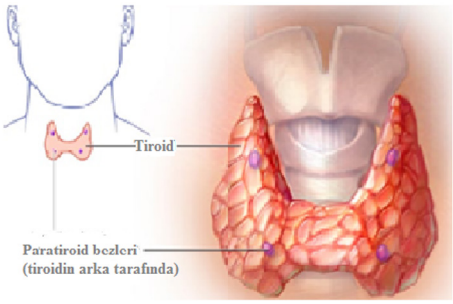
BÖLÜM 5

HİPERKALSEMİ

Mehmet Tahir GÖKDEMİR[1]

GİRİŞ

Paratiroid bezleri, insan boynunda tiroid bezi arkasında farklı yerlerde gizlenen şekil 1 'de gösterildiği gibi küçük dört adet endokrin bezlerdir. Bazı kişilerde altı, sekiz hatta daha fazla paratiroid bezi olabilir. Nadiren paratiroid bezleri tiroid bezinin kendisinde, göğüste ve hatta timusta olabilir. Paratiroid bezi, kandaki ve kemiklerdeki kalsiyum miktarının düzenlenmesinde kilit rol oynayan düşük kan kalsiyumuna yanıt olarak paratiroid hormonu (PTH) üretir ve salgılar. Paratiroid bezleri, tiroid bezine benzer olarak, aynı arterler olan üst tiroid arteri, alt tiroid arteri ile beslemesini, venöz drenajını üst tiroid, orta tiroid ve alt tiroid venleri ile lenfatik drenajını ise pretrakeal, prelaringeal, jugulodigastrik lenfleri ile yapmaktadır. Pratiroid bezinin sinir inervasyomu da, yine tiroid bezinin siniri ile ortak olan orta servikal ganglion, alt servikal gangliondan oluşmaktadır (1).



Şekil 1. Tiroid bezinin arkasında yer alan paratiroid endokrin bezleri(2).

İnsan embriyosunun erken gelişiminde, yüz, boyun ve çevreleyen yapılara yol açan beş faringeal kemer ve dört faringeal kese oluşur. Paratiroid bezleri, üçüncü ve dördüncü kesenin endodermi ile nöral krest mezenşiminin etkileşiminden

1 Prof. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, tahirgokdemir@artuklu.edu.tr

kaynaklanır. Bezler, embriyolojik olmayan son konumlarına göre adlandırılır. Timusun nihai hedefi göğsün mediasteninde olduğundan, boyundan ayrılamazlarsa, göğüs boşluğundaki üçüncü keseden türetilen ektopik paratiroidlere sahip olmak bazen mümkündür. Paratiroid gelişimi, birkaç transkripsiyon faktörünü kodlayanlar da dahil olmak üzere bir dizi gen tarafından düzenlenir (3).

Paratiroid bezleri, tiroide yakınlıklarından dolayı adlandırılır ve tiroid bezinden tamamen farklı bir role sahiptir. Tiroid bezi tiroidin foliküler yapısına sahip iken, aksine paratiroid bezleri yoğun bir şekilde paketlenmiş hücrelere sahiptir ve iki bez kolaylıkla birbirinden ayırt edilebilir (3).

Kalsiyum, insan vücudunda bulunan bir katyondur ve sinir iletimi, enzim aktivitesi, miyokardiyal fonksiyon, pıhtılaşma ve diğer hücresel fonksiyonlarda ayrılmaz bir rol oynar. Kalsiyumun çoğu kemiklerde kalsiyum fosfat olarak bulunurken, hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda küçük bir miktarda bulunur. Plazmada kalsiyumun yaklaşık %45'i proteinlere, %45'i aktif form olan serbest veya iyonize kalsiyum olarak bulunurken, %10'u anyonlara bağlıdır. Sistemik asidoz, albümine kalsiyum bağlanmasını azaltarak serum düzeylerini yükseltirken, alkaloz ise tam tersi etkiye neden olur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu yeni doğanlarda ve bebeklerde en yüksektir, çocukluk ve ergenlik döneminde azalır ve 17-18 yaşlarında yetişkin ile benzer bir düzeye gelir (4).

Plazmadaki kalsiyum, başlıca albümin olmak üzere proteinlere bağlanır. Düşük veya yüksek plazma albümin düzeyleri olan hastalardaki toplam plazma kalsiyum konsantrasyonları, fizyolojik olarak önemli iyonize (veya serbest) kalsiyum konsantrasyonunu doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Hipoalbüminemi olan hastalarda, plazma iyonize kalsiyum yükseldiğinde toplam plazma kalsiyum konsantrasyonu normal olabilir. Bu nedenle toplam plazma kalsiyum düzeyi albümin düzeyine göre düzeltilmelidir. Normal kalsiyum seviyeleri, albümin seviyesinin 4,5 g/dL olduğu varsayıldığında, 8,5 ila 10,5 mg/gün aralığındadır. Kalsiyum konsantrasyonu [Ca] genellikle plazma albümin konsantrasyonundaki her 1,0 g/dL değişiklik için 0.8 mg/dL değişir. Gerçek toplam plazma kalsiyum seviyesini hesaplama formülü(5):

Düzeltilmiş [Ca] = ölçülen [Ca] + (0,8 × [4,5-albümin düzeyi])

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) ve malignite, hiperkalsemi vakalarının %90'ını oluşturur. Yavaş gelişen hafif bir artışı olanlarda tipik olarak hiçbir semptom görülmez. Daha yüksek seviyeli veya hızlı başlangıçlı olanlarda semptomlara yol açar (5).

