



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KANSER İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİSİ OLAN HASTALARIN İLK TANI ANINDAKİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

AYŞE RANA SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. TEZCAN KAYA

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KANSER İLİŞKİLİ HİPERKALSEMİSİ OLAN HASTALARIN
İLK TANI ANINDAKİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

AYŞE RANA SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TEZCAN KAYA

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç hastalıkları anabilim dalı

Tez Sahibi : Ayşe Rana Sarıkaya

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Kanseri ilişkili hiperkalsemisi olan hastaların ilk tanı anındaki klinik özellikleri

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. TEZCAN KAYA		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././2025 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 19/09/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

15/03/2025

Ayşe Rana Sarıkaya

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları uzmanlığı eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma, desteği ve bilgisi ile tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Tezcan KAYA 'ya kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ayşe Rana SARIKAYA

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalsiyum Metabolizması	3
2.2. Hiperkalseminin Tanımı.....	4
2.3. Serum Kalsiyum Düzeyinin Ölçümü	4
2.4. Hiperkalsemi Semptomları.....	5
2.5. Hiperkalsemi Etiyolojisi.....	6
2.5.1. Primer hiperparatiroidizm	6
2.5.2. Maligniteye bağlı hiperkalsemi.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. Hasta Grubu	9
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	9
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	9
3.2. Çalışma Prosedürü	10
3.3. İstatiksel yöntem	10
4. BULGULAR.....	11
4.1. Kanser İlişkili Hiperkalsemisi Olan Hastaların İlk Tanı Anındaki Klinik Özellikleri.....	11
4.2. Hastaların Tanıları.....	14
4.3. Hastaların Klinik Bulgu ve Belirtileri	15
4.4. Hastaların Laboratuvar Sonuçları	16
4.5. Hastaların Kalsiyum ile İlişkili Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi ...	17

4.6. Hastaların Hemogram Parametreleri ve Tümör Belirteçleri	19
4.7. Malignite Tanısını Ön Gördürücü Parametreler	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	21
6. KAYNAKLAR	26
7. EKLER.....	32
ÖZGEÇMİŞ	33



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AFP	: Alfa Fetoprotein
ALP	: Alkalen Fosfotaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CA 125	: Kanser Antijeni 125
CA 15-3	: Kanser Antijeni 15-3
CA 19-9	: Kanser Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
Hba1c	: Hemoglobin A1C
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon ile İlişkili Peptit
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların yaş ortalaması	11
Şekil 4.2. Malignitesi olmayan hastaların cinsiyet dağılımı	12
Şekil 4.3. Malignitesi olan hastaların cinsiyet dağılımı	12
Şekil 4.4. Hiperkalsemisi olan hastaların tanılarına göre dağılımı	15
Şekil 4.6. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların serum fosfor düzeyi .	18
Şekil 4.5. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların serum PTH düzeyi ...	19



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar	13
Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre dağılımı	14
Tablo 4.3. Hastaların klinik belirti ve bulguları	16
Tablo 4.4. Hastaların biyokimyasal sonuçlarının kıyaslanması	17
Tablo 4.5. Hastaların kalsiyum ilişkili laboratuvar sonuçları.....	18
Tablo 4.6. Hastaların hemogram parametreleri ve tümör belirteçleri	19
Tablo 4.7. Binary lojistik regresyon analizine göre maligniteyi predikte eden parametreler.....	20



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hiperkalsemi dahiliye pratiğinde sık görülen, çeşitli komplikasyonlara yol açabilen ve bazı durumlarda hayatı tehdit edici olabilen önemli bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı hiperkalsemi nedeni ile iç hastalıkları servisine yatırılan hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçlarına göre özelliklerinin belirlenmesi ve malign hiperkalsemiyi ön gördürebilecek parametrelerin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine hiperkalsemi nedeni ile yatırılan hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve aldıkları tanıları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 133 hastanın 82'sinde maligniteye sekonder hiperkalsemi saptanırken 51'inde malignite dışı nedenler saptandı. Malignite nedeni olarak en sık akciğer kanseri bulunurken malignite dışı en sık neden primer hiperparatiroidi bulundu. Kilo kaybı varlığı malignite varlığı için anlamlı bir parametre olarak saptandı ($p<0,001$). Malign hiperkalsemisi olan hastalarda yaş, PTH, albümin anlamlı düşük bulunurken; düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, GGT ve LDH anlamlı yüksek bulundu (hepsinde $p<0,05$). Lojistik regresyon analizi sonucuna göre cinsiyet, yaş, kilo kaybı olması, albümin ve fosfor düzeyi malignite tanısında anlamlı birer etken olarak bulundu.

SONUÇ: Hiperkalsemi nedeni ile yatırılan hastalarda en sık etyoloji malign olanlarda akciğer kanseri iken benign olanlarda ise primer hiperparatiroididir. Malign hiperkalsemi ile malignite dışı hiperkalsemi ayırıcı tanısı için yaş, PTH, albümin, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, GGT ve LDH değerleri anlamlı laboratuvar sonuçlarıdır. Ayrıca hiperkalsemi nedeni ile yatan hastalarda cinsiyet, yaş, kilo kaybı olması, albümin ve fosfor düzeyi malignite tanısı için anlamlı birer ön gördürücü parametredir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, malignite, parathormon, primer hiperparatiroidizm

ABSTRACT

Clinical Features at the Time of Initial Diagnosis in Patients with Cancer-Related Hypercalcemia

AIM: Hypercalcemia is a common electrolyte disturbance in internal medicine practice, which can lead to various complications and, in some cases, can be life-threatening. The aim of this study is to identify the characteristics of patients hospitalized in the internal medicine department due to hypercalcemia based on clinical, laboratory, imaging, and pathology results, and to investigate parameters that may predict malignant hypercalcemia.

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, the demographic data, comorbidities, clinical features, laboratory parameters, and diagnoses of patients hospitalized in the Internal Medicine Department of Sakarya Education and Research Hospital due to hypercalcemia were evaluated.

RESULTS: In the study, hypercalcemia secondary to malignancy was found in 82 out of 133 patients, while 51 patients had hypercalcemia due to non-malignant causes. The most common malignancy was lung cancer, while the most frequent non-malignant cause was primary hyperparathyroidism. The presence of weight loss was identified as a significant parameter for the presence of malignancy ($p < 0.001$). In patients with malignant hypercalcemia, age, PTH, and albumin were found to be significantly lower, while corrected calcium, phosphorus, ALP, GGT, and LDH were significantly higher (all $p < 0.05$). According to logistic regression analysis, gender, age, weight loss, albumin, and phosphorus levels were found to be significant factors in diagnosing malignancy.

CONCLUSION: In patients hospitalized due to hypercalcemia, the most common etiology among malignant cases is lung cancer, while among benign cases, it is primary hyperparathyroidism. To differentiate between malignant hypercalcemia and non-malignant hypercalcemia, age, PTH, albumin, corrected calcium, phosphorus, ALP, GGT, and LDH values are significant laboratory findings. Additionally, in patients hospitalized due to hypercalcemia, gender, age, weight loss, albumin, and phosphorus levels are significant predictive parameters for diagnosing malignancy.

Keywords: Hypercalcemia, Malignancy, Parathyroid hormone, Primary hyperparathyroidism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperkalsemi kalsiyum metabolizmasının vücutta depolanma, emilim veya atılımının yetersiz olmasına bağlı görülmektedir (Khonsary, 2017). Kalsiyum laboratuvar tetkiki sık çalışılan bir parametre olmasına rağmen, yüksekliği gözden kaçabilmekte ve hastalar çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için daha ciddi klinik bulgularla da başvurabilmektedir. Hiperkalsemi görülen hastalar nedenine yönelik tetkik edilmeli ve tedavisi planlanmalıdır. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi Payne denklemiyle tekrar gözden geçirilmeli, albüminin kalsiyum metabolizmasındaki görevi unutulmamalıdır (Jassam ve ark, 2020). Hastaların acil tedavileri açısından kalsiyum düzeyleri sınıflandırılmalıdır, etyolojisini saptamada hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, klinik başvuru şikayetleri incelenmelidir. PTH düzeyi kalsiyum metabolizmasında endokrin sistem kontrolündedir ve hastaların tanımlarını belirlemedeki rolüyle mutlaka tetkik edilmelidir (Matikainen ve akr., 2021).

Hiperkalsemi semptom ve bulguları güçsüzlükten koma ve ölüme kadar değişkenlik göstermektedir. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, başağrısı depresyon, ajitasyon, psikoz, demans, koma, aritmi, renal sistemde polidipsi, poliüri, nefrokalsinozis, Nefrolitiazis, gastrointestinal sistemde peptik ülser, pankreatit, konstipasyon görülebilmektedir (Mirrakhimov, 2015).

PTH düzeyi yüksek olan hastalarda çoğunlukla primer hiperparatiroidizm akla gelmeli, kronik bir süreçte asemptomatik bulgularla ortaya çıktığı görülmektedir. D vitamini, fosfor düzeyi değerlendirilmelidir (Pokhrel ve ark., 2025). PTH düzeyi düşük olan hiperkalsemisi olan hastalar incelendiğinde altta yatan sebebin malignite olabileceği düşünülmeli. Ek tetkik ve araştırmalar yapılmalıdır. Malignitelerin hiperkalsemi yapma mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir (Asonitis ve ark., 2019). Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, kilo kaybı durumu, albümin düzeyi, tümör belirteçleri tanı açısından değerlendirilmelidir.

Hiperkalsemi idame tedavisi hiperkalseminin etyolojik tanısına göre yapıldığı için altta yatan hastalığın saptanması önemlidir. Fakat hiperkalsemi nedeni ile yatırılan hastalarda hiperkalsemi etyolojisinin belirlenmesi bazen zor olabilmektedir. Bu

Çalışmadaki amacımız, hiperkalsemi nedeni ile iç hastalıkları servisine yatırılan hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçlarına göre malign hiperkalsemideki ve malignite dışı hiperkalsemideki özelliklerinin belirlenmesi ve malign hiperkalsemiyi ön gördürebilecek olası parametrelerin araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalsiyum Metabolizması

İnsan vücudunda en fazla bulunan mineral olan kalsiyum yeryüzündeki beşinci en fazla miktarda bulunan element ve aynı zamanda periyodik tablodaki yirminci elementtir (Misgar ve ark., 2020). Kalsiyumun yaklaşık %99'u kemiklerde birikir ve sadece %1'i intraselüler ve ekstraselüler sıvıda bulunur (Mamedova ve ark., 2024). Kalsiyum en fazla hücre dışında bulunan bir katyondur. Sinir uyarılarının iletilmesinde, kasların kasılmasında, kanın pıhtılaşmasında ve hormonların salgılanmasında rol oynar (Shrimanker ve Bhattarai, 2025). Hücresel sinyal oluşumunda hücre içi ve dışı zarlar arasındaki elektrokimyasal gradient oluşumu, ligandların bağlanması, çeşitli enzimlerin aktivasyonu, kayan filament modelindeki görev yeriyle kas dokusunda sinyal iletiminde ve kas kasılmasında role sahiptir. Bu özelliğiyle hücresel yaşlanma, bozulmuş kalsiyum homeostazı ile de ilişkilendirilmiştir (Terrell ve ark., 2023).

