



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE CİDDİ HİPERKALSEMİ TESPİT  
EDİLEN HASTALARDA; ETİYOLOJİ, PREZENTASYON,  
PREVELANS, TEDAVİ VE KLİNİK SONLANIMI**

**Dr. Şule TAŞ SAAT**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA-2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE CİDDİ HİPERKALSEMİ TESPİT  
EDİLEN HASTALARDA; ETİYOLOJİ, PREZENTASYON,  
PREVELANS, TEDAVİ VE KLİNİK SONLANIMI**

**Dr. Şule TAŞ SAAT**

**Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA-2018**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisası sürecinde bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde önemli katkıları olan değerli hocam, klinik Őefimiz Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ'a

Tezimin fikir ve yapım aŐamasında büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. İhsan AteŐ'e;

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hep yanımda olan klinik arkadaşlarıma, hemŐireler, sekreterler ve personellerimize;

Hayatımın her anında desteklerini arkamda hissettiğim, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anneme, babama ve kardeŐlerime;

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eŐim Nazım SAAT'e

En içten teşekkür ve Őükranlarımı sunarım.

**Dr. Şule TAŞ SAAT**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. KALSİYUM.....	2
2.1.1. Kalsiyum Dengesi.....	3
2.2. HİPERKALSEMİ .....	4
2.2.1. Hiperkalsemi Epidemiyolojisi .....	5
2.2.2. Hiperkalseminin Etiyolojisi.....	6
2.2.3. Hiperkalsemi Semptomları .....	16
2.2.4. Hiperkalsemi Tedavisi.....	18
2.3. CİDDİ HİPERKALSEMİ .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU .....	23
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR .....	47
8. EKLER.....	55
Ek-1: Etik Kurul Kararı .....	55
9. ÖZGEÇMİŞ .....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>CaSR</b>	: Calcium Sensing Receptor
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FGF-23</b>	: Fibroblast Growth Faktör-23
<b>GEYVES</b>	: Gerçek Yaşam Verileri Sağlama Merkezi
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GKS</b>	: Glaskow Koma Skalası
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HVA</b>	: Homovanilik Asit
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler Sistem
<b>MEN 1</b>	: Mutipl Endokrin Neoplazi 1
<b>MEN2A</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi 2A
<b>MPHG</b>	: 3 Metoksi 4 Hidroksi Fenilglükol
<b>PHPT</b>	: Primer Hiperparatiroidi
<b>PTH</b>	: Paratiroid Hormon
<b>PTHR</b>	: Paratiroid Hormon Reseptörü
<b>PTHrP</b>	: Paratiroid Hormon Related Peptide
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptörü
<b>5-HIAA</b>	: 5 Hidroksi İndol Asetik Asit

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1 :</b> Hiperkalsemi Sebepleri .....	8
<b>Tablo 2.2 :</b> Malignite İlişkili Hiperkalsemiye Neden Olan Kanserler .....	12
<b>Tablo 2.3 :</b> Hiperkalsemi Semptomları .....	17
<b>Tablo 4.1 :</b> Hastaların Klinikodemografik Özellikleri .....	26
<b>Tablo 4.2 :</b> Hastaların Semptom dağılımı .....	27
<b>Tablo 4.3 :</b> Hastaların Komorbidite Dağılımı.....	26
<b>Tablo 4.4 :</b> Laboratuvar bulguları.....	29
<b>Tablo 4.5 :</b> HastalarınKlinik Prezantasyon Dağılımı .....	26
<b>Tablo 4.6 :</b> Sağkalıma göre acilde son durum ve tedavi dağılımları .....	32
<b>Tablo 4.7 :</b> Sağkalıma göre klinikodemografik özellikler.....	33
<b>Tablo 4.8 :</b> Sağkalıma göre etiyoloji ve komorbidite dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.9 :</b> Sağkalıma göre laboratuvar bulguları ve klinik prezantasyon .....	35
<b>Tablo 4.10 :</b> Sağkalıma göre acilde son durum ve tedavi dağılımları.....	36
<b>Tablo 4.11 :</b> Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler.....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

Şekil 2.1 : Kalsiyum Dengesi .....	3
Şekil 2.2 : Hiperkalseminin Derecelendirilmesi .....	5
Şekil 2.3 : Hiperkalsemiye Yaklaşım Algoritması .....	7
Şekil 2.4 : Malignite ilişkili hiperkalsemi dağılımı .....	10
Şekil 4.1 : Acil ve hastane sonlanımı açısından hasta oranlarının dağılımı.....	31
Şekil 4.2 : Nörolojik semptomlar ve mortalite ilişkisi.....	38
Şekil 4.3 : GİS semptom ve mortalite ilişkisi .....	38
Şekil 4.4 : Hiperkalsemi şiddetine göre sağkalım analizi.....	39

## ÖZET

**Amaç:** Ciddi hiperkalsemi şiddetli semptomları olan, hayatı tehdit eden ivedilikle tedavi edilmesi gereken klinik bir tablodur. Acil serviste saptanan hiperkalsemilere yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak; hastalar sadece hiperkalsemi yönünden incelenmiş; hafif, ılımlı ve yüksek kalsiyum seviyelerine kategorize edilmemiştir. İlımlı hiperkalsemi ile ciddi hiperkalsemi etiyoloji, prezentasyon tedavi rejimleri ve klinik sonlanımda farklıdır. Bu sebeplerden dolayı; ciddi hiperkalsemi hastalarını inceleyen bir çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Literatürde ciddi hiperkalsemi hastalarını inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Biz bu çalışmamızda acil servise başvuran ve ciddi hiperkalsemi (serum  $Ca^{2+} > 15\text{mg/dl}$ ) saptanan hastaların etiyoloji, prezentasyon, prevelans ve tedavi rejimlerini belirledik ve hastaların klinik sonlanımlarını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Temmuz 2011-Mart 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalar değerlendirildi. Çalışmaya tüm şartları sağlayan, yeterli verilere sahip ilk 261 hasta dahil edildi. Hastaların klinik semptom bulguları etiyolojileri tedavileri ve klinik sonlanımları kaydedildi. Hastalara ait veriler gerçek yaşam verisi sağlama merkezi (GEYVES) üzerinden tarandı. Hiperkalsemi saptanan hastalar kontrol kalsiyum yüksekliğine göre kategorize edildi.

**Bulgular:** Serum kalsiyum seviyesinin  $10.5\text{ mg/dl}$  üzerinde olan hastalar ılımlı hiperkalsemi,  $15\text{mg/dl}$  üzerinde olan hastalar ciddi hiperkalsemi olarak sınıflandırıldı. Hastaların 167'sinde ılımlı hiperkalsemi 94'ünde ciddi hiperkalsemi saptandı. Acil servis başvurularında ciddi hiperkalsemi sıklığını  $0.01\%$  olarak saptadık. Hiperkalsemiye sahip hastalarda ciddi hiperkalsemi prevelansı  $0.7\%$  saptandı. Hastaların en sık başvuru şikayeti nörolojik şikayetler idi. Acil servis başvurularında hastaların  $49.8\%$ inde nörolojik semptom,  $39.1\%$ inde GİS semptom,  $32.2\%$ sinde renal semptom,  $17.2\%$ sinde KVS semptom ve  $45.2\%$ sinde iskelet sistemi semptomu saptandı. Ciddi hiperkalsemi grubunda ılımlı hiperkalsemiye kıyasla GİS semptom sıklığı anlamlı oranda daha yüksek saptandı diğer semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda acil serviste saptanan ciddi hiperkalsemi etiyolojisi: en sık malignite (%41), ikinci sırada (%21.1) hiperparatiroidi saptandı. Hastaların %93,5'i isotonik %62,8'i diüretik, %2,7'si kalsitonin, %18,4'ü bifosfonat ve %7,7'si glukokortikoid ve %16'sı hemodializ tedavisi aldı. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda bifosfonat ve hemodializ ihtiyaçları daha fazla saptandı. Tedavi rejimleri ile mortalite arasında bir fark saptanmadı. Hastaların klinik sonuçları incelendiğinde: %52,9'u servise yatış, %13,8'i yoğun bakıma yatış, %31,8'i acile yatış, %1,1'i başka hastaneye sevk ve %0,4'ü ölümlerle sonlandı. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda hospitalizasyon, yoğun bakım gerekliliği ve ölüm oranı daha yüksek saptadık.

Malign hiperkalsemi tedavisinin hastaların semptomlarında gerileme, klinikte rahatlama sağlarken prognoz üzerinde etkisi yoktur. Tedaviden sonra kalsiyum düzelme süresi 2 ile 504 saat aralığında olup ortanca 48 saat idi. Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların kalsiyum düzelme süresini daha uzun saptadık. Hastaların %10,7'sinde hiperkalsemi rekürrens saptandı ciddi hiperkalsemi ve ılımlı hiperkalsemi hastalarında rekürrens açısından fark yoktu. Hastaların semptomları incelendiğinde nörolojik semptomu olan ve gastrointestinal semptomu olan hastalarda diğer hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek mortalite saptandı. Nörolojik ve GİS semptomları mortaliteyi ön gören bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı. Ayrıca ciddi hiperkalsemi olan hastaların ılımlı hiperkalsemiye kıyasla 2,32 kat daha fazla mortalite riskine sahip olduğunu saptadık

**Sonuç:** Çalışmamızda acil serviste saptanan hiperkalseminin en sık sebebinin malignite olduğunu, hastaların sıklıkla nörolojik bozukluklar ile prezente olduğunu, ciddi hiperkalseminin mortaliteyi arttırdığını, GİS ve nörolojik semptomların mortaliteyi ön görücü prediktörler olduğunu saptadık. Araştırdığımız kadarıyla çalışmamız ciddi hiperkalsemileri inceleyen, klinik önemini vurgulayan ilk çalışması olması konusunda önem arz etmektedir. Ciddi hiperkalsemi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken mortal bir tablodur. Ciddi hiperkalsemide etiyolojilerinin ortadan kaldırılması, klinik yaklaşımın geliştirilmesi ve mortalite oranlarının azaltılması için daha geniş ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Ciddi hiperkalsemi, malignite kaynaklı hiperkalsemi, paratiroid hormon, PTHrP, acil servis

## ABSTRACT

**Purpose:** Severe hypercalcemia is a clinical problem that has severe life threatening symptoms, should be treated urgently. There is a limited number of studies of hypercalcemia diagnosed in the emergency department. However; the patients were examined for hypercalcemia only; not categorized considering the mild, moderate and high calcium levels. Severe hypercalcemia and moderate hypercalcemia differ from each other in the scope of etiology, presentation, treatment regimens and clinical outcome. Due to these reasons; it is clear that there is a need for a study that examines patients with severe hypercalcemia. In the literature, there is not any work that examines patients with severe hypercalcemi as much as we searched. In the present study, we aimed to determine the etiology, presentation, prevalence and treatment regimens of patients with severe hypercalcemia (serum  $\text{Ca} > 15\text{mg} / \text{dl}$ ) who applied to the emergency service in this study and to investigate the clinical outcomes of the patients.

**Materials and Methods:** This study retrospectively evaluated patients who were applied to Ankara Numune Training and Research Hospital Emergency Service between July 2011 and March 2017 were evaluated. The first 261 patients with adequate dosing and providing all the conditions for the study were included to the study. Clinical symptom findings of the patients etiologic treatments and clinical outcomes were recorded. The data belonging to the patient were scanned from the real life data providing center (GEYVES). The patients are categorized in accordance with their serum calcium levels.

**Results:** The patients having serum calcium level above 10.5 mg/dl are categorized as mild, and the patients having serum calcium level above 15 mg/dl are categorized as severe hypercalcemia patients. 167 patients were diagnosed as mild and the 94 patients were diagnosed as severe hypercalcemia patients. The frequency of severe hypercalcemia was determined to be 0.01% in emergency department visits. In patients suffering from hypercalcemia, the prevalence of severe hypercalcaemia was 0.7%. The most common complaints of the patients were the neurological symptoms. In the emergency department, 49.8% of the patients had neurological symptoms, 39.1% of GIS symptoms, 32.2% of renal symptoms, 17.2%

of cardiovascular symptom and 45.2% of skeletal system symptoms. GIS symptom frequency was significantly higher in severe hypercalcemia group than mild hypercalcemia, but no significant difference was found in terms of other symptoms.

In the emergency department severe hypercalcemia etiology was found as follows: the most frequent malignancy malignancy (41%) and second common hyperparathyroidism (21.1%). Of the patients, 93.5% were isotonic with 62.8% diuretic, 2.7% with calcitonin, 18.4% with bisphosphonate and 7.7% with glucocorticoid treatment and 16% with hemodialysis. In patients with severe hypercalcemia, the need for bisphosphonates and hemodialysis was more pronounced. No relation found between between the treatment regimens and mortality. When the clinical outcomes of patients were examined: 52.9% were hospitalized, 13.8% were intensive care, 31.8% were hospitalized in emergency department, 1.1% were referred to another hospital and 0.4% were death ended. For the patients suffering from severe hypercalcemia, the need for hospitalization and intensive care was found to be higher. Additionally, the mortality was found to be higher in severe hypercalcemia patients.

The treatment of malignant hypercalcemia provides regression, clinical relief, and no effect on the prognosis of patients. After treatment, the duration of calcium recovery ranged from 2 to 504 hours with a median of 48 hours. Duration of calcium recovery was found to be longer for patients with severe hypercalcemia. Hypercalcemia was recurred in 10.7% of patients and there was no difference in recurrence in patients with severe hypercalcemia and mild hypercalcemia. When the symptoms of the patients were examined, patients with neurological symptoms and gastrointestinal symptoms had a significantly higher mortality than the other patients. Neurological and GIS symptoms were found to be independent predictive factors predicting mortality. It's also found that patients with severe hypercalcemia had 2.32 times more mortality risk than those with mild hypercalcemia.

**Conclusion:** This study we concluded that the most frequent cause of hypercalcemia was malignancy, that patients were frequently present with neurological disorders, that severe hypercalcemia increased mortality, that GIS and neurological symptoms were mortality predisposing predictors. As far as investigated, this study is very essential thanks to being the first study that

investigates severe hypercalcemia and emphasize its clinical significance. Severe hypercalcemia is a mortal condition that should be considered in the differential diagnosis. There is a need for a further study in order to remove the etiology of severe hypercalcemia, improve the clinical approach, and reduce mortality rates.

**Key words:** Severe hypercalcemia, malignancy-induced hypercalcemia, parathyroid hormone, PTHrP, emergency department



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ciddi hiperkalsemi, serum kalsiyum seviyesinin 15 mg/dl üzerinde saptanmasına denir. Ciddi hiperkalsemi mortalite ile seyredabilen ve acil tedavi gerektiren önemli bir klinik tablodur (1).Ciddi hiperkalsemi sıklıkla semptomatik seyreder. Kalsiyum seviyesinin yüksekliğine ve kalsiyum artış hızına bağlı olarak, hastaların semptomlarında şiddetlenme saptanır. Hastalar kliniğe birçok sistemi ilgilendiren şiddetli bulgular ile gelirler (2). Bulantı, kusma, kabızlık, akut pankreatit gibi gastrointestinal sistem bulguları, poliüri polidipsi, renal kolik gibi renal bulgular, bilinç değişikliği, stupor, somnolans ve koma gibi ciddi nöropsikiyatrik semptomlar ve mortal aritmi gibi ciddi kardiyovasküler sistem bozuklukları saptanabilir.

Ciddi hiperkalsemi şiddetli ve ölüme varan semptomları olması sebebiyle acil tedavi endikasyonu vardır. Hastalara hiperkalseminin ciddiyetine, etiyolojisine ve hastanın klinik durumuna göre tedavi rejimleri seçilir. Hastalar sıklıkla altta yatan hastalık araştırmak, ileri tetkik ve tedavi amacıyla hospitalize edilir. Hayatı tehdit edici semptom ve bulgular sebebiyle hastalarının önemli bir kısmı yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekebilir. Özellikle ağır semptomları olan hastalarda mortal seyredebilir (3).