FİZYOPATOLOJİ

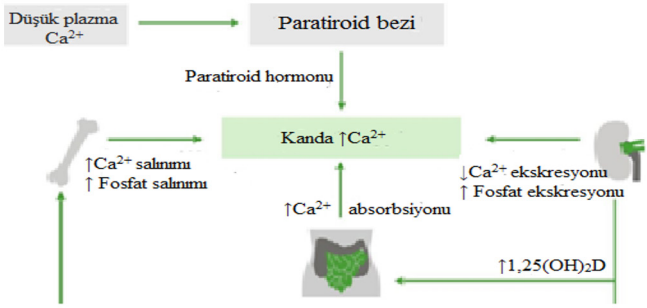
Tablo 1'de kalsiyum düzenlenmesinde rol alan hormonlar özetlenmiştir. Kalsiyum konsantrasyonu, plazma zarı kalsiyum reseptörü, PTH ve reseptörü, kalsitonin ve reseptörü ve D vitamininin böbrekler, kemikler ve bağırsaklar üzerindeki etkileri ile düzenlenir. PTH, kalsiyumu doğrudan kemik emilimini artırarak ve dolaylı olarak kan konsantrasyonunu artırır. Ayrıca dolaylı olarak, D3 vitamini üretimini artıran alfa-hidroksilazın uyarılması, bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak ve kemik emilimini artırarak dolaylı olarak kalsiyumu harekete geçirir. Şekil 2'de kalsiyum konsantrasyonunun PTH tarafından düzenlenmesi gösterilmiştir.

Tablo 1: Kalsiyum düzenlenmesinde rol alan hormonlar

Hormon	Kemiklere Etkisi	Bağırsaklara Etkisi	Böbreğe Etkisi
PTH	Osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki etkisi ile kemik erimesini artırır, (Ca^{++} ve PO_4'ü mobilize ederek), Kemik yapımını stimule eden 1,25 $(OH)_2$ D_3'ü baskılar.	Direkt etki Ca absorpsiyonu	↑ Ca^{++}tutulumu (direkt etki) ↑ PO_4 ve bikarbonat atılımı Kalsidiol →Kalsitriol dönüşümü (1-α hidroksilaz aktiflenerek) intestinal ↑ Ca
Kalsitriol	Ca^{++}ve PO_4salınımını arttırır	(Ca^{++}ve PO_4'un ince barsaktan emilimini,	PTH'ın Ca^{++}emilimi ve PO_4 salınımı üzerine etkisini arttırır.
Kalsitonin	Kemiklerdeki osteoklast aktivitesini baskılar.	Ca^{++}emilimini önler	Böbrekte Ca^{++} ve PO_4'ın geri emilerek kana geçişini önler, idrarla atılmalarını arttırır

PTH: paratiroid hormonu, Ca^{++} = kalsiyum; PO_4 = fosfat radikali

PHPT, bezin soliter adenomuna veya yaygın hiperplazisine bağlıdır. Bu durumda, kalsiyum ve PTH düzeyleri ile kalsiyumdan bağımsız PTH salgılanması arasındaki ilişkide anormal bir denge vardır. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, kalıtsal otozomal dominant bir paterndir ve kalsiyum algılayıcı reseptör genindeki inaktive edici bir mutasyona bağlıdır. Granülomatöz lezyonlar ektopik D vitamini üretimine neden olur. Hipoparatiroidizmi olan annelerden doğan bebeklerde geçici neonatal hiperkalsemi nadiren görülebilir. Hiperparatiroidizmden kaynaklanan hiperkalsemi hafiftir ve yıllarca sürebilir ve asemptomatik olabilir. Maligniteden kaynaklanan hiperkalsemi, hızla artan kalsiyum seviyeleri ile ilişkilidir (6).



Şekil 2. Kalsiyumun konsantrasyonunun düzenlenmesi (Türkçeleştirilmiştir) (7)

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

1. Primer Hiperparatiroidizm

PHPT, paratiroid bezlerinin aşırı çalışması sonucu PTH salgısının artmasından kaynaklanan bir bozukluktur. Özellikle hastane dışı hastalarda hiperkalseminin en yaygın nedenidir. İnsidans yaşla birlikte artar ve menopoz sonrası kadınlarda daha yüksektir. Ailesel ve sporadik formlar da mevcuttur (8).

PTH, kalsiyumun bağırsak emilimini artırarak serum kalsiyumunu artırır. Kemikten kalsiyum ve fosfatın hızla mobilize etmek, renal distal nefron kalsiyum yeniden emilimini arttırmak ve D vitamininin en aktif formu olan kalsitriol'e dönüşümünü teşvik etmek başlıca PTH etkileridir (8).

Paratiroid adenomuna bağlı ailesel formlar, diğer endokrin tümörleri olan hastalarda ortaya çıkar. PHPT, hipofosfatemiye ve aşırı kemik rezorpsiyonuna neden olur. Asemptomatik hiperkalsemi en sık başvuru olmasına rağmen, özellikle uzun süreli hiperkalsemi nedeniyle hiperkalsiüri ortaya çıktığında nefrolitiazis de yaygındır. Histolojik incelemeler, bazen bir adenomu normal bir bezden ayırt etmek zor olsa da, PHPT olan hastaların yaklaşık %85'inde bir paratiroid adenomu gösterir. Vakaların yaklaşık %15'inde 2 veya daha fazla paratiroid bezlerin hiperplazisine bağlı olduğu ve paratiroid kanseri vakaların %1'inden az olduğu gösterilmiştir (8).

2. Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) sendromu otozomal dominant bir özellik olarak bulaşır. FHH, en sık kalsiyum algılayıcı reseptör geni kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) kaynaklıdır. Daha az olarak da GNA11 veya AP2S1'in (CaSR'nin kontrolü veya ekspresyonu ile ilgili peptitler) inaktive edici mutasyonunu vardır.

Bu durum, PTH sekresyonunu inhibe etmek için daha yüksek serum kalsiyum konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmasına neden olur (9).

3. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), böbreklerde aktif D vitamini oluşumunun azalması ve diğer faktörlerin hipokalsemiye ve PTH sekresyonunun kronik stimülasyonuna yol açtığı ileri kronik böbrek hastalığında en sık görülür. Kronik böbrek hastalığına yanıt olarak gelişen hiperfosfatemi de bu tabloya katkıda bulunur. Hiperparatiroidizm geliştikten sonra hiperkalsemi veya normokalsemi oluşabilir. Paratiroidin kalsiyuma duyarlılığı, belirgin glandüler hiperplazi ve kalsiyum miktarının yükselmesi nedeniyle PTH azalabilir (10).

4. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm, serum kalsiyum konsantrasyonundan bağımsız olarak PTH' nin otonom hipersekresyonu sonucu meydana gelir. Tersiyer hiperparatiroidizm genellikle, birkaç yıllık son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda olduğu gibi, uzun süredir devam eden SHPT olan hastalarda ortaya çıkabilir (11).

5.Kanser

Kanserler, hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin sık nedenidir. Birkaç mekanizma olmasına rağmen, yüksek serum kalsiyumu nihayetinde kemik rezorbsiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar (12).

Kanserin hümoral hiperkalsemisi (kemik metastazı olmayan veya çok az olan hiperkalsemi), en yaygın olarak skuamöz hücreli karsinom, renal hücreli karsinom, meme kanseri, prostat kanseri ve yumurtalık kanseri nedeni ile ortaya çıkar. Birçok kanser hümoral hiperkalsemi vakasında, daha önce PTH'nın ektopik üretimine bağlanıyordu. Fakat, bu tümörlerin bazıları, hem kemikte hem de böbrekte PTH reseptörlerine bağlanan ve hormonun osteoklastik kemik rezorpsiyonu dahil birçok etkisini taklit eden PTH ile ilişkili bir peptit olduğu düşünülmektedir (12).

Osteolitik hiperkalsemiye metastatik meme, prostat, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri gibi solid tümörler veya multipl miyelom hematolojik kanserler sıklıkla neden olur. Ayrıca belirli lenfomalar ve lenfosarkomlar neden olabilir. Hiperkalsemi, osteoklastları kemiği rezorbe etmesi için uyaran osteoklastları aktive eden sitokinlerin veya prostaglandinlerin lokal olarak detaylandırılmasından, tümör hücreleri tarafından doğrudan kemik rezorbsiyonundan veya her ikisinden kaynaklanabilir (12).

6.Vitamin D Zehirlenmesi

Hem 25-hidroksivitamin D hem de 1,25-hidroksivitamin D, kısmen D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak kanda dolaşır. Büyük miktarlarda D vitamini (karaciğerde 25 hidroksivitamin D'ye dönüştürülür) veya 25-hidroksivitamin D alındığında, kalsitriol bağlayıcı proteinden ayrılarak serbest kalsitriol düzeylerinin artmasına neden olur; kalsitriol üretimi engellendiği için toplam seviye düşük olabilir. Artan serbest kalsitriol seviyeleri ise artan intestinal kalsiyum emilimi ve artmış kemik rezorpsiyonu nedeniyle hiperkalsemiye neden olacaktır. Bu mekanizma, bazı dermatolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan topikal D vitamini analoğu olan kalsipotriol kullanımında da görülmektedir. Hiperkalsemik atak genellikle uzar ve sıklıkla rutin spesifik olmayan önlemlerle birlikte bifosfonatlarla tedavi gerektirir (13).

D vitamini intoksikasyonunun bir başka nedeni de böbrek yetmezliği olan hastalarda hipoparatiroidizm, hipokalsemi ve SHPT tedavisinde aşırı kalsitriol kullanımıdır. Bu hastalarda serumdaki toplam kalsitriol seviyesi yükselir. Ancak kalsitriolün yarı ömrü kısadır, bu nedenle bir kez durdurulduğunda hiperkalsemi hızla düzelir. Yeterli hidrasyon genellikle hiperkalsemiyi çabucak çözer (13).

7. Tiyazid Diüretkler

Tiyazid diüretikleri, renal kalsiyum atılımını günde yaklaşık 50 ila 150 mg azaltır. Bu, normalde kalsiyum metabolizması olan hastalarda nadiren hiperkalsemiye yol açar. Bununla birlikte, artmış kemik rezorpsiyonu olan hastalarda, hatta hafif hiperparatirod hastalarda bile hiperkalsemi ile sonuçlanabilir (14).

8. Tirotoksikoz

Şiddetli tirotoksikozu olan hastaların yaklaşık yarısında hafif hiperkalsemi meydana gelebilir. PTH ve 1,25-hidroksivitamin D düzeylerinin ikisi de düşüktür. Tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) neden olduğu artan kemik rezorbsiyonunun hiperkalsemiden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Tirotoksikoz tedavisi, eşlik eden PHPT olmadığı sürece hiperkalsemiyi çözer (14).

9. Adrenal Bez Anormallikleri

Feokromositoma ile ilişkili hiperkalsemi vakalarının çoğu, eşlik eden PHPT'den kaynaklanır. Ancak bazı durumlarda adrenal tümörün rezeksiyonu hiperkalsemiyi giderir. Bu vakaların çoğuna PTH ilişkili Peptit (PTHrP) üreten bir tümör neden olur. Hiperkalsemi genellikle volüm daralması ve hemokonsantrasyona bağlı adrenal yetmezlik ile birlikte görülür. Hiperkalsemi, hacim ve glukokortikoid replasmanına yanıt verir (15).

10. İmmobilizasyon

Çocuklar ve ergenler, paget hastalığı olan hastalar ve hafif PHPT ve SHPT veya hafif malignite hiperkalsemisi olanlar dahil olmak üzere, altta yatan kemik rezorpsiyonu yüksek hastalarda immobilizasyon hiperkalsemiye neden olur. Bu hastalar osteopeni için risk altındadır. Bazı veriler, bifosfonatların kullanımının hiperkalsemi ve osteopeniyi azaltabileceğini, ancak hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi çözmek için ağırlık kaldırma egzersizinin yeniden başlatılmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir (16).

11. Süt-alkali sendromu

Süt-alkali sendromu, sodyum bikarbonat ile birlikte çok miktarda kalsiyumun alınmasından kaynaklanan nadir bir durumdur. Reçetesiz satılan antiasit ilaçlar ve osteoporozu tedavi etmek ve önlemek için kullanılan kalsiyum karbonat süt alkali sendromuna neden olabilir. Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve metabolik alkaloz bulunur. Kesin patofizyolojik mekanizma bilinmemektedir. Alınan kalsiyum miktarı 2.000 ila 3.000 mg/gün (nadiren) kadar düşük olabilir, ancak çoğu hastada 6.000 ila 15.000 mg/gün arasında değişir. Terapi rehidrasyon, diürez ve kalsiyum ile antiasit alımının durdurulmasından oluşur. Böbrek yetmezliği nedeniyle diürez mümkün değilse, düşük kalsiyum konsantrasyonuna sahip bir diyalizata karşı diyaliz etkilidir. Böbrek yetmezliği genellikle kısa süreli vakalarda düzelir ancak kronik vakalarda devam edebilir (17).