Diyet en önemli kalsiyum kaynağıdır. Toplam vücut kalsiyumunu en büyük deposu iskelet sistemidir. Diyetle kalsiyum alımı yaklaşık 1000 miligramdır ve bunun sadece 350 miligramı gastrointestinal sistemden emilir (Khonsary, 2017). Bağırsak lümenindeki emilen ve salınan kalsiyum oranı fraksiyone kalsiyum emilimi olarak adlandırılır. Kalsiyum emilim yüzdesi, kalsiyum alımının %25-30'udur. Fraksiyone kalsiyum emilimi ile kalsiyum alımı arasında ters ilişki mevcuttur (Ross ve ark., 2011). Kalsiyum emiliminin %70-80'i ileumda yani ince bağırsakta gerçekleşir. PTH'nın doğrudan kalsiyum emilimi üzerine etkisi yoktur, etkisini D vitamini aracılığıyla ortaya çıkarır. D vitamini bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır (Lofrese ve ark., 2025).

Kalsiyumun vücuttaki metabolizması ve işlevi hormonal kontrol altındadır (Matikainen ve ark., 2021). Azalmış serum kalsiyum konsantrasyonu, PTH salınımını uyarır, ayrıca bağırsak kalsiyum emilimini de etkileyebilir (Goldner, 2016). PTH, tiroid bezi loblarına yakın bulunan paratiroid bezleri tarafından üretilir (Tonon ve ark., 2022). Hücre dışı sıvıdaki kalsiyum, paratiroid hücreleri üzerindeki kalsiyum algılama

reseptörüne bağlanıp uyarır, hücre içi kalsiyumda bir artış oluşturulur. Bu da PTH salınımının azalmasına yol açar. Hipokalsemi, PTH üretimini ve sekresyonunu artırır. PTH, renal kalsiyum geri emilimini, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu, olgun kemik hücrelerinden fibroblast büyüme faktörü 23 salınımını artırır. Böbrekte, 25-hidroksi vitamin D'nin, kalsitriole dönüşümünü uyarır, bu dönüşüm ince bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır (Goltzman ve ark., 2018).

Kalsiyum düzenleyici olarak görev yapan D vitaminin büyük kısmı cilt tarafından üretilir; bir miktar da diyetten alınır. D vitamini pasif ve aktif formlarıyla bağırsak kalsiyum emilimini sağlar (Goldner, 2016). Bu iyi düzenlenmiş mekanizmanın sonucu, yeterli kalsiyum konsantrasyonunun yeniden oluşturulmasıdır (Bilezikian ve ark., 2018).

2.2. Hiperkalseminin Tanımı

Hiperkalsemi, renal kalsiyum atılımının; bağırsak, böbrekler ve iskelet sisteminden karşılanamaması nedeniyle ortaya çıkar (Khoury ve Carmichael, 2011). Hiperkalsemi, serum kalsiyum konsantrasyonunun 10,5 mg/dl üzerinde olması ile tanımlanır ve kalsiyum düzeylerine bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (Tonon ve ark., 2022).

2.3. Serum Kalsiyum Düzeyinin Ölçümü

Serum kalsiyumunun sadece %50'si biyolojik olarak aktiftir. Geri kalan %50 sinin %35-40'ı albümin ve globulinlere bağlanırken, diğer %10-15'i bikarbonat, fosfat, sitrat ve laktat gibi anyonlara bağlı olarak taşınır (Conrich-Wilks ve ark, 2022). Serum iyonize kalsiyumunun doğrudan ölçümü gerçek hiperkalsemiyi değerlendirmek için mevcut en iyi yöntemdir. Fakat başta albümine bağlı olarak taşınması nedeniyle kalsiyum düzeyi serum albüminine göre ayarlanmalıdır (Björkman ve ark. 2009).

Dehidratasyon ve hemokonsantrasyon değişiklikleri toplam serum albümin seviyelerini yanlış bir şekilde yükseltebilir. Alkaloz albüminle bağlanmayı arttırırken, asidoz bağlanmayı azaltır. Yetersiz beslenme ve karaciğer sirozu gibi düşük serum albümin seviyeleri yanlış bildirilen düşük serum kalsiyum seviyelerine yol açabilir. Bu nedenle, hiperkalsemi tanısı konulmadan önce anormal serum albümin seviyeleri için kalsiyum seviyeleri düzeltilmelidir (Omotosho ve Zahra, 2025). En yaygın kullanılan

düzeltilme denklemi 1973 yılında Payne ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Bu denklem hastanede yatan hastaların verilerinden türetilmiştir (Jassam ve ark., 2020). Serum kalsiyumunun yaklaşık %40- 45'i albümine bağlıdır ve bu nedenle, hiperkalsemi görülmesi durumunda iyonize veya serbest kalsiyum seviyeleri ölçülmelidir. Düzeltilmiş kalsiyum: serum kalsiyumu + $0,8 \times (4 - \text{hastanın albümin seviyesi})$ olarak ölçülür (4,0 g/dL cinsinden normal albümin seviyesi kabul edilir.) (Vakiti ve ark., 2025).

2.4. Hiperkalsemi Semptomları

Hiperkalsemi, kalsiyum konsantrasyonunun 10,5 mg/dl'den yüksek olması olarak tanımlanır. Kalsiyum değerlerine bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli hiperkalsemi olarak sınıflandırılır: hafif 10,5-12 mg/dl, orta 12,1-14mg/ dl ve şiddetli >14 mg/dl değerlerindedir (Chang ve ark., 2014). Hiperkalsemi tanısı laboratuvar bulgularına dayanır ve çoğu hasta asemptomatik seyreder. Nefrolitiazis, erken osteopeni veya osteoporoz öyküsü olan hastalar hiperkalsemi yönünden öncelikle değerlendirilmelidir (Jacobi, 2019).

Hiperkalsemi, sindirim sisteminde; iştahsızlık, kabızlık, kramp tarzında karın ağrısı ve peptik ülser semptomlarıyla ortaya çıkar. Kalsiyum yüksek seviyelere ulaştığında bulantı, kusma, ciddi vakalarda ise akut pankreatite neden olabilir (Mirrakhimov, 2015). Primer hiperparatiroidizmle birlikte görülen pankreatit vaka kayıtları mevcuttur (Mj ve ark. 1959) . Ayrıca ilgisizlik, duygu durum değişiklikleri ve yorgunluk gibi nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir. Onkoloji hastalarında kas kuvveti kaybı hareketsizliğe yol açar, bu da kemikten daha fazla kalsiyum rezorpsiyonunu sağlar ve kandaki kalsiyum seviyeleri yükselir (Almuradova ve Cicin, 2023).

Renal sistemde poliüri ile sonuçlanan nefrojenik diabetes insipitus görülebilir. Poliüri, bulantı ve kusma nedeniyle oral alımda azalma, kreatinin düzeylerinde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülebilir (Lins, 1978). Hiperkalseminin nedeni olarak ortaya çıkan akut böbrek hasarı, iyi bir şekilde yönetildiğinde genellikle geri dönüşümlüdür (Pawar ve ark., 2017). Kronik hiperkalseminin etkileri arasında nefrolitiazis ve kronik böbrek yetmezliği de sayılabilir (Lins, 1978).

Kardiyak sistemde aritmi, metabolik asidoz, ateş, psikotik durumlar ortaya çıkabilir (Mauch & Cascetta, 2024). EKG'de kısa QT aralıkları (<360 ms) atriyal veya ventriküler taşiaritmiler görülebilir (Patel ve ark., 2010). Şiddetli hiperkalsemi varlığında konfüzyon ve koma dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden durumlar ortaya çıkabilir (Nakajima ve ark., 2013).

2.5. Hiperkalsemi Etyolojisi

Primer hiperparatiroidizm ve neoplaziler hiperkalseminin %90'ını oluşturur. Ayrıca granümatöz hastalıklar, endokrin nedenlerden; feokromasitoma, hipertiroidizm, adrenal yetmezlikte görülebilir, uzamış immobilizasyon ve nadir genetik nedenlerde vardır (Guillaud ve ark., 2024).

Sıklığı az olmakla birlikte lityum, tiyazid diüretikleri, aminofilin, tamoksifen ve A ve D vitaminleri gibi bazı ilaçlar da hiperkalsemi ile ilişkili olabilir (Endres, 2012). Kalsiyum karbonat aşırı alımı (süt alkali sendromu), D vitamini toksisitesi, A vitamini zehirlenmesi, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve tedavi edilmemiş Addison hastalığı hiperkalsemi etyolojisinde yer alır (Turner, 2017). Hipertiroidizm ile ilişkili olarak da bildirilmiş birçok çalışma mevcuttur. Düzeltilmiş veya iyonize serum kalsiyum seviyelerinde artış görülmüştür (Simonsen ve Rejnmark, 2021).

Hiperkalsemi tanısını doğruladıktan sonra, PTH 'ye bağımlı ve PTH' den bağımsız hiperkalsemi arasında ayrım yapmak önemlidir. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi durumunda, PTH seviyeleri düşük veya normal olacaktır. Orta-üst normal veya yüksek PTH düzeyleri olan hiperkalsemi, primer hiperparatiroidizmi düşündürmelidir (Bilezikian, 2012; Omotosho ve Zahra, 2025). Yüksek kalsiyum konsantrasyonları sıklıkla malignite ile ilişkili hiperkalsemiyi düşündürürken, hafif veya orta derecede artmış serum kalsiyum düzeyleri hiperparatiroidizm varlığını düşündürür (Acharya ve ark., 2021).