Acil servise başvuran hastalarda ılımlı hiperkalsemi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen ciddi hiperkalsemi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. İlımlı hiperkalsemi ve ciddi hiperkalseminin gerek etiyolojisi gerekse klinik prezantasyonu, tedavi rejimleri ve klinik sonuçlarında farklılıklar olması sebebi ile ciddi hiperkalsemi hastalarını inceleyen bir çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Bu tez çalışmasıyla, acil servise ciddi hiperkalsemi (serum Ca> 15mg/dl) ile başvuran hastaların karakteristik özelliklerini, etyolojisini, prezentasyonunu, prevalansını, tedavi rejimlerini belirlemeyi ve bunun mortalite ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALSİYUM

Kalsiyum vücutta en fazla bulunan elementtir; iskelet mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonda önemli rol oynar. Kalsiyumun alım şekli sadece diyet yolu ile olmaktadır. Erişkin insan vücudunda (70 yaşında sağlıklı bir erkekte) 1-2 kg kadar kalsiyum (Ca) vardır, bu kalsiyumun %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  şeklinde bulunur. Kemikteki hidroksiapatit kristalleri; iskeletin mekanik dengesini aynı zamanda ekstrasellüler sıvıdaki (ESS)  $Ca^{++}$  (Ca) konsantrasyonunun devamını sağlar. Geri kalan %1'lik kısım yumuşak dokularda ve ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır (4)

Serum total kalsiyum miktarı 8.5-10.5 mg/dl (4.5-5 mEq/L) arasındadır. Plazma içindeki kalsiyum üç farklı formda bulunur. Plazma kalsiyumunun % 40'ı albumin,% 15'i sitrat, sülfat veya fosfat ile kompleks ve % 45'i iyonize (veya serbest) kalsiyum olarak bulunur. Fizyolojik olarak aktif kısım iyonize kalsiyumdur. Laboratuvarında rutin olarak ölçülen plazma kalsiyum konsantrasyonu, plazmada bulunan iyonize ve bağlı olmak üzere total kalsiyum konsantrasyonudur.

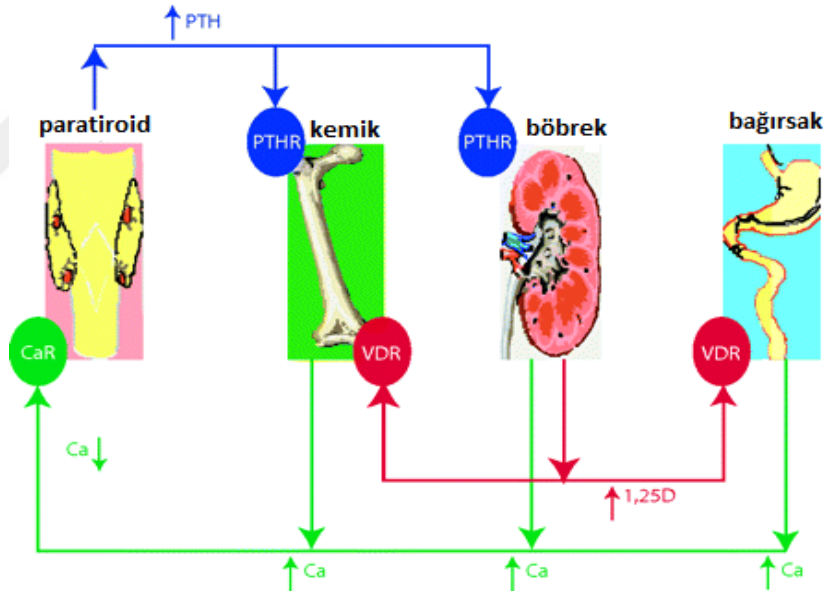
Biyolojik olaylara iyonize kalsiyum aktif rol oynar. Serum kalsiyumunun yaklaşık %45'i bağlı bulunduğu için serum protein ve albumin konsantrasyonundaki değişiklikler serum total kalsiyum miktarını değiştirir. Ancak serbest formda bulunan iyonize kalsiyum seviyesi sabit kalmaktadır. Bunun için bir algoritim kullanılarak gerçek Ca düzeyleri tayin edilir (5).

Dehidrasyon durumunda hemokonsantrasyona sekonder serum albumini yüksek saptanır; bu da serum kalsiyumun yanlış yüksekliklerine neden olur. Albumin arttığında saptanan yalancı kalsiyum yüksekliği; serum albümin konsantrasyonunu 4 g / dL'nin üzerinde olduğu her 1,0 g / dL için toplam kalsiyumdan 0.8 mg / dL çıkarılarak düzeltilebilir. Tersine albümin seviyeleri düşük olduğunda, total kalsiyum; albuminin <4 g / dLnin altında olduğu her 1.0 g / dL için 0.8 mg / dL eklenerek düzeltilebilir (6). Fakat bu düzeltmeler serbest kalsiyum konsantrasyonun kabaca tahminleridir, bazen yanıltıcı olur. Asidoz ile azalan Ph kalsiyumun proteinlere bağlanmasını azalttığından, iyonize kalsiyum (iCa)değerlerini değiştirir.

Bu nedenle mümkünse iCa düzeyleri kalsiyum hassas elektrotlar kullanan yöntemlerle direkt olarak ölçülmelidir. Normal serum iCa düzeyi 4.4 -5.2 mg / dl veya 1.1-1.3 mmol / L dir.

### 2.1.1. Kalsiyum Dengesi

Kalsiyum dengesi; böbrek bağırsak ve kemikteki kalsiyum transportunu kontrol eden integre hormonal sistem ile düzenlenir. Bu sistem; paratiroid hormon (PTH) ve PTH reseptörü (PTHR) ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D ve D vitamini reseptörü (VDR) iyonize kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) tarafından oluşturulur. Ayrıca kalsiyum dengesinde; fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kalsitonin ve östrojen regülatörler rol oynar.



**Şekil 2.1:** Kalsiyum Dengesi (7)

(Gogas DY. Kalsiyum Dengesi)

Kalsiyum hemostazında paratiroid hormon(PTH) ve kalsitriol(1,25-dihidroksivitamin D) en önemli rolü oynamaktadır. Ekstraselüler sıvıdaki iyonize kalsiyumun azalması paratiroid hücreler üzerindeki kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından algılanır. CaSR uyarılmasına yanıt olarak paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanır, böbrekteki PTHR aktive olur ve tubuler Ca

absorbsiyonunu ve kemikte kemik resorpsiyonunu artırır (8). Aynı şekilde kandaki artan iyonize kalsiyum, kalsiyum algılayıcı reseptörü (CaSR) aktive ederek direkt olarak PTH'yı süprese eder. iCa ayrıca PTH salgısını 1,25 (OH)<sub>2</sub>D yapımı üzerinden indirekt olarak etkiler.

Paratiroid hormon iskelet sistemi ile ekstraselüler sıvı arasındaki kalsiyum dengesini sağlar. Osteoblastlardaki PTH reseptörlerine bağlanarak kemik rezorpsiyonunu uyarır, osteoklast sayısını ve aktivitesini artırarak kalsiyum seviyesinin artmasına neden olur (9). Kalsiyumun asıl kaynağı diyetdir. Diyetle alınan kalsiyumun; günde 400-1500 mg'ı intestinal yolla absorbe edilir. Kalsitriol bağırsak kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır. Kalsitriol bağırsak hücre zarında konsantrasyon gradiyentine karşı kalsiyumun emilimini teşvik eden tek hormondur.

Diyetle alınan kalsiyumun ortalama %5'i pasif difüzyon (parasellüler) ile yaklaşık %20 ila %70'i 1,25 (OH)<sub>2</sub>D aracılığı ile aktif transport (transsellüler) ile emilir. Düşük kalsiyum içerikli diyet alımında aktif transport, yüksek kalsiyum alımı halinde pasif difüzyon efektiftir (10). Diyetle değişen günlük kalsiyum alımına rağmen, hormonal feedback mekanizmalar ile intestinal absorpsiyon günlük 200-400 mg/gün (5-7.4 mmol) gibi sabit değerlerde tutulur.

Böbrekler iyonize kalsiyumu filtre eder. Böbreklerde filtre olan Ca'un %68-75'i proksimal tüplerden pasif parasellüler yolla ve sodyum reabsorpsiyonu ile geri emilir. Filtre olan Ca'un diğer %20'si kortikal henle kulpunun kalın çıkan kolunda pasif difüzyon ile absorbe olur. Geri kalan %5'i de distal tübül tarafından geri emilir. Distal tubulde kalsiyum tutma aktiftir. Fizyolojik kalsiyum regülasyonundan ve birçok hastalık durumunda görülen kalsiyum düzensizliğinden distal tubul disfonksiyonu sorumludur.

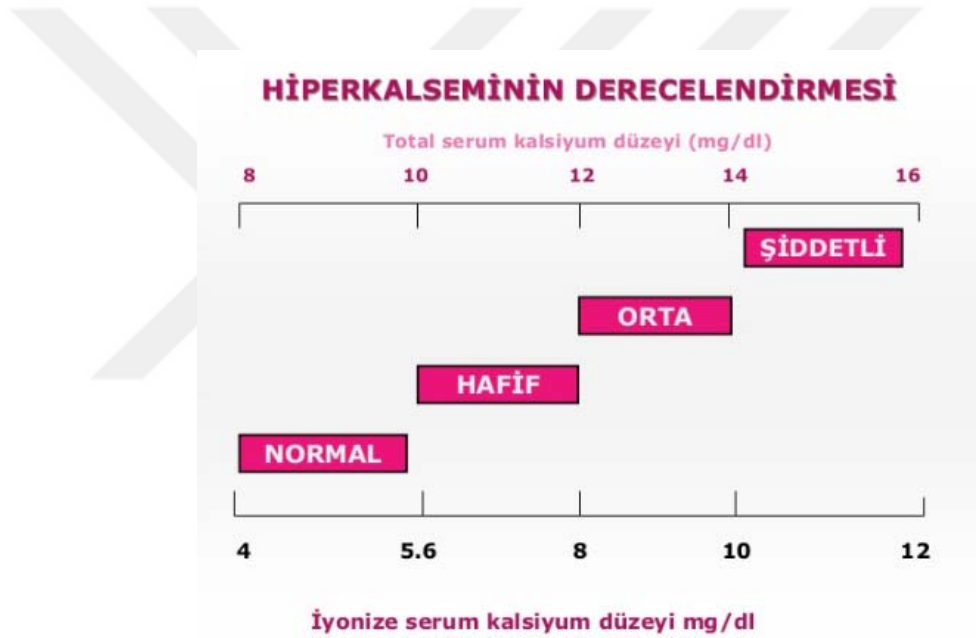
## **2.2. HİPERKALSEMİ**

Hiperkalsemi diyetle alınan ve kemikten kana geçen kalsiyumun renal kalsiyum atılımını aşmasına bağlı olarak görülen bir metabolik elektrolit dengesizliğidir (11). Serum kalsiyum miktarının 10.5 mg/dl üzerinde ya da iyonize kalsiyumun 1.5 mmol/l üzerinde saptanmasıdır (12). Hiperkalsemi klinikte sık rastladığımız bir elektrolit bozukluğudur (13). Hiperkalsemi serum kalsiyum

yüksekliğinin seviyesine göre üç gruba derecelendirilir:10,5 mg/dl-12 mg/dl: hafif hiperkalsemi, 12 mg/dl-15mg/dl: orta hiperkalsemi, 15 mg/dl üzeri: şiddetli hiperkalsemi (şekil 2.2).

Ayaktan gelen poliklinik hastalarında ya da sağlıklı insanlarda daha ılımlı düzeylerde kalsiyum yükseklikleri saptanırken; malign hastalarda sıklıkla ciddi kalsiyum yükseklikleri 14mg/dl üzerinde saptanır ve hastalar daha semptomatik olur.

Hiperkalsemisi olan bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak serum kalsiyum yüksekliğinin gerçek bir artış olup olmadığının değerlendirilmesidir. Hastanın kan pH ve albumin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum seviyesi hesaplanır.



Şekil 2.2: Hiperkalseminin Derecelendirilmesi (8)

(Hiperkalsemiye Yaklaşım Ders Notu. Dr Dilek Yavuz Gogas)

### 2.2.1. Hiperkalsemi Epidemiyolojisi

Hiperkalsemi klinikte sık rastlanan bir elektrolit bozukluğudur. Genel popülasyonun yaklaşık %1 ila %3'ünde serum kalsiyum düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hamilton ve arkadaşları hiperkalsemiye yönelik yaptıkları geniş bir çalışmada 54267 hastanın kalsiyum ölçümleri alınmış; bunlardan 1674 (%3) hastada hiperkalsemi tespit edilmiştir.

Hiperkalseminin en yaygın sebebi, hastaların % 90'ından fazlasını oluşturan primer hiperparatiroidizm ve malignitedir (14). Yapılan çalışmalarda poliklinik hastalarında saptanan hiperkalseminin en sık sebebi primer hiperparatiroidizm bulunmuştur (15). Primer hiperparatiroidizmin insidansı 50 yaşından sonra artmakta olup, kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha sık gözükmetedir (16).

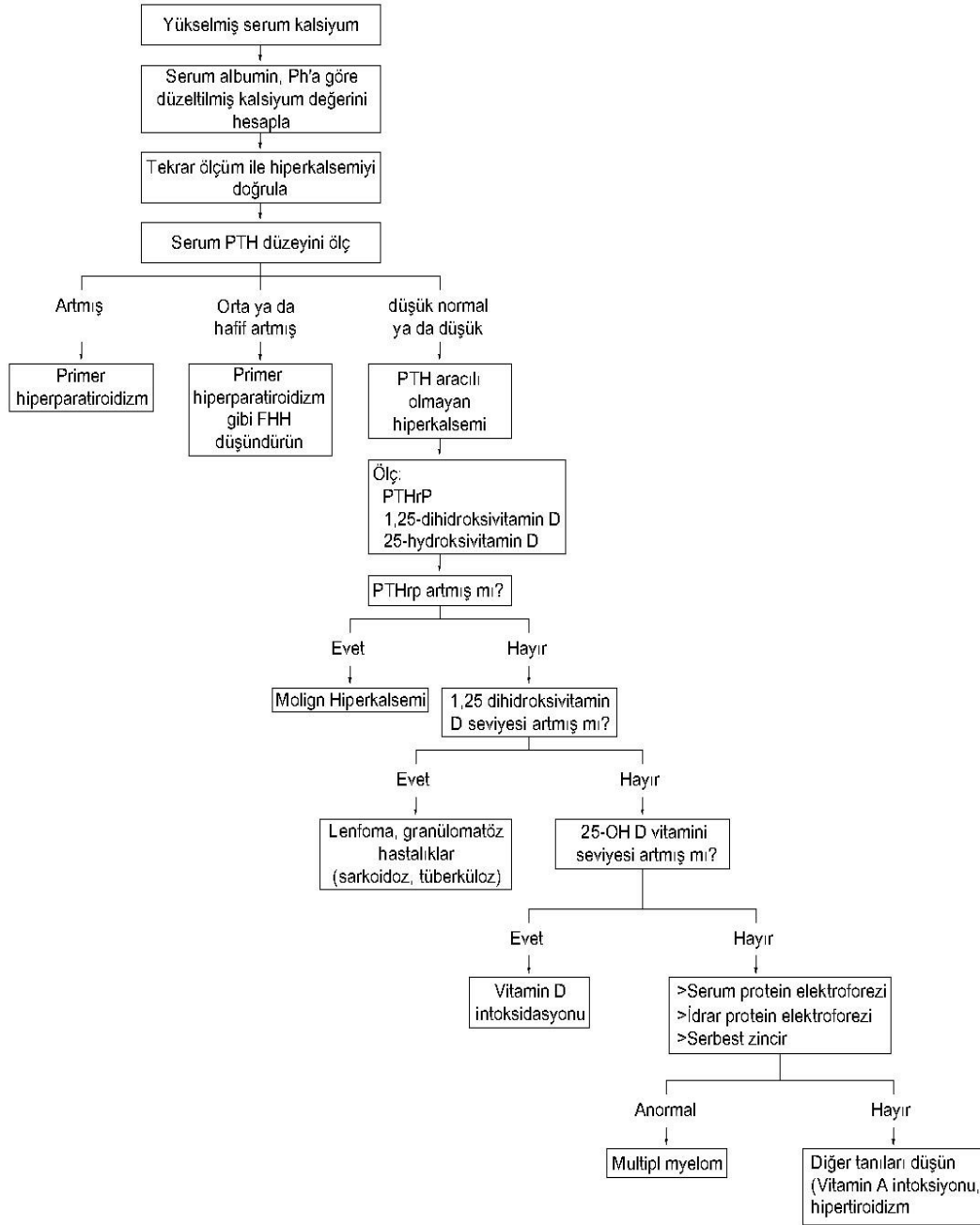
Hastane popülasyonunda saptanan hiperkalseminin % 65'ini malign hastalıklar oluşturur. Hiperkalsemi epidemiyolojisine yönelik yapılan bir çalışmada Tokudo ve arkadaşları, Okinawan hastanesinde yatan hiperkalsemi teşhisi konulan mevcut 145 japon hastanın 100'ünde malignite saptadı (17). Fischen ve arkadaşları İngiltere'de üçüncü basamak bir merkezde 496 hiperkalsemisi olan hastanın 219'unda malignite saptadı (18). Malignite ilişkili hiperkalsemi kanser hastalığının seyri sırasında %5-30 oranında rastlanır. En sık görüleni paraneoplastik sendrom olup sıklığı 15/100.000'dir. Hastanede yatan hiperkalseminin en sık sebebi de malignitedir (19).