12. A Vitamini Zehirlenmesi

Yüksek dozlarda A vitamini (> 50,000 IU/gün), osteoklast kemik rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilir. Akne, nöroblastom ve diğer malignitelerin tedavisi için retinoik asit türevleri alan hastalarda görülür (18).

13. Teofilin

Teofilinin neden olduğu hiperkalsemi, genellikle astımlı hastalarda görülür. Teofilin düzeyi genellikle normal terapötik düzeyin üzerindedir. Seviye normal aralığa döndüğünde hiperkalsemi düzelir. Mekanizma bilinmemektedir (18).

14. Böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliğinin hiperkalsemisi esas olarak rabdomiyolizli hastalarda görülür. Başlangıçta hiperfosfatemi, kalsiyumun yumuşak dokularda birikmesine neden olur, bu da hipokalsemi ve SHPT'ye yol açar. Böbrek fonksiyonu düzelmeye başladığında, yüksek PTH seviyeleri ile bağlantılı olarak kalsiyum tuzlarının yeniden dolaşıma girmesi geçici hiperkalsemiye yol açar. Kronik böbrek yetmez-

liği olan hastalarda, özellikle hemodiyaliz hastalarında hiperkalsemi, aşırı doz D vitamini, immobilizasyon, kalsiyum antiasit alımı, otonom PTH sekresyonu veya bu faktörlerin herhangi birinin kombinasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Geçmişteki alüminyum zehirlenmesi yaygın bir nedendir (19). Hiperkalseminin nedenleri toplu olarak tablo 2'de gösterilmiştir.

İLK DEĞERLENDİRME

1. Öykü: eski serum kalsiyum konsantrasyonunun gözden geçirilmesi
2. Fiziksel muayene
3. Radyoloji
4. Biyokimya: Elektrolitler, BUN, kreatinin, iyonize kalsiyum, fosfat, PTH, alkalin fosfataz ve serum proteini immünoelektroforezi dahil laboratuvar çalışmaları.

Tablo 2: Hiperkalseminin Nedenleri	
Birincil hiperparatiroidizm	Sporadik Ailevi Malignitenin hiperkalsemisi Osteolitik hiperkalsemi Malignitenin hümoral hiperkalsemisi Kalsitriolün ektopik üretimi (lenfoma ile) Paratiroid hormonunun ektopik üretimi Granülomatöz hastalığın hiperkalsemisi Aplastik kemik hastalığı olan kronik böbrek yetmezliği Üçüncül hiperparatiroidizm Akut böbrek yetmezliği Ailesel hiperkalsemik hipokalsiüri Lityumla ilişkili hiperkalsemi D vitamini zehirlenmesi
Diğer nadir nedenler	Artan kalsiyum alımı Feokromositoma Konjenital laktaz eksikliği Hipertiroidizm A vitamini zehirlenmesi Tiyazidler, Teofilin Süt-alkali sendromu İmmobilizasyon

HİPERKALSEMİ SEMPTOMLARI

Hiperkalseminin nöromüsküler semptomlarına, kalsiyumun sodyum kanalları ile artan etkileşimi nedeniyle negatif bir batmotropik (kalp de dahil olmak üzere genel olarak kas sisteminin uyarılabilirlik derecesinin değiştirilmesini ifade eder) etki neden olur. Kalsiyum sodyum kanallarını bloke ettiği ve sinir ve kas liflerinin depolarizasyonunu engellediği için artan kalsiyum depolarizasyon eşiğini yükseltir. Sonuç olarak derin tendon reflekslerinde azalma sonucu hiporefleksi ve iskelet kası zayıflığı meydana gelir (20).

Diğer semptomlar arasında kardiyak aritmiler (özellikle digoksin kullananlarda), yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve paralitik ileus bulunur. Böbrek yetmezliği meydana gelmiş ise, artan idrara çıkma, gece idrara çıkma ve artan susuzluk görülebilir. Duygusal dengesizlik, kafa karışıklığı, deliryum, psikoz ve stupor gibi psikiyatrik belirtiler görülebilir. Limbus işareti olarak bilinen kalsiyum birikintileri gözlerde görülebilir (20).

Semptomlar yüksek kalsiyum kan değerlerinde (12 mg/dl veya 3 mmol/l) daha sık görülür. Şiddetli hiperkalsemi (15-16 mg/dl veya 3,75-4 mmol/l'nin üzerinde) bir acil durum olarak kabul edilir ve koma ve/veya kalp durması meydana gelebilir. Kalsiyum iyonlarının yüksek seviyeleri, nöron zarının sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltır, böylece uyarılabilirliği azaltır, bu da düz ve çizgili kasın hipotonisitesine yol açar. Bu, kas gruplarındaki yorgunluğu, kas zayıflığını, düşük tonu ve yavaş refleksleri açıklar. Yavaş sinirler ayrıca uyuşukluk, kafa karışıklığı, halüsinasyonlar, stupor veya komayı da açıklar. Bağırsakta bu kabızlığa neden olur. Hipokalsemi, aynı mekanizma ile tam tersine neden olur (20).

Klinik semptomlar özet olarak:

1. Hafif hiperkalsemi (Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum <12 mg/dL):10,5 ila 11,9 mg/dL arası. Genellikle asemptomatiktir. Fakat depresyon, tükenmişlik, kabızlık gibi belirsiz semptomlarla kendini gösterebilir.
2. Orta derecede hiperkalsemi (Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum > 12 mg/dL):12,0 ila 13,9 mg/dL arası.
3. Hiperkalemik kriz (Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum > 14 mg/dL):14,0 ila 16,0 mg/dL): yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hastalar, dehidratasyon, mide bulantısı, kusma, ateş, psikoz ve koma şeklindeki yakınmalarla acil servise başvurabilirler (20).

1. Akut Semptomlar:

- Gasrointestinal: anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı
- Nörolojik: konfüzyon, letarji, hiporefleksi, mental durum değişikliği, koma (özellikle > 14 mg/dL ise)
- Kardiyovasküler: hipertansiyon, bradikardi, EKG değişiklikleri (1. derece kalp bloğu, kısaltılmış QT aralığı, J dalgaları, T dalga inversiyonları)
- Renal: polyuria or nocturia, polydipsia
- Kas-iskelet sistemi: kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı (20)

2.Kronik Semptomlar:

- Kemik ağrısı ile beraber osteoporozis
- Nefrokalsinozis
- Kalsiyum depositlerine bağlı kornea dejenerasyonu sonucu band keratopati gelişir.
- Kondrokalsinozis
- Pankreatit
- Hipertansiyon (20)
- Hiperkalsemide hatırlatıcı klinik semptomlar tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Hiperkalsemide hatırlatıcı semptomlar (Mnemonic):
Groans: karın ağrısı, bulantı, kusma, mide ve on iki parmak bağırsağı ülseri, pankreatit
Bones: osteopeni, osteoporoz, kemik ağrısı
Stones: böbrek taşı (kalsiyum, fosfat veya kalsiyum oksalat taşları)
Moans: yorgunluk, halsizlik
Thrones: poliüri, polidipsi, kabızlık
Psychic overtones: kafa karışıklığı, depresyon, hafıza kaybı

TANI

Hiperkalsemi vakalarının çoğu rutin biyokimyasal testlerle teşhis alırlar. Etiyoloji için, serum PTH, kalsitonin, D vitamini, iyonize kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz seviyeleri, böbrek fonksiyonları ve idrar kalsiyum-kreatinin oranının çalışılması önemlidir. PTH ölçmek için hassas ve spesifik immünokemiluminometrik testler kullanılmalıdır. Hiperparatiroidizm, yüksek kalsiyum, yüksek PTH seviyeleri ve düşük fosfor seviyeleri ile karakterizedir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, yüksek magnezyum ve düşük kalsiyum kreatinin klirensi ile uygun olmayan normal PTH seviyelerine sahiptir. Hiperkalseminin diğer nedenleri tipik

olarak düşük PTH seviyelerine sahiptir. Hiperkalsemi ve D hipervitaminozu olan hastalarda yüksek serum kalsidiol konsantrasyonları bulunurken, granülomatöz hastalığı olan hastalarda yüksek kalsitriol seviyeleri vardır. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi olan hastalarda, PTHrP seviyeleri yükselir. Görüntüleme nefrolitiazis ve nefrokalsinozu tanımlamak için endikedir. Dismorfik özelliklerin varlığında hiperkalsemik olduğu tespit edilen yenidoğanlar ve bebekler, Williams veya Murk Jansen sendromu için değerlendirme yapmalıdır (20).

Sarkoidoz veya akciğer kanserini ekarte etmek için görüntüleme çalışmaları yapılır. Meme kanserini ekarte etmek için bir mamogram kullanılır ve böbrek kanserini ekarte etmek için bir BT taraması yapılır. Paratiroid bezleri ultrason ve MRI ile incelenir.

Hiperkalsemi EKG özellikleri; T dalgası düzleşmesi veya inversiyonu QRS ve PR aralıklarında hafif uzama ST yükselmesi QRS kompleksinin sonunda J dalgasının varlığı şeklinde olabilir (20,21).

AYIRICI TANI

Hiperkalsemi klinik olarak, hipermagnezemi hiperparatiroidi ve hiperfosfatemi ile karışabilir.

TEDAVİ

1. Hafif Hiperkalsemi Tedavisi

Hiperkalseminin tıbbi tedavisi, renal kalsiyum atılımını arttırmayı ve kalsiyumun bağırsak emilimini azaltmayı, kemik erimesini yavaşlatmayı, kalsiyumu doğrudan dolaşımdan uzaklaştırmayı ve hiperkalsemiye neden olan altta yatan hastalıkları kontrol etmeyi kapsar (21).

Asemptomatik veya hafif semptomatik hiperkalsemi olan hastalarda acil tedavi gerekmez. Bununla birlikte, hiperkalsemiyi şiddetlendirebilecek aşağıdaki faktörlerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir:

- Tiyazid diüretik kullanımı
- Lityum karbonat kullanımı
- Hacim tükenmesi
- Uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik
- Yüksek kalsiyum diyeti (>1000 mg/gün)
- Kalsiyum takviyeleri
- Günde >800 IU D vitamini takviyesi
- Kalsiyum içeren multivitaminlerin alınması

Böbrek taşı riskini en aza indirmek için yeterli hidrasyon (günde en az 6 ila 8 bardak su) önerilir. Ek tedavi çoğunlukla hiperkalseminin nedenine bağlıdır (21).

2. Orta Şiddetli Hiperkalsemi Tedavisi

Kronik orta derecede hiperkalsemi olan asemptomatik veya hafif semptomatik vakalar için de acil tedavi gerekmeyebilir. Bununla birlikte, yukarıda açıklanan önlemleri hafif hiperkalsemi önlemleri bu hastalar içinde geçerlidir. Akut orta düzey bir kalsiyum artışının, daha agresif tedavi gerektiren duyusal alanda belirgin değişikliklere neden olabilir. Bu hastalarda, tipik olarak salin hidrasyonu ve bifosfonatlarla tedavi edilmelidir (21).

3. Şiddetli Hiperkalsemi Tedavisi

Toplam albümine göre düzeltilmiş kalsiyum >14 mg/dL olan hastalar daha agresif tedavi gerektirir. Yukarıda açıklandığı gibi, serum kalsiyumu daha orta seviyelere akut yükselişi olan ve uyuşukluk, stupor gibi duyu değişiklikleri olan hastalar da agresif tedavi gerektirir (21).

