965. 44(6): p. 485-501.
139. Togari, A., et al., Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *General pharmacology*, 1991. 22(2): p. 287-292.
140. McPHERSON, M.L., et al., Theophylline-induced hypercalcemia. *Annals of internal medicine*, 1986. 105(1): p. 52-54.
141. Llach, F., A.J. Felsenfeld, and M.R. Haussler, The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure: interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1, 25-

- dihydroxycholecalciferol. *New England Journal of Medicine*, 1981. 305(3): p. 117-123.
142. Massry, S.G., et al., K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003. 42(4 SUPPL. 3).
 143. Shane, E., Diagnostic approach to hypercalcemia. 2016, Uptodate.
 144. Bilezikian, J.P., Management of acute hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, 1992. 326(18): p. 1196-1203.
 145. Maier, J.D. and S.N. Levine, Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. *Journal of intensive care medicine*, 2015. 30(5): p. 235-252.
 146. Carano, A., et al., Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 1990. 85(2): p. 456-461.
 147. Rodan, G.A. and H.A. Fleisch, Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of clinical investigation*, 1996. 97(12): p. 2692-2696.
 148. Bilezikian, J.P., Clinical review 51: management of hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993. 77(6): p. 1445-1449.
 149. Major, P., et al., Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 2001. 19(2): p. 558-567.
 150. Makras, P., et al., Treatment with oral biphosphonates can increase the sensitivity of sestamibi radionuclide imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *International journal of clinical pharmacology research*, 2005. 25(1): p. 19-28.
 151. Chow, C., et al., Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(2): p. 581-587.
 152. Reasner, C.A., et al., Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993. 77(4): p. 1067-1071.
 153. Adams, J.S. and M. Hewison, Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: p. 200-2.
 154. Shoback, D.M., et al., The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(12): p. 5644-5649.
 155. Nemeth, E.F., et al., Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004. 308(2): p. 627-635.
 156. Cunningham, J., et al., Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney international*, 2005. 68(4): p. 1793-1800.
 157. Sajid-Crockett, S., F.R. Singer, and J.M. Hershman, Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2008. 57(4): p. 517-521.

158. Peacock, M., et al., Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. 94(12): p. 4860-4867.
159. Marcocci, C., et al., Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. 99(10): p. 3607-3618.
160. Koo, W.S., et al., Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*, 1996. 72(3): p. 424-428.
161. Phimphilai, M., Hypercalcemia in a hospital population: a retrospective study of 52 cases. *Chiang Mai Medical Journal-เชียงใหม่เวชสาร*. 49(1): p. 27-34.
162. Lindner, G., et al., Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *The American journal of emergency medicine*, 2013. 31(4): p. 657-660.
163. Christensson, T., et al., Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Medica Scandinavica*, 1976. 200(1-6): p. 131-137.
164. Boonstra, C.E. and C.E. Jackson, Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis: prevalence in a clinic population. *Annals of Internal Medicine*, 1965. 63(3): p. 468-474.
165. Yeh, M.W., et al., Surgery for primary hyperparathyroidism: are the consensus guidelines being followed? *Annals of surgery*, 2012. 255(6): p. 1179-1183.
166. Szymanski, J.J., et al., Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clinica Chimica Acta*, 2016. 453: p. 190-193.
167. Budayr, A.A., et al., Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Annals of internal medicine*, 1989. 111(10): p. 807-812.
168. Farr, H.W., et al., Primary hyperparathyroidism and cancer. *The American Journal of Surgery*, 1973. 126(4): p. 539-543.
169. Lee, C.-T., et al., Hypercalcemia in the emergency department. *The American journal of the medical sciences*, 2006. 331(3): p. 119-123.