### **2.2.2. Hiperkalseminin Etiyolojisi**

Hiperkalsemi birçok nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Hastanın anamnezi, klinik öyküsü, laboratuvar tetkikleri, hiperkalseminin ciddiyetini ve tanıya yönlendirmede yol göstericidir. Hastada normal fizik muayene bulguları, ailede hiperparatiroidizm öyküsü, multipl endokrin neoplazm bulgusu ve kronik hiperkalsemi varlığı hiperparotiroidi lehine bulgulardır.

Ciddi kalsiyum yükseklikleri, semptomatik hiperkalsemi, akut ve hızlı gelişen hadiseler malignite ilişkili hiperkalsemi açısından yönlendirici olmaktadır. Serum kalsiyum seviyesinin 13 mg/dL'nin (3.25 mmol/L) üzerinde olması hiperparatiroidizm için sık beklenen bir bulgu değildir; tanıda ön planda malign hastalıklar düşünülür.

## HİPERKALSEMİYE YAKLAŞIM ALGORİTMASI



**Şekil 2.3:** Hiperkalsemiye Yaklaşım Algoritması

(<https://www.uptodate.com/contents/hiperkalsemiye-yaklaşım-algoritması>)

Ayırıcı tanıya giderken ilk olarak serum PTH düzeyi tespit edilerek hiperkalseminin, parathormon (PTH) tarafından oluşturulup oluşturulmadığına karar verilir (20). PTH düzeyleri düşük ölçülürse, Tablo 2.1’de görülen paratiroid hormon aracılığıyla oluşturulmayan hastalıklar ön planda düşünülmelidir.

**Tablo 2.1:** Hiperkalsemi Sebepleri

<b>Malign hastalıklarla ilişkili hiperkalsemi</b>	<b>İlaçlar</b>
Lokal osteolitik hiperkalsemi	Tiazid
Humoral hiperkalsemi	Lityum
Ektopik 1.25(OH) <sub>2</sub> D üretimi	D vitamini
Diğer humoral faktörler	A vitamini
	Alüminyum intoksikasyonu
<b>Parathormonla ilişkili hiperkalsemi</b>	
Primer hiperparatiroidizm	
Tersiyer hiperparatiroidizm	
Familiyal hipokalsürik hiperkalsemi	<b>Diğer</b>
	Endokrinopatiler (hipertiroidi, adrenal yetmezlik)
<b>Granümatöz hastalıklar</b>	Feokromositoma
Sarkoidoz	Süt-alkali sendromu
Tüberküloz	Renal yetmezlik
Kandidiyazis	İmmobilizasyon
Histoplazmozis	Parenteral nütrisyon
Wegener granümatozis	

(Metabolik kemik hastalıkları dergisi TEMD)

Hiperkalseminin en sık sebebi hiperparatiroidi ve malignitedir. Hiperkalsemi tansında ilk istenecek tetkik PTH düzeyidir, ayrıca D vitamini metabolitleri, 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D, kalsidiol) ve 1,25-dihidroksivitamin D'nin (kalsitriol) serum konsantrasyonları ölçülmelidir. Kemik rezorpsiyonunun arttığı hastalıklar (multipl miyelom, tirotoksikoz, immobilizasyon veya A vitamini toksisitesi gibi) ve hastanın dışarıdan kalsiyum alımı göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlara yönelik hastalardan istenecek ek laboratuvar verileri (muhtemel multipl miyelom, TSH, vitamin A için serum ve üriner protein elektroforezi dahil) tanı koymada yol göstericidir (19).

### **Primer Hiperparatiroidizm:**

Serum kalsiyum seviyelerinin ölçüm sıklığı arttıkça primer hiperparatiroidi (PHPT) saptanma sıklığı artmıştır. Hiperparatiroidi klinikte en çok asemptomatik hiperkalsemi şeklinde saptanmaktadır (16). PHPT tanısı; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal emilim bozuklukları ve renal patolojiler gibi sekonder hiperparatiroidinin yaygın nedenleri dışlanarak, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden uygunsuz artmış PTH düzeyi ile tanı konulur (21). Asemptomatik hiperkalsemilerde serum PTH seviyesi normalin 1.5- 2 katı yüksek olarak saptanır. Hastaların kemik grafilerinde iskelet tutulumu saptanmaz iken, kemik mineral

dansitesinde azalma saptanabilir (22). PHPT'nin %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10- 15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (23). Semptomatik hiperparoitidisi olan hastaların küratif tedavisi paratiroidektomidir.

Asemptomatik hiperparatiroidisi olan hastalara tedavi uygulanmaz, hastalar takip edilir. Asemptomatik hastaların çoğunda hiperkalsemiye kötüleşme hiperkalsiüri, kemik dansitesinde azalma ve nefrolitiazise ilerleme saptanmamış olup yalnızca az bir kısım hastada ilerleme kaydedilir (24). Asemptomatik hiperkalsemisi olan bu hastaların cerrahi gereksinimleri belirleyen kriterler geliştirilmiştir.

Yaş:50 yaşın altında olmak

Serum kalsiyumu: Kalsiyumun referansa aralığın üst sınırı 1mg/dL (0.25mmol/l) aşması

- İskelet: DXA ile BMD: T-skoru < -2.5; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius, asemptomatik, radyografide saptanan BT MR radyografi ile saptan kırık.

- Renal: kreatinin klirensinin 60 mL/dk'dan düşük olması

Radyografi ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi ile nefrolitiazis nefrokalsinozis varlığının saptanması (25). Adenomun eksizyonu ile hastalarda normakalsemi sağlanır nefrolitiazis riski azalır ve kemik mineral yoğunluğunu artar. Cerrahi endikasyonu olmayan, inoperable olan ya da cerrahisi yetersiz /başarısız kalmış hastalarda medikal tedavi seçenekleri değerlendirilir.

Medikal tedavide: bifosfonat (pamidronat, zoledronat, ibandronat) kalsitonin, östrojen replasman tedavisi (östrojen, progesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü) ve kalsimimetik ajanlar kullanılır (26).

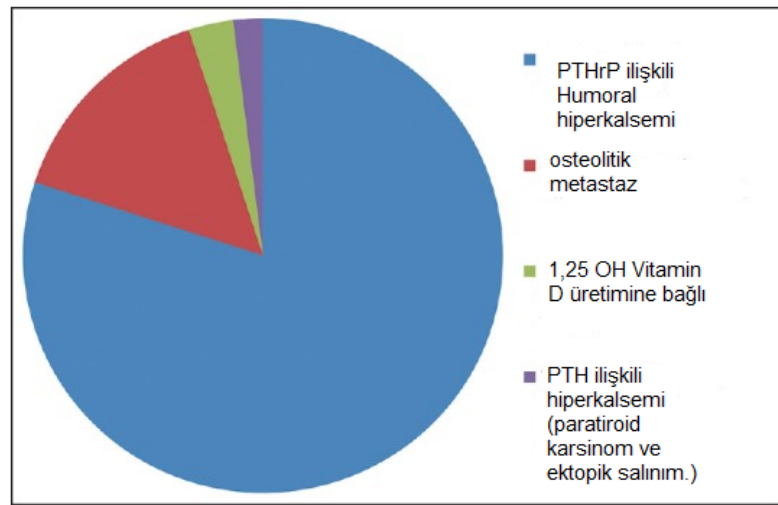
Hiperkalsemi tedavisinde en etkin ilaçlardan biri osteoklastlardan kemik rezorbsiyonunu inhibe eden bifosfonatlardır. Bifosfonat grubundan etidronat etkisiz bulunurken, klodronat ile serum kalsiyumunda geçici bir azalma olduğu gösterilmiştir. Alendronat kemik döngüsünü yıkımını azaltarak primer hiperparatiroidede kemik mineral yoğunluğunu belirgin şekilde artırmaktadır (27).

Serum kalsiyum düzeyi  $>15$  mg/dL olduğu akut hiperkalsemi durumunda intravenöz kalsitonin tedavisi kullanılır. Kalsimimetik ajanlar paratiroid hücrelerde kalsiyum duyarlılığını artırarak kalsiyum düşüşü sağlar. Hiperparatiroidili hastalar serum kalsiyum yüksekliğine cevap vermezler kalsiyum yüksekliğine rağmen artmış PTH salınımı saptanır. Kalsimimetik ajanlardan cinacalcet, reseptör hassasiyetini arttırarak doğrudan PTH sekresyonunu düşürür (28). Raloksifen, kemik rezorbsiyonunu ve kemik döngüsünü azaltan seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Primer hiperparatiroidizmlı postmenopozal kadınlarda 12 ay raloksifen kullanımı sonrasında toplam serum kalsiyum düzeylerini 1 mg / dL düşürdüğü saptanmış, ancak PTH düzeyleri 12 ay sonra başlangıç seviyesine gelmiş (29).

### **Malignite İlişkili Hiperkalsemi:**

Maligniteye bağlı hiperkalsemi malign hastaların yaklaşık %20-%30 unda vardır, hastane ortamında hiperkalsemin en sık sebebi malign hiperkalsemidir. Hem solid hem hematolojik malignitelerde saptanır en sık meme, akciğer kanseri ve multipl myelomda saptanır (30). Malignite hiperkalsemisi üç mekanizma ile oluşmaktadır:

- Paratiroid hormonu ile ilişkili protein salgısı (PTHrP)
- Sitokinlerin osteolitik metastazları (osteoklast aktive edici faktörler dahil)
- 1,25-dihidroksivitamin D'nin (kalsitriol) tümör üretimi (31, 32)



**Şekil 2.4:** Malignite ilişkili hiperkalsemi dağılımı

PTH ilişkili protein (PTHrP): Metastatik olmayan solid tümörü olan hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir. Kansere bağlı hiperkalsemisi olan hastaların yaklaşık %80'inde paratiroid hormon ilişkili peptid artmıştır (33, 34). Paratiroid hormonla ilişkili peptid, PTH ile sekans homolojisi olan kanser hücrelerinden salınan bir peptiddir. PTH öncelikle osteoblastlar üzerinden kemik yapımını artan seviyelerde ise osteoklastlar üzerinden kemik yıkımını uyarır ancak PTHrP'nin osteoblastik aktivitesi çok düşük olup sadece osteoklastları aktive eder sonuç olarak kemik yapımından ziyade yıkımına ve kalsiyum seviyelerinde artışa yol açar.

PTHrP, PTH1 reseptörü üzerinden, PTH'nın etkilerinin stimüle ederek; distal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve proksimal tübüllerden fosfat emiliminin inhibisyonunu gerçekleştirir (35). Malignite ilişkili hiperkalsemi hastalarında tipik laboratuvar bulguları şunlardır

- Yüksek serum PTHrP
- Çok düşük veya baskılanmış serum intakt PTH (endojen PTH salgılanması PTHrP aracılı hiperkalsemiyle baskılanır)
- Normalden düşük serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi

Kansere bağlı hiperkalseminin varlığı kalsiyum seviyesi artmış hastalarda kötü prognosis ile ilişkilidir. Hastaların bifosfonata cevabı iyi olmasına rağmen sağkalım süreleri kısadır (36). Malignite hiperkalsemisi olan hastaların yaklaşık %20sinde osteolitik metastazlar saptanır (37). Kemik metastazlarına sekonder osteolitik reaksiyon bazı solid tümörlerde ve multipl myelomda gözükür ancak lösemi ve lenfomada sık rastlanan bir bulgu değildir.

**Tablo 2.2:** Malignite İlişkili Hiperkalsemiye Neden Olan Kanserler

<b>Humoral hiperkalsemi (PTHrP):</b>
Skvamöz hücreli karsinomalar
Renal karsinomalar
Mesane karsinoması
Meme kanseri
Over karsinoması
Non-Hodgkin lenfoma
Lösemi
lenfoma
<b>Osteolitik metastazlar:</b>
Meme kanseri
Multipl miyelom
lenfoma
Lösemi
<b>1,25-dihidroksivitamin D:</b>
Lenfoma (non-Hodgkin, Hodgkin, lenfomatoz / granülomatoz)
Over disgerminomalar
<b>Ektopik PTH salınımı:</b>
Over karsinoması
Akciğer karsinomaları
Nöroekdodermal tümör
Tiroid papiller karsinoması
Rabdomyosarkom
Pankreas kanseri

(<https://www.uptodate.com/contents/cancer-associated-hypercalcemia>)

Osteolitik metastaz ile hiperkalsemiye en sık neden olan solid tümör meme kanseridir. Masif osteoliz ile kemikten salınan kalsiyum artar, artan kalsiyum renal atılım kapasitesini aşması ile serum kalsiyum düzeyi artar. Artan kalsiyum seviyesi semptomatik olması ile hastalara bulantı, kusma, iştahsızlık nefrojenik diabetes insipidus meydana gelir. Artan volüm kaybı böbrek fonksiyonlarında bozukluk yapar azalan böbrek fonksiyonları sebebi ile hiperkalsemi daha da ağırlaşır.

Vitamin D'e bağlı hiperkalsemi malignite ilişkili hiperkalsemilerin nadir bir nedenidir (38). Hodgkin lenfoma vakalarının neredeyse tamamında non hodgkin lenfomaların üçte birinde artmış 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) üretimine bağlı hiperkalsemi meydana gelir (39).

Normal şartlarda artan serum kalsiyum seviyesi PTH salınımını ve bundan dolayı 1,25-dihidroksivitamin D üretimini baskılar. Ancak lenfoma ve granüloamatöz hastalıklarda 1,25-dihidroksivitamin D üretimi PTH'dan bağımsız olarak ekstrarenal olarak, malign lenfosit ve makrofajlar tarafından üretildiğinden dolayı baskılanamaz; serum kalsiyum seviyesinde yüksekliklere neden olur.

#### **Familyal Benign Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FBHH):**

Kalsiyum duyarlaştırıcı reseptörde (CaSR) inaktive edici mutasyon sonucunda meydana gelen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Klinikte daha çok asemptomatik hiperkalsemi olarak saptanır. Kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) iyonize kalsiyum değişikliklerine hassastır, kalsiyum konsantrasyonun normal aralıkta tutulması için kalsiyum konsantrasyon değişikliklerine cevap olarak paratiroid bezinde ve böbreklerde işlevsel değişiklikler gerçekleştirir. CaSR inaktivasyonu ile familyal benign hipokalsiürik hiperkalsemi olur (40). Hastaların çoğu asemptomatik olup, ılımlı yüksek kalsiyum düzeylerine sahiptir (12.5-14.5 mg/dL). CaSR mutasyon sebebi ile yüksek kalsiyum seviyelerine rağmen PTH duyarsızlığı vardır, uygunsuz olarak normal veya normalin üst sınırında hafif yükselmiş PTH düzeyleri saptanır (41).

Primer hiperparatiroidi ile ayırıcı tanıya girer. Primer hiperparatiroidi ve malignite ilişkili hiperkalsemiden farklı olarak familial hipokalsiürik hiperkalsemi de 24 saatlik idrar atılımı günde 100mg altındadır (41).