Şiddetli hiperkalsemi için başlangıç tedavisi, aynı anda intravenöz (IV) izotonik salin, subkutan kalsitonin ve bir bifosfonatın (IV zoledronik asit [ZA]) uygulanmasından oluşmaktadır (21). Kalsitonin ve salin hidrasyonlarının uygulanması, 12 ila 48 saat içinde serum kalsiyum konsantrasyonlarında önemli bir düzeltme sağlar. Bisfosfonat ikinci ila dördüncü günde etkili olur ve daha uzun süreli bir etki sağlayarak hiperkalseminin kontrolünü sürdürmede faydalıdır (21).

İZOTONİK SALİN

Şiddetli hiperkalsemi ile başvuran hastaların çoğunda belirgin intravasküler hacim azalması vardır. Hipovolemi, kalsiyumun renal klirensini bozarak hiperkalsemiyi alevlendirir. 24 ila 48 saat boyunca izotonik salin, hiperkalseminin neden olduğu idrar tuzu kaybına ve bazı durumlarda kusmaya bağlı olası hacim kaybını düzeltir (22).

Salin infüzyon hızı, hiperkalseminin şiddeti, hastanın yaşı ve özellikle altta yatan kalp veya böbrek hastalığı gibi komorbid durumların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ödem yokluğunda, başlangıç hızı 200 ila 300 mL/saat olan izotonik salin verilerek idrar çıkışını 100 ila 150 mL/saat'te tutacak şekilde ayarlanır. Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliğinin yokluğunda, kalsiyum atılımını doğrudan artırmak için loop diüretik tedavisi önerilmez. Çünkü hiperkalsemiden de birincil olarak sorumlu olan kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bifosfonatlar mevcuttur (22).

Yoğun salin infüzyonu ve furosemidin neden olduğu diürezden kaynaklanan hacim tükenmesi potansiyeli olarak hipokalemi, hipomagnezemi gibi komplikasyonların meydana gelebileceğini akılda tutmalıyız (23). Böbrek fonksiyonu veya kalp yetmezliği nedeniyle uygulanan tuzu atamayan hastalarda salin tedavisi aşırı sıvı yüklenmesine neden olabilir. Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan bireylerde, sıvı yüklenmesini önlemek için dikkatli izleme ve intravasküler hacim doldurulduktan sonra loop diüretiklerinin makul bir şekilde kullanılması gerekebilir (23).

Salin tedavisi, orta ve şiddetli hiperkalsemi olan hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonunu nadiren normalleştirir. Kalsitoninli veya kalsitoninsiz bifosfonatlarla eşzamanlı tedavi, orta ila şiddetli hiperkalsemiyi tedavi etmek için gereklidir (23).

KALSİTONİN

Kalsitonin kas içinden veya deri altından uygulanmalıdır. Kalsitonin burundan uygulama, hiperkalsemi tedavisi için etkili değildir. Tedavinin başlangıç dozu 4 ünite/kg'dır. Serum kalsiyumu 4 ila 6 saat içinde tekrarlanır. Hipokalsemik yanıt not edilirse, hasta kalsitonin duyarlıdır ve kalsitonin toplam 24 ila 48 saat süreyle her 12 saatte bir tekrarlanabilir. Yanıt tatmin edici değilse, doz her 6 ila 12 saatte bir 8 ünite/kg'a yükseltilebilir (toplam tedavi süresi 24 ila 48 saat)

Kalsitoninin etkinliği, tekrarlanan dozlarda bile ilk 48 saat ile sınırlıdır, bu da muhtemelen reseptör down regülasyonu nedeniyle taşifilaksi gelişmesidir (24). Hidrasyon ve bifosfonatlar (veya bifosfonata dirençli hastalarda denosumab) ile kombine edildiğinde, sınırlı etki süresi nedeniyle kalsitonin, kalsiyum >14 mg/dL (3.5 mmol/L) olan semptomatik hastalar en iyi yarar görecek hastalardır (24).

Farmakolojik kalsitonin dozları, renal kalsiyum atılımını artırarak ve daha da önemlisi, osteoklast fonksiyonu ile etkileşim yoluyla kemik rezorpsiyonunu azaltarak serum kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Kalsitonin güvenlidir ve hafif bulantı ve nadir görülen aşırı duyarlılık reaksiyonu dışında önemli bir yan etkisi yoktur. Nispeten zayıf bir ajan olmasına rağmen, hızla etki eder ve serum kalsiyum konsantrasyonunu 4 ila 6 saat içinde başlayarak maksimum 1 ila 2 mg/dL kadar. Bu nedenle, şiddetli hiperkalseminin ilk tedavisi için hidrasyon ile kombinasyon halinde faydalıdır (25).

BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar, kemikte biriken ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe eden bir ilaç grubudur. Serum kalsiyum seviyesini etkili bir şekilde düşürürler. Terapötik kan seviyelerine ulaşmak için 2 ila 4 gün gerekir ve

etkileri genellikle birkaç hafta sürer, ancak bu hastaya ve kullanılan spesifik bifosfonata göre değişebilir. Pamidronat, etidronat, alendronat ve zoledronat dahil olmak üzere bir dizi bifosfonat mevcuttur. Zoledronat en uzun etki (1 ila 1,5 ay) süresi vardır ve 4 mg IV infüzyon /15 dakika şeklinde verilir (26).

Pamidronat, hiperkalsemi tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. 4 ila 24 saat arasında IV infüzyonla verilir. Başlangıç dozu değişir; kalsiyum seviyesi 12 mg/dL'den düşükse 30 mg, kalsiyum seviyesi 12 ila 13,5 mg/dL ise 60 mg ve kalsiyum seviyesi bu seviyenin üzerindeyse 90 mg. Sonraki doz 7 gün sonrasına kadar verilmemelidir (26).

Etki başlangıcındaki gecikme nedeniyle, bifosfonatlar, IV salin infüzyonu ve kalsitonin enjeksiyonları gibi daha hızlı etkili terapötik modalitelerle kombine edilmelidir. Bisfosfonatlar ayrıca meme karsinomalı hastalarda hiperkalseminin önlenmesinde umut vericidir (26).

Denosumab'ın, malignitenin bifosfonat dirençli hiperkalsemisinde kullanılabileceği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (27). Denosumab, RANK ligandı için bir yutulabilir tuzak reseptör görevi görür ve osteoklast aktivasyonu üzerindeki etkisini nötralize eder. Denosumab, ilk 4 hafta boyunca haftada bir 120 mg ve daha sonra ayda bir kez subkutan enjeksiyon olarak verilir. Denosumab böbrekler tarafından metabolize edilmez ve böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanımında herhangi bir kısıtlama yoktur (27).

CİNECALCET

Cinacalcet, kalsiyum algılayan reseptörleri uyaran bir kalsimimetik ilaçtır ve PTH salgılanmasını baskılar. Sadece PTH aracılı hiperkalsemide kullanılabilir. Bu ilaç, üçüncül hiperparatiroidinin neden olduğu paratiroid karsinomu veya hiperkalsemisi olan hastalarda hiperkalsemi tedavisi için onaylanmıştır. Ayrıca, SHPT ile hemodiyalizde olan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, yükselmiş kalsiyum-fosfor düzeyini düşürmek için de kullanılabilir (28).

DİALİZ

Düşük kalsiyum seviyelerine sahip diyaliz sıvısı kullanan hemodiyaliz veya periton diyalizi, kalsiyumun dolaşımdan uzaklaştırılmasında etkilidir. Bu yöntemler, böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, salin infüzyonunun mümkün olmadığı durumlarda kullanılır. Etilendiamin tetra asetik asit ve IV fosfat kullanılarak iyonize kalsiyumun şelasyonu, kalsiyum seviyelerini hemen düşürür ancak toksik oldukları için bu yöntemler büyük ölçüde terk edilmiştir (28).

Plikamisin, özellikle böbrek, karaciğer veya kemik iliği hastalığı olan hastalarda toksisitesi ile de sınırlıdır (28).

NEDENE SPESİFİK TEDAVİ SEÇİMİ

1. Hiperparatiroidi

Hafif hiperkalseminin en sık ayaktan tedavi nedenidir. Tedavi tipik olarak paratiroidektomi veya PHPT komplikasyonlarının izlemidir. Paratiroid karsinomu, hiperparatiroidizmin nadir bir nedenidir ancak çoğu paratiroid adenomundan daha şiddetli hiperkalsemiye neden olabilir. Hastalar tipik olarak belirgin hiperkalsemi ve çok yüksek PTH seviyeleri veya boyun kitlesi ile başvururlar. Paratiroid karsinomunun birincil tedavisi cerrahidir. Tümör artık cerrahi müdahale ile tedavi edilemez hale geldiğinde, bifosfonatlar, kalsimimetik ajanlar veya denosumab içerebilen tıbbi tedavi ile hiperkalseminin kontrol edilmeye çalışılır. Cinacalcet, paratiroid karsinomasına bağlı şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda ve kalsiyum-fosfor ürünü yüksek ve SHPT olan hemodiyaliz hastalarında kullanılır (29).

2. Granülomatöz Hastalıklar

Lenfoma, sarkoidoz veya diğer granülomatöz hiperkalsemi nedenleri olan hastalarda, artan endojen kalsitriol üretimine bağlı olarak bağırsak kalsiyum emilimi artmıştır. Tedavinin ana hatları düşük kalsiyum diyeti, glukokortikoidler ve altta yatan hastalığın tedavisidir. Glukokortikoidler, akciğer ve lenf düğümlerindeki aktive mononükleer hücreler tarafından kalsitriol üretimini ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak genellikle serumkalsiyum konsantrasyonlarını düşürür. Prednizon 20-40 mg/gün dozunda kullanılabilir ve etkisi genellikle 2-5 gün içinde görülür (30).

3. D Hipervitaminozu

Aşırı D vitamini ile ilişkili hiperkalsemi, temel olarak diyet kalsiyumunun artan emiliminden kaynaklanır. Bazen aşırı kalsiyum alımı ile birlikte ve böbrek yetmezliği olan kişilerde görülür. Yüksek doz D vitamininin de osteoklastları aktive ederek kemik emilimini arttırdığı gösterilmiştir. D vitamininin distal nefron üzerindeki etkileri, hiperkalsemiyi daha da kötüleştiren kalsiyumun tübüler yeniden emilimini artıracaktır. D vitamini veya kalsidiolün neden olduğu hiperkalsemi daha uzun sürer, bu nedenle glukokortikoidler (prednizon, 20 ila 40 mg/gün) ve zoledronik asit (ZA) veya pamidronat gibi daha agresif tedavi gerekli olabilir (31).

4. Kalsitriol

Hipoparatiroidizm veya böbrek yetmezliğinin hipokalsemi ve hiperparatiroidizmi tedavisi için kullanılan kalsitriolün neden olduğu hiperkalsemi, kalsitriolün nispeten kısa yarı ömrü nedeniyle genellikle sadece 1-2 gün sürer. Bu nedenle kalsitriolün kesilmesi, tuz ve sıvı alımının arttırılması (IV salin) iyi bir seçenektir (30,32).

5. Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, FHH olan hastalarda tipik olarak tedavi edilmez, çünkü serum kalsiyum yükselmesi tipik olarak hafiftir ve semptomlar ya yoktur ya da çok hafiftir (33).

HİPERKALSEMİ KOMPLİKASYONLARI

1. Depresyon
2. Böbrek taşı
3. Kemik ağrısı
4. Kabızlık
5. Pankreatit
6. Böbrek yetmezliği
7. Gastrik ülser
8. Paresteziler
9. Senkop ve aritmiler
10. Bozulmuş zihinsel durum (34)

SONUÇ

Hiperkalsemide tedavi yaklaşımı, serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselme hızı, hiperkalseminin derecesi, hastanın semptomları ve acil tedavi ihtiyacı gibi faktörlere bağlıdır. Asemptomatik veya hafif semptomatik kronik orta derecede hiperkalsemisi olan bireylerde acil tedavi gerekmeyebilir. Bu hastalarda yine de, tiyazid diüretikleri ve lityum karbonat tedavisi, hacim azalması, uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik, kalsiyum ve/veya D vitamini takviyeleri ve yüksek kalsiyumlu diyet (>1000 mg/ gün) önerilebilir. Bununla birlikte, bu seviyelerin akut bir yükselişi, şiddetli hiperkalsemi için tarif edildiği gibi tedavi gerektiren sensoriumda değişikliklere neden olabilir. Şiddetli hiperkalsemisi veya semptomatik hiperkalsemisi olan hastalar agresif tedavi gerektirir. Şiddetli hiperkalsemisi olan hastaların çoğunda belirgin intravasküler hacim azalması vardır. İzotonik salin, hacim azalmasını 24-48 saatte düzeltir ve böbreklerden kalsiyum atılımını

artırır. Şiddetli hiperkalsemi olup nörolojik semptomları olan hastalarının acil tedavisi için kalsitonin kullanılabilir. Kalsitonin, salin hidrasyon ve bifosfonatlarla kombinasyon halinde kullanılır. Daha şiddetli veya aşırı kemik rezorbsiyonuna bağlı semptomatik hiperkalsemisi olan hastalarda hiperkalseminin daha uzun süreli kontrolü için, denosumab yerine IV bifosfonat eklenmesini öneriebilir. IV bifosfonatlardan ZA,4 mg/ 15 dakika, IV olarak başlangıç dozu kullanılabilir. Denosumab, ZA›ya dirençli hiperkalsemisi olan veya şiddetli böbrek yetmezliği veya bifosfonat alerjisi nedeniyle bifosfonatların kontrendike olduğu hastalar için bir seçenektir. Bifosfonatlara kıyasla denosumab ile hipokalsemi riski daha yüksek olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi gereklidir. Diyaliz, hidrasyonun güvenli bir şekilde uygulanamadığı ciddi malignite ile ilişkili hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan hastalarda endike olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fehrenbach M, Herring S. Illustrated Anatomy of he Head and Neck.5nd ed. eBook ISBN: 9780323429559. 2015.
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009 Jul 11;374(9684):145-58.
3. Tjahjono R, Nguyen K, Phung D, et al. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: A literature review. ANZ J Surg.2021;91(9):1711-1716
4. Carrick AI, Costner HB. Rapid Fire: Hypercalcemia. Emerg Med Clin North Am. 2018; 36 (3):549-555.
5. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ. 2015;350:h2723. doi:10.1136/bmj.h2723
6. Wagner J, Arora S. Oncologic Metabolic Emergencies. Hematol Oncol Clin North Am. 2017; 31(6):941-957.
7. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. Adv Clin Chem. 2017;82:1-46.
8. Manual M. Hypercalcemia. Archived from the original on July 13, 2017. Retrieved June 10, 2017.
9. Afzal M, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. Free Books & Documents. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, et al. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. Scand J Surg. 2020;109(4):271-278.
11. Alfieri C, Mattinzoli D, Messa P. Tertiary and Postrenal Transplantation Hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(4):649-662.
12. Hu MI. Hypercalcemia of Malignancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(4):721-728
13. Lim K, Thadhani R. Vitamin D Toxicity. J Bras Nefrol. 2020;42(2):238-244.
14. Mei X, Zeng J, Dai WX, et al. Prevalence of hyperthyroidism with hypercalcemia in Xindu district and the efficacy of vitamin D3 treatment in these patients: a randomized trial. Ann Palliat Med.2021;10(9):9640-9.
15. Díaz-Roldán J, Franch-Arcas G, Ruiz-Luque V. Hypercalcemia and bulky primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: A case report. Med Clin (Barc),2021;157(12):595-6
16. Gandhi A, Mortensen M, Sunny S, et al. Immobilization-induced hypercalcemia in a patient with renal failure. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021;2021:21-0086
17. Ali R, Patel C. Milk-Alkali Syndrome. Free Books & Documents. PMID: 32491432 Bookshelf

ID: NBK557500. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
18. Borgan SM, Khan LZ, Makin V. Hypercalcemia and vitamin A: A vitamin to keep in mind. Cleve Clin J Med. 2022;89(2):99-105
19. Garam N, Tislér A, Pethő Á, et al. Hypercalcemia and renal insufficiency – where can we start? Orv Hetil.2021;162(13):514-8.
20. Saponaro F. Rare Causes of Hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(4):769-79.
20. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab.2018;103(11):3993-4004.
21. Khoury N, Carmichael KA. Evaluation and therapy of hypercalcemia. Mo Med 2011;108:99.
22. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. APEG Bone Mineral Working Group.Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J Paediatr Child Health.2018;54(3):223-33.
23. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: anunproven yet common practice. Ann Intern Med 2008; 149:259.
24. Walker J. Diagnosis and management of patients with hypercalcaemia. Nurs Older People. 2015;27(4):22-6.
25. Bhangu JS, Selberherr A, Brammen L, et al. Efficacy of calcium excretion and calcium/creatinineclearance ratio in the differential diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Head Neck,2019;41(5):1372-8.
26. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. Semin Oncol,2002;29(6):12-8.
27. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(9):3144–52.
28. Torres PU. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism caused by chronickidney disease. J Ren Nutr 2006; 16(3):253–8.
29. Uludağ M, Aygün N. Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 50, Sayı: 3, 2016 DOI: 10.5350/SEMB.20160724041035
30. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. Iran J Kidney Dis 2009;3: 71-9
31. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment Endocr Rev. 2016; 37(5): 521–47.
32. Ritz E, Matthias S, Siedel A. Distributed calcium metabolism in renal failure – pathogenesis and therapeutic strategies. Kidney International 1994;37-42.
33. Zajı'ckova K, Dvora'kova M, Moravcová J, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia in an index male: grey zones of the differential diagnosis from primary hyperparathyroidism in a 13-year clinical follow up Physiol Res. 2020;69:321-8.
34. Nazia M. Sadiq NM, Naganathan S, et al. Hypercalcemia Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan Bookshelf ID: NBK430714PMID: 28613465