2.5.1. Primer hiperparatiroidizm

Ayaktan takip edilen hastalarda hiperkalseminin en sık nedeni olan primer hiperparatiroidizm de hastalar genellikle asemptomatiktir veya kemik hastalığı, nefrolitiazis veya nöromusküler semptomlara sahip olabilir (Michels ve Kelly, 2013). Primer hiperparatiroidizm genellikle asemptomatiktir. Hiperkalsiürinin neden olduğu

nefrolitiazis görülebilir. Osteoporoz kaynaklı kırıklar kabızlık kaynaklı karın ağrısı görülebilir. Nöropsikiyatrik şikayetler de primer hiperparatiroidizmin belirtileri olabilir. Hastaların %23'ünde bir dereceye kadar depresyon, anksiyete, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, hafıza kaybı gibi psikolojik semptomlar da görülebilir (Pokhrel ve ark., 2025).

Primer hiperparatiroidizm nedeni çoğunlukla adenomdur ve tedavisi cerrahidir. Bu nedenle, cerrahi endikasyon olmayan, ilaca bağlı PTH yüksekliği (lityum veya tiyazid grubu ilaçlar) veya benign hiperkalseminin genetik bir nedeni olan, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi gibi tanılarının dışlanması gerekir (Valenzuela ve González, 2024).

2.5.2. Maligniteye bağlı hiperkalsemi

Malignite ilişkili hiperkalsemi nedeni olarak, kandaki kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açan dört temel mekanizma görülür. En sık görülen (tüm vakaların yaklaşık %80'i) PTHrP üretiminin neden olduğu hiperkalsemidir. Bir sonraki en sık neden, yaklaşık %20'sini oluşturan kemik metastazlarıdır (osteolitik hiperkalsemi). Üçüncü mekanizma ekstrarenal kalsitriolün aşırı üretimi ve aktivasyonudur (%1'i) (Asonitis ve ark., 2019). Hiperkalsemiye yol açan dördüncü mekanizma ise, PTH' nin ektopik üretimini içerir (VanHouten ve ark., 2006). PTH, paratiroid karsinomu tarafından da salgılanabilir (Tong ve ark., 2015).

PTH ve PTHrP aynı kökenli G proteinine bağlı reseptöre sahiptir (Suva ve Friedman, 2020). PTH ve PTHrP benzerlikleri yönüyle, birden fazla neden olmadıkça her ikisi de aynı anda artmaz. Malignite vakalarında, serum PTH seviyeleri baskılanmış veya normal değerlendirilmektedir (Rosol ve Capen, 1992). PTHrP vücuttaki tüm dokular tarafından çok düşük seviyelerde üretilen bir peptittir. PTHrP'nin fizyolojik görevi net bilinmemektedir. PTHrP çok çeşitli karsinomlarda aşırı üretilir, belirgin olarak en çok skuamöz hücreli akciğer kanseri, baş ve boynun skuamöz hücreli kanserleri ve meme kanseri ile ilişkilidir (Lofrese ve ark., 2025).

Hiperkalsemi ile ilişkili yaygın maligniteler arasında multipl miyelom, meme, akciğer, skuamöz hücreli karsinomlar, böbrek, over kanseri ve bazı lenfomalar bulunur (Jick ve ark., 2015). Kalsitriol aşırı ekstrarenal üretimine bağlı hiperkalsemi nedeni sıklıkla

lenfomalardır (Hodgkin ve Hodgkin dışı). Tüberküloz ve sarkoidoz gibi diğer malign olmayan süreçlerde de ortaya çıkabilir. Over disgerminomunda vaka raporları mevcuttur (Vacher-Coponat ve ark., 2005).

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsemi görülür; kalsiyum metabolizmasındaki bu anormalliğin nedeni pulmoner alveollerde sıkışıp kalmış aktive olmuş makrofajlar ve granüloamatöz inflamasyon tarafından düzensiz üretilen kalsitriole bağlıdır (Sharma, 1996). Tüm kanserler arasında, multipl miyelom hiperkalsemi prevalansının en yüksek olduğu kanser gibi görünmektedir (Kyle ve ark., 2003). Yüksek sağkalım oranları sergileyen multipl miyelomlu hastalar dışında, onkolojik hastalarda hiperkalsemi görülmesi kısa süreli prognoza işaret eder. Yeterli semptomatik kontrolü sağlamak için etkin bir yönetim önemlidir (Roperio-Luis ve ark., 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 Tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde hiperkalsemi nedeniyle yatışı yapılan hastalar dahil edildi. Hasta kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler retrospektif olarak hastanemizin hasta kayıt sistemi, ilk başvuru değerlendirilmesindeki anamnez kayıtları, kişisel günlük hasta epikrizleri ve arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu tarafından 19.09.2024 tarihinde onaylanmıştır. Bu tez çalışması; Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle katılımcılardan herhangi bir onam formu alınmamıştır

3.1. Hasta Grubu

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1-Düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesi 10,5mg/dl üzerinde olan hastalar
- 2-Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak takip edilen hastalar
- 3-18 yaş üstü bireyler

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1-Düzeltilmiş kalsiyum seviyesi normal veya düşük olan hastalar
- 2-Ayaktan takip edilen poliklinik hastaları
- 3-Yetersiz verileri olan hastalar
- 4-18 yaş altı hastalar

3.2. Çalışma Prosedürü

Araştırmamızda çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 70'i kadın, 63'ü erkek olmak üzere toplam 133 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma, Ocak 2018 ile Temmuz 2024 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatışı yapılan hastaların retrospektif olarak elde edilen verilerine dayanarak yapılmıştır. Yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri, ek hastalıkları, şikayetleri, tansiyon, nabız değerleri, laboratuvar parametrelerinden kalsiyum, albümin, PTH, D vitamini, fosfor kan glukozu, hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, GGT, amilaz, lipaz, tümör belirteçleri, CRP değerleri kayıt edildi. Hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyi: serum kalsiyum + 0,8 x (4- hastanın albümin seviyesi) formülü ile hesaplanarak kayıt edildi (Vakiti ve ark, 2025). Ayrıca tedavi takibi sırasında hemodiyaliz ihtiyacı durumu epikrizler incelenerek kaydedildi. Hastalardaki hiperkalsemi etyolojisi kayıt edildi. Hastaların hiperkalsemi nedeni malignite olanlar ve malignite olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılarak tüm özellikler yönünden kıyas edilmesi planlandı. Ayrıca maligniteye sekonder hiperkalsemi tanısını ön gördürücü olası parametrelerin araştırılması planlandı.

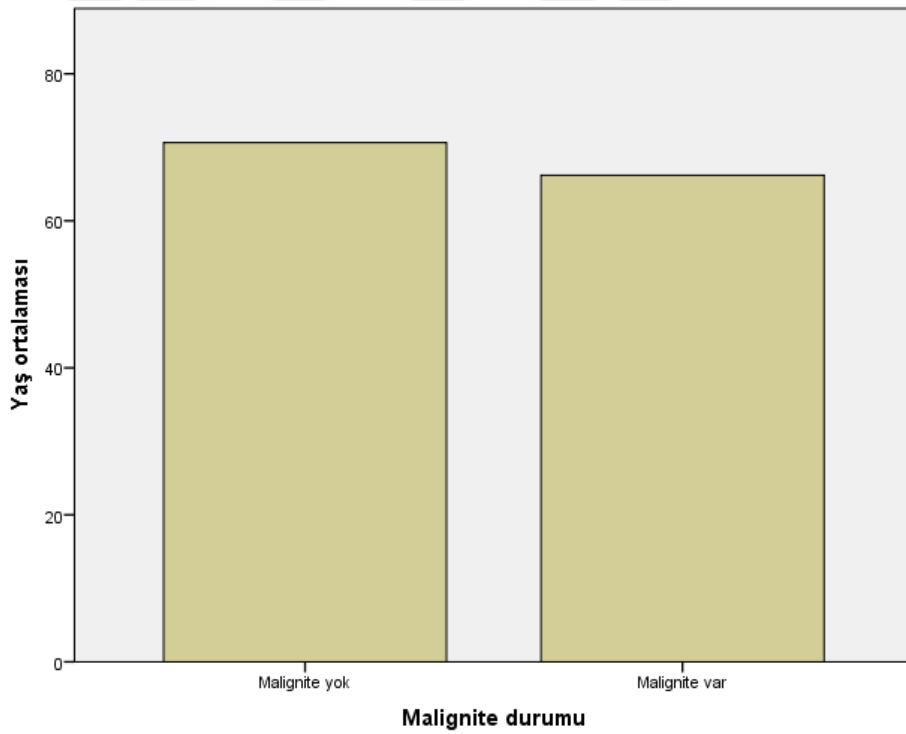
3.3. İstatiksel yöntem

Çalışmadaki veriler uygunluğuna göre ortalama, standart sapma, medyan, 25 ile 75 persantil aralığı, sayı veya yüzde olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin dağılım durumu Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirilmiştir. Hastalar hiperkalsemi etyolojisine göre malignitesi olanlar ve malignitesi olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak kıyas edildi. Gruplar arasındaki farkı incelemek için Student's t testi ve parametrik olmayan değerler için Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Maligniteye bağlı hiperkalsemi tanısı prediktörlerini tanımlamak için Binary lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık P-değeri < 0,05 olarak kabul edilmiştir. Tüm veriler SPSS 27.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir.