### **Granümatöz Hastalıklar:**

Granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi saptanır Hiperkalsemi ile giden diğer granümatöz hastalıklar: tüberküloz, sarkoidoz, berilyozis koksidioidomikoz, histoplasmoz, kandidiaz, Crohn hastalığı, Langerhans-hücre histiyositozu (histiyositoz X) eozinofilik granülom, lepra, silikonla indüklenen granülomlar, talk granülom, kedi tırmığı hastalığı, granümatöz polianjitis ve pneumocystis carinii pnömonisidir (42). En sık rastlanan tüberküloz ve sarkoidozdur.

Sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklarda izlenebilen hiperkalseminin sebebi, paratiroid hormonuna (PTH) bağlı olarak, akciğer ve lenf nodlarında aktif mononükleer hücreler (özellikle makrofajlar) tarafından ekstrarenal kalsitriol üretimidir. Sarkoidozda hastaların %10-20'sinde hiperkalsemi, %30-50'sinde hiperkalsiüri görülmektedir (43).

Altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak granümatöz hastalıklara bağlı gelişen hiperkalsemide temel tedavi glukokortikoidlerdir. Ayrıca hastanın diyetle kalsiyum alımı kısıtlanmalı ve endojen D vitamini üretimini engellemeye yönelik aşırı güneşe maruziyetten kaçınılmalıdır.

### **Tirotoksikoz:**

Tirotoksikozda tiroid hormonun aşırı kemik rezorbsiyonuna sekonder hafif düzeyde hiperkalsemi meydana gelebilir. Tirotoksikozda bulunan hastaların yaklaşık %10-20'sinde hafif düzeyde hiperkalsemi görülmektedir (44).

### **Feokromasitoma:**

Feokromasitomada hiperkalsemi daha çok MEN2A 'da hiperparatiroidi ile eş zamanlı bulunur veya seyrek olarak feokromasitomanın kendisinden kaynaklı olabilmektedir. Feokromasitomaya bağlı hiperkalsemi PTH ile ilişkili proteinin (PTHrP) tümöral üretilmesinden kaynaklanır (45).

### **Adrenal Yetmezlik:**

Adrenal yetmezlik; özellikle adrenal kriz hiperkalsemiye sebep olabilmektedir. Artmış kemik rezorbsiyonu, proksimal tubullerden kalsiyum reabsorbsiyonun artması, hemokonsantrasyon sebepleri ile adrenal krizde hiperkalsemi gözlenebilir. Tedavide glukokortikoidler kullanılır (46).

### **Süt-Alkali Sendromu:**

Peptik ülser tedavisi için geçmiş zamanlarda önerilen aşırı süt tüketimine ya da kalsiyum karbonat kullanımına bağlı olarak süt-alkali sendromu gözükmemektedir. Klasik triad metabolik alkaloz, hiperkalsemi ve renal yetmezliktir. Etkin madde olan aşırı süt tüketimi ya da kalsiyum karbonat alımı kesildikten sonra tablo geri dönmektedir (47).

### **Vitamin D İntoksikasyonu:**

D vitamini fazla alımı; 25(OH)D ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D (kolekalsiferol) üzerinden kemik resorbsiyonu artırır ve barsaklardan kalsiyum emilimin artırarak hiperkalsemiye sebep olur.

D vitamini intoksikasyonu günde 50.000 IU'den fazla D vitamini alımında ortaya çıkması beklenir. Vitamin D intoksikasyonunda serum 25-OH-D<sub>3</sub> düzeyi 150 ng/ml'nin üzerinde saptanır (48). Toksikasyona neden olan D vitaminin kesilmesi ile kalsiyum düzeyleri normale dönmektedir. 25-OH-D yarı ömrü 25 gündür aktif metaboliti olan kolekalsiferolün yarı ömrü daha kısa olup kalsiyum seviyeleri daha hızlı normale döner. Ciddi hiperkalsemisi olan semptomatik vakalarda hidrasyon ve kısa süreli glukokortikoid tedavisi gerekli olabilir.

### **İlaçlar:**

Lityum total kalsiyum, iyonize kalsiyum ve parathormon seviyelerin artmasına neden olur. Kronik lityum tedavisi alan hastalarda lityum; kalsiyumun PTH salınımını baskılayan set noktasında artışa sebep olur, buda paratiroid hormonun salgılanmasının artmasına ve hiperkalsemiye neden olur. Lityum alan hastaların yaklaşık % 10-20'si hiperkalsemi ve hipokalsüri gelişir (49).

Tiyazid diüretikleri üriner kalsiyum atılımını azaltırlar. Tekrarlayan nefrolitiazis ve hiperkalsüri tedavisinde kullanılırlar. Nadiren hiperkalsemiye sebep

olurlar. Sıklıkla altta yatan bir primer hiperparatiroidi varlığında hiperkalsemiye yol açar. Genellikle ilacın kesilmesiyle hiperkalsemi düzelir (49). Yüksek doz A vitamini ya da analoglarının kullanımı da kemik rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemiye sebep olmaktadır.

### 2.2.3. Hiperkalsemi Semptomları

Hiperkalseminin semptom ve bulguları hiperkalseminin derecesi ve ortaya çıkma hızına bağlı değişmektedir. Ilımlı hiperkalsemi varlığında (kalsiyum <12 mg / dL [3 mmol / L]) hastalar çoğunlukla asemptomatiktir bazı hastalar kabızlık, yorgunluk ve depresyon gibi nonspesifik semptomlar bildirebilir. Serum kalsiyum seviyesi yükseldikçe 12 ila 14 mg / dL (3 ila 3,5 mmol / L), kronik olarak iyi tolere edilebilirken, bu konsantrasyonlara akut bir yükselme, poliüri, polidipsi, dehidrasyon, anoreksi, mide bulantısı, kas güçsüzlüğü ve ruhsal değişiklikler meydana gelir Ciddi hiperkalsemi (kalsiyum > 14 mg / dL [3,5 mmol / L]) olan hastalarda, komaya kadar varan klinik kötüleşme ve bu semptomların daha da ilerlemesi görülür.

Malignite ile ilişkili hiperkalsemi hem daha ağırdır hem daha hızlı seyreder bundan dolayıdır ki semptomları daha şiddetli ve daha sık olmaktadır. Kalsiyum yüksekliğinin tüm sistemler ilgilendiren etkileri vardır bundan dolayı hiperkalsemi semptomları sistemik bulgularına göre sınıflandırılmıştır (tablo 2.3).

**Nöropsikiyatrik Sistem Bozuklukları:** Hiperkalsemi hastalarında nöropsikiyatrik sorunlar sık saptanmıştır. Bunlar daha çok primer hiperparatiroidide saptanır ve hiperparatiroidizmin düzelmesi ile düzelmektedir. Hafif hiperkalsemide tespit edilen nöropsikiyatrik yakınmalar daha çok halsizlik yorgunluk, kas güçsüzlüğü, konsantrasyon güçlüğü depresif ruh hali, psikoz, sosyal etkileşimin azalması ve bilişsel işlev bozukluğudur (50). Daha çok malign hastalarda saptanan ciddi kalsiyum yüksekliklerinde (kalsiyum > 14 mg / dL [3,5 mmo / L] ve hızlı artan kalsiyum konsantrasyonlarında letarji, konfüzyon, stupor ve komaya dahil olmak üzere daha şiddetli semptomlar ortaya çıkabilir.

**Tablo 2.3:** Hiperkalsemi Semptomları (51)

<b>Nörolojik</b>	<b>Renal</b>
Kas güçsüzlüğü	Aşırı susuzluk
Halsizlik	Çok sık idrara çıkma
Baş ağrısı	Çok su içme
Letarji	Nefrokalsinozis
Konfüzyon	Böbrek yetmezliği
Stupor	<b>Kardiyovasküler</b>
Koma	Aritmi-bradikardi
<b>Gastrointestinal</b>	Hipertansiyon
Kabızlık	QT intervalinde kısalma
İştahsızlık	Kardiak arrest
Bulantı	Venöz tromboz
Kusma	<b>İskelet sistemi</b>
Kabızlık	Kemik ağrıları
Karın ağrısı	Artralji
Pankreatit	
Peptik ülser	

**Gastrointestinal Sistem Bozuklukları:** Hastalarda sıklıkla kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma, konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal sistem semptomları saptanmaktadır. Konstipasyon, azalmış düz kas tonusu ve anormal otonomik fonksiyon sebebi ile olur. Kalsiyumun gastrini indüklemesi sebebi ile hiperkalsemisi bulunan primer hiperparatiroidi hastalarında ülser saptanmış. Hatta yapılan bir çalışmada: Zollinger-Ellison sendromu ve hiperparatiroidizm birlikteliği bulunan multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) hastalarında, tek başına paratiroidektomi, serum gastrin konsantrasyonlarında ve asit salınımında belirgin bir azalmaya neden olmuştur (52). Pankreatit ise daha az görülen ciddi bir komplikasyondur (53).

**Renal Sistem Bulguları:** Kronik hiperkalsemi hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde poliüri ve polidipsi vardır. Hiperkalsemi, aquaporin-2 kanallarının down regülasyonuna ve meduller kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olarak

tubulointerstisyel hasara yol açar. İnterstisyel ozmotik gradyentin bozulması nefrojenik diabetes insipidusa yol açar. Poliürinin artması devamında bulantının da eşlik etmesi ile hastalarda dehidrasyon artarak hiperkalseminin artmasına semptomların ağırlaşmasına yol açar. Ayrıca artan plazma kalsiyumun renal atılımı (kalsiürez) renal kalsiyum yükünü artırır hastalarda nefrolitiazis sıklığı artmaktadır.

**Kardiyovasküler Sistem Bulguları:** Akut gelişen hiperkalsemilerde artan kalsiyum konsantrasyonu kardiyak repolarizasyonu artırarak QT mesafesinde uzama yapar. İlımlı kalsiyum yüksekliklerinde sık görülmemele birlikte ciddi kalsiyum yüksekliklerinde kardiyak iletim bozukluklar, supraventriküler veya ventriküler aritmiler yaygın saptanır (54).

**Kas İskelet Sistemi Bulguları:** Hiperkalsemili hastalarda artan kalsiyum seviyesi ile orantılı olarak kas güçsüzlüğü, yorgunluk sık rastlanılan bir şikâyettir. Kemik ağrısı daha çok maligniteye bağılı hiperkalsemilerde ve primer hiperparatiroidide kemik kitlesinin azalması ile meydana gelir (55).

#### 2.2.4. Hiperkalsemi Tedavisi

Hiperkalseminin seviyesine, kalsiyum yükselme hızına ve hastanın semptomlarının derecesine göre tedavi endikasyonu ve aciliyeti belirlenir. Kalsiyum seviyesinin düşürülmesi ile birlikte altta yatan hastalığa yönelik tedavi amaçlanır. Hiperkalsemide tedavi prensipleri: kemik kalsiyum emiliminin azaltmak idrar kalsiyum atılımının arttırmak ve bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaltmaktır.

Asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar (kalsiyum <12 mg / dL [3 mmol / L]) acil tedavi endikasyonu bulunmaz. Hastayı hiperkalsemiye sokacak durumlardan (yüksek kalsiyumlu beslenme, immobilizasyon, lityum tedavi vb.)sakinması, nefrolitiazis riskini azaltmak için bol sıvı alımı (altı ila sekiz bardak sıvı)önerilir.

İlımlı hiperkalsemi varlığında (kalsiyum 12-14 mg/dL [3 - 3,5 mmol/L]) hastalar çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte hafif derecede semptomatik saptanabilir. Asemptomatik hiperkalsemisi bulunan hastalar acil tedavi önerilmez

hafif hiperkalsemi önerileri gerçekleştirilir ancak hiperkalsemi semptomlarının varlığında yoğun şekilde tedavi gereklidir.

Ciddi hiperkalsemi, kalsiyum > 15 mg / dL (3,7 mmol / L) daha semptomatik olup hastalara acil tedavi endikasyonu vardır (56). Semptomatik hiperkalseminin başlangıç tedavisi, serum fizyolojik infüzyonu, kalsitonin ve bifosfonatın eş zamanlı uygulanmasını içerir.

Tedavide ilk olarak hastanın volüm durumu değerlendirilip dehidratasyon derecesine göre hastaya salin infüzyonu başlanır. Hidrasyonla volüm replasmanı yapılarak kalsiürezin sağlanması hastanın bozulmuş böbrek perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. Hastanın yaşına ve hidrasyonu sınırlayacak komorbid durumlara göre (konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği vb.) hidrasyonu ayarlanır. Başlangıç olarak 1 litre serum fizyolojik infüzyonu sonrasında da 200-300 cc/saat hızında infüzyona devamı hidrasyonun sağlanması amacı ile uygun bir yaklaşımdır. Hastanın rehidrasyonun sağlandıktan sonra üriner kalsiyum atılımını arttırmak amacı ile loop diüretik grubundan furosemid tedaviye eklenebilir. Furosemid 20-80 mg/gün dozunda kullanılır.

Kalsitonin osteoklastlar üzerinden kemik resorpsiyonunu ve böbreklerden kalsiyum atılımını azaltarak etki gösterir. Diğer hipokalsemik ajanlardan avantajı hızlı etki göstermesidir. İlk doz uygulamadan iki saat sonra etki göstererek 24 -48 saatte tepe noktasına ulaşır 4-7 günlük etki süresi vardır (57). Kalsitonin intramüsküler veya subkutan yol ile hastaya 12 saatte bir 4 U/kg dozunda başlanır, başlangıç dozu yeterli olmazsa 6 saatte bir 8 U/kg'a kadar doz artırılabilir.

Kalsitonin dezavantajı güçlü kalsiyum düşürücü etkisinin olmaması ve kısa etki süresidir. Serum kalsiyum seviyesini çoğunlukla 2mg/dl'den daha az düşürür, bu yüzden kalsitonin monoterapide tercih edilmez ciddi hiperkalsemi olan hastalarda özellikle malign hastalarda bifosfonat ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bifosfanatın etki süresi başlayana kadar kalsitonin etkisi başlar, hiperkalseminin tedavisinde bifosfonat ve kalsitonin kombinasyonu hızlı ve etkili bir düşüş sağlar (58).

Ciddi kalsiyum yüksekliklerinde özellikle maligniteye bağlı hiperkalsemide bisfosfonatlar (pamidronat, zoledronat vb.) yararları kanıtlanmış ilaçlardır. Bifosfonatlar

kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Bifosfonatlar pirofosfatların kimyasal ve fiziksel etkilerine sahip olmalarına rağmen enzimatik parçalanma ve reabsorbsiyona dirençlidir (59). Bu yüzden kemik rezorbsiyonuna sekonder hiperkalsemiye etkin tedavi yöntemidir. Kemik metastazlarında kullanımı ile hastalarda spinal kord kompresyonu dışında iskelet sistemindeki tüm morbiditelerde azalma sağladığı saptanmıştır (60).

Bifosfonatlar nefrotoksik ajanlardır. Böbrek fonksiyon değerlerinde bozukluk olan kreatin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (61). Kullanımlarından önce böbrek fonksiyon değerleri kontrol edilmeli nefrotoksite ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bifosfonatların nefrotoksite etkisi doz ayarlanması ile en az düzeye indirilir. Multipl doz tedavi alan hastalarda ciddi bir komplikasyon olarak çene osteonekrozu görülebilir. Pamidronat ve zoledronik asit, kemik yıkımı kaynaklı ciddi hiperkalsemi tedavisinde FDA (ABD Besin ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmış iki bifosfonattır. Pamidronatın başlangıç dozu 4-24 saat içinde 60- 90 mg infüzyondur. Maligniteye bağlı hiperkalsemi mevcut olan hastaların % 90'ında 90 mg lık doz uygulanmasından sonra, serum kalsiyumu ortalama dört beş gün içinde normale döner. Pamidronatın kalsiyum düşürücü etkisi 1-6 hafta sürer, ardından serum kalsiyum düzeyine göre ikinci doz uygulanabilir (62, 63).

