

Hiperkalsemiye güncel yaklaşım

Current management of hypercalcemia

Gülhan Akbaba, Dilek Berker

SB, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Hiperkalsemi barsaklar ve kemikten kana geçen kalsiyumun renal kalsiyum atılımını aşmasına bağlı olarak oluşur, yaygın görülen bir metabolik bozukluktur. Primer hiperparatiroidi ve malignite, hiperkalsemilerin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Hiperkalseminin tedavisi altta yatan nedene göre yapılır. Amaç kalsiyum düzeyini düşürmek ve eşlik eden metabolik bozukluğu düzeltmektir. Bu derlemede hiperkalseminin farklı etyolojilerine yönelik tedavi seçenekleri üzerine odaklanılmıştır.

Anahtar sözcükler: hiperkalsemi, hiperparatiroidi, malignite, bifosfonatlar, kalsimimetikler

Abstract

Hypercalcaemia is a common metabolic disorder which develops in situations where the amount of calcium transferred from the intestines and the bones to the circulation exceeds the renal calcium excretion capacity. More than 90% of hypercalcaemia cases are due to primary hyperparathyroidism and malignancies. Treatment of hypercalcaemia is planned according to the underlying pathology. The treatment aims to reduce the blood calcium level and to correct the accompanying metabolic disorder. This review focuses on treatment options for different etiologies of hypercalcaemia.

Keywords: hypercalcemia, hyperparathyroidism, malignancy, biphosphonates, calcimimetics

Giriş

Kalsiyum vücuttaki birçok fizyolojik olayda önemli rol oynamaktadır. Vücuttaki toplam kalsiyumun %99'u kemiklerde depolanır, %1'i intrasellüler sıvıda, %0.01 gibi çok az bir kısmı ise ekstrasellüler kompartmanda bulunur. Kalsiyumun %50'si iyonize formda iken, %40'ı proteinlere bağlı olarak bulunur, kalan %10'luk kısım ise anyonlarla kompleksler oluşturur.^{1,2} Fizyolojik aktif fraksiyon iyonize kalsiyumdur. Serum albuminine göre düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi 8.5-10.5 mg/dL arasındadır ancak laboratuvarlar arasında normal değer aralığı değişebilir.³ Plazma protein seviyelerindeki değişiklikler iyonize kalsiyum düzeylerini etkilemeksizin total kalsiyum seviyelerini değiştirebilmektedir. İleri karaciğer hastalığı ya da malnütrisyon gibi hipoalbuminemi durumlarında total kalsiyum düzeyi yanıltıcı olarak düşük bulunabilir. Bu nedenle serum albuminine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır. Albümin düzeyindeki her 1 g/dL'lik azalma için serum total kalsiyum

düzeyine 0.8 mg/dL eklenir. Ciddi dehidratasyonu olan ya da multipl miyelom gibi paraproteinlerin arttığı hastalarda hiperalbuminemiye bağlı total kalsiyum yüksek ölçülebilir, bu durum psödohiperkalsemi olarak adlandırılır.^{4,5} Dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu barsaklar, kemik ve böbrek arasındaki sıkı denge sayesinde normal aralıkta tutulur.⁶ Hiperkalsemi plazma kalsiyum konsantrasyonunun 10.5 mg/dL'den fazla olması olarak tanımlanır ve yaygın görülen bir klinik durumdur.^{1,7} Barsaklar ve kemikten kana geçen kalsiyumun renal kalsiyum atılımını aşmasına bağlı olarak oluşur.⁸

Semptom ve Bulgular

Hiperkalsemi hücre membranında hiperpolarizasyona yol açar. Total kalsiyum düzeyi 10.5-12 mg/dL arasında olan hastalar sıklıkla asemptomatiklerdir.^{1,7,9} Kalsiyum düzeyi bu seviyelerin üzerine çıktığında birçok sistemi etkileyen semptom ve bulgular görülür (Tablo 1). İştahsızlık, bulantı, kusma, konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal sistem semptomları ya da yorgunluk, kas güçsüzlüğü, konsantrasyon güçlüğü, bilinç değişikliği gibi nöromüsküler sistem semptomları görülebilir. Kardiyovasküler sisteme ait bulgular ise hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon ve

Yazışma Adresi | Correspondence: Dr. Gülhan Akbaba
Mesa Dora Evleri 2.Blok No: 28 Dikmen/Ankara
e-mail: gulhanakcil@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi | Submitted on: 07.07.2010