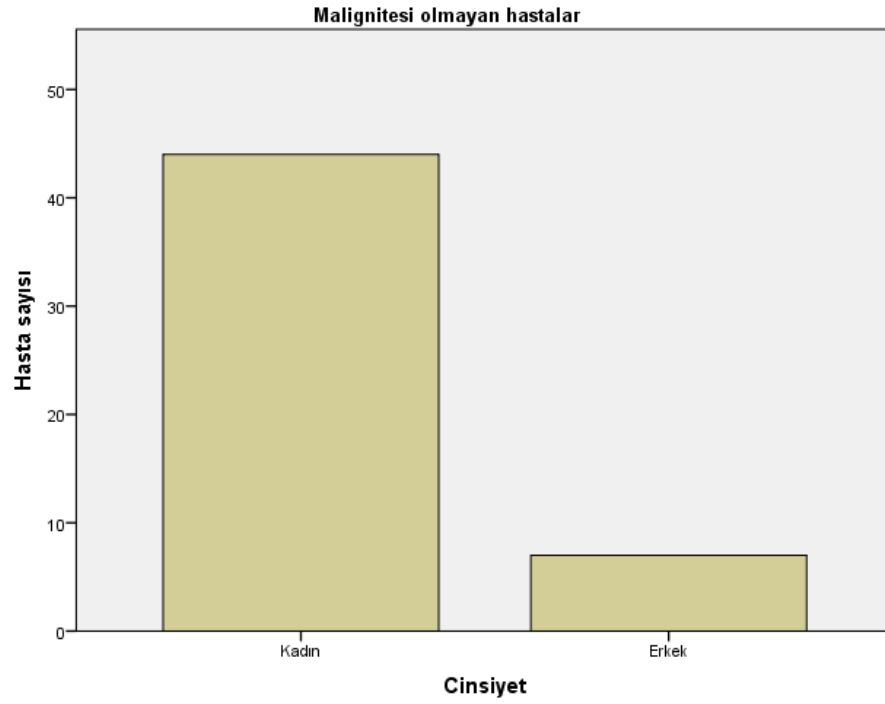
4. BULGULAR

4.1. Kanser İlişkili Hiperkalsemisi Olan Hastaların İlk Tanı Anındaki Klinik Özellikleri

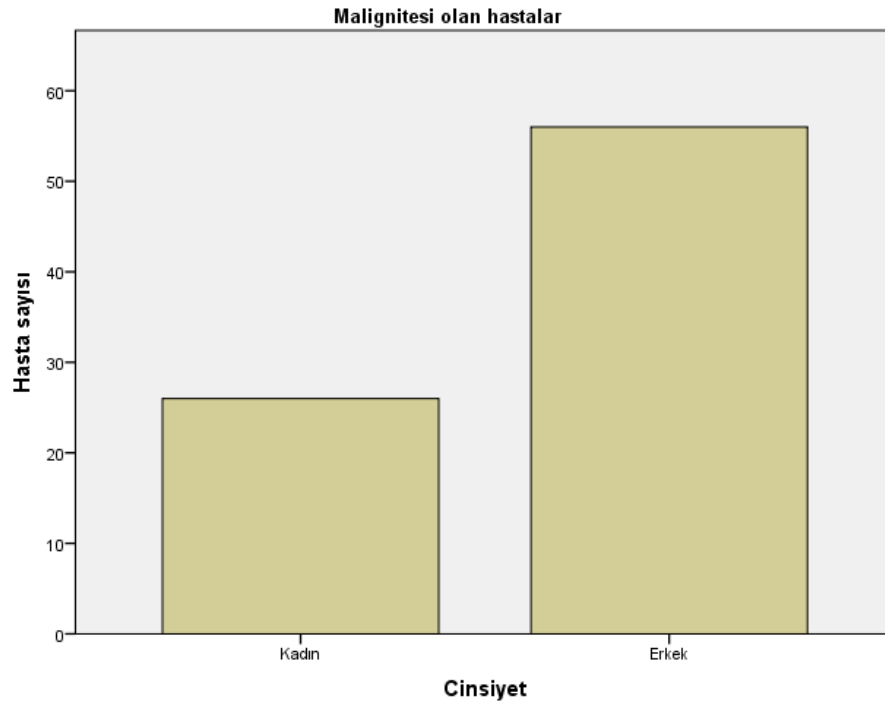
Hastaların demografik ve eşlik eden hastalık bilgileri tablo 4.1’de gösterilmiştir. Demografik verileri incelenen tüm hastaların yaş ortalaması $67,9 \pm 13$ yıl olarak bulundu. Malignitesi olmayan hastaların yaş ortalaması malignitesi olan hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $70,6 \pm 13$ ve $66,2 \pm 12,2$, $p=0,014$) (Şekil 4.1). Malignitesi olan hastalar incelendiğinde 82 hastanın 26’sının kadın, 56’sının erkek olduğu, malignitesi olmayan 51 hastanın 44’ünün kadın, 7’sinin erkek hasta olduğu görüldü. Cinsiyet açısından da 2 grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$) (Şekil 4.2, Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların yaş ortalaması



Şekil 4.2. Malignitesi olmayan hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 4.3. Malignitesi olan hastaların cinsiyet dağılımı

Başvuru sırasındaki eşlik eden hastalıkları incelen hastalardan 64'ünde hipertansiyon, 31'inde diabetes mellitus, 24'ünde koroner arter hastalığı, 29'unda akut böbrek

yetmezliği, 28'inde kronik böbrek yetmezliği, 11 hastada serebrovasküler hastalık, 9 hastada kalp yetmezliği olduğu görüldü. 21 hastanın (%16) tedavi ve takip sırasında hemodiyaliz öyküsü olduğu görüldü.

Hipertansiyon ve diabetes mellitus tanıları malignitesi olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu (Tablo 4.1, sırasıyla: $p=0,005$, $p=0,018$). Malignitesi olan hastaların %37,8 de hipertansiyon varken, malignitesi olmayan hastaların %64,7'sinde hipertansiyon görüldü. Diabetes mellitus malignitesi olan grupta %16 oranında görülürken, malignitesi olmayan hasta grubunda %36,7 olarak görüldü. Hipertansiyonu olan 64 hastanın, malignitesi olmayan grupta hasta sayısı 33 kişi, malignitesi olan grupta 31 kişi olarak bulundu. Hastaların %23 ünde diabetes mellitus görülürken malignitesi olmayan grupta 18 diabetes mellitus hastası, malignitesi olan grupta 13 hasta olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar

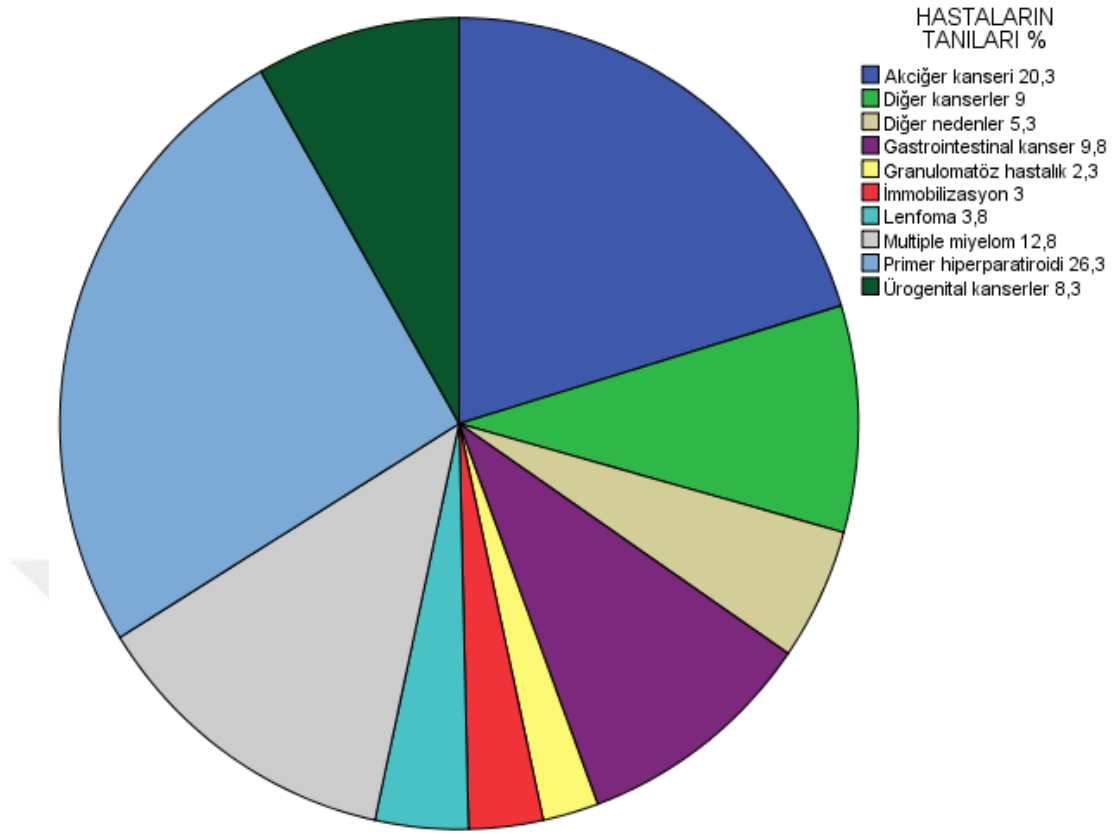
Parametre	Tüm hastalar (n=133)	Malignitesi olanlar (n=82)	Malignitesi olmayanlar (n=51)	P değeri
Yaş (yıl)	67,9±13	66,2±12,2	70,6 ±13	0,014
Cinsiyet, Kadın/Erkek	70/63	26/56	44/7	<0,001
Diyabet, n (%)	31 (23)	13 (16)	18 (36,7)	0,018
Hipertansiyon, n (%)	64 (48)	31 (37,8)	33 (64,7)	0,005
Koroner arter hastalığı, n (%)	24 (18)	12 (14,6)	12 (23,5)	0,287
Kronik kalp yetmezliği, n (%)	9 (6,7)	3 (3,7)	6 (11,8)	0,086
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	28 (21)	16 (57,1)	12 (42,9)	0,739
Akut böbrek yetmezliği, n (%)	29 (22)	20 (24,4)	9 (17,6)	0,484
Diyaliz öyküsü, n (%)	21 (16)	11 (13,4)	10 (19,6)	0,479
Serebrovasküler olay, n (%)	11 (8,2)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,748
Sistolik tansiyon mmHg	127±21	125±21	130±23	0,522
Diastolik tansiyon mmHg	74,3±12	73±11	77±15	0,359
Nabız, atım/dk	90±19	91±19	88±19	0,364