Hastalarda ilk infüzyonla birlikte infüzyondan 24-48 saat sonra başlayan üç gün içinde gerileyen grip benzeri sendrom yan etki olarak sıklıkla görülebilir ancak bu etki daha sonraki infüzyonlarda rastlanmaz.

Malign hiperkalsemilerde bifosfonat grubundan zoledronik asit daha güçlü olması ve daha hızlı infüzyonu sebebi ile daha sık tercih edilir. Zoledronik asit başlangıç tedavisi olarak 4mg 15dk infüzyon olacak şekilde uygulanır. Tedaviye dirençli vakalarda ya da relaps saptanması halinde daha yüksek dozlarda kullanılır. Bifosfonatların etkisi geç başladığı için çabuk etki gösteren kalsitonine eklenmesi hiperkalseminin düzelmesinde tek tek kullanılmasından daha etkilidir.

Glukokortikoidler 1,25-dihidroksivitamin D aracılığıyla hiperkalsemi gelişen hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Glukokortikoidler ekstrarenal vitamin D,1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini azaltarak etki gösterir (64). Ayrıca malign hastalıklarda tümör

hücrelerinden salınan aktif sitokinleri azaltarak osteoklastik rezorpsiyonu inhibe ederek ek fayda sağlar, malign hiperkalsemilerde diğer tedavilere ek olarak kullanılır. Prednizon etkin tedavi dozu günde 40-60 mg'dır. On günde yanıt alınamayan hastalarda glukokortikoid tedavisi kesilmelidir (43).

Denosumab bifosfonatlara dirençli hiperkalsemide ya da böbrek fonksiyon bozukluğu sebebi ile bifosfonat kullanamayan hastalarda alternatif tedavi ajanıdır. Denosumab renal klirensi yoktur, yüksek doz denosumabın hipokalsemi etkisi saptandığı için başlangıçta daha düşük bir doz (0.3 mg / kg) ile başlanır, hedef kalsiyuma yaklaşık bir hafta içinde ulaşılamazsa ikinci bir doz verilir (63).

Kalsimimetik ilaçlar, kalsiyum algılayan reseptörün sensitivitesini arttırarak paratiroid hormonu (PTH) salgısını azaltır, bu ajanlar PTH'a bağlı hiperparatiroidide ve bifosfonatlara direnç halinde kullanılırlar. Bu amaçla klinikte sinakalset kullanılmaktadır (65). Ağır ciddi hiperkalsemilerde, maligniteye bağlı kalsemilerde son tedavi seçeneği olarak akla hemodializ gelmektedir. Acil semptomatik hiperkalsemilerde kalp yetmezliği sebebi ile hidrasyon yapılamayan böbrek değerlerinde bozukluk olan medikal tedavi kontrendike olan hastalarda hemodiyaliz endikedir (66). Etkili hemodiyaliz için diyalizat sıvısının kalsiyumdan fakir olması gerekmektedir.

### **2.3. CİDDİ HİPERKALSEMİ**

Ciddi hiperkalsemi  $Ca > 15$  mg/dl olarak saptanmasıdır. Ciddi hiperkalsemi, acil tedavi gerektiren yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir klinik durumdur. Yapılan çalışmalarda ciddi hiperkalseminin en sık sebebi malignite saptanmıştır ancak ilerlemiş hiperparatiroidizm varlığında ve vitamin D intoksikasyonlarında da rastlanmaktadır (67).

Ciddi hiperkalsemide serum kalsiyum yükseklikleri ile orantılı olarak artan semptomlar saptanır. Hastalar acil servise başvurularında sıklıkla bulantı, kusma, genel durum bozukluğu ve ağır nörospikyatrik bozukluklar, organik psikoz, somnolans, stupor, komaya kadar giden bir klinik tablo ile gelebilir. Hayatı tehdit eden ciddi aritmiler, EKG değişiklikleri saptanır (2). Ciddi hiperkalsemi semptomatik olup acil tedavi gereklidir.

Tedavide ilk basamak hidrasyondur hastanın volüm durumuna ve ihtiyacına göre diüretik tedaviside eklenir. Bifosfonatlar osteoklast inhibisyonu ile kemik yıkımını önler güçlü kalsiyum düşüşü sağlar bundan dolayı bifosfonatlar ciddi hiperkalsemide sıklıkla tercih edilir. Bifosfonatlar etkin düşüşü sağlar ancak etkisi 48 saat içinde başladığı için hızlı etkisi başlayan kalsitonin ile kombine tedavi uygulanır. Kombine tedavi ile kalsiyum seviyeleri 3-5 günde gerilemektedir (1).

Ciddi hiperkalseminin mortalite ve morbidite oranı daha yüksek olup, hastalar dikkatli izlem ve tedavi altına alınmalıdır (3).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygunluğuna 03/01/2018 tarih ve 1707/2017 karar numarası ile oy birliğiyle karar verildi.

#### 3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU

Bu çalışmada Temmuz 2011-Mart 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalar değerlendirildi. Temmuz 2011-Mart 2017 tarihi arası acil servise 495,358 hasta başvurdu, bu hastalardan kalsiyum seviyesi 10.5mg/dl üzerinde olan 11,875 hasta saptandı. Acil servis kayıtları incelendi, çoklu başvurusu olan hastalar tek başvurusu kabul edildi, yanlış ölçüm değerine sahip hastalar çıkarıldı; anamnezi olan komorbid hastalıkları klinik durumu kayıt altına alınmış ve tedavi takip planına sahip hastalar incelendi yeterli verileri olan ilk 261 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait veriler gerçek yaşam verisi sağlama merkezi (GEYVES) üzerinden tarandı. Hiperkalsemi saptanan hastalar kontrol kalsiyum değerleri ile değerlendirildi. Hastalar kalsiyum yüksekliğine göre kategorize edildi.

Ciddi kalsiyum yüksekliği olan hastaların etiyoloji prezantasyon ve klinik sonlanım açısından incelemek amacı ile retrospektif olarak çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, kan basıncı, kalp atım sayısı, glaskow koma skalası, semptomları (nörolojik, gastrointestinal, renal, kardiyovasküler, iskelet sistemi bulguları) giriş kalsiyum seviyesi, düzeltilmiş kalsiyum seviyesi, giriş albumin, idrar kalsiyum, parathormon düzeyi, eşlik ediyorsa komorbid hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, Alzheimer hastalığı, demans, konjestif kalp yetmezliği varlığı, kronik böbrek hastalığı varlığı, tiroid hastalığı (hipotiroidi, hipertiroidi), vitamin D düzeyi, fosfor, glomerül filtrasyon hızı, malignite varlığı, hiperparatiroidizm, granüloamatöz hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü (lityum, tiyazid, d vitamini, a vitamini) diğer olası nedenler (dehidratasyon, fazla alım, immobilizasyon, paget hastalığı, adrenal yetmezlik, feokromasitoma) acildeki

mevcud durumu (hospitalizasyon, ayaktan takip) hastaya uygulanan tedavi (isotonik, diüretik, kalsitonin, bifosfonat, glukokortikoid, hemodiyaliz) tedavinin kaçınıcı saatinde kalsiyum değerlerinin düzeldiği, tedavi rekürren hiperkalsemi varlığı ölüm halinde; ölüm günü, ölüm kalsiyum değeri, taburculuk halinde; taburcu kalsiyum değeri, hasta taburculuk hali, hastanede yatış süresi incelendi.

Hastanemiz laboratuvarında Ca indirekt iyon selektif elektrot yöntemi ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp., Indiana, Indianapolis, USA) oto analizöründe, üre enzimatik kinetik UV yöntemi ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp., Indiana, Indianapolis, USA) oto analizöründe, kreatinin kinetik Jaffe methodu ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp., Indiana, Indianapolis, USA) oto analizöründe, Tiroid stimülan hormon elektrokemilüminesans immünassay yöntemi ile Cobas e 601 (Roche Diagnostics Corp. Indiana, USA) analizöründe, PLT; impedans (rezistans) yöntemi ile, WBC; optik lazer scatter (ışık saçılması) ile, Hb; fotometrik olarak, diğer hemogram parametreleri; Sysmex XE 2100 (Roche Diagnostic) hematoloji analizöründe, kolesterol homojen enzimatik kolorimetrik yöntem ile, idrarda Ca türbidimetrik yöntem ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp., Indiana, Indianapolis, USA) oto analizöründe, albumin; brom cresol green yöntemi ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp. Indiana, USA) oto analizöründe ölçülmektedir.

### 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro – Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası normal dağılım gösteren bazal anthropometric ve laboratuvar bulguları student T testi ile incelendi, normal dağılım göstermeyen bazal laboratuvar bulguları Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler kıyaslanmasında ki-kare testi, Fisher’ın Kesin ki-kare testi ve Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Bağımsız öngördürücülerin tespitinde çok değişkenli COX regresyon modeli kullanıldı. Sağkalım grafiklerinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda acil servise başvuran 495.358 hastanın kayıtlarını inceledik; hastaların 11,871'inde hiperkalsemi saptandı. Hastaların hiperkalsemi tanısı kontrol laboratuvar ölçümleri ile doğrulandı. Çalışma şartlarını sağlayan, yeterli veriye sahip ilk 261 hastayı çalışmaya aldık.

Çalışma popülasyonu: 167 ılımlı hiperkalsemi (%64,0) ve 94 ciddi kalsemi (%36,0) olmak üzere 261 hastadan oluştu. Hastaların ortalama yaşı 58,1±17,1 yılı. Hastaların %55,9'u erkek (n:146) %44,1'i (n:115) kadındı. Tüm popülasyonun ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 129,1±25,4 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) 76,2±15,4 mmHg idi. Hastaların ortalama nabızı 86,1±20 atım/dk ve ortalama GKS 13,3±2,5 idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri hiperkalsemi ciddiyetine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Hastaların Klinikodemografik Özellikleri

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlımlı n=167	Ciddi n=94	
Yaş, n	58,1±17,1	57±19,1	60,2±12,7	0,146
<b>Cinsiyet, n(%)</b>				
<b>Kadın</b>	115(44,1)	76(45,5)	39(41,5)	0,530
<b>Erkek</b>	146(55,9)	91(54,5)	55(58,5)	
<b>SKB, mmHg</b>	129,1±25,4	128,9±25,9	129,5±24,6	0,851
<b>DKB, mmHg</b>	76,2±15,4	76,4±15,1	75,8±16,0	0,771
<b>Nabız, atım/dk</b>	86,1±20,0	85,8±20,1	86,6±20,0	0,744
<b>GKS</b>	13,3±2,5	13,3±2,6	13,2±2,2	0,579

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastaların %49,8'inde nörolojik semptom, %39,1'inde gastrointestinal sistem (GİS) semptom, %32,2'sinde renal semptom, %17,2'sinde kardiyovasküler sistem (KVS) semptom ve %45,2'sinde iskelet sistemi semptomu saptandı. Ciddi hiperkalsemi grubunda ılımlı hiperkalsemiye kıyasla GİS semptomlarının oranı

yüksek saptandı (%51,1 karşı %32,3; p=0,003), diğer semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Hastaların semptom dağılımları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlımlı n=167	Ciddi n=94	
<b>Etiyoloji n(%)</b>				
<b>Nörolojik semptom</b>	130(49,8)	79(47,3)	51(54,3)	0,281
<b>GİS semptom</b>	102(39,1)	54(32,3)	48(51,1)	0,003*
<b>Renal semptom</b>	84(32,2)	49(29,3)	35(37,2)	0,190
<b>KVS semptom</b>	45(17,2)	29(17,4)	16(17,0)	0,944
<b>İskelet sistemi semptom</b>	118(45,2)	69(41,3)	49(52,1)	0,092

Hastaların %23,8'inde diyabetes mellitus (DM), %37,9'unda hipertansiyon (HT), %8'inde serebrovasküler olay (SVO), %10,7'sinde koroner arter hastalığı (KAH), %5,4'ünde Alzheimer/demans, %3,1'inde konjestif kalp yetmezliği (KKY), %26,4'ünde kronik böbrek hastalığı (KBH), %8'inde hipotiroidi ve %1,1'inde hipertiroidi saptandı. Komorbidite dağılımı hiperkalsemi ciddiyeti açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Hastaların komorbidite dağılımı

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlımlı n=167	Ciddi n=94	
<b>Komorbidite, n(%)</b>				
<b>DM</b>	62(23,8)	44(26,3)	18(19,1)	0,190
<b>Hipertansiyon</b>	99(37,9)	66(39,5)	33(35,1)	0,480
<b>SVO</b>	21(8,0)	17(10,2)	4(4,3)	0,091
<b>KAH</b>	28(10,7)	20(12,0)	8(8,5)	0,385
<b>Alzheimer/Demans</b>	14(5,4)	6(3,6)	8(8,5)	0,090
<b>KKY</b>	8(3,1)	5(3,0)	3(3,2)	0,929
<b>KBH</b>	69(26,4)	49(29,3)	20(21,3)	0,156
<b>Troid</b>				
<b>Hipotiroidi</b>	21(8,0)	12(7,2)	9(9,6)	0,363
<b>Hipertiroidi</b>	3(1,1)	3(1,8)	-	

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Tüm popülasyonun laboratuvar bulguları Tablo 4.4’de gösterildi. Buna göre ciddi hiperkalsemi grupta ılımlı hiperkalsemi grubuna kıyasla ortalama giriş albumin değeri düşük saptandı (3,4±0,7 karşı 3,7±0,9; p=0,027), ortanca parathormon (PTH) yüksek saptandı (58,5 karşı 43,5; p=0,013), ortanca vitamin D düşük saptandı (7,8 karşı 14,8; p<0,001), diğer laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlımlı n=167	Ciddi n=94	
<b>Labaratuvar Bulguları</b>				
Giriş kalsiyum, mg/dl	13,1±1,9	11,8±1,0	15,3±1,1	<0,001*
Giriş albumin, g/dl	3,6±0,8	3,7±0,9	3,4±0,7	0,027*
İdrar Kalsiyum, mg/dl	112,5(7,9-1051)	95,3(7,9-1050)	150,2(8,6-1051)	0,161
PTH, pg/ml	47(4,9-1414)	43,5(4,9-983)	58,5(4,9-1414)	0,013*
Vitamin D, ng/ml	12,6(1-76)	14,8(2-62,9)	7,8(1-76)	<0,001*
Fosfor, mg/ml	3,3±0,9	3,3±0,8	3,2±1,0	0,177
GFR, ml/dk	55,8(5,3-124)	58,7(5,3-124)	53(5,4-118)	0,481

Acil servise başvuran hastaların %41’inde malignite saptandı. Hastaların %24,9’unda hematolojik malignite ve %16,1’inde solid malignite saptandı. Acil servise başvuran ciddi hiperkalseminin en sık sebebi malignite bulundu. Ciddi hiperkalsemi olan hastalarda ılımlı hiperkalsemi grubuna kıyasla hematolojik malignite oranı yüksek saptandı (%38,3 karşı %17,4; p<0,001), solid malignite oranı da ciddi hiperkalsemi grubunda yüksek saptandı (%26,6 karşı %10,2; p<0,001) (Tablo 4.5).

Hastaların %12,3’ünde primer hiperparatiroidizm ve %8,8’inde sekonder hiperparatiroidizm saptandı. Hiperkalsemi ciddiyetine göre hiperparatiroidizm oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

Hastaların %1,9’unda sarkoidoz saptandı ve hiperkalsemi ciddiyeti açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

Hastaların %3,4’ü tiyazid diüretik, %1,1’i vitamin D ve %2,3’ü diğer ilaçları (lityum, a vitamini) kullandığı saptandı. Hiperkalsemi ciddiyeti açısından ilaç kullanımını ile ilişki saptanmadı (Tablo 4.5).