Kabul tarihi | Accepted on: 03.05.2010

Tablo 1: Hiperkalsemi semptom ve bulguları

Nörolojik	Renal
Kas güçsüzlüğü	Poliüri, noktüri
Yorgunluk	Polidipsi
Baş ağrısı	Nefrokalsinozis
Letarji	Nefrolitiyazis
Konfüzyon	Renal yetmezlik
Stupor	Kardiyovasküler
Koma	Aritmi
Gastrointestinal	Bradikardi
Karın ağrısı	Kısa QT intervalı
Konstipasyon	Hipertansiyon
Anoreksi	Arrest
Bulantı	Venöz tromboz
Kusma	İskelet sistemi
Peptik ülser	Kemik ağrıları
Pankreatit	Artralji

kısa QT intervalıdır. Renal etkiler ise polidipsi, poliüri, nefrojenik diabetes insipidus ve bunların sonucunda dehidratasyondur.⁶

Etyoloji ve Ayırıcı Tanı

Primer hiperparatiroidi (PHPT) ve malignite hiperkalsemilerin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Bu iki durumu birbirinden ayırt etmek çok zor değildir. Maligniteye bağlı hiperkalsemide kan kalsiyum düzeyi hiperparatiroididen daha yüksektir, hiperkalsemi gelişimi daha akuttur ve hastaların hiperkalsemiye bağlı semptomları daha fazladır. Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemilerde nefrolitiyazis, peptik ülser ve osteit fibroza sistika gibi karakteristik kemik hastalığı görülebilirken malignitede kilo kaybı ve anemi ön plandadır.^{4,5,10} Hastanede yatan hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni malignite iken, polikliniğe başvuran hastalarda en sık neden PHPT'dir. Diğer hiperkalsemi nedenleri Tablo 2'de görülmektedir.⁶

Laboratuvar incelemesinde birinci amaç hiperkalseminin, parathormon (PTH) ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir. Hiperkalsemi varlığı teyid edildikten sonra serum PTH düzeyi ölçülmelidir. Kan kalsiyum düzeyi yüksek iken yüksek ya da yüksek-normal PTH düzeyleri PHPT'yi göstermektedir. PTH düzeyleri düşük ise malignite ilişkili hiperkalsemi ve D vitamini intoksikasyonunu değerlendirmek için parathormon related peptid (PTHrP) ve D vitamini düzeyleri ölçülmelidir. PTHrP ve D vitamini düzeyleri de düşük gelir ise multiple miyelom olasılığı için serum ve idrar protein elektroforezi, serum tiroid stimulan hormon ve vitamin A düzeyleri gibi diğer etyolojilere yönelik laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.^{1,7,11} Kalsiyum karbonatın fazla kullanımı süt-alkali sendromu ve hiperkalsemiye neden olabilir. Diğer nadir nedenler ise familial hipokalsürik

hiperkalsemi, lityum ve tiyazid grubu diüretik kullanımı, tirotoksikoz, sarkoidoz, Addison hastalığı, rabdomiyolizdir.¹⁰

Primer Hiperparatiroidi

Serum kalsiyum ölçümünün yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla hiperparatiroidi vakalarının sıklığı artmıştır. PHPT, paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı PTH salgısı sonucunda gelişen hastalık tablosudur. PHPT insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından sonra artar, kadınlarda 2-4 kat daha fazla görülür.¹² 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. PHPT tanısı serum kalsiyum yüksekliği ile beraber uygunsuz PTH yüksekliği ile konur.^{13,14} PHPT vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen, %10'u yenidoğanın ciddi hiperparatiroidisi, çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromu ve multipl endokrin neoplazinin (MEN tip 1 ve 2A) bir komponenti olarak kalıtsal da olabilir. MEN 1, 11. kromozomun uzun kolunda yer alan (11q13) MEN 1'in geninde mutasyonla karakterizedir, hastalarının yaklaşık %95'inde PHPT görülür. Bu sendrom pankreas ve pitüiter bezde tümörlerle seyredir. MEN 2A medüller tiroid karsinomu ve feokromositoma ile karakterizedir, vakaların %20'sine hafif düzeyde PHPT eşlik eder. MEN 2A'da 10. kromozomdaki RET protoonkogeninde mutasyon vardır. Çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromunda HRPT2 geninde germ-line mutasyon tanımlanmıştır, artmış paratiroid kanser riskiyle ilişkilidir.^{14,15}