4.2. Hastaların Tanıları

Hastaların hiperkalsemi etyolojisine göre tanıları tablo 4.2 ve şekil 4.4’de gösterildi. Çalışmaya alınan hastalarda hiperkalsemi etyolojisi ve tanıları incelendiğinde hastaların %26,3’nün primer hiperparatiroidizm, %19,5’nin akciğer kanserine bağlı hiperkalsemisinin olduğu, akciğer kanseri olan hastaların çoğunun küçük hücreli dışı akciğer kanseri olduğu %16,5 (22 hasta) görüldü. Multiple miyelom tanısı alan 16 hasta tespit edildi. Hepatosellüler karsinom, larinks kanseri, mesane kanseri ve immobilizasyona bağlı hiperkalsemisi olan hasta sayısının 4’er kişi (%3) olduğu tespit edildi. Lenfoma ve granüloamatöz hastalık tanısı alan hastalar tüm hastalar içerisinde 3’er hasta (%2,25) olduğu; aynı zamanda meme kanseri, tersiyer hiperparatiroidizm, ilaç kullanımına bağlı hiperkalsemisi olan da 3’er hasta (2,25) olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanısı	Tüm hastalar(n=133)	Yüzde (%)	Kadın, (n=70)	Erkek, (n=63)
Primer Hiperparatiroidizm	35	26,3	30	5
Akciğer Kanseri	26	19,5	2	24
KHAK	4	3	0	4
KHDAK	22	16,5	2	20
Akciğer Skuamöz Hücreli Kanser	8	6	1	7
Akciğer Adenokarsinom	1	0,75	0	1
Sınıflandırılmayan Akciğer Kanseri	9	6,7	0	9
Multiple Miyelom	16	12	11	5
Hepatosellüler Karsinom	4	3	1	3
İmmobilizasyon	4	3	4	0
Larenks Kanseri	4	3	0	4
Mesane Kanseri	4	3	1	3
Lenfoma	3	2,25	1	2
Granüloamatöz Hastalık	3	2,25	3	0
Sarkoidoz	2	1,5	2	0
Meme Kanseri	3	2,25	3	0
Kolon Kanseri	3	2,25	3	0
Tersiyer Hiperparatiroidi	3	2,25	3	0
İlaç kullanımı	3	2,25	3	0
Pankreas Kanseri	2	1,5	1	1
Paratiroid Kanseri	2	1,5	0	2
Mide Kanseri	2	1,5	0	2
Üretelyal Karsinom	2	1,5	0	2
Karaciğer Adenokarsinom	1	0,75	1	0
Malign Melanoma	1	0,75	0	1
Over Kanseri	1	0,75	1	0
Prostat Kanseri	1	0,75	0	1
Rektum Kanseri	1	0,75	0	1
Nöroendokrin Tümör	1	0,75	0	1
Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi	1	0,75	1	0



Şekil 4.4. Hiperkalsemisi olan hastaların tanılarına göre dağılımı

4.3. Hastaların Klinik Bulgu ve Belirtileri

Hastaların başvuru sırasındaki klinik belirti ve bulguları tablo 4.3’de gösterildi. Tüm hastaların klinik belirti ve bulguları incelendiğinde en sık başvuru şikayetinin %40,6 (54 hasta) oranı ile halsizlik olduğu görüldü. Malignitesi olan hastaların %43,9 unda halsizlik saptanırken malignite tanısı almayan hastaların %35,3 olarak saptandı ($p=0,423$). İştahsızlık şikâyetinin malignitesi olan grupta %22 olduğu tespit edilirken malignitesi olmayan grupta %17,6 olduğu tespit edildi ($p=0,705$). Kilo kaybı görülen 27 hastanın, 26’sının malignitesi olan hastalar olduğu görüldü. Malignitesi olan hastalarda kilo kaybı görülme oranı malignitesi olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

Gruplarda bulantı ve kusma şikayetinin sırasıyla 13 hasta (%9,7) ve 14 hasta (%10,5) olduğu görüldü. Psikiyatrik şikayetlerle başvuran 10 hastanın (%7,5), 8’inin (malignitesi olan hastalar içerisinde %9,8) malignite tanısı aldığı tespit edildi. Bel ağrısı görülen 7 hastanın (%5,2) 6 sının malignite tanısı aldığı görüldü. Ayrıca

kabızlık, uyku hali, letarji, nefrolitiazisi olan 6'şar hasta olduğu, hiperkalsemisi olan 133 hastadan 2 hastada pankreatit öyküsü olduğu tespit edildi.

Tablo 4.3. Hastaların klinik belirti ve bulguları

Parametre	Tüm hastalar (n=133)	Malignitesi olanlar (n=82)	Malignitesi olmayanlar (n=51)	P değeri
Halsizlik, n (%)	54 (40,6)	36 (43,9)	18 (35,3)	0,423
İştahsızlık, n (%)	27 (20,3)	18 (22)	9 (17,6)	0,705
Kilo kaybı, n (%)	27 (20)	26 (31,7)	1 (2)	<0,001
Kusma, n (%)	14 (10,5)	8 (9,8)	6 (11,8)	0,939
Bulantı, n (%)	13 (9,7)	8 (9,8)	5 (9,8)	0,607
Psikiyatrik semptomlar, n (%)	10 (7,5)	8 (9,8)	2 (3,9)	0,316
Bel ağrısı, n (%)	7 (5,2)	6 (7,3)	1 (2)	0,250
Kabızlık, n (%)	6 (4,5)	5 (6,1)	1 (2)	0,406
Uyku hali, n (%)	6 (4,5)	3 (3,7)	3 (5,9)	0,675
Letarji, n (%)	6 (4,5)	4 (4,9)	2 (3,9)	0,579
Nefrolitiazis, n (%)	6 (4,5)	2 (2,4)	4 (7,8)	0,203
Kas krampları, n (%)	4 (3)	2 (2,4)	2 (3,9)	0,637
İshal, n (%)	3 (2,2)	1 (1,2)	2 (3,9)	0,558
Pankreatit, n (%)	2 (1,5)	1 (2)	1 (1,2)	0,733
Baş ağrısı, n (%)	2 (1,5)	1 (1,2)	1 (2)	0,733
Ajitasyon, n (%)	2 (1,5)	2 (2,4)	0 (0)	0,261
Konvülsiyon, n (%)	1 (0,75)	1 (1,2)	0 (0)	0,429

4.4. Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Hastaların biyokimya laboratuvar sonuçları incelenerek, malignitesi olan hastalar ve malignitesi olmayan hastaların karşılaştırılması tablo 4.4'de gösterilmiştir. Üre ve kreatinin ortalaması malignitesi olan hastalarda sırasıyla 68 ± 32 , $1,4 \pm 0,8$ değerlerinde görüldü (sırasıyla $p=0,0122$, $p=0,153$). GGT değeri malignitesi olan hasta grubunda malignitesi olmayanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 51 (30-134), 20 (15-38), $p<0,001$). Amilaz ve lipaz düzeyleri malignitesi olmayan hastalarda

anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$). LDH laboratuvar sonucu malignitesi olan hastalarda 244 (178-372) değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Ürik asit düzeyleri de malignitesi olan hasta grubunda daha yüksek olarak sonuçlandı ($p=0,034$).

Tablo 4.4. Hastaların biyokimyasal sonuçlarının kıyaslanması

Parametre	Malignitesi olanlar (n= 82)	Malignitesi olmayanlar (n=51)	P değeri
Glukoz mg/dl	123±48	116 ±43	0,757
Üre mg/dl	68±32	61±38	0,122
Kreatin mg/dl	1,4±0,8	1,3±0,7	0,153
Ürik asit mg/dl	8,4±3,3	7,1±3	0,034
AST U/L	40±49	31±25	0,582
ALT U/L	17 (12-28)	16 (12-24)	0,677
ALP U/L	94 (81-224)	85 (59-100)	0,028
GGT U/L	51 (30-134)	20 (15-38)	<0,001
Amilaz U/L	39 (18-60)	64 (43-104)	0,001
Lipaz U/L	4 (10-38)	37 (21-78)	0,002
Potasyum mmol/L	3,9±0,7	3,8±0,8	0,554
Sodyum mmol/L	137±4	138±4,6	0,191
Direkt bilirubin mg/dl	0,4±1,4	0,4±2,2	0,136
Total bilirubin mg/dl	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	0,653
LDH U/L	244 (178-372)	168 (140-239)	<0,001
D-dimer ugFEU/L	1575 (731-4057)	1110 (615-2620)	0,084
HbA1c %	6,1±1,3	5,5±0,6	0,044
LDL mg/dl	103±56	106±29	0,228
HDL mg/dl	34±10,5	40±14	0,014
Total kolesterol mg/dl	152±38,5	167±41	0,075
Total protein g/L	64±11	62±8	0,514
Trigliserit mg/dl	146±61	165±107	0,919
TSH mIU/L	1,6±2,2	3,4±10	0,251

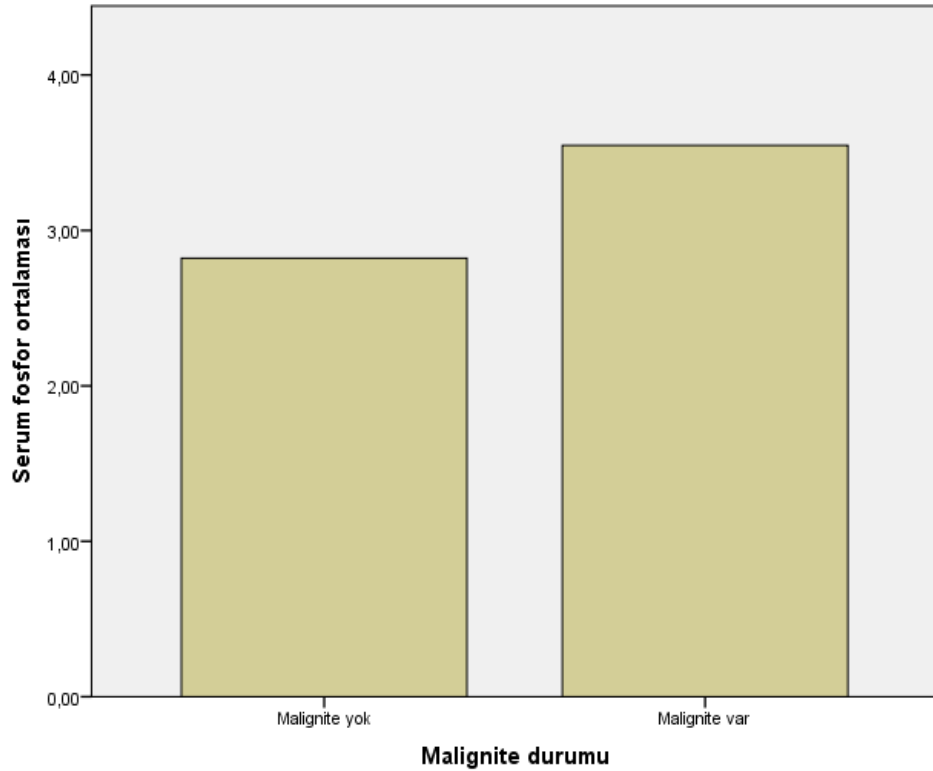
4.5. Hastaların Kalsiyum ile İlişkili Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların kalsiyum ilişkili laboratuvar parametre sonuçlarının karşılaştırılması tablo 4.5’de gösterildi. Albümin düzeyi açısından malignitesi olanlarda 31 ± 5 , malignitesi olmayan hastalarda 34 ± 6 olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Tablo 4.5. Hastaların kalsiyum ilişkili laboratuvar sonuçları

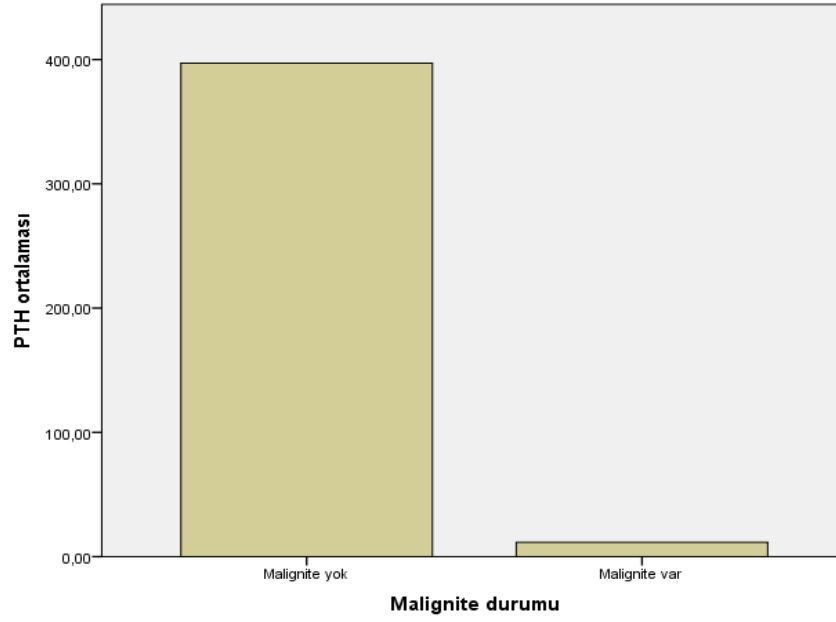
Sonuç	Malignitesi olanlar (n= 82)	Malignitesi olmayanlar (n=51)	P değeri
Kalsiyum mg/dl	13±1,2	13±2	0,248
Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi	14±1,3	13±1,9	0,038
Albümin g/L	31±5	34±6	0,001
Fosfor mg/dl	3,5±1,1	2,8±1,2	<0,001
Alkalen fosfataz U/L	94 (81-224)	85 (59-100)	0,028
PTH ng/L	7 (5-14)	205 (94-551)	<0,001
D-Vitamini ng/mL	18±8,7	21±14	0,600

Serum fosfor sonucu malignitesi olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların serum fosfor düzeyi

ALP tetkik sonucu malignitesi olan grupta 94 (81-224), malignitesi olmayan grupta 85 (59-100) olarak tespit edildi ($p=0,028$). PTH düzeyi malignitesi olmayan hastalarda 205 (94-551) değeriyle anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.5). D vitamini ortalaması malignitesi olan hastalarda $18\pm8,7$ ve malignitesi olmayan hastalarda 21 ± 14 olarak benzer sonuçlandı.



Şekil 4.5. Malignitesi olan ve malignitesi olmayan hastaların serum PTH düzeyi

4.6. Hastaların Hemogram Parametreleri ve Tümör Belirteçleri

Hastaların hemogram parametreleri ve tümör belirteçleri tablo 4.6’da gösterildi. Tümör belirteçlerinden CA 15-3, CA 19-9 malignitesi olan grupta anlamlı olarak yüksek değerlerde bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$).

Tablo 4.6. Hastaların hemogram parametreleri ve tümör belirteçleri

Parametre	Malignitesi olanlar (n=82)	Malignitesi olmayanlar (n=51)	P değeri
Hemoglobin g/dl	10±2	11±2	0,062
Trombosit K/uL	238 (171-328)	228 (161-261)	0,169
Lökosit K/uL	11±6	9±5	0,008
CA125 u/ml	29 (14-66)	13 (7-24)	0,004
CA15-3 u/ml	29 (15-59)	14 (8-20)	0,000
CA19-9 u/ml	20 (8-65)	7(2-13)	0,001
CEA u/ml	2,6 (1-8)	2 (1-3)	0,057
PSA ug/L	0,9 (0,2-3,5)	0,6 (0,5-10)	0,974
AFP ug/L	2 (1,3-4)	1,2 (1-4,5)	0,190

4.7. Malignite Tanısını Ön Gördürücü Parametreler

Çalışma hastalarımızda maligniteyi predikte edebilecek verileri belirlemek amacı ile cinsiyet, yaş, kilo kaybı, albümin, fosfor parametrelerini içeren bir model kurgulandı. Parametreler seçilirken malignitesi olan hastalar ile malignitesi olmayan hastalar kıyasında anlamlı çıkan değerler hesaplamaya alındı. Bu amaçla Binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Modelin açıklayıcılık oranı en yüksek olacak şekilde parametreler gözden geçirildi. Modelin maligniteyi doğru tahmin etme oranı %82,6 bulundu. Cinsiyet, yaş, kilo kaybı olması, albümin düzeyi ve fosfor düzeyi malignite tanısında anlamlı birer etken olarak bulundu (Sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,041$, $p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,001$) (Tablo 4.7). Kilo kaybı olanlarda malignite olma ihtimali kilo kaybı olmayanlara göre 40 kat daha fazladır. Cinsiyet olarak erkek olması malignite tanısını kadın olmaya göre 17,4 kat daha fazla predikte etmektedir.

Tablo 4.7. Binary lojistik regresyon analizine göre maligniteyi predikte eden parametreler

Parametre	Odds ratio (risk oranı) (Exp(B))	%95 confidence interval (güven aralığı) Alt limit Üst limit		P değeri
Cinsiyet	17,4	5,4	56	<0,001
Yaş	0,95	0,9	0,99	0,041
Kilo kaybı	40,3	3,4	468	0,003
Albumin	0,8	0,77	0,95	0,004
Fosfor	2,3	1,4	3,7	0,001

*Bu model için Omnibus testinin P değeri <0,001 dir. Hosmer ve Lemeshow testinin p değeri >0,05 ($p=0,903$) dir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalsiyum vücuda alımı, depolanması ve metabolizmadan uzaklaştırılması birçok hormon tarafından kontrol altında tutulan bir elektrolittir. Hiperkalsemi kalsiyum düzeyinin 10,5 mg/dl'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (Chang ve ark., 2014). Biz bu çalışmamızda hiperkalsemi tespit edilerek dahiliye servisine yatırılan hastaların ilk tanı anındaki demografik özelliklerini, eşlik eden hastalıkları, hiperkalsemi etyolojisi, klinik belirti ve bulgularını ve laboratuvar sonuçlarını değerlendirdik. Malignitesi tanısı alan ve malignite tanısı almayan başta primer hiperparatiroidizmi olan hastaları birçok yönden inceleyerek verilerini karşılaştırdık.

Yaptığımız çalışmada malignitesi olan hiperkalsemili hastaların yaş ortalaması, malignitesi olmayan hastalardan anlamlı olarak düşük görüldü. 2011'den 2016'ya kadar 3.200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PTH düzeyi yüksek ölçülen ve hiperkalsemisi olan hastaların hiperkalsemi etyolojileri: diüretikler (%12), kalsiyum takviyeleri (%12), dehidratasyon (%5) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (%3) gibi primer hiperparatiroidizm dışındaki sebeplere bağlanmıştır. Sonuçları laboratuvar hatasına bağlama, hiperkalsemiyi fark edememe ve hiperparatiroidizm tanısını düşünmeme de nedenler arasında görülmüştür. Kalsiyum ve PTH her ikisi de yüksek olmasına rağmen, hastaların %40'ında tanı gözden kaçırılmış. Bu durum hastaların ileri yaşlarda tanı almasına neden olmuştur (Asban ve ark., 2019).

Çalışmamızdaki 133 hasta incelendiğinde 70 kadın hastanın 44 ünün malignitesi olmayan hastalar olduğu görülmüştür. Malignitesi olmayan hasta grubunda kadın hastaların sayısını anlamlı olarak fazla bulduk. Primer hiperparatiroidizm ile ilgili yapılan cinsiyet farklılıkları ile ilgili bir çalışmada kadın hastalarda, erkek hastaların üç katı sayıda primer hiperparatiroidili hasta tespit edilmiştir (Weber ve ark., 2020). Ayrıca postmenopozal kadınlarda primer hiperparatiroidizmi olan hasta sayısında yükseklik mevcuttur (Silva ve ark., 2018). Gregory R. Mundy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 aylık bir süre içerisinde 207 hiperkalsemisi olan hasta, primer hiperparatiroidizm insidansını belirlemek için incelenmiş. 111 hastada primer hiperparatiroidizm teşhisi konmuş ve en fazla risk altında olanlar 70 yaş üstü kadınlar olarak görülmüştür. (Tüm hastaların %55'i) (Mundy ve ark., 1980).

Hiperkalseminin kanserli hastaların yaklaşık %30'unu etkilediği düşünülmektedir (Endres, 2012). Hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin en yaygın nedeni maligniteye bağlı hiperkalsemidir. Hiperkalsemi, onkoloji hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Onkoloji hastalarında birden fazla malignite ile ilişkili hiperkalsemi mekanizmasının görülebileceğini de belirtmek gerekir (Almuradova ve Cicin, 2023). Bizim çalışmamızda da dahiliye servisine yatırılarak değerlendirilen hiperkalsemisi olan hastalarda en yaygın nedenin maligniteler olduğu görülmüştür (Hastaların %61,6 'sı).

Çalışmamızdaki toplam 63 erkek hastanın 56'sında hiperkalsemi nedeni olarak malignite bulundu. Etyolojisi incelendiğinde tablo 2 de görüldüğü gibi küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan erkek hastalar büyük çoğunluğu oluşturdu. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin erkek hastalarda yüksek oranda bulunduğu görüldü. Beş kıtada kanser görülme sıklığının araştırıldığı bir çalışmada; Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı ve Uluslararası Kanser Kayıtları Derneği verilerine göre 2020 yılında dünya çapında tahmini olarak 2.206.771 yeni akciğer kanseri vakası görülmüş bunların 1.435.943'ü erkeklerde, 770.828'i ise kadınlarda tespit edilmiş. Erkeklerde görülen tüm akciğer kanseri vakalarının 351.807'si (%25) skuamöz hücreli karsinom olarak bulunmuş (Zhang ve ark., 2023). Bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da erkek cinsiyette akciğer kanseri kadınlardan daha fazla oranda görülmüştür.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi küçük hücreli dışı akciğer kanserinde daha sık görülmekle birlikte, KHDAK tipi skuamöz hücreli akciğer kanserinde PTHrP üretme oranı diğer akciğer kanseri tiplerine göre daha fazla görülmüştür (Gilmore ve ark., 2009). Bir diğer çalışmada 2006-2017 yılları arasında Kore Ulusal Hastanesinde elde edilen verilerin incelenmiş ve taburcu edilen akciğer kanseri hastalarının sayısı yıllara göre değerlendirilmiş. 2006 ile 2017 yılları arasında taburcu edilen akciğer kanseri erkek ve kadın hastaların sayısı sırasıyla 31.720'den 42.016'ya ve 10.897'den 18.197'ye yükseldiği bulunmuş. Akciğer kanseri hastalarının sayısındaki artış kadınlarda erkeklerden daha fazla olsa da sayısal olarak erkeklerde daha fazla sayıda görülmüştür (Lee ve ark., 2022).

Çalışmamızda maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda hipertansiyon ve diabetes mellitus anlamlı olarak daha az oranda görüldü. Maligniteye bağlı hiperkalsemiler tipik olarak daha genç popülasyonda, hipertansiyon ve diabetes mellitus tanısı almadan gelişmiş olabilir. Bir etken olarak hiperkalsemi, hipovolemi ve dehidratasyon sebep olarak tansiyon düşüklüğüne sebep olabilir. Kalsiyum yüksekliği insülin sekresyonunu etkileyerek diabeti maskeleyebilir (Gedik ve ark., 1980).

Hastaların klinik belirti ve bulgularını incelediğimiz çalışmamızda kilo kaybı malignitesi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek sonuç verdi. Kilo kaybı, iskelet kası kütlelerinin kaybıyla birlikte kanser hastalarının karakteristik bir belirtisidir. Besin takviyeleri tek başına kaşeksiyi iyileştiremez. Kilo kaybının nedeni sitokinler ve tümör kaynaklı maddeler ile ilgili olabileceği de düşünülmektedir. Kanser kaşeksisi ayrıca sağ kalımla da ilişkilidir (Nishikawa ve ark., 2021).

Çalışmamızda malignitesi olan hasta grubunda GGT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. GGT, hepatobiliyer hastalıklar ve alkol kötüye kullanımında zayıf özgüllüğe sahip bir karaciğer enzimidir (Kushnir, 1998). Yapılan çalışmalarda hücre dışı glutatyonu parçalayarak ve amino asitlerini hücrelere sunarak oksidatif strese karşı koymada fizyolojik rolünün olduğu görülmüştür (Whitfield, 2001). Malignitesi olan hastalarda GTT yüksekliğinin birçok nedeni olabilmektedir. Karaciğere metastaz yapan birçok kanser veya primer karaciğer tümörü (hepatoselüler karsinom) ve kolanjiokarsinom değerlerde yüksekliğe neden olabilmektedir. Tümöre bağlı olarak safra yollarında obstrüksiyon diğer bir neden olabilir. Bazen de malignite tedavisinde kullanılan kemoterapotiklere bağlı olarak da yükselebilmektedir. Aslında hiperkalsemi olsun veya olmasın malignite hastalarında GGT yüksekliği beklenen bir durum olarak karşımıza çıkar. Yaptığımız çalışmada da GGT değeri malignitesi olan hiperkalsemi hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda amilaz düzeyini malignitesi olmayan hiperkalsemisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduk. Amilaz yüksekliği amilazın dolaşımında artmasından veya bu enzimin metabolik klirensinin azalmasından kaynaklanabilir. Pankreas ve tükürük bezleri, büyük amilaz konsantrasyonlarına sahiptir ve serum amilaz aktivitesinin neredeyse tamamını oluşturabilir (Pieper-Bigelow ve ark., 1990). Hiperkalsemiye bağlı pankreatitte amilaz yüksekliği beklenir ancak bizim

çalışmamızda pankreatiti olan sadece 2 hasta bulunmuştur. Aynı zamanda bazı çalışmalarda hiperkalsemi tükürük bezi fonksiyonlarını etkileyerek sialoadenite neden olabilmekte ve bu durumda da amilaz seviyesinde yükseklik görülebileceği bilinmektedir (Kim ve ark., 2024).

Çalışmamızda malignitesi olan hiperkalsemi hastalarında LDH laboratuvar düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Elektronik veri tabanlarındaki (2023'e kadar olan) LDH'nın prognostik değeri açısından yapılan çalışmalarda toplam 119 çalışma incelenmiş. Literatürde, yükselmiş serum LDH'sının kanserdeki inflamasyonla ilişkili olduğu görülmüştür (Thompson ve ark., 2024). LDH yüksekliği, yalnızca kanser metabolizmasında rol alan bir enzim olduğu için değil, ayrıca neoplastik hücreleri etkileyerek bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olan negatif bir prognostik göstergedir (Ding ve ark., 2017). Glikoliz metabolizmasında yer alan LDH, kanser tedavisinde olası farmakolojik yaklaşımlar için bir hedef olarak araştırılmaktadır (Gallo ve ark., 2015).

PTH genellikle fosfor seviyesinin düşmesine neden olur. Bizim çalışmamızda da PTH yüksek olan primer hiperparatiroidizm hastalarında fosfor seviyesinin daha düşük olduğu görülmektedir. Paratiroid hormonu, vücutta hücre dışı kalsiyum ve fosfatın temel düzenleyici mekanizmasını oluşturur. PTH, böbreklerde fosfat geri emilimini engeller, kalsiyum geri emilimini artırır, kalsitriol sentezini artırır. Bu da kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimini sağlar. Paratiroid hastalığı endokrin bir bozukluk veya bir sendromun parçası olabilir (Leung, 2021).

Yaptığımız çalışmada PTH düzeyleri malignitesi olmayan başta primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda yüksek düzeyde, anlamlı olarak sonuçlanmıştır. Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezinden otonom olarak PTH üretildiği bir endokrin sistem bozukluğudur. Primer hiperparatiroidizm hafif-orta dereceli hiperkalsemi, baskılanmamış veya yükselmiş PTH konsantrasyonları ile klinikte karşımıza çıkar (Leung, 2021).

Çalışmamızda serum albümin düzeyi malignitesi olan hastalarında malignitesi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük olarak bulduk. Albümin, onkotik basıncının %60-75'ini oluşturur. Ayrıca hipoalbümineminin, protein enerji

malnütrisyonu, kristaloid yüklenmesi, inflamasyon ve karaciğer disfonksiyonu dahil olmak üzere altta yatan durumların faktörü olarak morbidite ve mortalite riskinin bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır.(Allison ve Lobo, 2024). Kanser kaşeksisinin etyolojisinde çok sayıda sitokin rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokin kaynaklı kas doku kaybı, protein sentezi inhibisyonu, protein yıkımında artış gibi faktörleri olan bir süreçtir (Suzuki ve ark., 2013) . Serum albümin düzeyinin, kanser kaşeksisi olan hastaların prognozu açısından biyobelirteç görevi görebileceği düşünülmektedir (Liu ve ark., 2021) .

Çalışmamızda tümör belirteçlerinden CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA malignitesi olan hastalarda malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tümör belirteçleri kanser hastalarında, tümör hacmiyle ilişkili olarak yüksek laboratuvar seviyeleri gösterme eğilimindedir (Filella ve ark., 2022). Tümör belirteçleri, tümörlerin davranışlarını tahmin etmeye ve klinisyenlerin tümör oluşumunun moleküler mekanizmasını anlamaya yardımcı olmaktadır. Bu belirteçlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, çeşitli kanserlerin tespiti ve evrelemesi için bize bilgi vermektedir (Laraib ve ark., 2022).

Çalışmamızın sonuçlarına göre hiperkalsemi nedeni ile yatırılan hastalarda, malignite olarak en sık küçük hücreli dışı akciğer kanseri görülürken, malignitesi olmayan grupta en sık primer hiperparatiroidizm olarak görüldü. Malignitesi olan hastalar ve malignitesi olmayan hastalar ayrımı için laboratuvar olarak serum PTH, albümin, fosfor, GGT, LDH ve tümör belirteçlerinin bakılması faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızda malign hiperkalsemi ile benign hiperkalsemi ayrımını ön gördürücü parametreler olarak cinsiyet, yaş, kilo kaybı olması, albümin düzeyi ve fosfor düzeyi anlamlı birer veri olarak bulundu. Çalışma sonuçlarımızın ve özellikle yukarıda vurguladığımız parametrelerin hiperkalsemi ayırıcı tanısı değerlendirilirken klinisyenler için faydalı ve yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

Acharya, R., Winters, D. M., Rowe, C., Buckley, N., Kafle, S., & Chhetri, B. (2021). An unusual case of severe hypercalcemia: as dehydrated as a bone. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 11(1), 135.

Allison, S. P., & Lobo, D. N. (2024). The clinical significance of hypoalbuminaemia. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 43(4).

Almuradova, E., & Cicin, I. (2023). Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14.

Almuradova, E., & Cicin, I. (2023). Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1039490.

Asban, A., Dombrowsky, A., Mallick, R., Xie, R., Kirklin, J. K., Grogan, R. H., Schneider, D. F., Chen, H., & Balentine, C. J. (2019). Failure to Diagnose and Treat Hyperparathyroidism Among Patients with Hypercalcemia: Opportunities for Intervention at the Patient and Physician Level to Increase Surgical Referral. *The Oncologist*, 24(9).

Asonitis, N., Angelousi, A., Zafeiris, C., Lambrou, G. I., Dontas, I., & Kassi, E. (2019). Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 51(12).

Bilezikian, J. P. (2012). Primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(5).

Bilezikian, J. P., Bandeira, L., Khan, A., & Cusano, N. E. (2018). Hyperparathyroidism. *Lancet (London, England)*, 391(10116).

Burt, M. E., & Brennan, M. F. (1980). Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 115(6).

Calculated serum calcium is an insufficient surrogate for measured ionized calcium. (2009). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(3), 348–350.

Chang, W. T., Radin, B., & McCurdy, M. T. (2014). Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(2).

Conrich-Wilks, G., Ivison, F., & Kilpatrick, E. S. (2022). Factors influencing the derivation and clinical application of blood calcium adjustment equations. *Annals of Clinical Biochemistry*.

Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers : Section A of Disease Markers*, 19(4).

Endres, D. B. (2012). Investigation of hypercalcemia. *Clinical Biochemistry*, 45(12).

Filella, X., Rodríguez-García, M., & Fernández-Galán, E. (2022). Clinical usefulness of circulating tumor markers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(5).

Gallo, M., Sapio, L., Spina, A., Naviglio, D., Calogero, A., & Naviglio, S. (2015). Lactic dehydrogenase and cancer: an overview. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 20(8).

Gedik, O., Akalin, S., & Koray, Z. (1980). Effect of acute hypercalcaemia on glucose tolerance and insulin release in human beings. *Acta Endocrinologica*, 94(2).

Gilmore, J. L., Gonterman, R. M., Menon, K., Lorch, G., Riese, D. J., Robling, A., & Foley, J. (2009). Reconstitution of amphiregulin-epidermal growth factor receptor signaling in lung squamous cell carcinomas activates PTHrP gene expression and contributes to cancer-mediated diseases of the bone. *Molecular Cancer Research : MCR*, 7(10).

Goldner, W. (2016). Cancer-Related Hypercalcemia. *Journal of Oncology Practice*, 12(5).

Goltzman, D., Mannstadt, M., & Marcocci, C. (2018). Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Frontiers of Hormone Research*, 50.

Guillaud, P., Vest, P., Billhot, M., Doutrelon, C., & Hejl, C. (2024). [A e-Hypercalcemia]. *La Revue de Medecine Interne*, 45(3).

Hehrmann, R. (1996). [Hypercalcemic crisis. Exacerbation of an existing hypercalcemia syndrome]. *Fortschritte Der Medizin*, 114(10).

Hosking, D. J., Cowley, A., & Bucknall, C. A. (1981). Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *The Quarterly Journal of Medicine*, 50(200). Hypercalcaemia – presentation and management. (2017). *Clinical Medicine*, 17(3), 270–273.

Jacobi, J. (2019). Management of Endocrine Emergencies in the ICU. *Journal of Pharmacy Practice*, 32(3).

Jassam, N., Hayden, K., Dearman, R., Allgar, V., & Barth, J. H. (2020). Prospective study comparing the outcome of a population-specific adjusted calcium equation to ionized calcium. *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(4).

Jick, S., Li, L., Gastanaga, V. M., & Liede, A. (2015). Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. *Cancer Epidemiology*, 39(6).

Khonsary, S. A. (2017). Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surgical Neurology International*, 8, 275.

Khoury, N., & Carmichael, K. A. (2011). Evaluation and therapy of hypercalcemia. *Missouri Medicine*, 108(2).

Kim, M. J., Milliren, A., & Gerold, D. J. (2024). Salivary Gland Disorders: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*, 109(6).

Kushnir, M. (1998). Markedly elevated gamma-glutamyltransferase. *Journal of Insurance Medicine (New York, N.Y.)*, 30(1).

Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1).

Laraib, U., Sargazi, S., Rahdar, A., Khatami, M., & Pandey, S. (2022). Nanotechnology-based approaches for effective detection of tumor markers: A comprehensive state-of-the-art review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 195.

Lee, K., Kang, S., & Hwang, J. (2022). Lung Cancer Patients' Characteristics and Comorbidities Using the Korean National Hospital Discharge In-depth Injury Survey Data. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 12(3).

Leung, E. K. Y. (2021). Parathyroid hormone. *Advances in Clinical Chemistry*, 101.

Lins, L. E. (1978). Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Medica Scandinavica*, 203(4).

Liu, X. Y., Zhang, X., Ruan, G. T., Zhang, K. P., Tang, M., Zhang, Q., Song, M. M., Zhang, X. W., Ge, Y. Z., Yang, M., Xu, H. X., Song, C. H., & Shi, H. P. (2021). One-Year Mortality in Patients with Cancer Cachexia: Association with Albumin and Total Protein. *Cancer Management and Research*, 13.

Lofrese, J. J., Basit, H., & Lappin, S. L. (2025). *Physiology, Parathyroid*.

Mamedova, E. O., Golounina, O. O., & Belaya, Z. E. (2024). [Albumin adjustment of total serum calcium - is it worth doing?]. *Problemy Endokrinologii*, 70(6).

Matikainen, N., Pekkarinen, T., Ryhänen, E. M., & Schalin-Jääntti, C. (2021). Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(4).

Mauch, J., & Cascetta, K. (2024). [Hypercalcaemia: intensive care or general ward]. *Aktuelle Urologie*, 55(1).

McCurdy, M. T., & Shanholtz, C. B. (2012). Oncologic emergencies. *Critical Care Medicine*, 40(7).

- Michels, T. C., & Kelly, K. M. (2013). Parathyroid disorders. *American Family Physician*, 88(4).
- Mirрахимов, A. E. (2015). Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(11).
- Misgar, R. A., Bhat, M. H., Rather, T. A., Masoodi, S. R., Wani, A. I., Bashir, M. I., Wani, M. A., & Malik, A. A. (2020). Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(10).
- Mj, L., Ja, G., Df, T., & Gl, C. (1959). Hyperparathyroidism and pancreatitis; report of a case. *The New England Journal of Medicine*, 261(5).
- Mundy, G. R., Cove, D. H., & Fiskien, R. (1980). Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* (London, England), 1(8182).
- Nakajima, N., Ueda, M., Nagayama, H., Yamazaki, M., & Katayama, Y. (2013). Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hypercalcemia associated with parathyroid hormone-related peptide: a case report and review of the literature. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 52(21).
- Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16).
- Omotosho, Y. B., & Zahra, F. (2025). *Resistant Hypercalcemia*.
- Patel, C., Yan, G. X., & Antzelevitch, C. (2010). Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(4).
- Pawar, N. H., Chiam, P. P. S., Tan, J. H. Y., Loh, J., Aw, D. C., & Baikunje, S. (2017). Acute Kidney Injury, Hypercalcemia, and Osteolytic Lesions: A Familiar Triad With a Rare Cause Complicated by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 70(5).
- Pieper-Bigelow, C., Strocchi, A., & Levitt. (1990). Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterology Clinics of North America*, 19(4).
- Pokhrel, B., Leslie, S. W., & Levine, S. N. (2025). *Primary Hyperparathyroidism*.
- Ropero-Luis, G., Sanz-Cánovas, J., López-Sampalo, A., Ruiz-Cantero, A., & Gómez-Huelgas, R. (2024). Clinical and epidemiologic characteristics of hospitalized oncological patients with hypercalcemia: a longitudinal, multicenter study. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1–7.
- Rosol, T. J., & Capen, C. C. (1992). Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 67(6).

Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*.

Sharma, O. P. (1996). Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest*, 109(2).

Shrimanker, I., & Bhattarai, S. (2025). *Electrolytes*.

Silva, B. C., Cusano, N. E., & Bilezikian, J. P. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5).

Simonsen, J. K., & Rejnmark, L. (2021). Endocrine Disorders with Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(4).

Stewart, A. F. (2005). Hypercalcemia associated with cancer. *The New England Journal of Medicine*, 352(4).

Suva, L. J., & Friedman, P. A. (2020). PTH and PTHrP Actions on Bone. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 262.

Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N., & Inui, A. (2013). Cancer cachexia--pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*, 48(5).

Terrell, K., Choi, S., & Choi, S. (2023). Calcium's Role and Signaling in Aging Muscle, Cellular Senescence, and Mineral Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23).

Thompson, J. J., McGovern, J., Roxburgh, C. S. D., Edwards, J., Dolan, R. D., & McMillan, D. C. (2024). The relationship between LDH and GLIM criteria for cancer cachexia: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 199.

Tong, C. V., Hussein, Z., Noor, N. M., Mohamad, M., & Ng, W. F. (2015). Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 108(1).

Tonon, C. R., Taal, S., Pereira, F. W. L., Queiroz, D. A. R., Junior, E. L. F., Martins, D., Azevedo, P. S., Okoshi, M. P., Zornoff, L. A. M., de Paiva, S. A. R., Minicucci, M. F., & Polegato, B. F. (2022). A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 28.

Turner, J. J. O. (2017). Hypercalcaemia- presentation and management. *Clinical Medicine (London, England)*, 17(3).

Vacher-Coponat, H., Opris, A., Denizot, A., Dussol, B., & Berland, Y. (2005). Hypercalcaemia induced by excessive parathyroid hormone secretion in a patient with a neuroendocrine tumour. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication*

of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association, 20(12).

Vakiti, A., Anastasopoulou, C., & Mewawalla, P. (2025). *Malignancy-Related Hypercalcemia*.

VanHouten, J. N., Yu, N., Rimm, D., Dotto, J., Arnold, A., Wysolmerski, J. J., & Udelsman, R. (2006). Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2).

Weber, T., Hillenbrand, A., Peth, S., & Hummel, R. (2020). Symptoms of Primary Hyperparathyroidism in Men and Women: The Same but Different? *Visceral Medicine*, 36(1).

Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4).

Zhang, Y., Vaccarella, S., Morgan, E., Li, M., Etxeberria, J., Chokunonga, E., Manraj, S. S., Kamate, B., Omonisi, A., & Bray, F. (2023). Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 24(11).

7. EKLER

EK-1. Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.09.2024-E.399591



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu



Sayı : E-43012747-050.04-399591 - 35
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

19.09.2024

Sayın Prof. Dr. Tezcan KAYA

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 12.08.2024 tarih ve 35 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Kanser İlişkili Hiperkalsemisi Olan Hastaların İlk Tanı Anındaki Klinik Özellikleri**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
19.09.2024

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: BSUL2R1D37 Pin Kodu: 51832 Belge Takip Adresi: <https://turkiye.gov.tr/cbd?cK=5783&eD=BSUL2R1D37&eS=399591>
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk, Adapazarı/Sakarya Bilgi için: Hasan Konak
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 Unvanı: Sürekli İşçi
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ayşe Rana	Soyadı	Sarıkaya
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
4			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*