Hastaların %14,6’sı dehidratasyon, %1,5’i fazla alım, %5,4’ü immobilizasyon saptandı. Hiperkalsemi ciddiyeti açısından diğer nedenlerle arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Hastaların Klinik Prezantasyonları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlimli n=167	Ciddi n=94	
<b>Klinik prezantasyon, n(%)</b>				
<b>Malignite</b>				
Yok	154(59,0)	121(72,5)	33(35,1)	
hematolojik	65(24,9)	29(17,4)	36(38,3)	<0,001*
solid	42(16,1)	17(10,2)	25(26,6)	
<b>Hiperparatiroidizm</b>				
Yok	206(78,9)	136(81,4)	70(74,5)	
Primer	32(12,3)	20(12,0)	12(12,8)	0,227
Sekonder	23(8,8)	11(6,6)	12(12,8)	
<b>Granülomatoz hastalıklar, n(%)</b>				
Yok	256(98,1)	165(98,8)	91(96,8)	0,354
Sarkoidoz	5(1,9)	2(1,2)	3(3,2)	
<b>İlaç, n(%)</b>				
Yok	243(93,1)	158(94,6)	85(90,4)	0,506
Tiyazid	9(3,4)	5(3,0)	4(4,3)	
Vitamin D	3(1,1)	1(,6)	2(2,1)	
Diğer	6(2,3)	3(1,8)	3(3,2)	
<b>Diğer Nedenler, n(%)</b>				
Dehidratasyon	38(14,6)	24(14,4)	14(14,9)	
Fazla alım	4(1,5)	1(,6)	3(3,2)	0,431
İmmobilizasyon	14(5,4)	10(6,0)	4(4,3)	

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

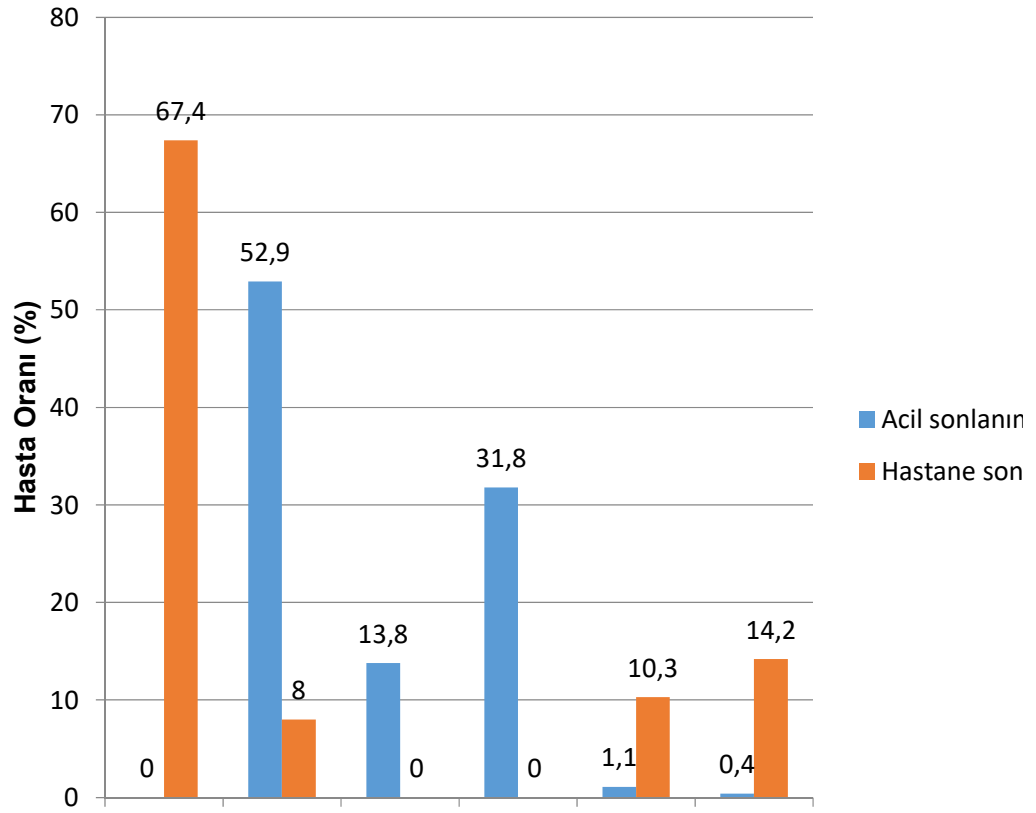
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastaların acildeki son durumu incelendiğinde %52,9'u servise yatış, %13,8'i yoğun bakıma yatış, %31,8'i acile yatış, %1,1'i başka hastaneye sevk ve %0,4'ü ölümlerle sonlandığı saptandı (Tablo 4.6, Şekil 4.1). Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların hospitalizasyon, yoğun bakım gerekliliği ileri bir merkeze sevk oranı anlamlı derece daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).

Hastaların %93,5'i isotonik, %62,8'i diüretik, %2,7'si kalsitonin, %18,4'ü bifosfonat ve %7,7'si glukokortikoid tedavi aldığı saptandı (Tablo 4.6). Hastaların %16,5'i hemodiyaliz aldığı belirlendi (Tablo 4.6). Ciddi hiperkalsemi olan hastalarda bifosfonat, glukokortikoid ve hemodializ tedavisi daha anlamlı oranda daha yüksek kullanıldı ( $p<0.001$ ).

Tedaviden sonra kalsiyum düzelme süresi 2 ile 504 saat aralığında olup ortanca 48 saat idi. Hastaların %10,7'sinde hiperkalsemi rekürrens saptandı (Tablo 4.4). Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların hiperkalsemi düzelme süresi ortalama 98 saat saptanırken ılımlı hiperkalsemide bu süre 19.4 saat olarak saptandı, arada anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.001$ ).



**Şekil 4.1:** Acil ve hastane sonlanımı açısından hasta oranlarının dağılımı

Hastaların %77,8'i hastaneye yatış yapıldığı saptandı. Yatış süresi 1-120 gün aralığında olup ortancası 6 gündü. Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların %89,4'ü hastaya yatış yapıldı. Hospitalizasyon açısından ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oran saptandı ( $p<0.001$ ). Hastane klinik sonlanımı açısından hastaların %67,4'ü taburcu, %14,2'si ölüm, %10,3'ü başka hastaneye sevk ve %8'i başka servise sevk olduğu belirlendi (Şekil 4.1). Ciddi hiperkalsemi grubunda hastane sonlanımında; ölüm, başka servise nakil ve başka hastaneye sevk oranı daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Hastaların son kalsiyum değeri ortalama  $10,1\pm 1,9$  mg/dL idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6:** Sağkalıma göre acilde son durum ve tedavi dağılımları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=261	Hiperkalsemi		p
		İlımlı n=167	Ciddi n=94	
<b>Acilde son durum, n(%)</b>				
Servise yatış	138(52,9)	74(44,3)	64(68,1)	<0,001*
Yoğun bakıma yatış	36(13,8)	23(13,8)	13(13,8)	
Acile yatış	83(31,8)	68(40,7)	15(16,0)	
Başka hastaneye sevk	3(1,1)	1(,6)	2(2,1)	
Ölüm	1(,4)	1(,6)	0(,0)	
<b>Tedavi, n(%)</b>				
İsotonik	244(93,5)	157(94,0)	87(92,6)	0,868
Diüretik	164(62,8)	100(59,9)	64(68,1)	0,188
Kalsitonin	7(2,7)	5(3,0)	2(2,1)	0,677
Bifosfanat	48(18,4)	13(7,8)	35(37,2)	<0,001*
Glukokortikoid	20(7,7)	4(2,4)	16(17,0)	<0,001*
Hemodiyaliz	43(16,5)	16(9,6)	27(28,7)	<0,001*
Tedaviden sonra CA düzelme süresi, gün(saat)	48(2-504)	19,5(2-504)	96(8-384)	<0,001*
Hiperkalsemi rekürrens, n(%)	28(10,7)	13(7,8)	15(16,0)	0,059
Hastaneye yatış, n(%)	203(77,8)	119(71,3)	84(89,4)	0,001*
Hastanede yatış süresi gün(saat)	6(1-120)	5(1-120)	6(1-120)	0,315
<b>Hastane sonlanımı, n(%)</b>				
Taburcu	176(67,4)	123(73,7)	53(56,4)	<0,001*
Ölüm	37(14,2)	12(7,2)	25(26,6)	
Başka hastaneye sevk	27(10,3)	20(12,0)	7(7,4)	
Başka servise sevk	21(8,0)	12(7,2)	9(9,6)	
Son Ca değerleri, mg/dl	10,1±1,9	10,1±1,5	10,6±2,5	0,063

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Sağkalım Bulguları: Hastaneye yatış yaptığı saptanan 203 hastanın (%77,8) 27'si başka hastaneye sevk ve 21'i başka servise nakil olduğundan dolayı sağkalım analizinden çıkarıldı. Buna göre 37 ölen hasta 118 taburcu olan hasta saptandı.

Ölen hastalarda sağkalan hastalara kıyasla ortalama yaş yüksek saptandı (64,1±13,1 karşı 55,7±16,6; p=0,005). Cinsiyet dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması ölen ve sağkalan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi. Ölen hastalarda ortalama nabız yüksek iken (101,3±25,9 karşı 78,9±13,1; p<0,001), ortalama GKS düşüktü (10,6±2,7 karşı 14,2±1,5; p<0,001) (tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** Sağkalıma göre klinikodemografik özellikler

Değişkenler	Ölüm n=37	Yaşayan n=118	p
Yaş, n(%)	64,1±13,1	55,7±16,6	0,005*
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	18(48,6)	43(36,4)	0,247
Erkek	19(51,4)	75(63,6)	
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	127,8±30,5	128,2±24	0,925
Diyastolik Kan Basıncı, mmHg	75,8±20,5	76,5±14	0,832
Nabız, atım/dakika	101,3±25,9	78,9±13,1	<0,001*
GKS,	10,6±2,7	14,2±1,5	<0,001*

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla nörolojik semptom oranı (%70,3 karşı %36,4; p=0,001), GİS semptom oranı (%64,9 karşı %33,9; p=0,001), renal semptom oranı (%56,8 karşı %28; p=0,003), KVS semptom oranı (%32,4 karşı %11,9; p=0,010) yüksek saptandı, iskelet sistemi semptom oranı da yüksek olmasına karşın

istatistiksel farklılık göstermedi (%51,4 karşı %39; p=0,189) (tablo 4.8). Ölen ve sağkalan hastalarda komorbidite oranları anlamlı farklılık göstermedi.

**Tablo 4.8:** Sağkalıma göre semptom ve komorbidite dağılımı

Değişkenler	Ölüm n=37	Yaşayan n=118	p
<b>semptom, n(%)</b>			
Nörolojik semptom	26(70,3)	43(36,4)	0,001*
GİS semptom	24(64,9)	40(33,9)	0,001*
Renal semptom	21(56,8)	33(28,0)	0,003*
KVS semptom	12(32,4)	14(11,9)	0,010*
İskelet sistemi	19(51,4)	46(39,0)	0,189
<b>Komorbidite, n(%)</b>			
DM	5(13,5)	21(17,8)	0,623
Hipertansiyon	15(40,5)	40(33,9)	0,555
SVO	0(,0)	9(7,6)	0,116
KAH	6(16,2)	13(11,0)	0,398
Alzheimer/Demans	4(10,8)	4(3,4)	0,093
KKY	1(2,7)	7(5,9)	0,681
KBH	10(27,0)	26(22,0)	0,513
<b>Tiroid</b>			
Hipotiroidi	2(5,4)	10(8,5)	0,766
Hipertiroidi	-	3(2,5)	

Normal dağılım gösterenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Ölen hastaların ortalama giriş kalsiyum değeri sağkalanlara kıyasla yüksek saptandı (14,3 $\pm$ 2,2 karşı 13,2 $\pm$ 1,7; p=0,002), ortalama albumin değeri ise düşük saptandı (3,1 $\pm$ 0,8 karşı 3,7 $\pm$ 0,8; p<0,001). Ölen hastalarda ortanca idrar kalsiyum değeri sağkalanlara kıyasla düşük saptandı (129 karşı 156,3; p=0,042) ortanca PTH değeri düşük saptandı (48,5 karşı 56,5; p=0,045), diğer laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ölen hastalarda hematolojik malignite oranı sağkalanlara kıyasla yüksekti (%48,6 karşı %20,3; p=0,006), solid malignite oranı ise düşüktü (%16,2 karşı %28; p=0,006). Hiperparatiroidizm açısından sağkalımda

gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Ölen hastalarda sarkoidoz oranı sağkalanlara kıyasla yüksekti (%8,1 karşı %0,8;p=0,042).

**Tablo 4.9:** Sağkalıma göre laboratuvar bulguları ve klinik prezantasyon oranları

Değişkenler	Ölüm n=37	sag n=118	p
<b>Labaratuvar Bulguları</b>			
Giriş kalsiyum, mg/dl	14,3±2,2	13,2±1,7	0,002*
Giriş albumin, g/dl	3,1±0,8	3,7±0,8	<0,001*
İdrar kalsiyum, mg/dl	129(20-296,4)	156,3(9,1-1051)	0,042*
PTH, pg/dl	48,5(4,9-98,9)	56,5(5-983)	0,045*
Vitamin D, ng/dl	9,6(3,3-46,2)	9,2(2-45)	0,758
Fosfor, mg/dl	3,5±1,1	3,2±0,9	0,115
GFR, ml/dk	53(8,7-118)	56(5,3-124)	0,421
<b>Klinik prezantasyon, n(%)</b>			
<b>Malignite</b>			
Yok	13(35,1)	61(51,7)	0,006*
hematolojik	18(48,6)	24(20,3)	
solid	6(16,2)	33(28,0)	
<b>Hiperparatiroidizm, n(%)</b>			
Yok	32(86,5)	81(68,6)	0,060
Primer hiperparatiroidizm	1(2,7)	19(16,1)	
Sekonder hiperparatiroidizm	4(10,8)	18(15,3)	
<b>Granülomatöz. hastalıklar</b>			
Yok	34(91,9)	117(99,2)	0,042
Sarkoidoz	3(8,1)	1(,8)	
<b>İlaç</b>			
Yok	34(91,9)	105(89,0)	0,606
Thiazid	2(5,4)	5(4,2)	
Vitamin D	1(2,7)	2(1,7)	
Diğer	0(,0)	6(5,1)	
<b>Diğer Nedenler</b>			
Dehidratasyon	5(13,5)	22(18,6)	0,798
Fazla alım	1(2,7)	3(2,5)	
İmmobilizasyon	3(8,1)	6(5,1)	

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastane sonlanımında ölen hastaların %37,8'i acilden servise yatış yapıldığı saptandı, %40,5'i yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış yaptığı saptandı, %18,9'u acile

yatış yaptığı saptandı, %2,7'sinde ise acilde ölüm belirlendi. Sağkalan hastaların ise %78'i acilden servise yatış yaptığı saptandı, %3,4'ü YBÜ yatış yaptığı saptandı, %18,6'sı acile yatış yaptığı saptandı.

Ölen ve sağkalan hastalarda izotonik tedavi oranları benzerdi (%94,1; p=0,905), ölen hastalarda diüretik tedavi alanların oranı sağkalanlara kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermedi (%73,0 karşı %54,2; p=0,056), ölen hastalarda kalsitonin alan saptanmadı, ölen ve sağkalan hastalarda bifosforat alanların oranı benzerdi (%24,3 karşı %25,4; p=0,893), ölen hastalarda glukokortikoid alanların oranı sağkalanlara kıyasla yüksekti (%21,6 karşı %6,8; p=0,010).

**Tablo 4.10:** Sağkalıma göre acilde son durum ve tedavi dağılımları

Değişkenler	Ölüm n=37	sag n=118	p
<b>Acilde son durum, n(%)</b>			
Servise yatış	14(37,8)	92(78,0)	<0,001*
Yoğun bakıma yatış	15(40,5)	4(3,4)	
Acile yatış	7(18,9)	22(18,6)	
Ölüm	1(2,7)	-	
<b>Tedavi, n(%)</b>			
İzotonik	35(94,6)	111(94,1)	0,905
Diüretik	27(73,0)	64(54,2)	0,056
Kalsitonin	-	6(5,1)	0,163
Bifosfonat	9(24,3)	30(25,4)	0,893
Glukokortikoid	8(21,6)	8(6,8)	0,010*
Hemodiyaliz	12(32,4)	17(14,4)	0,027*
Tedividen sonra CA düzelme süresi, gün(saat)	120(4-336)	60(2-504)	0,427
Hiperkalsemi rekürrens, n(%)	5(13,5)	11(9,3)	0,466
Hastaneye yatış, gün(saat)	37(100,0)	118(100,0)	-
Hastanede yatış süresi, gün(saat)	4(1-29)	6(1-120)	0,235
Son Ca değerleri, mg/dl	11,2±2,9	9,6±1,7	<0,001*

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Ölen hastalarda hemodiyaliz alanların oranı sağkalanlara kıyasla yüksekti (%32,4 karşı %14,4; p=0,027).