Semptomatik PHPT tedavisi, paratiroid lezyonunun cerrahi olarak çıkarılması iken asemptomatik has-

Tablo 2: Hiperkalsemi nedenleri

Malignite ilişkili hiperkalsemi	İlaçlar
Lokal osteolitik hiperkalsemi	Tiazid
Humoral hiperkalsemi	Lityum
Ektopik 1.25(OH)D üretimi	D vitamini
Diğer humoral faktörler	A vitamini
	Renal yetmezlikte
	alüminyum
Parathormon ilişkili hiperkalsemi	intoksikasyonu
Primer hiperparatiroidi	
Tersiyer hiperparatiroidi	
Familiyal benign hipokalsürik hiperkalsemi	Diğer
	Tirotoksikoz
	Adrenal yetmezlik
Granümatöz hastalıklar	Feokromositoma
Sarkoidoz	Süt-alkali sendromu
Tüberküloz	Renal yetmezlik
Kandidiyazis	İmmobilizasyon
Histoplazmozis	Parenteral nütrisyon
Wegener granümatozis	VIP üreten tümörler

Tablo 3: PHPT'nin cerrahi endikasyonları

	1990	2002	2008
Serum kalsiyum (normalin ↑)	1-1.6 mg/dL	1 mg/dL	1 mg/dL
24 saatlik idrar kalsiyumu	>400 mg	>400 mg	-
Kreatin klirensi	%30'dan fazla azalma	%30'dan fazla azalma	<60 mL/dak
Kemik mineral yoğunluğu	z-skoru <-2.0	t-skoru <-2.5	t-skoru <-2.5
Yaş	<50	<50	<50

talarda cerrahi endikasyonu için bazı ölçütler belirlenmiştir. 2002 Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ölçütlerine göre serum kalsiyumunun referans aralığın üst sınırını 1 mg/dL aşması, belirgin hiperkalsiüri >400 mg/gün, vertebra, femur ya da önkol kemik dansitometrisinde T skorunun -2.5'ten küçük olması, herhangi başka bir neden olmaksızın kreatin klirensinde %30'dan daha fazla azalma ve hastanın 50 yaşından genç olması asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları iken,¹⁶ 2008'de gerçekleştirilen güncellemede ise hiperkalsiüri ölçütlerden çıkarılmış ve kreatinin klirensinin 60 mL/dak'nın altında olması cerrahi endikasyonlarına eklenmiştir (Tablo 3).¹⁷ Cerrahi endikasyonu olmayan vakaların izlemi Tablo 4'te görülmektedir.¹⁷ Başarılı cerrah tarafından gerçekleştirilen paratiroidektomi ile hastaları %95'den fazlasında kür sağlanmaktadır. Başarılı cerrahi sonrasında ilk birkaç gün orta düzeyde, sıklıkla asemptomatik ve spesifik bir tedavi gerektirmeyen hipokalsemi görülebilir. Nadiren kalsiyum ve fosforun hızla kemikte depolanması (aç kemik sendromu) sonucu ortaya çıkan, semptomatik, oral ya da intravenöz kalsiyum ve aktif D vitamini replasmanı gerektiren uzamış hipokalsemi olabilmektedir.¹⁸ Cerrahi tedavi endikasyonu olmayan, komorbid durumları nedeni ile cerrahi uygulanamayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastalarda medikal tedavi söz konusu olabilir. Kalsiyum alımının hiperparatiroidiye etkisi halen tartışmalıdır, günlük 800-1000 mg kalsiyum alımı önerilmektedir. D vitamini eksikliği olan hastalara düşük doz (400-800 Ü/gün) D vitamini verilmelidir.¹⁹ PHPT medikal teda-

visinde östrojen replasman tedavisi (östrojen, progesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM): raloksifen), kalsitonin, bifosfonatlar (alendronat, klodronat, etidronat) ve kalsimimetik ajanlar kullanılmıştır.^{19,20} Bifosfonat grubundan etidronat etkisiz bulunurken, klodronat ile serum kalsiyumunda geçici bir azalma olduğu gösterilmiştir.²¹ Çalışmalarda en sık kullanılan ajan olan alendronat etkisini kemik döngüsünü yavaşlatarak ve üriner kalsiyum atılımını azaltarak gösterir. Otuz iki hastayla yapılan bir çalışmada 14 hastaya alendronat verilirken, 18 hasta tedavisiz izlenmiştir. İki yılın sonunda total ve iyonize kalsiyum ve PTH düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Alendronat ile sadece lomber vertebra kemik mineral dansitesinde %4 anlamlı artış bulunmuştur. Femur total ve önkol 1/3 kemik mineral dansitesinde değişim gözlenmemiştir.²² Başka bir çalışmada ise 20 hastaya alendronat verilirken 20 hastaya plasebo uygulanmış, birinci yılın sonunda serum kalsiyum düzeyinde bazale göre anlamlı düşüş olduğu, ancak bu değişimin plasebo grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir. PTH düzeyinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Alendronat grubunda lomber vertebra kemik mineral dansitesinde anlamlı artış görülürken, femur total ve önkol 1/3 kemik mineral dansitesinde değişim gözlenmemiştir.²³ Yirmi iki hastaya alendronat, 22 hastaya plasebo verilerek yapılan bir çalışmada ise 24 aylık takip süresi sonunda serum kalsiyum, PTH ve idrar kalsiyumunda değişiklik saptanmamıştır. Alendronat ile kemik mineral dansitesinin lomber vertebralarda %6.9, femurda ise %3.7 arttığı gösterilmiştir.²⁴

Tablo 4: Cerrahi endikasyonu olmayan PHPT vakalarının izlemi

Ölçütler	1990	2002	2008
Serum kalsiyumu	Yılda iki	Yılda iki	Yılda bir
24 saatlik idrar kalsiyumu	Yılda bir	Gereksiz	Gereksiz
Kreatin klirensi	Yılda bir	Gereksiz	Gereksiz
Serum kreatinin	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir
Kemik mineral yoğunluğu	Yılda bir (ön kol)	Yılda bir (üç alan)	1-2 yılda bir (üç alan)
Karın grafisi (± USG)	Yılda bir	Gereksiz	Gereksiz

PHPT'de intravenöz bifosfonatların kullanımı (pamidronat, zoledronat) serum kalsiyum düzeyinin >15 mg/dL olduğu paratiroid krizi gibi akut hiperkalsemi durumu ile sınırlıdır.¹⁸

Bifosfonatlarla benzer olarak östrojen, postmenopozal PHPT'li kadınlarda kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik dansitesini düzeltir. Serum kalsiyum düzeyini minimal azaltırken (0.5 mg/dL), PTH düzeylerini değiştirmediği görülmüştür.¹⁸ Literatürde PHPT'de raloksifenin etkinliğini araştıran iki çalışma vardır, her iki çalışma da kısıtlı sayıda hasta ile yapılmıştır.^{25,26} İlk çalışmada üç hastaya, ikinci çalışmada ise dokuz hastaya raloksifen verilmiş, serum kalsiyum ve kemik dönüşüm marker'larının raloksifen tedavisi ile normale geldiği, PTH düzeyinin ise değişmediği gösterilmiştir.

Sinakalset kalsiyuma duyarlı reseptörün (CaSR) transmembran kısmıyla etkileşim gösteren ve kalsiyuma afinitesini artıran oral kalsimimetik bir ajandır. Sinakalset renal yetmezliği olan hastalarda PTH sekresyonunu azaltır^{27,28} ve günümüzde bu endikasyonla kullanılmaktadır. PHPT'li hastalarda sinakalsetin kalsiyum düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.²⁹ Randomize, plasebo kontrollü, küçük bir çalışmada hastalara 15 gün boyunca günde iki kez sinakalset (30 mg, 40 mg ya da 50 mg) verilmiş, uygulamadan bir gün sonra serum kalsiyum değerlerinin normale geldiği, uygulamadan 2-4 saat sonra ise serum PTH düzeylerinin düştüğü ve bu etkilerin tedavi boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Doz yanıt ilişkisi olmadığı ve günde iki kez verilen 40-50 mg ile serum kalsiyumunda belirgin azalma olduğu bulunmuştur.³⁰ Randomize, plasebo kontrollü, daha geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise PHPT'li 78 hastaya bir yıl süreyle 30-50 mg/gün günde iki kez sinakalset verilmiş,³¹ hastaların %73 kadarında normokalsemi sağlanmış ve tedavi süresince bu etki devam etmiştir. Hastaların %90'ında günde iki kez 30 mg ile kalsiyum normalizasyonu sağlanmıştır. Serum PTH düzeyinin ise uygulamadan iki saat sonra %37 azaldığı ve sekiz saat içinde yavaş yavaş uygulama öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada bir yıl günde iki kez 30 mg sinakalset verilen 45 hasta sinakalset doz titrasyonu yapılarak (kalsiyum >10.3 mg/dL olan hastalara 50 mg günde iki kez verilmiş) 4.5 yıl daha takip edilmiş, beş buçuk yıl boyunca sinakalset ile normokalseminin sağlandığı, plazma PTH düzeylerinin düştüğü, ancak kemik dansitesinde anlamlı değişikliğin olmadığı gösterilmiştir.³² Çok merkezli başka bir çalışmada ise paratiroid karsinomu olan 29 hastaya sinakalset verilmiş, on altı hafta boyunca günde iki kez 30 mg/günde dört kez 90 mg'a kadar sinakalset titrasyonu yapılmıştır.³³ Hastaların %62'sinde serum kalsiyum konsantrasyonunun en az 1 mg/dL azaldığı, ancak PTH düzeylerinin anlamlı düşüş göstermediği saptanmıştır. Başlangıç kalsiyum düzeyi yüksek hastalarda sinakalset dozu günde

360 mg'a kadar çıkılmış ve bu dozun genel olarak iyi tolere edildiği görülmüştür.

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve parestezi sinakalset ile ilgili en yaygın yan etkilerdir. PHPT'de sinakalset umut verici bir tedavi gibi görünmekle birlikte, sinakalsetin kemik mineral dansitesi ve kırık riskine etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.^{29,34}

Multipl endokrin neoplazili (MEN) hiperparatiroidi vakalarında medikal tedavi ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Bir çalışmada 8 MEN-1'li hastaya altı ay boyunca, oktreotid LAR 30 mg, 4 haftada bir uygulanmıştır.³⁵ Hastaların %75'inde hiperkalsemi, %62.5'inde hiperkalsiüri normale gelmiştir. Serum PTH düzeyleri anlamlı olarak düşerken iki hastada normale gelmiştir. Oktreotidin paratiroid tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine bağlanarak etki ettiği düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malignite İlişkili Hiperkalsemi

Maligniteli hastaların %20-30'unda hiperkalsemi meydana gelmektedir ve kötü prognoz göstergesidir. Malignite ilişkili hiperkalsemi dört kategoride sınıflandırılabilir:³⁶

1. Humoral hiperkalsemi: Skuamöz karsinomlar (özofagus, akciğerler, serviks, vulva, baş boyun), renal, mesane, over ve meme karsinomları ve pankreas nöroendokrin tümörlerinden PTHrP salınımına bağlı olarak görülmektedir.³⁷⁻³⁹ PTHrP'e bağlı osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve renal kalsiyum reabsorpsiyonu artmaktadır.
2. Osteolitik hiperkalsemi: Primer mekanizma metastatik kemik bölgesindeki aktive osteoklastların kemiği rezorbe etmesidir.³⁷
3. D vitamini ile ilişkili hiperkalsemi: Bazı lenfoma ve over disgerminomlarında ektopik 1,25(OH)₂D₃ üretilmesiyle ilişkilidir. Malignite ilişkili hiperkalsemilerin nadir bir nedenidir.^{36,37}
4. Ektopik PTH sekresyonu: Malignite ilişkili hiperkalsemilerin çok nadir bir nedenidir, kanserli hastalarda kalsiyum ile beraber serum PTH düzeyleri de yüksek ise ayırıcı tanıda düşünülmelidir.³⁷

Malignite ilişkili hiperkalsemi tedavisinde ilk basamak %0.9 NaCl ile volüm replasmanıdır. Hiperkalsemi dehidratasyona neden olur, sodyum kaybına karşı koruyucu olarak renal tübüler reabsorpsiyon artar, hiperkalsemi daha da kötüleşir.^{36,40} İzotonik NaCl infüzyonu ile (24-48 saatte 3-6 L) serum kalsiyum düzeyi 1-3 mg/dL düşürülebilir. Ancak volüm replasmanı serum kalsiyumunu normale getirmek için tek başına yeterli değildir. Saatlik idrar çıkışı 200 cc olacak şekilde idame tedavisi verilmelidir. Eşlik eden kardiyak ya da renal hastalığı olan yaşlılarda volüm yüklenmesine karşı dikkatli olunmalıdır.

Üriner kalsiyum ekskresyonunu artıran loop diüretikleri özellikle furosemid, malignite ilişkili hiperkalsemilerde yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra kullanılmaktadır.^{5,6} Bifosfonatlar (pamidronat, zoledronat, ibandronat) kemik rezorbsiyonunu inhibe eden ajanlar oldukları için maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilen ajanlardır.^{41,42} Tek seferlik intravenöz bifosfonat infüzyonundan sonra ortalama yedi gün içinde hastaların çoğunda normokalsemi sağlanabilmektedir. Önerilen dozlar tek infüzyon olarak pamidronat 90 mg, zoledronat 4 mg ve ibandronat 6 mg'dır. Pamidronat ve zoledronatın etkinliğini karşılaştıran randomize, kontrollü bir çalışmada hastalara zoledronat 4 mg, 8 mg ve pamidronat 90 mg verilmiştir. Maligniteye bağlı hiperkalsemide normokalseminin sağlanmasında zoledronatın pamidronattan daha etkili olduğu, başlangıç tedavisi için 4 mg zoledronatın yeterli olduğu ancak refrakter vakalarda 8 mg zoledronat verilmesinin uygun olduğu bulunmuştur.⁴³ İbandronat üçüncü jenerasyon bir bifosfonat olup nefrotoksitesiteye yol açmaksızın birkaç dakikalık bolus şeklinde uygulanabilir. İbandronat ile pamidronatın etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada malignite ilişkili hiperkalsemisi olan 37 hastaya ibandronat (2 ya da 4 mg), 35 hastaya pamidronat (15, 30, 60 ya da 90 mg) uygulanmış, ilaç dozları başlangıç kalsiyum seviyelerine göre ayarlanmıştır. İbandronat grubunda hastaların %76b5'inde, pamidronat grubunda ise hastaların %75b8'inde tek doz uygulamadan sonra tedaviye yanıt alınmıştır. Ancak ikinci infüzyon için geçen süre ibandronat grubunda (14 gün) pamidronat grubundan (4 gün) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Bazal kalsiyumu çok yüksek olan (>3.5 mmol/L) 17 hasta incelendiğinde ise ibandronatın pamidronattan daha etkili olduğu bulunmuştur.⁴⁴

Bifosfonatların kalsiyum düşürücü etkileri uygulamadan 24-48 saat sonra ortaya çıktığı için hayatı tehdit eden hiperkalsemi durumlarında ilk 24-48 saat bifosfonat ile eşzamanlı olarak 6-8 saatte bir 6-8 Ü/kg kalsitonin verilmelidir.⁴⁵

Glukokortikoidler malignite ilişkili hiperkalsemilerin tedavisinde kullanılan diğer bir grup ilaçtır. Günümüzde ektopik 1,25(OH)₂D₃ üretimi olan hematolojik malignitelere bağlı hiperkalsemilerin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Steroid uygulamasını takiben dolaşımdaki 1,25(OH)₂D₃ üç gün içinde azalır ve takiben serum kalsiyumu düşer.⁴⁶

Malignite ilişkili hiperkalsemilerde deneysel tedaviler RANKL yolağına ya da RANKL reseptörlerine karşı monoklonal antikorları içermektedir.^{47,48} Ayrıca PTHrP'e karşı monoklonal antikorlar da denenmiştir.^{49,50} Ancak bu ajanların insanlarda kullanımının güvenilirliği ve etkinliği hâlâ bilinmemektedir. Malignite ilişkili ciddi hiperkalsemilerde kalsiyum içermeyen ya da düşük kalsiyum içeren diyalizatlarla hemodiyaliz uy-

gulanabilmektedir. Tüm bu tedavilerin etkisi geçici olup malignite ilişkili hiperkalsemilerde altta yatan kanserin tedavisi başlanmalıdır.

Familiyal Benign Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FBHH)

FBHH otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir durumdur. Asemptomatik hiperkalsemilerin %2'sinden sorumludur. Vakaların çoğunda 3. kromozomun uzun kolunda CaSR geninde inaktivasyona neden olan bir mutasyon vardır. Ayrıca bir ailede 19. kromozomun kısa kolunda, diğer bir ailede ise aynı kromozomun uzun kolunda mutasyon bildirilmiştir. Yüzden fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır.⁵¹ Hastaların çoğu asemptomatik olup, ılımlı yüksek kalsiyum düzeyleriyle karakterizedir (12.5-14.5 mg/dL). Yüksek kalsiyum seviyelerine paratiroid bezlerde duyarsızlık vardır, PTH normal ya da hafif yüksektir. Hastalara gereksiz paratiroidektomi yapılmasından kaçınmak için PHPT ile ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalıdır.⁶ Üriner kalsiyum atılımı PHPT ve malignite ilişkili hiperkalsemide yüksek ya da yüksek-normal iken süt alkali sendromu, tiyazid diüretik kullanımı ve FBHH'de düşüktür (<100 mg/gün).⁴ Kalsiyum düzeyi 14 mg/dL'den yüksek olan ya da tekrarlayan pankreatit geçiren hastalar dışında paratiroidektomi kontraendikedir.⁶

Diğer Nedenler

Granüloamatöz hastalıklar

Granüloamatöz hastalıklarda makrofajlarda 1,25(OH)₂D₃ üretimi görülebilir. Bu hastalıklardan en yaygın görülenler sarkoidoz ve tüberkülozdur. Sarkoidozda hastaların %10-20'sinde hiperkalsemi, %30-50'sinde hiperkalsiüri görülmektedir.⁴⁶ Granüloamatöz hastalıklara bağlı gelişen hiperkalsemide glukokortikoidler temel tedavi ajanıdır. Diyetle kalsiyum alımı kısıtlanmalıdır ve endojen D vitamini üretimini engellemek için aşırı güneşe maruziyetten kaçınılmalıdır.⁶

Tirotoksikoz

Tirotoksikozda hastaların yaklaşık %10-20'sinde hafif düzeyde hiperkalsemi görülmektedir.⁵² Tiroid hormonlarının aşırı kemik rezorbsiyonuna yol açması sonucunda hiperkalsemi gelişmektedir. Tiroid hormonlarının normale gelmesini takiben hiperkalsemi düzelmektedir.⁵³

Feokromositoma

Feokromositoma hastalarında hiperkalsemi en sık MEN 2A sendromuna eşlik eden paratiroid hastalığı nedeni ile görülmektedir. Feokromositomada hiperkalseminin nedeni bilinmemektedir, ancak feokromositomanın çıka-

rılmasıyla düzelme göstermesi tümörden salınan faktörlere bağlı olduğunu düşündürmektedir.⁵³ Feokromositomalı birkaç hastada PTHrP salınımına bağlı hiperkalsemi de bildirilmiştir.⁶

Adrenal yetmezlik

Adrenal yetmezlik özellikle adrenal kriz hiperkalsemiye sebep olabilmektedir. Hiperkalseminin en muhtemel nedeni hipovolemi ve hemokonsantrasyondur. Hiperkalsemi volüm replasmanı ve steroid tedavisi ile düzeltilmektedir.⁶

Süt-alkali sendromu

Süt-alkali sendromu aşırı süt tüketimine (peptik ülser tedavisinde süt içilmesi önerilen önceki dönemlerde) ya da aşırı kalsiyum karbonat kullanımına bağlı olarak oluşabilmektedir. Klasik triad metabolik alkaloz, hiperkalsemi ve renal yetmezliktir. Aşırı süt tüketimi ya da kalsiyum karbonat kullanımı kesildikten sonra sıklıkla tablo geri dönmektedir.⁵⁴

D vitamini intoksikasyonu

D vitamini intoksikasyonu günde 50.000 Ü'den daha fazla D vitamini kullanımında (25(OH)D düzeyi >150 ng/mL) görülebilir.⁵⁵ 25(OH)D ya da 1,25(OH)₂D₃ aşırılığı kalsiyum absorpsiyonunu artırarak ya da kemik rezorpsiyonuna neden olarak hiperkalsemiye yol açabilmektedir. İlacın kesilmesiyle sıklıkla düzelir fakat bazı ciddi vakalarda hidrasyon ve kısa süreli glukokortikoid tedavisi gerekli olabilir. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 25 gün olduğu için hiperkalsemi daha yavaş düzelir. Aktif D vitamini (alfakalsidiol ya da kalsitriol) kullanımına bağlı hiperkalsemi ise metabolitlerinin kısa yarı ömürleri nedeni ile hızlı geri döner.⁵⁶

İlaçlar

Tiazid diüretikler üriner kalsiyum atılımını azaltırlar, tekrarlayan kalsiyum taşlarının ya da hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılırlar. Normal kişilerde hiperkalsemiye nadiren neden olurlar ancak altta yatan kemik rezorpsiyonu ya da hiperparatiroidi varlığında hiperkalsemiye yol açarlar. Genellikle ilacın kesilmesiyle hiperkalsemi düzelir.⁵

Lityum kullanımında orta düzeyde bir hiperkalsemi görülebilir. Lityum PTH sekresyonu için set pointi artırır, PTH sekresyonunu baskılamak için daha yüksek kalsiyum seviyelerine ihtiyaç duyulur.⁵⁷ Yüksek doz A vitamini ya da analoglarının kullanımı da kemik rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilmektedir.⁵

Kaynaklar

1. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. Postgrad Med 2004;115:69-70.
2. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, Cockram CS, Swaminathan R. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a

- hospital population in Hong Kong. Q J Med 1990;77:1277-1285.
3. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. Lancet 1998;352:306-311.
4. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. Prim Care 2008;35:215-237.
5. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician 2003;67:1959-1966.
6. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones 2009;8:83-95.
7. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia; pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 176-189.
8. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. J Clin Invest 1983;71:1624-1632.
9. Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp183-187.
10. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. Iran J Kidney Dis 2009;3:71-79.
11. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. J Bone Miner Res 1991;6:51-59.
12. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med 1997;126:433-440.
13. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2002;77:87-91.
14. Taniagra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician 2004;69:333-339.
15. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. Horm Res 2001;56:67-72.
16. Bilezikian JP, Potts JT Jr., Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353-5361.
17. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism, Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-339.
18. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. In: Favus MJ (Ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 181-185.
19. Farford B, Presutti RJ, Moraghan T.J. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2007;82:351-355.
20. Weigel RJ. Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future. Curr Opin Oncol 2001;13:33-38.
21. Hamdy NA, Gray RE, McCloskey E, et al. Clodronate in the medical management of hyperparathyroidism. Bone 1987;8:69-77.
22. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4482-4489.
23. Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:581-87.
24. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3319-3325.

25. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:189-190.
26. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1174-1178.
27. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-1800.
28. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-771.
29. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Ther* 2010;Mar 11. E-pub ahead of print.
30. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5644-5649.
31. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-635.
32. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860-4867.
33. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3803-3808.
34. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2766-2772.
35. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L, et al. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:756-762.
36. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
37. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypercalcemia associated with malignancy. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 195-199.
38. Srirajakanthan R, McStay M, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: case series and literature review. *Neuroendocrinology* 2008;89:48-55.
39. Hoekman K, Tjandra YI, Papapoulos SE. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the maintenance of hypercalcemia in a patient with an ovarian carcinoma producing parathyroid hormone-related protein. *Cancer* 1991;68:642-647.
40. Shane E, Irani D. Hypercalcaemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis and Management. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 176-180.
41. Hamdy NA, Papapoulos SE. Management of malignancy-associated hypercalcaemia. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2002;1:65-76.
42. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:831-847.
43. Veri A, D'Andrea MR, Bonginelli P, Gasparini G. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. *Int J Biol Markers* 2007;22:24-33.
44. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergström B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547.
45. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician* 2010;56:244-246.
46. Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 200-202.
47. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:6690-6696.
48. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:348-360.
49. Iguchi H, Aramaki Y, Maruta S, Takiguchi S. Effects of anti-parathyroid hormone-related protein monoclonal antibody and osteoprotegerin on PTHrP-producing tumor-induced cachexia in nude mice. *J Bone Miner Metab* 2006;24:16-19.
50. Sato K, Onuma E, Yocum RC, Ogata E. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody. *Semin Oncol* 2003;30:167-173.
51. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:122-133.
52. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, Wartofsky L. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976;84:668-671.
53. Wysolmerski JJ. Miscellaneous causes of hypercalcemia. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 203-208.
54. Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, et al. A reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1993;153:1005-1010.
55. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
56. Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related Disorders. In: Rosen CJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2008, pp 329-335.
57. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986;146:770-776.