Ölen hastalarda tedaviden sonra kalsiyum düzelme süresi ortanca 120 saat iken sağkalan hastalarda 60 saat idi, fakat gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,427).

Ölen ve sağkalan hastalarda hiperkalsemi rekürrens oranı farklılık göstermedi. Ölen hastalarda son ölçüm kalsiyum değeri sağkalanlara kıyasla daha yüksekti (11,2±2,9 karşı 9,6±1,7; p<0,001).

Sağkalım ile ilişkili bulunan olası risk faktörlerin (Tablo 4.5-4.8) dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde; nörolojik semptom varlığı (HR:3,56; p=0,001), GİS semptom varlığı (HR:2,09; p=0,033), ciddi hiperkalsemi (HR:2,32; p=0,019) mortaliteyi öngördüğü saptandı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11:** Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler

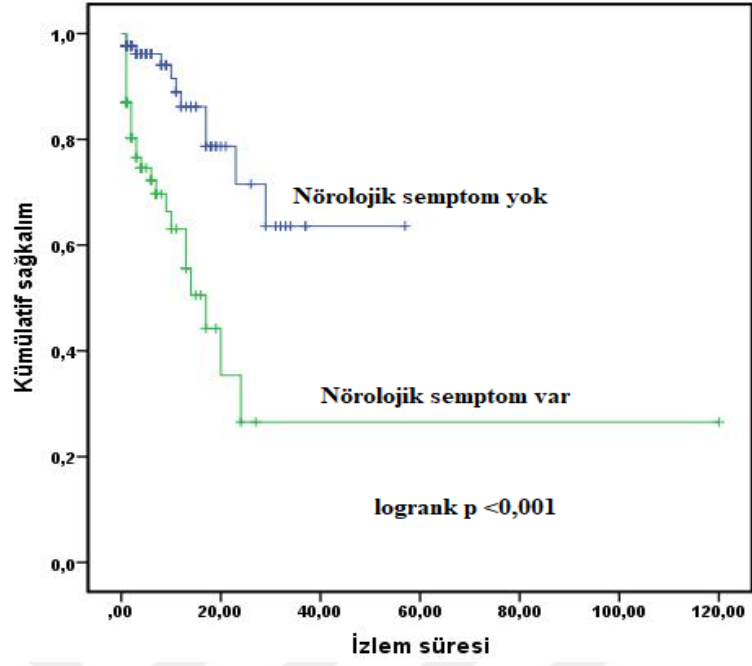
Öngördürücüler	HR	%95 GA	p
Nörolojik semptom varlığı	3,56	1,72-7,37	0,001*
GİS semptom varlığı	2,09	1,06-4,13	0,033*
Ciddi hiperkalsemi	2,32	1,15-4,70	0,019*

-2 Log Likelihood: 288,45; p<0,001

HR: Hazard oranı, GA: Güven aralığı

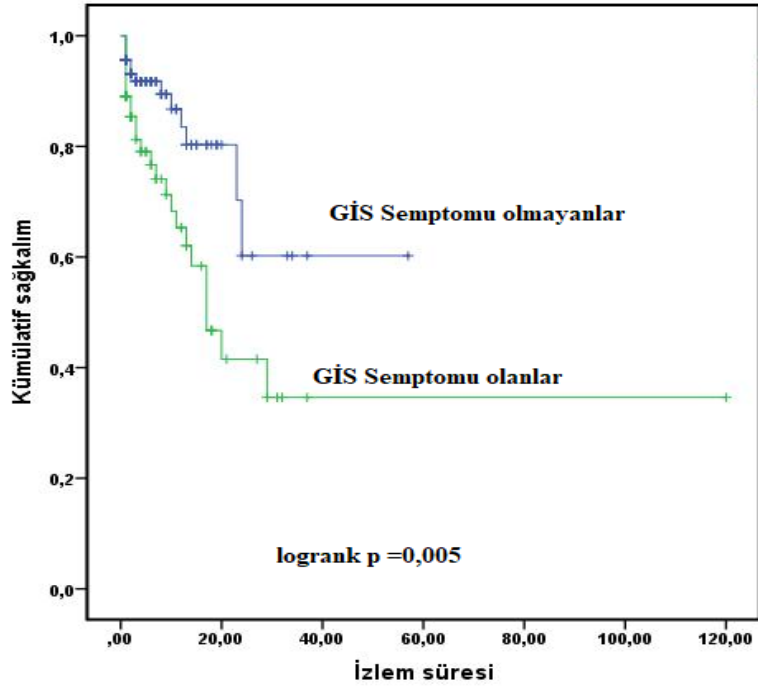
\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Nörolojik semptomu olan hastalar olmayanlara kıyasla 3,56 kat daha fazla mortalite riskine sahipti (Şekil 4.2).



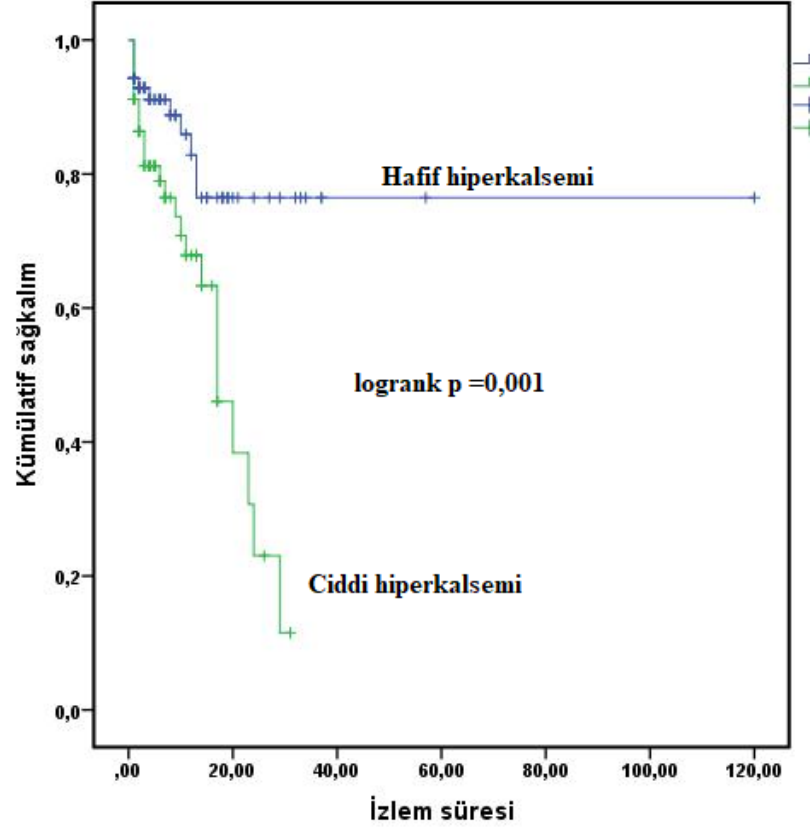
Şekil 4.2: Nörolojik semptomlar ve mortalite ilişkisi

GİS semptomu olan hastalar olmayanlara kıyasla 2,09 kat daha fazla mortalite riskine sahipti (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: GİS semptom ve mortalite ilişkisi

Ciddi hiperkalsemi olan hastalar ılımlı hiperkalsemiye kıyasla 2,32 kat daha fazla mortalite riskine sahipti (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Hiperkalsemi şiddetine göre sağkalım analizi

## 5. TARTIŞMA

Ciddi hiperkalsemi semptomatik seyirli, hayatı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren klinik bir tablodur. Acil servis takiplerinde, çeşitli klinik prezentasyonlar ve etiyolojiler ile karşımıza çıkan bu durum etkin tedavi ve sıkı izlem gerektirmektedir (68). Biz çalışmamızda acil servise başvuran ve ciddi hiperkalsemi tespit edilen hastalarda etiyoloji, prezentasyon, prevelans tedavi ve klinik sonlanımını inceledik.

Çalışmaya alınan 261 hastanın, 167'sinde ılımlı hiperkalsemi, 94'ünde ise ciddi hiperkalsemi saptandı. Acil servis başvurularında hiperkalsemi prevelansı %2.93, ciddi hiperkalsemi prevelansı %0.01 bulundu. Hiperkalsemi tespit edilen tüm hastalarda, ciddi hiperkalsemi sıklığı %0.7 saptandı.

Çalışmamızda hastaların acil servis başvuru şikayetlerini, semptom ve bulgularını inceledik: hiperkalsemi ile gelen hastaların büyük bir kısmı semptomatik idi. Hastalarda en sık %49.8'inde halsizlik yorgunluk gibi nöropsikiyatrik şikayetler mevcut olup; %39,1'inde gastrointestinal sistem semptomları, %32,2'sinde renal semptom, %17,2'sinde KVS semptom ve %45,2'sinde iskelet sistemi semptomu saptandı. Hiperkalsemiye bağlı nöropsikiyatrik semptomların beyin omurilik sıvısında serotonin metaboliti olan 5-HIAA (5 hidroksi indol asetik asit), dopaminin metaboliti olan HVA (homovanilik asit) ve noradrenalin metaboliti olan MPHG (3 metoksi 4 hidroksi fenilglükol) düzeylerinde azalmaya ilişkili olduğu düşünülmektedir (69). Çalışma popülasyonumuzda mevcut hastaların yaş ortalaması yüksek olduğu için BOS dengesizliklerine daha yatkın olduklarından nöropsikiyatrik şikayetler daha sık saptandı. Lindler ve arkadaşlarının yaptığı, acil servise başvuran hiperkalsemi hastalarının incelendiği bir çalışmada semptomatik hastaların %44'ünde halsizlik en sık semptom olarak bulunmuş (72).

Ciddi hiperkalsemi grubunda, GİS semptom oranı daha yüksek saptandı, diğer semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgu bize gastrointestinal sistem ile hiperkalsemi şiddeti arasında bir ilişkinin olduğunu düşündürdü. Gastrointestinal sistem yoğunlukla düz kaslardan oluşur, kalsiyumun hücre membran polarizasyonundaki önemli görevinden dolayı hiperkalsemiye bağlı

kas atonisi; bağısıklarda motolite bozukluğu, uzamış kabızlık, midede dispepsi, bulantı ve kusma saptanır. Ayrıca kalsiyumun mide gastrik asit salgısını arttırdığı ve peptid ülserine neden olduğu bilinmektedir (70).

Ciddi hiperkalsemi grubunda serum albumin düzeyi daha düşük, ortanca paratiroid hormon (PTH) yüksek saptandı. Ciddi hiperkalsemide kalsiyum yüksekliğine bağlı PTH baskılanmasını bekleriz. Ancak ciddi hiperkalsemiye yol açan hiperparatiroidide PTH seviyelerinin aşırı yüksekliği ortalama PTH seviyesinin daha yüksek olmasına neden olduğu düşünülmüştür. Ciddi hiperkalsemi hastalarında malignite sıklığının fazla olması, oral beslenmenin yetersizliği ve komorbid hastalıkların varlığından dolayı ciddi hiperkalsemi hastalarında albumin seviyesi anlamlı düşük saptandı.

Acil servis başvurusunda ciddi hiperkalsemi tespit edilen hastalarda en sık etyoloji malignite (%41) saptandı. Hastaların %60'ında hematolojik malignite ve %40'inde solid organ malignitesi saptandı. Ciddi hiperkalsemi olan hastalarda ılımlı hiperkalsemi grubuna kıyasla malignite oranı; hematolojik malignite oranı ve solid malignite oranı ciddi hiperkalsemi grubunda daha yüksek saptandı. Hiperkalseminin en sık ikinci sebebi olarak hiperparatiroidizm saptandı (55 hasta %21.1). Hastaların %12,3'ünde primer hiperparatiroidizm ve %8,8'inde sekonder hiperparatiroidizm bulundu. Hiperkalseminin diğer nedenleri olarak hastaların %14,6'sı dehidratasyon, %1,5'i fazla alım, %5,4'ü immobilizasyon saptandı. Bu sebepler sıklıkla hiperkalsemiye gidişi kolaylaştırdıkları ve ciddi hiperkalsemiye neden olmadıkları için ciddi ve ılımlı hiperkalsemi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Lindner ve arkadaşlarının acil serviste saptanan hiperkalseminin incelendiği çalışmasında hiperkalseminin en sık sebebi %44 hastada malignite ikinci sırada %20 hastada hiperparatiroidi saptanmış (71). Lee ve ark.'larının yaptığı çalışmada acil servis başvurularında hiperkalsemi tespit edilen 321 hastada en sık sebep malignite (% 36.4) ve % 32.4 hastada sekonder hiperparatiroidi saptandı (72). Tokuda ve arkadaşları, hiperkalsemi tespit edilen 145 japon hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 100 hastada (%69) malignite, 31 hastada primer hiperparatiroidizm (% 21), 4 hastada vitamin D (% 3) ve 11 hastada da nedeni bilinmeyen sebepler saptamış (17). Shek,

Burt ve arkadaşlarının yaptığı hiperkalseminin en sık sebebi malignite olarak saptanmış (58, 73).

Maligniteye bağlı hiperkalsemi, kanser hastalarında yaygındır ve kanserli hastaların % 20-30'unda görülür (38).En sık meme kanseri, akciğer kanseri, multipl miyelom, ve renal hücre karsinomu olmak üzere solid ve hematolojik malignitelere ortaya çıkar (74). Maligniteye bağlı hiperkalsemi: paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP) salgısına, sitokinlerin osteolitik metastazlarına ve kalsitriol üretimine(sekonder osteoliz) bağlı olmak üzere üç mekanizma ile oluşur.

Çalışmamızda ciddi kalsiyum yüksekliği ve semptomları olan hastalara tedavi başlanmış. Tedavide ilk basamak; hastanın dehidrasyon durumunun hesaplanması ve buna yönelik hidrasyon başlanmasıdır. Bizim çalışmamızda acil servise başvuran ciddi hiperkalsemi hastaların %93.5 isotonik tedavisi başlanmış, hidrasyon tedavisi ile oluşacak volüm yükünü azaltmak ve kalsiürik etkisinden faydalanmak için hastaların %62.8'ine hidrasyon ile birlikte diüretik tedavisi verilmiş.

Hastaların %2,7'si kalsitonin, %18,4'ü bifosfonat tedavisi %7.7'si glukokortikoid tedavi almış. Bifosfonatlar sıklıkla malignite ilişkili hiperkalsemide kullanılırlar ve güçlü kalsiyum düşüşü sağlar. Glukokortikoidler 1,25 OH-D vitamini üzerinden hiperkalsemiye yol açan; lenfoma, germ hücreli tümör gibi kanser ilişkili hiperkalsemi ve granümatöz hastalıklar tedavisinde kullanılır. Diğer bir etkisi ise malignite ilişkili hiperkalsemide sitokin inhibisyonu ile kemik kalsiyum resorpsiyonunu azaltmasıdır. Steroid uygulamasını takiben dolaşımdaki 1,25 (OH)<sub>2</sub>D üç gün içinde azalır ve serum kalsiyumu düşer.

Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda; sıklıkla etiyoloji malignite saptandığından ve daha güçlü normakalsemi sağladığı için bifosfonat tedavisi, daha hızlı tedavi olanağı verdiği için ve hastaların komorbiditeleri yüksek olduğu için glukokortikoid ve hemodializ tedavisi ılımlı hiperkalsemiye göre anlamlı olarak daha fazla tercih edilmiş. Refrakter şiddetli hiperkalsemi saptanan, altta yatan kardiyak hastalık sebebi ile güvenle hidrate edilemeyen, kontrendikasyonlardan dolayı medikal tedavi verilemeyen hastalar hemodiyaliz için düşünülmelidir. Nitekim çalışmamızda Hastaların %16.5'i hemodiyalize alınmış hastaların sıklıkla ileri yaşta olmaları ve mevcut komorbiditeleri medikal tedavide kısıtlayıcı faktörler

oluşturması sebebiyle hemodializ tercih edilmiş. Tüm tedaviler sonrası kalsiyum düzelme süresi 2 ile 504 saat aralığında olup ortanca 48 saat idi. Hastaların %10,7'sinde hiperkalsemi rekürrensi saptandı. Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların düzelme süresi daha uzun olarak saptandı ancak rekürrens açısından anlamlı fark saptanmadı.

Malign hiperkalsemide antikalsemik tedavi medyan yaşam süresine katkı sağlamaz ancak hastanın son dönemlerinin daha az semptomatik ve daha konforlu geçirmesini sağlayabilir. Ciddi hiperkalseminin kardiyovasküler sistem üzerinde malign aritmi gibi mortal etkileri mevcuttur. Hiperkalseminin düzelmesi malign aritmileri azaltarak indirek olarak mortaliteyi azaltır. Ölen hastalarda hemodializ tedavisi alan hasta sayısı daha fazla bulundu ancak hemodializ ile mortalite ilişkilendirilemedi. Çünkü; hemodialize alınan hastalarda altta yatan komorbidite sebebi ile hemodializ tedavisi tercih edildi ve komorbidite ve kolaylaştırıcı faktörler ile hastaların mortalite oranı daha yüksek saptandı.

Ralston ve arkadaşlarının hiperkalsemi tedavi rejimleri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 126 maligniteye bağlı hiperkalsemi hastası retrospektif olarak incelenmiş. Hastaların medyan survisi 30 gün olarak saptanmış antihiperkalsemik tedavi rejimleri arasında sağkalım açısından fark saptanmamış, altta yatan hastalığı tedavi etmeye yönelik spesifik antikanser tedavisi alan subgrupta median yaşam süresi daha uzun saptanmış. Tedavi ile hastaların semptomlarında iyileşme saptanmış (75).

Hastaların %77,8'i hospitalize edildi. Yatış süresi 1-120 gün aralığında olup, ortalama 6 gündü. Hastane sonlanımı açısından hastaların %67,4'ü taburcu, %14,2'si ölüm, %10,3'ü başka hastaneye sevk ve %8'i başka servise sevk yapıldı. Hastaların son kalsiyum değeri ortalama  $10,1 \pm 1,9$  mg/dL idi. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalar hospitalizasyon, yoğun bakım gerekliliği ve hastalık mortalitesi ılımlı hiperkalsemiye göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Ciddi hiperkalsemi mevcut hastaların ılımlı hiperkalsemiye kıyasla 2,32 kat daha fazla mortalite riskine sahip olduğunu saptadık. Ciddi hiperkalseminin kardiyovasküler sistem üzerinden ölüme sebep olan etkileri vardır. Yüksek kalsiyum kalbin elektriksel iletim yolaklarını doğrudan etkiler hiperpolarizasyona yol açar. Elektrokardiyogramda kısalmış QT intervalleri, daralmış T dalgaları ve birinci

derece atrioventriküler blok yer alır. Lundgren ve arkadaşlarının yaptığı 172 hastalık bir çalışmada, hiperkalsemisi olan hastalar normakalsemik hastalar ile kıyaslandı. 25 yıl boyunca izlenen hastalarda hiperkalsemisi olan hastaların, kardiyovasküler mortalite oranı normakalsemik hastalara göre anlamlı derece daha yüksek saptandı (76). Bir diğer hiperkalsemik mortal tablo nörolojik koma halidir. Ciddi hiperkalsemiye sekonder komada hastaların GKS 5 ve altında saptanın hastaların acil YBÜ takipleri ve tedavisi gerekir. Hiperkalseminin mortalite ile en sık ilişkilendirildiği tablo malignitedir. Altta yatan hastalığa bağlı hastalada 2 - 6 ay medyan yaşam süresi öngörülür. Tüm bu sebeplerden kaynaklı hiperkalsemi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.

Sağkalım ile ilişkili bulunan olası risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde; nörolojik semptom ve GİS semptom varlığının mortaliteyi öngördüğü saptandı. Nörolojik semptomu olan hastalar olmayanlara kıyasla 3,56 kat daha fazla mortalite riski saptandı. Normal nörolojik fonksiyonlar için normal kalsiyum seviyesi şarttır. Nörolojik disfonksiyon hiperkalseminin ana özelliğidir. Kalsiyum seviyesindeki değişiklikler, nöron üzerinde tanımlanmış moleküler kanallarda açılma sağlar. Ekstraselüler kalsiyum miktarının azalması iyon şarj mekanizması ile nöronal uyarılmayı sağlar (77). Hastalarda artmış olan kalsiyum sebebi ile nöronal uyarılabilirite azalır ve nöronal depresyon ile hastalarda artan halsizlik, yorgunluk, stupor somnolans ve komaya varan tablolar oluşur. Ağır hiperkalsemisi olan hastalarda eşlik eden nörolojik tablolar sebebi ile mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır.

GİS semptomu olan hastalar 2,09 kat daha fazla mortalite riskine sahip saptandı. Artan kalsiyum seviyesi beraberinde artan gastrointestinal şikayetleri getirir. Kalsiyum seviyesinin yükselmesi ile GİS düz kasları üzerinde polarizasyon azalır kaslarda atoni ve motolite bozukluğu saptanın. Hastalarda ileus ve akut batın gibi mortal tablolar görülebilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması sebebi ile hasta verilerinin hepsi kaydedilmemişti. Hasta bilgileri hastane kayıt sistemi üzerinden elde edildi. Şikayetlerin somut bir tutanağı olmadığından hastalar şikayetleri ve semptomları subjektif olarak değerlendirilemedi. Hastaların

şikayetleri ve bulguları sistem adı (gastrointestinal sistem, nörolojik bulgular vb.) ile genellenmesinden dolayı ile ılımlı hiperkalsemi olan hastalarda halsizlik nörolojik bulgu olarak kabul edilirken; ciddi hiperkalsemide ise koma nörolojik bulgu olarak kabul edildi. Buda semptomların şiddetinin kategorize edilmesini zorlaştırdı

Hastaların acil servis başvuruları incelendiği için ve takiplerinin ve hospitalizasyonlarının sıklıkla ilgili diğer polikliniklerden sağlandığı uzun dönem mortalite oranlarını inceleyemedik.



## 6. SONUÇ

Biz çalışmamızda acil servise başvuran ciddi kalsiyum yüksekliğine sahip ( $\text{Ca} > 15 \text{mg /dl}$ ) hastaları inceledik. Acil serviste saptanan ciddi hiperkalseminin en sık sebebi olarak malignite ikinci sırada ise hiperparatiroidi saptandı. Hastaların büyük bir kısmı başvuru anında semptomatikti. Hastalarda en sık halsizlik güçsüzlük ve bulantı şikayetleri saptandı. Kalsiyum seviyelerinin artması ile hastaların mevcut şikayetlerinde şiddetlenme ve bulgularda artma meydana geldi. Hastaların kalsiyum seviyesine semptomlarına ve etyolojisine yönelik uygun tedavi rejimleri başlandı. Ciddi hiperkalsemi olan hastalarda hemodializ ve bifosfonat tedavisi daha fazla tercih edildi. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda hospitalizasyon, yoğun bakım gerekliliği ve ölüm oranı daha yüksek saptadık. Hastaların normakalsemiye gelme süreleri daha uzun sürdü.

Kalsiyum seviyesi arttıkça hastalarda mortalite arttı. Ciddi hiperkalsemi olan hastalar ılımlı hiperkalsemiye kıyasla 2,32 kat daha fazla mortalite riskine sahip olduğunu saptadık. Nörolojik semptomu olanlar ve gastrointestinal semptomu olan hastalar anlamlı derecede daha yüksek mortaliteye sahipti. Nörolojik ve GİS semptomları mortaliteyi ön gören bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı

Çalışmamız acil servise başvuran ciddi hiperkalsemileri inceleyen ilk çalışmadır. Ciddi hiperkalsemi hayatı tehdit eden önemli bir endokrin acildir. Bizim çalışmamızın retrospektif oluşu, hasta anamnez ve bilgilerinin sistem kayıtlarından elde edilmesi sebebi ile ciddi hiperkalsemi izlem ve tedavi takip açısından geniş hasta gruplu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Davis KD, Attie MF. Management of severe hypercalcemia. *Critical care clinics*. 1991;7(1):175-90.
2. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iranian journal of kidney diseases*. 2009;3(2):71-9.
3. Nussbaum SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1993;22(2):343-62.
4. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, Klein E, Weiner S. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases*. 2006;1(3):106-11.
5. Robertson WG, Marshall RW. Calcium measurements in serum and plasma--total and ionized. *CRC critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1979;11(3):271-304.
6. Ladenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1978;46(6):986-93.
7. Gogas DY. Kalsiyum Dengesi.
8. kumar r. *The Regulation of Parathyroid Hormone Secretion and Synthesis*. 2017.
9. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *General and comparative endocrinology*. 2008;156(1):1-8.
10. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *The Journal of nutrition*. 2002;132(11):3428-30.
11. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-

angiotensin system, and calcium. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(6):1624-32.

12. Elizabeth Shane DI. Hypercalcemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management. 176-80 p.
13. Copp DH. Endocrine control of calcium homeostasis. *The Journal of endocrinology*. 1969;43(1):137-61.
14. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1991;6 Suppl 2:S51-9; discussion S61.
15. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(6):2036-40.
16. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Annals of internal medicine*. 1997;126(6):433-40.
17. Tokuda Y, Maezato K, Stein GH. The causes of hypercalcemia in Okinawan patients: an international comparison. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2007;46(1):23-8.
18. Fiske RA, Heath DA, Bold AM. Hypercalcaemia--a hospital survey. *The Quarterly journal of medicine*. 1980;49(196):405-18.
19. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1992;67(6):680-702.
20. Hutchesson AC, Dunne F, Bundred NJ, Gee H, Ratcliffe WA. Parathyroid hormone-related protein as a tumour marker in humoral hypercalcaemia associated with occult malignancy. *Postgraduate Medical Journal*. 1993;69(814):640-2.

21. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*. 2014;120(23):3602-16.
22. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *The New England journal of medicine*. 2004;350(17):1746-51.
23. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *American family physician*. 2004;69(2):333-9.
24. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3462-70.
25. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, 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):3561-9.
26. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(3):351-5.
27. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(7):3319-25.
28. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *American journal of therapeutics*. 2011;18(4):313-22.
29. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):1174-8.
30. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(4):373-9.

31. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(3):549-83.
32. Mirrakhimov A. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *North American Journal of Medical Sciences*. 2015;7(11):483-93.
33. Hutchesson AC, Dunne F, Bundred NJ, Gee H, Ratcliffe WA. Parathyroid hormone-related protein as a tumour marker in humoral hypercalcaemia associated with occult malignancy. *Postgrad Med J*. 1993;69(814):640-2.
34. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocana A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1603-9.
35. Rizzoli R, Ferrari SL, Pizurki L, Caverzasio J, Bonjour JP. Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Journal of endocrinological investigation*. 1992;15(9 Suppl 6):51-6.
36. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *British journal of cancer*. 1995;72(1):206-9.
37. Rosen CJ, Research ASfBaM. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. / editor-in-chief, Clifford J. Rosen; senior associate editors, Juliet E. Compston, Jane B. Lian; associate editors, Roger Bouillon... [et al.]. ed.
38. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):373-9.
39. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993;82(5):1383-94.

40. , Edward M. Brown SCH. A cloned extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor: Molecular mediator of the actions of extracellular Ca<sup>2+</sup> on parathyroid and kidney cells?
41. Heath H. Familial benign hypercalcemia--from clinical description to molecular genetics. *Western Journal of Medicine*. 1994;160(6):554-61.
42. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):243-53, table of contents.
43. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2000;6(5):442-7.
44. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, Wartofsky L. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Annals of internal medicine*. 1976;84(6):668-71.
45. Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare Causes of Hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):6316-22.
46. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, Lamberigts G, Van Imschoot S, Daneels R, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. *Calcified tissue international*. 1982;34(6):523-6.
47. Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, Flanagan R, Webb R, Shakamuri S. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. *Archives of internal medicine*. 1993;153(8):1005-10.
48. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
49. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *Journal of affective disorders*. 2013;146(2):151-7.
50. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Annals of surgery*. 2005;242(5):642-50.

51. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. *Postgraduate Medicine*. 2004;115(4):69-76.
52. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery*. 1987;102(6):958-66.
53. Gardner EC Jr HT. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract.
54. Rosenqvist M, Nordenstrom J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 1992;37(1):29-33.
55. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1995;117(1):18-25.
56. Schweitzer DH, Hamdy NA, Frolich M, Zwinderman AH, Papapoulos SE. Malignancy-associated hypercalcaemia: resolution of controversies over vitamin D metabolism by a pathophysiological approach to the syndrome. *Clinical endocrinology*. 1994;41(2):251-6.
57. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcified tissue international*. 1990;46 Suppl:S26-30.
58. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*. 2015;7(11):483-93.
59. Carano A, Teitelbaum S, D Konsek J, Schlesinger P, C Blair H. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HCBisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 85: 456-461 1990. 456-61 p.
60. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *British journal of cancer*. 2008;98(11):1736-40.
61. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):558-67.
62. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *The American journal of medicine*. 1993;95(3):297-304.
  63. Wimalawansa SJ. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcaemia of malignancy. *Clinical endocrinology*. 1994;41(5):591-5.
  64. Sheffield EA. PATHOLOGY OF SARCOIDOSIS. *Clinics in Chest Medicine*.18(4):741-54.
  65. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(10):3803-8.
  66. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*. 1996;72(3):424-8.
  67. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *The American journal of medicine*. 2015;128(3):239-45.
  68. Royer AMM, Reid A.; Daniel Stanley, J.; Willingham, Trent B.; Heath Giles, W. Hypercalcemia in the Emergency Department: A Missed Opportunity. *The American Surgeon*,, Number 8. Volume 80.
  69. Joborn C. HJ, Rastad J., Agren H., Akerstrom G., Ljunghall S. Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. *Biological Psychiatry*,. 1988; 23 (2),.
  70. Donegan WL, Spiro HM. Parathyroids and Gastric Secretion. *Gastroenterology*.38(5):750-62.

71. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler G-M, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *The American journal of emergency medicine*. 31(4):657-60.
72. Lee CT, Yang CC, Lam KK, Kung CT, Tsai CJ, Chen HC. Hypercalcemia in the emergency department. *The American journal of the medical sciences*. 2006;331(3):119-23.
73. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, Cockram CS, Swaminathan R. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;77(284):1277-85.
74. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *Journal of oncology practice*. 2016;12(5):426-32.
75. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Annals of internal medicine*. 1990;112(7):499-504.
76. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 130(6):978-85.
77. Lu B, Zhang Q, Wang H, Wang Y, Nakayama M, Ren D. Extracellular Calcium Controls Background Current and Neuronal Excitability via an UNC79-UNC80-NALCN Cation Channel Complex. *Neuron*. 2010;68(3):488-99.

## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>							
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:	<input type="checkbox"/>								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1707/2017	Tarih: 03.01.2018							
	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Numune SUAM Genel Dahiliye Kliniği'nden Uzm.Dr.Nisbet Yılmaz sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Şule Taş Saat'in tezi olan "Acil servise başvuran ve ciddi hiperkalsemi tespit edilen hastalarda; etyoloji, prezentasyon, prevelans, tedavi ve klinik sonlanım" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyn Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Özlem EVREN KEMER	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tanju TÖTÜNCÜ	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Şeniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR

İmza:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Şule TAŞ SAAT  
Doğum yeri ve tarihi : Çanakkale -1989  
Uyruğu : T.C  
Medeni durumu : Evli  
İletişim adresi ve telefonu : Varlık Mahallesi Yöntemli Sokak No:7 Daire:3  
Tel : 0506 301 76 98  
Mail adresi : sule\_tas@windowslive.com  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

Ankara Süleyman Demirel Anadolu Lisesi (2003-2007)  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2007-2013)

### III- Ünvanları

Asistan Dr: 2014-

### IV- Mesleki Deneyimi

2013 : Yozgat Sarıkaya Devlet Hastanesi Acil Tıp  
2014- : SBÜ Ankara Numune Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi İç  
Hastalıkları Kliniği

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği