

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERKALSEMİ SAPTANAN HASTALARIN ETİYOLOJİK  
OLARAK İNCELENMESİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. FUNDA SİCİM KESKİN**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. ŞENAY TOPSAKAL**

**DENİZLİ- 2023**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERKALSEMİ SAPTANAN HASTALARIN ETİYOLOJİK  
OLARAK İNCELENMESİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. FUNDA SİCİM KESKİN**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ŞENAY TOPSAKAL**

**DENİZLİ-2023**

## TEŞEKKÜR

Tez döneminin başlangıcından sonuna kadar bana yol gösteren, destek olan, akademik anlamda destekleyen ve güvenen saygıdeğer Doç. Dr. Şenay Topsakal hocama emekleri için çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde beni destekleyen ve bilgilendiren sayın Doç. Dr. Burcu Yapar Taşköylü hocama çok teşekkürler. Tüm eğitim dönemimde ve tezde emeği geçen değerli hocalarıma çok teşekkür ederim

Beni bugünlere getirmek için canla başla çalışan, büyük özveride bulunarak anne ve babalık görevini üstlenen canım annem Keziban Sicim'e çok teşekkür ederim, sana minnettarım.

Her zaman desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen eğitim sürecinde beni motive eden, her zaman bana güvenen ablam Vildan Sicim Ergin'e çok teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde her daim yanımda olacağını canı gönülden bildiğim, aramızdan ayrılması sebebi ile yanımda olamayan, ama her zaman desteğini ve sevgisini yüreğimde hissettiğim canım babam Süleyman Sicim'e teşekkür ederim.

Tez sürecinin her aşamasında bana maddi manevi destek olan, bilgisi ile yol gösteren, sevgisi ve desteğini hiç esirgemeyen, her türlü siteme sabırla katlanan ve bu süreçte daima yanımda olan çok değerli eşim Fatih Selim Keskin'e çok teşekkür ederim, sana minnettarım sevgilim.

Tez döneminin ortalarında hayatıma giren ve bu süreçte sevgi ve güven ile desteklerini esirgemeyen sevgili ikinci ailem Birgül Keskin ve Mehmet Keskin'e çok teşekkürler .

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI VE HİPERKALSEMİ .....	3
2.2. PARATHORMON .....	4
2.3. D VİTAMİNİ .....	4
2.4. FOSFOR METABOLİZMASI .....	5
2.5. KALSİTONİN .....	5
2.6. HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ.....	6
2.7. PRİMER HİPERPARATİROİDİ.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
4. BULGULAR .....	10
5. TARTIŞMA .....	26
6. SONUÇLAR .....	35
KAYNAKÇA .....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PHPT	: Primer Hiperparatiroidi
NHPT	: Normokalsemik Hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
HCM	: Malignite Hiperkalsemisi
PTHrp	: Parathormon Related Peptit
AKI	: Akut Böbrek Hasarı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
DEXA	: Kemik Dansitometri
ECF	: Ekstraselüler Sıvı
FGF23	: Fibroblast Growth Faktör-23
IV	: İntra Venöz
KMY	: kemik Mineral Yoğunluğu

## TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Hiperkalsemi dağılımını demografik veriler ilişkisi.....	11
Tablo-2: Hiperkalsemi etiyolojik dağılım tablosu .....	12
Tablo-3: Hiperkalsemi ve biyokimyasal parametreler arası ilişki tablosu.....	13
Tablo-4: Parathormon ile demografik veriler, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkikleri hemodiyaliz desteği alma ilişki tablosu.....	16
Tablo-5: D vitamini demografik ve biyokimyasal parametreler arası ilişki tablosu..	20
Tablo-6: D vitamini görüntüleme tetkikleri ve hemodiyaliz desteği alma Açısından değerlendirme tablosu .....	21
Tablo-7: Hemodiyaliz desteği alan ve almayan hastaların demografik veriler biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkikleri ile ilişki değerlendirme tablosu .....	22
Tablo-8: Metastazı olan ve olmayan hasta grubunda demografik veriler biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkikleri hemodiyaliz desteği arasındaki ilişki değerlendirme grafiği .....	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hiperkalsemi ve yaş ilişki grafiği .....	10
Şekil 2: Hiperkalsemi ve cinsiyet ilişki ilişkisi.....	10
Şekil 3: Hiperkalsemi ve ortalama fosfor grafiği.....	12
Şekil 4: Hiperkalsemi ortalama parathormon ilişkisi.....	14
Şekil 5: Hiperkalsemi parathormon ilişkisi.....	14
Şekil 6: D vitamini parathormon ilişki grafiği .....	15
Şekil 7: D vitamini cinsiyet ilişkisi grafiği .....	17
Şekil 8: D vitamini yaş ilişkisi grafiği .....	18
Şekil 9: D vitamini ortalama kalsiyum ilişkisi grafisi.....	18
Şekil 10: D vitamini ortalama fosfor ilişkisi grafisi.....	19
Şekil 11: Metastaz hiperkalsemi ilişkisi grafiği.....	24

## ÖZET

### Hiperkalsemi Saptanan Hastaların Etiyolojik Olarak İncelenmesi ve Tedavi Yaklaşımları

Dr. Funda SİCİM KESKİN

Hiperkalsemi en önemli elektrolit bozukluklarından birisidir ve erken tespiti ile tedavi edilebilir bir hastalığın klinik belirtisi olabilir.<sup>1</sup>PHPT (Primer hiperparatiroidizm) ve malignite, hiperkalsemi vakalarının %90'ını oluşturur.<sup>2</sup> AKI (Akut böbrek hasarı), şiddetli hiperkalseminin sık görülen bir komplikasyonudur ve hızlı ve etkili bir şekilde düzeltmek için RRT (renal replasman tedavisi) nin kullanılması sıklıkla gereklidir.<sup>3</sup>

Literatürde, hiperkalsemi ile ilgili güncel etiyolojik çalışma sayısı sınırlıdır. Bu tez çalışmasının amacı; hiperkalsemi tanısıyla tetkik ve tedavisi yapılan hastaları değerlendirmek, literatüre katkı sağlayarak sonraki çalışmalara referans teşkil etmektir.

Hastanemizde, 2017 -2021 yılları arasında takip edilen ve 2 ölçümde düzeltilmiş kalsiyum değeri 10,9 mg/dl üzeri olan 2217 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, demografik verileri, serum kalsiyum, albümin, fosfor, PTH(Parathormon), D vitamini, DEXA (kemik dansitometri) ölçümleri, kemik metastazı ve hemodiyaliz tedavi verileri internet veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

İncelenen hasta grubunda hiperkalseminin %30 u (n =705) malignite % 7 si (n=156) hiperparatiroidizm ile ilişkili bulunmuştur. PTH ve kalsiyum yüksekliği arasında doğrusal ilişki olmayıp bu durum genellikle PHPT de hafif orta şiddette hiperkalsemi olmasına bağlanmaktadır. Hiperkalsemi, nedeni ile acil renal replasman tedavisi ihtiyacı %00,4 (n=9) olarak değerlendirilmiştir. Hiperkalsemik PHPT de osteoporoz oranı %56.2 (n=79) olarak değerlendirilmiştir ve normokalsemik PHPT de daha net veriler elde edilmesi için detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. D



vitamini ve metastaz ilişkisi sayı azlığı nedeni ile net değerlendirilememekle birlikte hiperkalsemi ile D vitamini metabolizmasında değişiklikler olabileceği dūřünölmüř olup bu konuda detaylı çalışma ihtiyaçı mevcuttur.

## **ABSTRACT**

### **Etiological Examination and Treatment Approaches of Patients with Hypercalcemia**

Dr. Funda SİCİM KESKİN

Hypercalcemia is one of the most significant electrolyte disorders and can be a clinical manifestation of a treatable disease if detected early.<sup>1</sup> It is mainly caused by PHPT (Primary Hyperparathyroidism) and malignancy, which account for 90% of hypercalcemia cases.<sup>2</sup> AKI (Acute Kidney Injury) is a common complication of severe hypercalcemia, and the use of RRT (Renal Replacement Therapy) is often necessary for rapid and effective correction.<sup>3</sup> There is limited literature on the current etiological studies related to hypercalcemia. The purpose of this thesis is to evaluate patients diagnosed and treated for hypercalcemia, contribute to the literature, and serve as a reference for future studies.

A total of 2217 patients who were followed between 2017 and 2021 at our hospital and had corrected calcium levels above 10.9 mg/dl in two measurements were included in the study. The demographic data of the patients, as well as serum calcium, albumin, phosphorus, PTH (Parathyroid Hormone), vitamin D, DEXA (bone densitometry) measurements, bone metastasis, and hemodialysis treatment data, were retrospectively reviewed through the internet data system. The distribution of variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent quantitative data were analyzed using independent samples t-test, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney U test. Independent qualitative data were analyzed using chi-square test, and when the chi-square test conditions were not met, Fisher's test was used. SPSS 28.0 software was used for the analyses.

In the studied patient group, 30% (n=705) had hypercalcemia associated with malignancy, and 7% (n=156) were related to hyperparathyroidism. There was no linear relationship between PTH and calcium elevation, and this is often attributed to mild to moderate hypercalcemia in PHPT cases. The need for urgent renal replacement therapy due to the cause of hypercalcemia was found to be 0.4% (n=9). The rate of osteoporosis in hypercalcemic PHPT was 56.2% (n=79), and more comprehensive studies are needed to obtain clearer data in normocalcemic PHPT. The association between

vitamin D and metastasis could not be accurately evaluated due to the low number of cases, and there is a need for detailed studies in this regard.

Conclusion Hypercalcemia is frequently associated with malignancy and hyperparathyroidism. The relationship between PTH and calcium elevation is not linear, particularly in cases of PHPT with mild to moderate hypercalcemia. The need for urgent renal replacement therapy due to hypercalcemia is relatively low. Osteoporosis is prevalent in hypercalcemic PHPT, and further detailed studies are required for normocalcemic PHPT. Due to the scarcity of cases, the association between vitamin D and metastasis needs more investigation.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum, vücutta yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Kalsiyumun dar bir aralıkta korunması ağırlıklı olarak üç temel hormonun kontrolü altında gerçekleşir: PTH, kalsitriol (1.25-dihidroksi vitamin D) ve kalsitonin. Bu hormonlar primer olarak kemikte, distal renal tübüllerde ve ince bağırsakta etkilidirler.

Hiperkalsemi, sık rastlanan elektrolit bozukluklarından birisidir, semptomlarının silik olması nedeni ile kolay fark edilemeyen fakat erken tespiti ile altta yatan tedavi edilebilir bir hastalığın tanısını kolaylaştıran bir klinik durumdur. Hiperkalseminin en sık nedenleri: Hiperparatiroidizm, D vitamini ile ilgili nedenler, malignite, ilaçlar, diğer endokrin bozukluklar, genetik bozukluklar ve çeşitli nedenler olarak gruplandırılır.<sup>4</sup> Primer hiperparatiroidizm ve malignite, hiperkalsemi vakalarının %90'ını oluşturur.<sup>2</sup> Yüksek kalsiyum konsantrasyonu genellikle malignite ile ilişkili hiperkalsemiyi düşündürürken, hafif veya orta derecede artmış serum kalsiyumu hiperparatiroidizmi düşündürür.

Primer hiperparatiroidizm aşırı PTH üretimine yol açar. Vakaların yaklaşık %80'inde hiperparatiroidizm, tek paratiroid bezinin iyi huylu hiperplazisinden (adenom) kaynaklanır. Vakaların %20 'sinde 2 veya 3 bezde aşırı üretim meydana gelir ve hastaların küçük bir kısmında 4 bezin tamamında hiperplazi oluşur. Vakaların %1 'inden daha azına paratiroid kanseri neden olur.<sup>5</sup> HCM (malignite hiperkalsemisi), malignitesi olan hastaların %10 ila %30'unda görülür.<sup>6</sup>

Malign hiperkalseminin mekanizmaları, sıklık sırasına göre, PTHrp (PTH ile ilişkili protein) üretimi, kemik metastazı, ekstrarenal vitamin D'nin aşırı aktivasyonu ve ektopik PTH salgılanmasıdır. Tüm kanser türleri kemiğe metastaz yapmasına rağmen, başta prostat ve meme olmak üzere akciğer, böbrek ve tiroit kanserleri metastazların %80'ini oluşturur.<sup>7</sup>

Tedavisinde başlangıçta sıvı açığı varsa giderilir ve ekstraselüler volümün artırılması (izotonik NaCl verilmesi) ile kalsiüretik etki elde edilmeye çalışılır.

Kalsiüretik etkiyi artırmak ve volüm kontrolü sağlamak için furosemid de tedaviye eklenir .Kalsitonin, kortikosteroidler, bifosfonatlar ve mitramisin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve kalsiürez sağlar. <sup>8</sup>

Ağır hiperkalseminin hastalar için hayati tehlike oluşturabilecek en ciddi komplikasyonları kardiyovasküler, nörolojik ve böbrek komplikasyonlarıdır. AKI, şiddetli hiperkalseminin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle kendisi hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin neden olduğu poliüriye, multipl miyelomda hafif zincirlerde olduğu gibi doğrudan tübüler toksisiteye veya akut tübüler nekroza bağlı hipovolemiye ikincil olarak gelişen AKI ile ilgili hiperkalsemi, üremi ve elektrolit bozukluklarını hemen ve etkili bir şekilde düzeltmek için RRT kullanılması sıklıkla gereklidir. <sup>3</sup>

Bu çalışmanın amacı, hiperkalsemi ile ilgili güncel etiyolojik çalışma yaparak kalsiyum yüksekliği mevcut olan hastalarda demografik dağılımı belirlemek, osteoporozun eşlik ettiği hastalıkları ve PTH ile ilişkisini değerlendirmek, malignite sebepli hiperkalsemide kemik metastazı eşlik ettiği durumları değerlendirmek, hiperkalsemisi olup diyaliz tedavisi alan hastaları detaylı olarak inceleyerek hiperkalsemi hakkında temel kaynak bilgi oluşturarak bundan sonraki çalışmalara referans teşkil etmek, hiperkalsemiye farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI VE HİPERKALSEMİ

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan katyondur ve nöral iletimde, enzim aktivitesinde, miyokardiyal fonksiyonda, pıhtılaşmada ve diğer hücrel fonksiyonlarda bütünleyici bir rol oynar. Kalsiyumun çoğu kemiklerde kalsiyum fosfat olarak bulunurken, küçük bir yüzdesi hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Sistemik asidoz, kalsiyumun albümine bağlanmasını azaltır, serum seviyelerini yükseltir, alkaloz ise zıt etkiye neden olur. Serum kalsiyum konsantrasyonları yenidoğanlarda ve bebeklerde en yüksektir, çocukluk ve ergenlik döneminde azalır ve 17 yaşında erişkin değerlerde sabitlenir. Hiperkalsemi, ortalama değerlerin iki standart sapma üzerinde serum kalsiyum konsantrasyonu olarak tanımlanır. Normal serum kalsiyumu 8,8 mg/dL-10,8 mg/dL aralığındadır. Primer hiperparatiroidizm ve malignite, hiperkalsemi vakalarının %90'ından sorumludur.<sup>2</sup>

Rutin olarak, serum kalsiyum konsantrasyonu toplam kalsiyum ölçülerek değerlendirilir. Bununla birlikte, trombositoz, hiperproteinemi, hipoproteinemi, multipl miyelom veya makroglobulinemi gibi durumlarda, bunun için test yaygın olarak bulunmamakla birlikte iyonik kalsiyum değerlendirilmelidir. Toplam kalsiyum ölçüldüğünde, albümin iyonu taşıyan ana protein olduğundan, değer serum albümin konsantrasyonu ile düzeltilmelidir. Düzeltme şu formülle yapılır: Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = Ölçülen Ca (mg/dL) + [0.8 × (4 - albümin (g/dL))]<sup>5</sup>

Hiperkalseminin ciddiyetine ve hastalığın kronikleşmesine bağlı olarak klinik bulgular şu şekilde özetlenebilir. Renal belirtiler poliüri, polidipsi, dehidratasyon, nefrolitiazis, nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliğini içerir. Gastrointestinal belirtiler anoreksi, karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, peptik ülser hastalığı, kabızlık ve pankreatiti içerir. Nöromusküler belirtiler depresyon, uyuşukluk, bilişsel işlev bozukluğu, koma ve yorgunluğu içerir. Kardiyak belirtiler arasında kısa QTC, Kalp blokları, bradiaritmi ve hipertansiyon bulunur. Hiperkalseminin EKG özellikleri genellikle PR aralığı ve QRS uzaması, ST yükselmesi, T dalga inversiyonu ve J dalgasını içerir. Muhtemel maligniteleri değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları yapmak çok önemlidir.<sup>9</sup>

## 2.2. PARATHORMON

PTH, paratiroid bezlerinin ana hücrelerinin ana salgı ürünüdür. PTH'nin başlıca dolaşımdaki biyoaktif formu 84 amino asitli bir peptit olmasına rağmen, biyolojik aktivitenin neredeyse tamamı amino (NH<sub>2</sub>)-terminal alanında bulunur. Hedef dokudaki NH<sub>2</sub>-terminal alanı G-protein B ailesine bağlı (sınıf II) klasik bir reseptörü (GPCR) ile etkileşime girer, bu reseptör ayrıca, NH<sub>2</sub>-terminal bölgesinde PTH'ye önemli ölçüde homoloji sergileyen, PTHrP'in sinyal iletimini iletir.

PTH, hücre dışı sıvı Ca ve fosfat homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Böylece, ECF(ekstraselüler sıvı) kalsiyumunda bir azalma paratiroid bezlerinden PTH salınımını uyardığında, bu hormon daha sonra böbrekten Ca yeniden emilimini artırırken aynı zamanda Pi yeniden emilimini inhibe eder ve fosfatüri üretir. Böbrekte PTH, inaktif 25-hidroksivitamin D'nin (25[OH]D), aktif metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşümünü kodlayan genin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla da uyarabilir. Aktif metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D daha sonra Ca ve daha az ölçüde Pi'nin bağırsak emilimini artırmak için endokrin aktiviteler gösterebilir.

PTH ayrıca kemik dönüşümünü artırabilir, buda gelişmiş kemik rezorpsiyonuna ve hem Ca hem de Pi iskeletten salınmasına yol açar. Ca homeostazını sürdürmek için PTH aracılı böbrek etkileri, iskelet etkilerinden daha hızlı görünür. Bu nedenle, hipokalsemiye yanıt olarak artan PTH salınımının uyarılmasının net etkisi, böbrekten Ca yeniden emilimini artırmak (doğrudan etki), Ca u kemikten mobilize etmek (doğrudan etki) ve bağırsaktan Ca emilimini artırmaktır. (dolaylı bir etki) ECF Ca normale döndürür ve böylece daha fazla PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini engeller.<sup>10</sup>

PTH'nin aralıklı olarak uygulanmasının kemik oluşumunu kemik rezorpsiyonundan daha fazla uyardığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Tersine, hiperparatiroidizmde olduğu gibi kronik PTH yükselmesi sırasında, bu osteoanabolik etki, artmış katabolik fonksiyon veya kemik kaybı ile dengelenir.<sup>11</sup>

## 2.3. D VİTAMİNİ

D vitamini, D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) formundaki güneş UV ışığına yanıt olarak deriden ve bitkilerden D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve hayvanlardan D<sub>3</sub> formlarındaki bağırsak emilimi yoluyla diyetten üretilir. D vitamini daha sonra 25-hidroksivitamin D'ye aktive

olmak için karaciğere ve ardından aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D veya kalsitriole dönüşmek üzere böbrek proksimal tübüllerine dolaşır .1,25(OH)<sub>2</sub>D bağırsakta kalsiyum ve fosfatın geri emilimini, böbrek distal tübüllerinde kalsiyum geri emilimini artırır ve kemik ve dişlerin büyüme ve gelişmesinde çok önemli bir role sahiptir. <sup>12</sup>

#### **2.4. FOSFOR METABOLİZMASI**

İnsan vücudundaki fosfatın yaklaşık %85'i hidroksiapatit denilen kalsiyum fosfat tuzu şeklinde kemik ve dişlerde bulunurken, geri kalanı, hücre metabolizmasında temel roller oynayan fosfat bileşikleri olarak dağılmış haldedir.

Hücre dışı sıvı, neredeyse sadece inorganik fosfor olarak mevcut olan toplam vücut fosforunun %0,1'ini içerir. Hücre dışı sıvıdaki bu inorganik fosfat havuzu, fosfor homeostazı için gereklidir ve diyetten ve kemikten emilimle oluşturulmaktadır, hücrelerin hem yapısal hem de yüksek enerjili fosfat kullanımı için fosfatı alabildikleri birincil kaynaktır. Serum fosforunun fizyolojik konsantrasyonu erişkinlerde 2,5 ila 4,5 mg/dL (0,9-1,45 mmol/L) arasında değişirken, aynı zamanda diurnal varyasyon da göstermektedir.

Fosfor hemostazı aralarında paratiroid hormonu, fibroblast büyüme faktörü - 23, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini ve başka birtakım hormonal ve metabolik faktörlerin de katıldığı, bağırsak böbrekler ve kemiklerin ortak hareketiyle gerçekleştirilir. Bağırsak tarafından emilen günlük fosfat miktarı böbrekler tarafından atılır. Bağırsak ve böbreğin fosfat taşıma kapasitesi hormonal kontrol altındadır, PTH, FGF-23(fibroblast growth factor-23) ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mekanizmaları en iyi anlaşılmiş faktörlerdir. <sup>13</sup>

#### **2.5. KALSİTONİN**

Kalsitoninin klinik önemi, osteoklastları inhibe etme ve renal kalsiyum atılımını artırma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Bu işlemler sayesinde hem kemik matriksi rezorpsiyonu hem de serum kalsiyumu azalır. Bu nedenlerle postmenopozal osteoporoz, kemiğin Paget hastalığı ve acil hiperkalsemi tedavisinde faydalıdır. <sup>14</sup>



## 2.6. HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

Hiperkalseminin akut tedavisinin temel taşı, hacim durumunun düzeltilmesi ile sıvı resüsitasyonudur. Uygun sıvı uygulaması, hacim kaybının değerlendirilmesine bağlı olmalıdır, ancak çoğu hiperkalsemik kriz durumunda ilk saatte 500-1000 ml %0.9 salin ve ilk 24 saatte 2-6 litre verilmelidir. Bu rejime birkaç gün devam edilmelidir.

Bu durumlarda, övolemiye ulaşıldığında, agresif sıvı uygulaması (yani 24 saatte 3 litre %0,9 salin), nötr sıvıyı korumak için IV (intravenöz) furosemid tedavisi (her 2-4 saatte bir 20-40 mg) ile dengelenmelidir. 24 saat boyunca 2,5 litre zorlu diürez indüklenerek ve 500 ml hissedilemeyen sıvı kaybına izin verilerek başarılabılır. Diyette kalsiyum kısıtlaması sadece D vitamini bağımlı hiperkalsemisi olan hastalarda kullanılır. Genel olarak, daha şiddetli hiperkalsemi için mümkün olan en kısa sürede çoklu tedavilere başlanmalıdır. Örneğin, rehidrasyon, zorlu diürez ve kalsitonin içeren hızlı etkili (saat) yaklaşımların yanı sıra en etkili antirezortif ajanlar (yani bisfosfonatlar) ilk birkaç gün içinde kullanılabilir. 100 mL/saat'in üzerinde yeterli idrar çıkışını sürdürmek için 200 ila 300 mL/saat hızında IV hidrasyon verilir, böylece intravasküler hacmi eski haline getirir ve üriner kalsiyum atılımını artırır. Kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalarda IV hidrasyon dikkatli bir şekilde verilmelidir. Henle kulpunda kalsiyum geri emilimini inhibe ederek idrar kalsiyum atılımını artırmaya yardımcı olan kıvrım diüretikleri, yalnızca yeterli IV resüsitasyon sağlandıktan sonra verilmelidir.

Kalsitonin (4 uluslararası ünite/kg dozunda), kemik rezorpsiyonunu önlemeye ve idrarla kalsiyum atılımını artırmaya yardımcı olmak için IV sıvı infüzyonu ile uygulanmalıdır. Etkisi çok hızlı olan bir ilaçtır ancak etkisi sınırlıdır.<sup>15</sup> Malign hiperkalseminin bifosfonat tedavisine dirençli olduğu durumlarda denosumab endikedir. RANK (B ligandının) reseptör aktivatörüne bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir insan IgG<sub>2</sub> monoklonal antikordur. Osteoklast olgunlaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Solid tümörlerden, multipl miyelom veya kemik metastazlarına sekonder iskeletle ilgili olaylar, dev hücreli kemik tümörü, malignite hiperkalsemisi ve osteoporoza bağlı kemik kaybında tedavide kullanılır.<sup>16</sup>

Glukokortikoid tedavisi, vitamin metabolizmasının artmasına bağlı olarak artan eksojen (yani D vitamini toksisitesi) veya endojen 1,25-dihidroksivitamin D'den (yani granülatöz veya lenfoproliferatif bozukluklar) kaynaklanan hiperkalsemi vakalarında da yararlı olabilir .<sup>4</sup>

Diğer tüm stratejiler başarısız olursa, hiperkalsemiyi tedavi etmek için hemodiyaliz yapılır. Yeterli IV hidrasyonu tolere edemeyen şiddetli kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalarda da düşünölmelidir.<sup>15</sup>

## **2.7. PRİMER HİPERPARATIROIDİ**

Primer hiperparatiroidizm, PTH nın aşırı salınımı ile karakterize olan, Ca metabolizmasının regölasyonunda bozukluk ile sonuçlanan endokrin bir hastalıktır. Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5'i aileseldir. Nedenleri; olguların %80-85' inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde double adenom, %10-15'i hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanserini içerir.

Primer hiperparatiroidizmin klinik prezentasyonu asemptomatik hastalıktan renal ve/veya iskelet sistemi komplikasyonlarının göröldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir. PHPT nın geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantı olan normokalsemik PHPT, yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir.<sup>17</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2017 ve 2021 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesine başvuran ve düzeltilmiş kalsiyum değeri en az 2 farklı ölçümde 10.9 mg /dl üzerinde olan 2217 hastanın bilgisayar veri tabanı üzerinden biyokimyasal parametreleri (serum kalsiyum, albümin, fosfor, PTH, vitamin D) anamnezi, laboratuvar sonuçları, kemik mineral yoğunluk ölçümleri incelenmiştir. 18 yaş altı hastalar ve düzeltilmiş kalsiyum değerinin hesaplanamayacağı, serum albümin düzeyi bakılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadaki hiperkalsemi etiyolojileri PHPT ve malignite nedenli oluşan hiperkalsemiler ve diğer etiyolojik nedenli hiperkalsemiler olarak ayrıldı. Malignite nedenli hiperkalsemiler ve PHPT olanlar detaylandırıldı.

Hiperkalsemisi olan hastaların demografik verileri ile hiperkalsemi arasındaki ilişkileri incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş 18-39 ,40-64 ve 65 yaş ve üzeri olarak 3 gruba ayrıldı. Serum kalsiyum düzeyleri 12 mg/dl e kadar olanlar hafif hiperkalsemi, 12.01-14 mg/dL olanlar orta hiperkalsemi, >14 mg/dL olanlar şiddetli hiperkalsemi grubunda değerlendirildi.

PTH 15-65 ng/dl arası normal ,65 ng/dl üzerinde ise hiperparatiroidi olarak değerlendirildi. Serum 25 (OH) D düzeyi >30 ng/ml olanlar yeterli, 10-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <10 ng/ml vitamin D eksiklik olarak değerlendirildi.

KMY (kemik mineral yoğunluğu ) ölçümü DEXA ile değerlendirildi. Ön kol, femur boynu ve lomber vertebra KMY ölçümlerinde hastalar T skoruna göre değerlendirildi. T skoru -1 ve üzeri normal, -1 ile -2.5 arası osteopeni, -2.5 ve altı ise osteoporoz olarak sınıflandırıldı. Hiperkalsemisi olup kemik dansitometri incelemesinde osteoporozu olan hastalar etyolojik açıdan geriye dönük olarak incelendi. Takiplerini kesip kontrole gelmeyen hastalar ve etiyolojik ayrımı net yapılmamış tetkikleri devam eden hastalar çalışmadan çıkartılarak değerlendirme yapıldı.

Hastanemizde PTHrP (PTH related peptid) bakılmaması nedeniyle PTH ve D vitamini düşük ölçülen, malignite tanısı veya PET-CT 'de kemik metastazı görülen hastalar malignite ilişkili hiperkalsemi kabul edildi. Malignite ilişkili kemik metastazı bulunan hastalar hiperkalsemi şiddetine ve malignite türüne göre gruplandırıldı.

Hiperkalsemi tanısı olup ,hemodiyaliz desteği alan hastalar retrospektif olarak tarandı .Etiyolojik ve demografik özelliklerine göre gruplandırıldı. Hiperkalsemi nedeni ile acil gelişen hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalar incelendi.

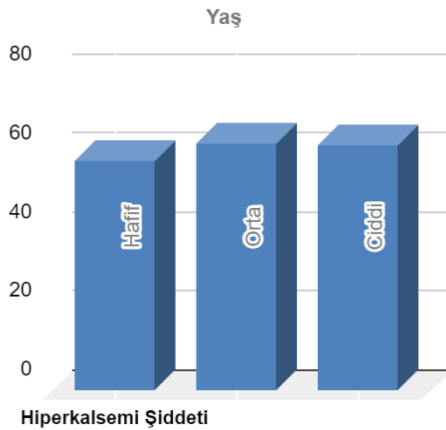
**İstatistiksel yöntem:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, Mann Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.04.2022 tarihinde onaylanmıştır (karar no: 07)

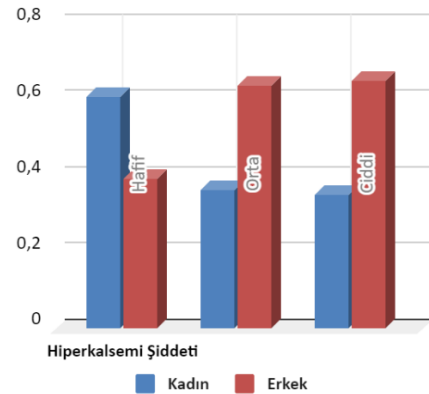
#### 4. BULGULAR

2017-2021 yılları arasında hastaneye başvurup en az 2 ölçümde kalsiyum değeri 10.9 mg/dl üzerinde olup hiperkalsemi saptanan 2217 hasta çalışma grubu alınarak etyolojik olarak değerlendirildi. Bu hasta grubunda % 30 u (n=705) malignite % 7 si (n=156) hiperparatiroidi ile ilişkili bulundu. Hiperkalsemi minimum ve maximum değerleri 10.9-19.0 arasında olup ortalama kalsiyum değeri  $11.5 \pm 0.8$  bulundu.

Çalışmada değerlendirilen hastaların %84 (n=1863) ü hafif hiperkalsemi ,%11.9 u ( n=263) orta hiperkalsemi ,%4.1'i (n=91) ciddi hiperkalsemi olarak değerlendirildi. Hastaların % 56.7 si (n=1257) kadın ve %43.3 (n=960) erkek hastalar idi. Hiperkalsemi saptanan hastaların %11.3 ü (n=251) 18-39 yaş arası ,%49.2 si (n=1090 ) 40-64 yaş arası ,%39.5 i (n=876) 65 yaş üzerinde olan hastalar idi .



Şekil 1: Hiperkalsemi ve yaş ilişki grafiği



Şekil 2: Hiperkalsemi ve cinsiyet ilişki ilişkisi

Orta ve ciddi hiperkalsemili grupta hastaların yaşı hafif hiperkalsemili gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Orta ve ciddi hiperkalsemili gruplar arasında hastaların yaşı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. ( Tablo-1)

Orta ve ciddi hiperkalsemili grupta erkek hastaların oranı hafif hiperkalsemili gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. Orta ve ciddi hiperkalsemili gruplar arasında erkek hastaların oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-1)

**Tablo-1 Hiperkalsemi dağılımı demografik veriler ilişkisi**

		Hiperkalsemi								P			
		Hafif <sup>1</sup>		Orta <sup>2</sup>		Ciddi <sup>3</sup>		1,2	1,3		2,3		
Yaş(yıl)	Ort.±ss	58,3 ± 15,7		62,7 ± 13,2		62,2 ± 14,0		<b>0,000</b> K	<b>0,000</b>	<b>0,008</b>	0,920		
	Medyan	60.0 <sup>23</sup>		64,0		64,0							
Yaş	18-39 N-%	230	12,3%	14	5,3%	7	7,7%	<b>0,001</b> X <sup>2</sup>	<b>0,001</b>	0,108	0,617		
	20-64 N-%	923	49,5%	127	48,3%	40	44,0%						
	≥ 65 N-%	710 <sup>2</sup>	38,1%	122	46,4%	44	48,4%						
Cinsiyet	Kadın N-%	1130	60,7%	95	36,1%	32	35,2%	<b>0,000</b> X <sup>2</sup>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,870		
	Erkek N-%	733 <sup>23</sup>	39,3%	168	63,9%	59	64,8%						

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X<sup>2</sup> Ki-kare test

<sup>2</sup> Hiperkalsemi Orta Grubu ile fark  $p<0.05$

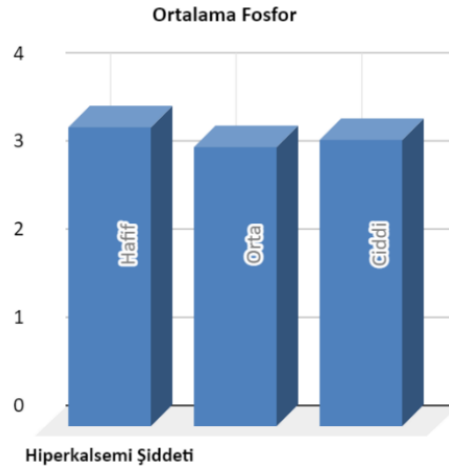
<sup>3</sup> Hiperkalsemi Ciddi Grubu ile fark  $p<0.05$

Malignite dağılımı akciğer % 8.3 ( n=184) ,gastrointestinal tm %4.6 (n=103) ,miyelom %3 ( n=67) , lösemi-lenfoma % 2.4 (n=53) ,meme %2.2 (n=48) ,mesane %1.7 (n=37), baş boyun tm % 1.7 ( n=37) prostat %1.4(n=32) ve %4.7 diğer maligniteler ile ilişkili olarak bulundu.(Tablo-2)

**Tablo--2 Hiperkalsemi etyolojik dağılım tablosu**

	n	%
	184	8,3%
Akciğer kanseri	37	1,7%
Baş Boyun kanserleri	29	1,3%
Böbrek kanseri	49	2,2%
Diğer Kanserler	103	4,6%
Gastrointestinal kanserler	1409	63,6%
Diğer hiperkalsemi nedenleri	156	7,0%
Hastalık Hiperparatiroidi	53	2,4%
Lösemi-Lenfoma	48	2,2%
Meme kanseri	37	1,7%
Mesane kanseri	67	3,0%
Miyelom	32	1,4%
Prostat kanseri	13	0,6%
Tiroit kanseri		

Hafif hiperkalsemili grupta ortalama fosfor değeri orta hiperkalsemili gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak yüksekti. Ciddi hiperkalsemili grup ile hafif ve orta hiperkalsemili gruplar arasında ortalama fosfor anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-3)



**Şekil 3: Hiperkalsemi ve ortalama fosfor grafiği**

D vitamini 1447 hastada ölçülmemiş olarak bulundu . %22.7( n=175) hastada normal ,%48.3 ünde (n=372) D vitamini eksikliği , %25.6 sında (n=197) d vitamini yetersizliği ve %3.4 ünde (n=26) D vitamini yüksekliği saptandı. Ortalama D vitamini değerleri  $24.4 \pm 17$  olarak bulundu.

Hafif, orta ve ciddi hiperkalsemili gruplar arasında D vitamini oranı ve ortalama D vitamini değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-3)

**Tablo-3 Hiperkalsemi ve biyokimyasal parametreler arası ilişki tablosu**

		Hiperkalsemi						P				
		Hafif <sup>1</sup>		Orta <sup>2</sup>		Ciddi <sup>3</sup>						
								1,2	1,3	2,3		
Ortalama Kalsiyum (mg/dl)	Ort. Ss	11,2 ± 0,3		12,4 ± 0,3		14,2 ± 1,3		0,000	K	0,000	0,000	0,000
	Medyan	11,2 <sup>23</sup>		12,4 <sup>3</sup>		13,8						
Ortalama Fosfor (mg/dl)	Ort.±ss	3,4 ± 1,0		3,2 ± 1,2		3,3 ± 1,3		0,000	K	0,000	0,109	0,328
	Medyan	3,2 <sup>2</sup>		2,9		3,1						
<b>D vitamini (ng/dl)</b>												
Normal	n-%	156	23,9%	12	13,5%	7	25,9%	0,084	X <sup>2</sup>	0,028	0,805	0,126
Eksiklik	n-%	306	46,8%	48	53,9%	18	66,7%					
Yetersiz	n-%	175	26,8%	21	23,6%	1	3,7%					
Yüksek	n-%	17	2,6%	8	9,0%	1	3,7%					
Ortalama D vitamini	Ort.±ss	24,4 ± 16,3		25,3 ± 21,1		21,5 ± 18,6		0,176	K	0,396	0,090	0,211
	Medyan	21,5		18,4		14,5						

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X<sup>2</sup> Ki-kare test

<sup>2</sup> Hiperkalsemi Orta Grubu ile fark  $p < 0.05$

<sup>3</sup> Hiperkalsemi Ciddi Grubu ile fark  $p < 0.05$

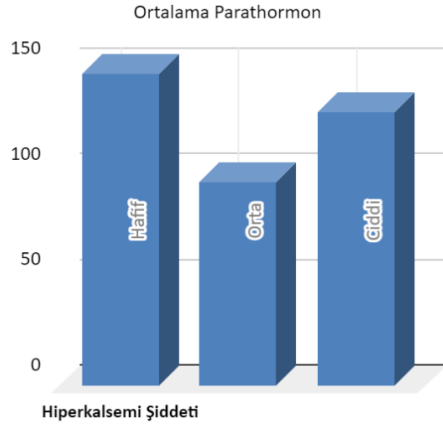
Parathormon % 84.9 (n=1883) unda yüksek ve %15.1 inde (n=334) normal bulundu. Ortalama parathormon değeri  $140.3 \pm 305.5$  olarak bulundu.

Parathormon normal ve yüksek olan grupta hastaların yaşı, yaş dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Parathormon normal ve yüksek olan grupta hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4)

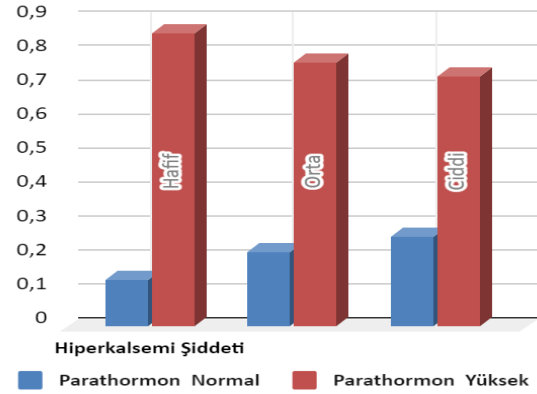


Parathormon yüksek olan grupta ortalama kalsiyum, ortalama fosfor değeri parathormon normal olan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak düşüktü. (Tablo-4)

Hafif hiperkalsemili grupta ortalama parathormon değeri, orta ve ciddi hiperkalsemili gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak yüksek bulunmuştur. Orta ve ciddi hiperkalsemili gruplar arasında ortalama parathormon değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4)



Şekil 4: Hiperkalsemi ortalama parathormon ilişkisi



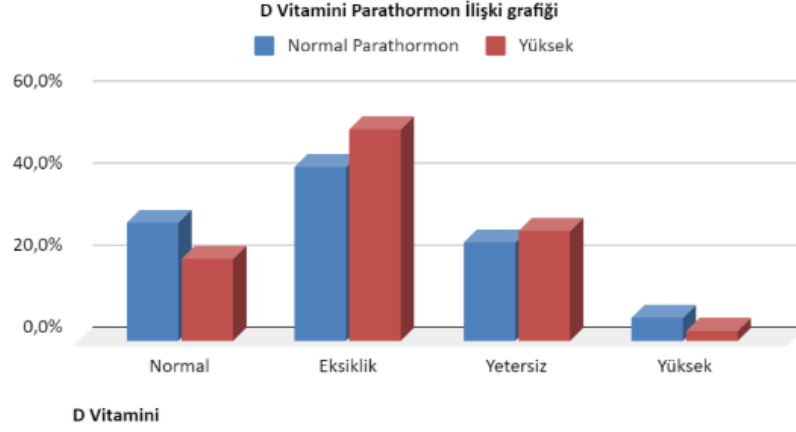
Şekil 5: Hiperkalsemi parathormon ilişkisi

Parathormon yüksek grupta ortalama D vitamini değeri parathormon normal gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) anlamlı olarak düşüktü. (Tablo-4)

D vitamini eksikliği olan grupta ortalama parathormon değeri D vitamini yetersizliği, normal ve yüksek olan gruplardan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini yetersizliği olan grupta ortalama parathormon değeri D vitamini yüksek olan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini normal olan grup D vitamini yetersizliği ve yüksek olan gruplar arasında ortalama parathormon değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir.(Tablo-4)

Parathormon normal ve yüksek olan grupta hemodiyaliz desteği alan hastalar ( $p>0.05$ ) ve osteoporoz oranı ( $p>0.05$ ) arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

(Tablo-4) Parathormon normal ve yüksek olan grupta PHPT dağılımı ( $p>0.05$ ) ve metastaz oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4)



**Şekil 6:** D vitamini parathormon ilişkisi grafiği

D vitamini normal olan grupta hastaların yaşı D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini eksikliği olan grup ile D vitamini yetersizliği olan gruplar arasında hastaların yaşı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. D vitamini yüksek olan grup ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplar arasında hastaların yaşı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-5)

D vitamini eksikliği, yetersizliği, normal ve yüksek olan gruplar arasında hastaların yaş dağılımı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-5)

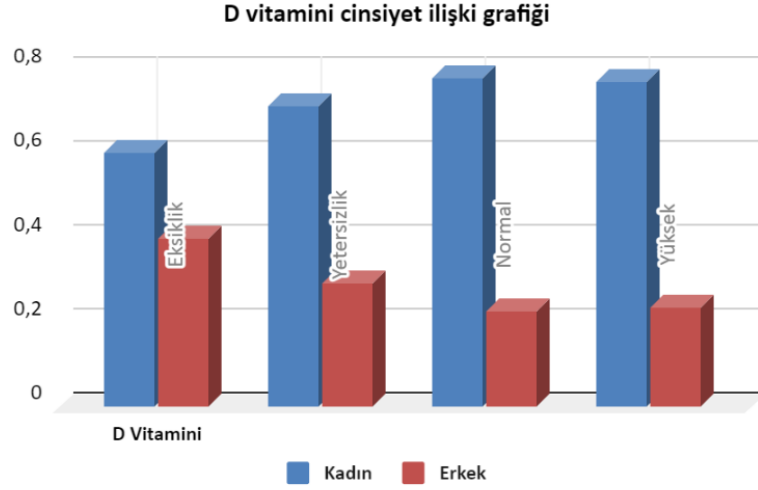
**Tablo-4 Parathormon ile demografik veriler ,biyokimyasal parametreler**

		Parathormon				p
		Normal		Yüksek		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		58,3 ± 15,1	61,0	59,1 ± 15,5	61,0	0,360 m
Yaş	18-39	36	10,8%	215	11,4%	0,652 X <sup>2</sup>
	20-64	172	51,5%	918	48,8%	
	≥ 65	126	37,7%	750	39,8%	
Cinsiyet	Kadın	191	57,2%	1066	56,6%	0,845 X <sup>2</sup>
	Erkek	143	42,8%	817	43,4%	
Hiperkalsemi	Hafif	252	75,4%	1611	85,6%	<b>0,000</b> X <sup>2</sup>
	Orta	58	17,4%	205	10,9%	
	Ciddi	24	7,2%	67	3,6%	
Ortalama Kalsiyum		11,7 ± 0,8	11,4	11,5 ± 0,8	11,2	<b>0,000</b> m
Ortalama Fosfor		3,5 ± 0,9	3,4	3,3 ± 1,1	3,1	<b>0,000</b> m
D vitamini	Normal	71	28,5%	104	20,0%	<b>0,003</b> X <sup>2</sup>
	Eksiklik	105	42,2%	267	51,2%	
	Yetersiz	59	23,7%	138	26,5%	
	Yüksek	14	5,6%	12	2,3%	
Ortalama D vitamini		27,2 ± 19,3	22,5	23,1 ± 15,6	19,7	<b>0,013</b> m
Ortalama Parathormon		26,6 ± 18,9	21,3	222,5 ± 380,2	136,6	<b>0,000</b> m
Hemodiyaliz İhtiyacı	(-)	1	3,1%	8	7,0%	0,684 X <sup>2</sup>
	(+)	31	96,9%	107	93,0%	
Osteoporoz	(-)	35	60,3%	175	68,4%	0,242 X <sup>2</sup>
	(+)	23	39,7%	81	31,6%	
PTH	0	29	53,7%	128	53,1%	0,937 X <sup>2</sup>
	I	25	46,3%	110	45,6%	
	IV	0	0,0%	3	1,2%	
Metastaz	(-)	32	80,0%	133	73,5%	0,391 X <sup>2</sup>
	(+)	8	20,0%	48	26,5%	

m Mann-whitney u test / X<sup>2</sup> Ki-kare test (Fischer test)

D vitamini yetersizliği ve normal olan grupta kadın hastaların oranı D vitamini eksikliği olan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini yetersizliği olan grup ile D vitamini normal olan grup arasında hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. D vitamini yüksek olan grup ile D vitamini eksikliği,

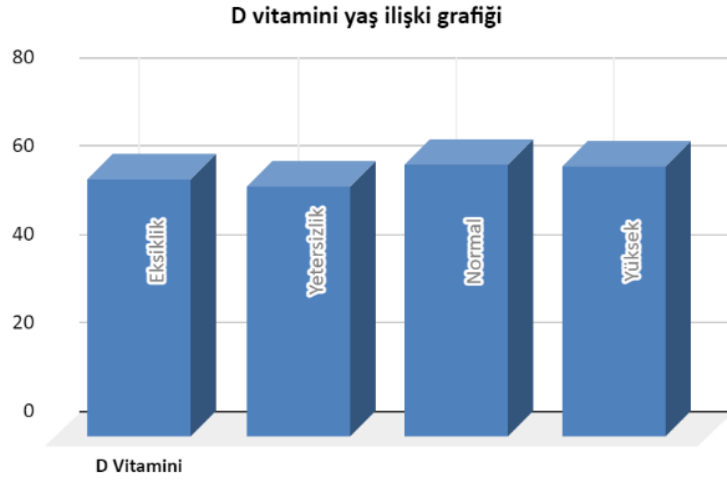
yetersizliği ve normal olan gruplar arasında hastaların cinsiyet dağılımları anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-5)



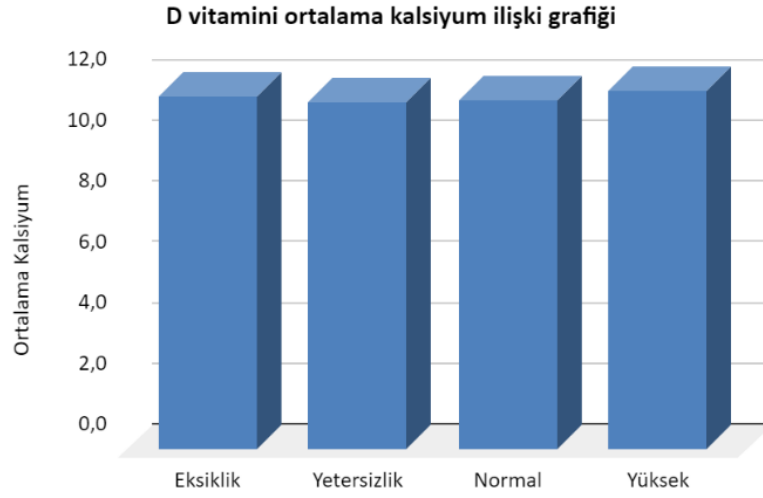
**şekil:7** D vitamini cinsiyet ilişkisi grafiği

D vitamini yüksek olan grupta ortalama kalsiyum değeri D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplardan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini eksikliği olan grupta ortalama kalsiyum değeri D vitamini yetersizliği ve normal olan gruplardan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini yetersizliği olan grup ile D vitamini normal olan grup arasında ortalama kalsiyum değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-5)

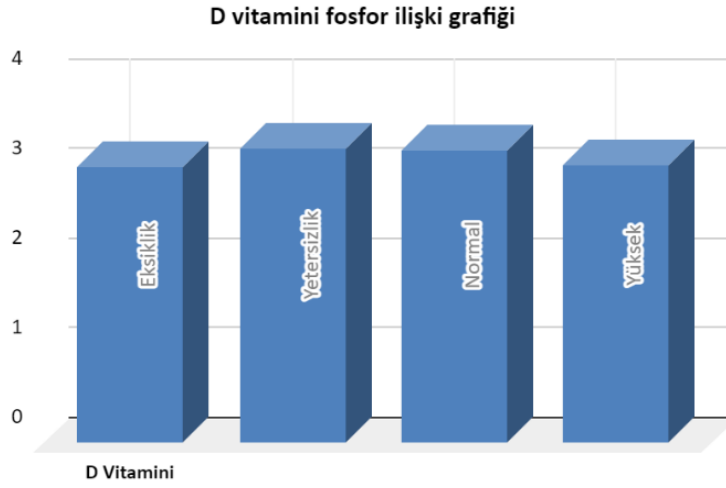
D vitamini yetersizliği ve normal olan grupta ortalama fosfor değeri D vitamini eksikliği olan gruplardan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. D vitamini yetersizliği olan grup ile D vitamini normal olan grup arasında ortalama fosfor değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. D vitamini yüksek olan grup ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplar arasında ortalama fosfor değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir.



**Şekil:8** D vitamini yaş ilişki grafiği



**Şekil 9:** D vitamini ortalama kalsiyum ilişki grafiği



**şekil 10:** D vitamini ortalama fosfor ilişkisi grafisi

D vitamini eksikliği, yetersizliği, normal ve yükksek olan gruplar arasında hemodiyaliz tedavi ihtiyaçı ačíından anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. ( Tablo-6)

D vitamini eksikliği, yetersizliği, normal ve yükksek olan gruplar arasında osteoporoz oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. ( Tablo-6)

D vitamini eksikliği, yetersizliği, normal ve yükksek olan gruplar arasında PTH oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. ( Tablo-6)

D vitamini eksikliği, yetersizliği, normal ve yükksek olan gruplar arasında metastaz oranı anlamlı( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. ( Tablo-6)

Hiperkalsemisi olan hastaların 147 si çeşitli sebeplerle hemodiyaliz desteği almakta olan hastalardır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %6.1 inin ( $n=9$ ) öncesinde hemodiyaliz öyküsü yoktur, kalsiyum yükkekliği nedeni ile acil hemodiyalize alındığı görüldü.

Tablo-5: D vitamini demografik ve biyokimyasal parametreler arası ilişki tablosu

	D Vitamini										p									
	Eksiklik <sup>1</sup>			Yetersiz <sup>2</sup>			Normal <sup>3</sup>			Yüksek <sup>4</sup>				1,2	1,3	1,4	2,3	2,4	3,4	
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%		Medyan								
Yaş	58,1	± 14,2	59,0 <sup>3</sup>	56,5	± 14,9	59,0 <sup>3</sup>	61,6	± 14,0	62,0	60,8	± 14,7	65,0	<b>0,013</b> K							
	18-39	37	9,9%	26	13,2%		10	5,7%		2	7,7%									
Yaş	20-64	203	54,6%	109	55,3%		91	52,0%		10	38,5%		0,061 X <sup>2</sup>	0,396	0,129	0,171	<b>0,014</b>	0,076		
	≥ 65	132	35,5%	62	31,5%		74	42,3%		14	53,8%									
Cinsiyet	Kadın	224 <sup>23</sup>	60,2%	140	71,1%		136	77,7%		20	76,9%		<b>0,000</b> X <sup>2</sup>	<b>0,010</b>	<b>0,000</b>	0,091	0,144	0,533	0,928	
	Erkek	148	39,8%	57	28,9%		39	22,3%		6	23,1%									
Hipekalsemi Şiddeti	Hafif	306 <sup>234</sup>	82,3%	175 <sup>4</sup>	88,8%		156 <sup>4</sup>	89,1%		17	65,4%		<b>0,002</b> X <sup>2</sup>	<b>0,039</b>	<b>0,038</b>	<b>0,033</b>	0,924	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	
	Orta	48	12,9%	21	10,7%		12	6,9%		8	30,8%									
	Ciddi	18	4,8%	1	0,5%		7	4,0%		1	3,8%									
Ortalama Kalsiyum		11,6	± 0,7	11,3 <sup>234</sup>	11,4	± 0,5	11,3 <sup>4</sup>	11,4	± 0,6	11,2 <sup>4</sup>	11,8	± 0,6	11,7	<b>0,001</b> K	<b>0,022</b>	<b>0,008</b>	<b>0,025</b>	0,671	0,002	<b>0,001</b>
Ortalama Fosfor		3,1	± 0,9	2,9 <sup>23</sup>	3,3	± 0,8	3,1	3,3	± 0,8	3,1	3,1	± 0,7	2,9	<b>0,001</b> K	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,672	0,857	0,385	0,290
Parathormon	Normal	105	28,2%	59	29,9%		71	40,6%		14	53,8%		0,003 X <sup>2</sup>	0,666	0,004	0,006	0,032	0,015	0,201	
	Yüksek	267 <sup>34</sup>	71,8%	138 <sup>34</sup>	70,1%		104	59,4%		12	46,2%									
Ortalama Parathormon		193,4	± 446,4	106,2 <sup>234</sup>	100,2	± 111,8	82,4 <sup>4</sup>	75,8	± 65,3	66,4	61,2	± 79,5	21,9	<b>0,000</b> K	<b>0,010</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	0,061	0,015	0,057

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X<sup>2</sup> Ki-kare test(Fischer test)

<sup>2</sup> Yetersiz grubu ile fark p<0.05, <sup>3</sup> Normal grubu ile fark p<0.05, <sup>4</sup> Yüksek grubu ile fark p<0.05





Hemodiyaliz desteği alan grupta olan hastaların yaşı hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı(p<0.05) olarak daha yüksekti. Hemodiyaliz desteği alan ve hemodiyaliz desteği almayan grupta hastaların yaş dağılımı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Hemodiyaliz desteği alan grupta kadın hastaların oranı hemodiyaliz desteği almayan grupta gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo-7)

**Tablo-7 Hemodiyaliz desteği alan ve almayan hastaların demografik veriler biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkikleri ile ilişki değerlendirme tablosu**

	Hemodiyaliz ihtiyacı (-)		Hemodiyaliz ihtiyacı (+)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	67,6 ± 7,6	69,0	55,8 ± 15,4	58,0	<b>0,017</b> m
Yaş	18-39	0 0,0%	21 15,2%		0,159 X <sup>2</sup>
	20-64	4 44,4%	72 52,2%		
	≥ 65	5 55,6%	45 32,6%		
Cinsiyet	Kadın	0 0,0%	63 45,7%		<b>0,007</b> X <sup>2</sup>
	Erkek	9 100,0%	75 54,3%		
Hiperkalsemi	Hafif	0 0,0%	119 86,2%		<b>0,000</b> X <sup>2</sup>
	Orta	4 44,4%	11 8,0%		
	Ciddi	5 55,6%	8 5,8%		
Ortalama Kalsiyum	13,3 ± 1,0	13,3	11,5 ± 1,0	11,3	<b>0,000</b> m
Ortalama Fosfor	3,4 ± 1,2	3,0	4,3 ± 1,4	4,2	<b>0,041</b> t
D vitamini	Normal	1 50,0%	11 25,0%		0,458 X <sup>2</sup>
	Eksiklik	1 50,0%	27 61,4%		
	Yetersiz	0 0,0%	5 11,4%		
	Yüksek	0 0,0%	1 2,3%		
Ortalama D vitamini	19,8 ± 20,3	19,8	21,5 ± 15,2	16,0	0,747 m
Parathormon	Normal	1 11,1%	31 22,5%		0,684 X <sup>2</sup>
	Yüksek	8 88,9%	107 77,5%		
Ortalama Parathormon	108,9 ± 116,8	77,0	333,3 ± 575,4	115,8	0,560 m
Osteoporoz	(-)	4 80,0%	22 84,6%		1,000 X <sup>2</sup>
	(+)	1 20,0%	4 15,4%		
PTH	0	1 25,0%	21 80,8%		<b>0,048</b> X <sup>2</sup>
	I	3 75,0%	5 19,2%		
Metastaz	(-)	1 25,0%	22 95,7%		<b>0,005</b> X <sup>2</sup>
	(+)	3 75,0%	1 4,3%		

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X<sup>2</sup> Ki-kare test (Fischer test)

Hemodiyaliz desteği alan hasta grubunda hafif hiperkalsemi oranı hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği alan grupta ortalama kalsiyum ve fosfor değeri hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği alan ve hemodiyaliz desteği almayan grupta D vitamini oranı ( $p>0.05$ ) ve ortalama D vitamini değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği alan ve hemodiyaliz desteği almayan grupta parathormon oranı ( $p>0.05$ ) ve ortalama parathormon değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği alan ve hemodiyaliz desteği almayan grupta osteoporoz oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği alan PHPT oranı kalsiyum hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo-7)

Hemodiyaliz desteği grupta metastaz oranı kalsiyum hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo-7)

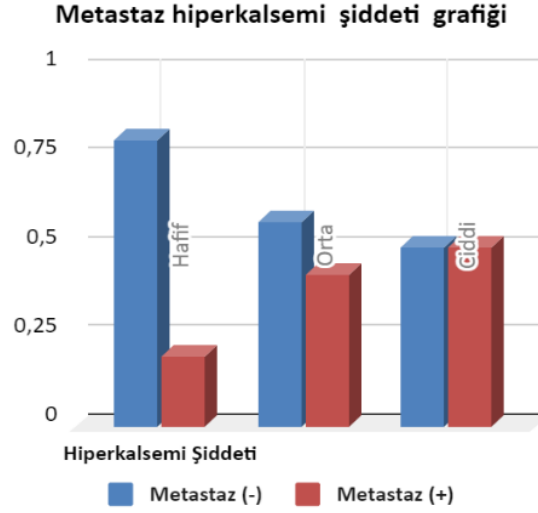
Hiperkalsemi olan hastaların 314 ünün kemik dansitometri ölçümü yapılmış olup bu hastaların %33.1(  $n=104$  ) inin DEXA ölçümleri osteoporoz ile uyumlu bulundu.

Kemik dansitometri ölçümü osteoporoz ile uyumlu olan hastalar %53.2 si PHPT ( $n=157$  ) ve %1 ( $n=3$ ) familyal hipokalsiürik hiperkalsemi olarak değerlendirildi.

Hastaların 221 inde metastazı değerlendirebilecek görüntüleme tetkiki mevcut olup %25.3 ( $n=56$ ) metastaz ile uyumlu idi.

Metastaz olan ve olmayan grupta hastaların yaşı, yaş dağılımı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Metastaz olan ve olmayan grupta hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-8)

Metastaz olan grupta ciddi hiperkalsemi metastaz olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo-8)



Şekil 11: Metastaz Hiperkalsemi İlişkisi Grafiği

Metastaz olan ve olmayan grupta ortalama fosfor değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Metastaz olan ve olmayan grupta D vitamini oranı ( $p>0.05$ ) ve ortalama D vitamini anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-8)

Metastaz olan grupta ortalama parathormon değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo-8)

Metastaz olan grupta hemodiyaliz desteği alan hastaların oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo-7)

**Tablo- 8 Metastazlı olan ve olmayan hasta grubunda demografik veriler biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkikleri hemodiyaliz desteği**

		Metastaz (-)		Metastaz (+)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		61,8 ± 15,2	63,0	61,7 ± 11,2	62,0	0,617	m
Yaş	18-39	14	8,5%	1	1,8%	0,093	X <sup>2</sup>
	20-64	75	45,5%	33	58,9%		
	≥ 65	76	46,1%	22	39,3%		
Cinsiyet	Kadın	78	47,3%	19	33,9%	0,082	X <sup>2</sup>
	Erkek	87	52,7%	37	66,1%		
Hiperkalsemi	Hafif	136	82,4%	33	58,9%	<b>0,001</b>	X <sup>2</sup>
	Orta	23	13,9%	17	30,4%		
	Ciddi	6	3,6%	6	10,7%		
Ortalama Kalsiyum		11,6 ± 0,8	11,4	11,9 ± 0,9	11,6	<b>0,027</b>	M
Ortalama Fosfor		3,5 ± 1,4	3,3	3,6 ± 1,3	3,4	0,552	M
D vitamini	Normal	11	19,6%	2	28,6%	0,627	X <sup>2</sup>
	Eksiklik	27	48,2%	2	28,6%		
	Yetersiz	13	23,2%	3	42,9%		
	Yüksek	5	8,9%	0	0,0%		
Ortalama D vitamini		27,7 ± 22,0	21,0	24,5 ± 14,9	23,8	0,930	M
Parathormon	Normal	32	19,4%	8	14,3%	0,391	X <sup>2</sup>
	Yüksek	133	80,6%	48	85,7%		
Ortalama Parathormon		317,8 ± 862,8	50,8	24,7 ± 24,5	15,3	<b>0,034</b>	M
Hemodiyaliz	(-)	1	4,3%	3	75,0%	<b>0,005</b>	X <sup>2</sup>
İhtiyacı	(+)	22	95,7%	1	25,0%		
Osteoporoz	(-)	152	92,7%	56	100,0%	<b>0,037</b>	X <sup>2</sup>
	(+)	12	7,3%	0	0,0%		
PTH	0	157	95,7%	0	0,0%	<b>0,000</b>	X <sup>2</sup>
	1	7	4,3%	56	100,0%		

m Mann-whitney u test / X<sup>2</sup> Ki-kare test (Fischer test)

Metastaz olan grupta osteoporoz oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Metastaz olan grupta PHPT oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. (Tablo-8)

## 5. TARTIŞMA

Hiperkalsemi en önemli elektrolit bozukluklarından biri olup asemptomatik veya hafif belirtilerle seyredebilmesi nedeniyle şüphelenilmeyen, erken tespiti ile tedavi edilebilir bir hastalığın klinik belirtisi olabilir.

Etyolojide primer hiperparatiroidi ve malignitenin, hiperkalsemi vakalarının çoğunluğunu oluşturduğu bilinmektedir.

Tedavi başlangıçta sıvı açığını gidererek ve kalsiüretik etki ile kalsiyum düşüşü planlanır. Kalsitonin, bifosfonat ve glukokortikoid tedavide kullanılan diğer ajanlar olup hiperkalseminin ciddi ve dirençli seyretmesi durumunda acil renal replasman tedavisi kullanılabilir.

Çalışmamızda, hiperkalsemi ile ilgili etyolojik bir çalışma yaparak sıklık durumunu, etki eden faktörleri, ilişkili olduğu osteoporotik ve metastatik hasta grubunu inceleyip diğer çalışmalar ile karşılaştırdık.

Çalışmaya 2017-2021 yılları arası hastaneye başvuran tüm hastalar incelenerek en az 2 kez hiperkalsemi saptanmış olan 2217 hasta dahil edildi. Hiperkalsemi ile ilişkili hastalıkların retrospektif olarak hastane hasta veri sistemi üzerinden tarandı. Bu hasta grubunda % 30 u (n=705) malignite % 7 si (n=156) hiperparatiroidi ile ilişkili bulundu.

Sulaiman ve arkadaşlarının yaptığı 1 Ocak 2016 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Kuzey Hindistan'daki üçüncü basamak bir hastanenin genel tıp servislerine başvuran 12 yaş üzeri tüm hastaların tarandığı prospektif çalışmada 9902 servis hastasının 150'sinde hiperkalsemi gelişmiş ve en sık nedeni malignite ( % 41.3 ) ve primer hiperparatiroidizm ( %32.7 ) olarak izlenmiş.<sup>18</sup>

Uysal ve arkadaşlarının Ocak 2012 – Temmuz 2015 tarihleri arasında hiperkalsemi tanısı alan 100 hastayı değerlendirdiği retrospektif çalışmada paratiroid adenom % 70 sıklıkta saptanmıştır.<sup>19</sup>

Kaplan Diri, Ocak 2016 -Haziran 2021 arasında iç hastalıklarına yatırılan hiperkalsemi tanılı 395 hastanın retrospektif olarak değerlendirdiğinde % 55.9 oranında malignite ve %12.2 oranında paratiroid adenom saptamıştır.<sup>1</sup>

Bu çalışmalardan farklı sonuç elde edilmiş olması Uysal ve arkadaşlarının çalışmasının yapıldığı merkezde onkoloji birimi olmaması ve Kaplan Diri'nin çalışmasında sadece servise yatan hastaların değerlendirilmeye alınmasına bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise farklı olarak malignite %30 ve hiperparatiroidi %7 oranında saptanmış olup bu farklılığın nedeni olarak hastaların ilk başvuru sonrası etyolojik araştırma için tekrar başvurmaması sebep olarak düşünülmüştür.

Hiperkalsemisi olup hemodiyaliz alan hastalar detaylı olarak incelenmiş ve bu hastalardan acil hemodiyaliz ihtiyacı gelişme nedeni hiperkalsemi olan hasta oranı % 6 ( n=9) olarak saptanmıştır. Diğer hastaların son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile takipli rutin hemodiyaliz hastası olduğu görülmüştür. Buda toplam popülasyonda hiperkalsemi nedeni ile acil hemodiyaliz ihtiyacının %0.04 oranında geliştiğini göstermiştir.

Çalışmalar detaylı olarak incelendiğinde hiperkalsemi nedeni ile acil hemodiyaliz ihtiyacı gelişen hasta oranının net olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunamamış olup bu çalışmamız örnek teşkil etmekte ve ilk olma özelliğindedir.

Hiperkalsemi nedeni ile acil hemodiyaliz ihtiyacı gelişen hasta oranı oldukça az olup bu hiperkalseminin çoğu zaman direnç göstermeden ilk basamak tedavilerle çözülebileceğini göstermektedir.

Konya Meram üniversitesinde 01 Nisan 2012– 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Meram tıp fakültesinde yapılan retrospektif çalışmada osteoporoz açısından değerlendirilen 348 primer hiperparatiroidi hastada osteoporoz oranı en sık %56,10 görülmüş ve düzeltilmiş kalsiyum ve osteoporoz ilişkisi incelendiğinde Femur ve

lomber osteoporozu olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi daha yüksek saptanırken distal radius osteoporozu ile kalsiyum arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.<sup>2</sup> Dalemo ve arkadaşlarının 381 katılımcıdan oluşan kohort çalışmasında; serum kalsiyum seviyesi ile KMY arasında bir korelasyon olmadığı ancak 10 yıl sonrası yapılan kontrollerde kalsiyum seviyesi yüksek olanlarda daha sık osteoporoz olduğunu göstermiştir<sup>21</sup>

Cipriani ve arkadaşları 2009 ile 2013 yılları arasında tek bir merkezde prospektif bir çalışma uyguladılar ve PHPT li 140 hastada noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile %62.9'unun herhangi bir bölgede T-skoru ile osteoporozu sahip olduğunu buldular.<sup>22</sup>

Bizim çalışmamızda da hiperkalsemisi olan PHPT hastaları değerlendirilmiş ve hiperkalsemisi olan 157 PHPT li hastanın % 53.2 (n=79) kadarında osteoporoz görülmekte olup benzer oranlardadır.

Amaral ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 70 primer hiperparatiroidizmi olan hasta hiperkalsemi ve normokalsemi ile seyredenler olarak ayrılmış ve normokalsemisi olan hastaların distal radiusta kemik mineral yoğunluğunun hiperkalsemik hastalara göre daha fazla korunduğu görülmüş.<sup>23</sup>

Primer hiperparatiroidi de kalsiyum ve osteoporoz arasında Koumakis ve arkadaşlarının yaptığı 60 kişilik çalışmada aynı cerrah tarafından opere edilen 39 normokalsemik ve 21 hiperkalsemik PHPT hastası değerlendirilmiş ve normokalsemik ve hiperkalsemik grupta BMD, omurgada ve kalçada anlamlı şekilde arttığını ve her iki grup arasında bu BMD kazanımlarında farkı bulunmamıştır.<sup>24</sup>

Palermo ve arkadaşlarının yaptığı 127 kişilik 47 normokalsemik, 41 PHPT li hasta ve 39 kontrol grubu 2 yıl boyunca takip edilmiş ve NHPT, PHPT ve kontroller benzer lomber omurga ve femur boynu BDM'sine sahip olup, NHPT ve kontroller benzer bir radyal KMY'ye sahipken, PHPT'li hastalar hem NHPT'li hastalardan hem de kontrollerden daha düşük radyal KMY'ye sahip bulunmuştur.<sup>25</sup>

Lowe ve arkadaşları 198-2005 yılları arasında Columbia üniversitesi tıp merkezinde değerlendirilen ve normokalsemik hiperparatiroidi kriterleri olan 37 hasta değerlendirilmiş ve % 57 sinin en az bir bölgede osteoporozu olduğu göstermiştir ve yine hiperkalsemik primer hiperparatiroidizmi değerlendiren 139 kişilik çalışma da kortikal radius osteoporozu normokalsemik olan osteoporozdan daha yüksek oranda saptanmıştır . PHP de kemik ölçümlerine mutlaka ön kol bölgesinin dahil edilmesi gerekliliğini açıklamaktadır. <sup>26</sup>

Marcues ve arkadaşlarının osteoporoz için taranan 156 k hasta ile yaptıkları çalışmada normokalsemik hiperparatiroidi hasta sayısı 14 ( %8.9 ) olup ,etkilenen 14 hastanın beşinde (%35,7) değerlendirilen üç bölgeden en az birinde osteoporoz vardı. Osteoporoz en sık lomber omurgada (%28.5) ve yarıçapın distal üçte birinde (%28.5) görüldü ve hastaların %21.4'ü femur boynunu etkiledi. <sup>27</sup>

Bu çalışmalar normokalsemik hastalarda da lomber ve vertebral kemik bölgelerinde ciddi etkilenmeler olduğunu düşündürmekle birlikte normokalsemik ve hiperkalsemik PHPT kemik dansitometri ölçüm karşılaştırmalarında çeşitli görüş farklılıkları mevcut olup daha geniş hasta gruplarında kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 705 malignite tanısı alan hastadan metastaz açısından görüntüleme tetkiki yapılan hasta sayısı 221 olup % 39 (n=56) kişide kemik metastazı saptandı.

Metastaz saptanan hastaların %33.9 (n=19) u erkek ve %66.1(n=37) si kadın idi . En çok metastaz sayısı (n=23) olup akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuş, fakat kanser ilişkili kemik metastazı en sık %0,146 oranı ile meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

Oronzo ve arkadaşlarının 2008-2018 yılları arasındaki literatür bilgilerini toplayarak yaptıkları çalışmada kemik metastaz oranını multipl miyelomda %70-95'e , prostat kanserinde %65-90'a ve meme kanserinde %65-75 , tüm kolorektal



tümörlerde yaklaşık %10'dan akciğer kanserinde %17-64'e kadar değiştiğini bildirilmiştir.<sup>28</sup>

Şeker ve arkadaşlarının Ocak 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kemik metastazı nedeni ile işlem yapılan 67 hastayı içeren retrospektif çalışmada % 73.1 erkek cinsiyet ve %26.9 kadın cinsiyet saptanmış ve yaş ortalaması 61.7 olarak bulunmuş olup en sık metastaz yapan tümörler erkeklerde akciğer karsinomu ve primeri bilinmeyen tümör iken, kadınlarda ise akciğer ve meme karsinomu olarak saptanmış.<sup>29</sup>

Ulucaköy ve arkadaşlarının Ankara onkoloji hastanesinde 2010-2018 yılları arasında ortopedi kliniğe metastaz tedavi nedeni ile başvuran 477 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada, malignite dağılımı akciğer (%27.5), meme (%24.1) ve prostat (%14.5) şeklinde izlenmiş olup ,%56 erkek ve % 44 kadındır ve bu hastaların % 68 i 65 yaş altındadır.<sup>30</sup>

Bizim çalışmamızda malignite tanısı alan hasta grubunda her hastada uygun görüntüleme yöntemi ile görüntüleme olmaması nedeni ile malignite hastalarının tamamı metastaz taraması açısından değerlendirilememiştir. Retrospektif çalışma olması ve görüntüleme tetkiklerinin her hasta için yeterli olmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Taşan yaptığı 50 kişilik 24 kemik metastazı olan ve 26 kemik metastazı olmayan hastanın değerlendirildiği prospektif çalışmada kemik metastazı olan ve olmayan malignite tanılı hiperkalsemi hastaları arasında kalsiyum ve parathormon düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.<sup>31</sup>

Bizim çalışmamızda ise metastaz olan ve olmayan grupta hastaların yaşı, yaş dağılımı ve cinsiyeti arasında anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan grupta ortalama kalsiyum değeri metastazı olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti ve ortalama parathormon değeri metastaz olan grupta metastaz olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü.

Bu durum kemik metastazına sekonder hiperkalsemi yüksek olabilmesi ve buna sekonder parathormon deęerinin daha dūşük saptanmasına baęlanmıřtır .Tařan'ın tezinde sadece malignitesi olanlar deęerlendirilirken bizim tezimizde tūm hiperkalsemisi olan hastalar deęerlendirilmiřtir.

Goodwin, 3 hastanede 1989 - 1995'te tedavi gōren ortalama 50 yařındaki 512 kadın hastanın deęerlendirildięi çalıřmada ,teřhis sırasında bu kadınların yalnızca % 24'ūnūn vūcudundaki D vitamini seviyesi yeterli dūzeyde olduęunu ( D vitamininin normal seviyesinin 80 - 120 nmol/L = 32-48 ng/m olduęunu belirtmiř) , 50 yař ve ūzeri 512 hastanın deęerlendirildięi çalıřmada vūcudunda yeterli oranda D vitamini olan hastaların % 83'ūnde metastaz gōrūlmedięini vurgulamıřtır. D vitamini eksiklięi olan kadınlarinsa sadece % 69' unda metastaz olmadıęını vurgulamıřtır.

Zhou ve arkadařları, 2002-2008 arasında yapılan 25 çalıřmayı incelemiř olup 25-OH-D seviyelerinin D vitamini yeterli durumuna (32–100 ng/ml) yūkseltilmesinin kolorektal kanser riskinde azalma saęladıęı, D vitamini alımının gūnlūk 1.000 IU e kadar gūvenli olduęu ve kolorektal kanser riskini azalttıęı, kolorektal kanser riskini azaltmak için serum 25-OH-D dūzeylerini 32 ng/ml'nin ūzerine çıkarmanın muhtemelen yeterli olduęunu sōylemiřtir.<sup>32</sup>

Krishnan ve arkadařları, kalsitriolūn meme kanseri hūcreleri ūzerinde anti-proliferatif etkisinin olduęu belirtilmiř ve bu etkinin, meme kanseri hūcrelerinde tūmōr anjiyogenezi ve metastaz ūzerinde inhibe edici etkilerinin olduęu gōzlemlenmiř.<sup>33</sup>

Vitamin D ve analoglarının sadece bilinen kalsiyum metabolizmasının devamlılığını sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda kalsemik olmayan antiproliferatif, apoptotik ve antioksidan etkileri sayesinde kanserin tedavisinde ve kansere karşı korunmada etkili olduğu da gōzlemlenmiřtir<sup>34</sup>

Bizim alışmamızda da kanser tanısı alan hastaların % 12.5( n=56) kadarında metastaz mevcut olup metastaz olan ve olmayan grupta D vitamini oranı ve ortalama D vitamini değeri anlamlı (p>0.05) farklılık gōstermemiřtir.

Çalışmamızda metastazlı olup D vitamini ölçümü olan hasta sayısı az olup net değerlendirilememekle birlikte metastazlı olmayan D vitamini bakılmış 66 kişilik grupta grupta 27 ( % 48.2 ) hastada D vitamini eksikliği olup; metastaz olmamasına rağmen D vitamini eksikliğinin sık olmasından yola çıkılarak hiperkalsemi geliştiğinde D vitamininin antiproliferatif ve apoptatik etkilerinin oluşturan reseptör sistemleri üzerinde farklı etkiler oluşturabileceğini düşündürmüştür. Fakat metastazlı olan grupta yeterli sayıda D vitamini bakılan hasta olmadığı için tek yönlü değerlendirme yapmak uygun olmaması çalışmanın eksikliklerinden olup metastazlı olan hastalar üzerinde D vitamini ve kalsiyum ilişkisi açısından daha detaylı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erçakallı ve arkadaşlarının kanser kök hücrelerinde mikro RNA , Wnt/ $\beta$ -katenin, Notch ve Hedgehog gibi sinyal yollarından oluşan bir düzenleme ağının etkili olduğunu ve bunun kanserin sadece oluşumunda değil evriminde, metastazında ve geç dönemde yeniden ortaya çıkmasında rol oynadığını belirtmiştir.<sup>35</sup>

İspanyol Biyokimya Derneği ve Valencia Moleküler Biyoloji takım lideri Alberto Munoz bir konuşması sırasında D vitamininin tümör süpresör e caderin ekspresyonunu artırdığı ve metastatik hücre migrasyonunu engellediğini bildirmiştir.<sup>34</sup>

Muhteşem Değişli 'nin 35 kemik metastazlı olan meme kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada D vitamini etkisini araştırmak üzere 15 günlük D vitamini takviyesi verilmiş ve CK-18, sialik asit ve HSP-90 düzeylerini ölçmüş ve apoptozda etkin rolü olan CK-18 de anlamlı artış görülmüş olup alınması gereken vitamin D miktarı, hiperkalsemiye sebep olmadan kuvvetli antikanser etki gösteren vitamin D analogları açısından ileri çalışmalara gerek olduğunu vurgulamıştır.<sup>36</sup>

Bu bilgilerde D vitamininin çeşitli yollar üzerinden antiproliferatif ve apoptatik etkileri oluşturduğu doğrulamakta olup bu konuda prospektif ve hasta sayısı daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu tekrar vurgulamaktadır.

Hafif hiperkalsemili olan grupta ortalama parathormon değerinin orta ve ciddi hiperkalsemili gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak yüksek bulunması sekonder kaynaklı hiperkalsemilerin primer parathormon kaynaklı hiperkalsemilerin beklenenle uyumlu olarak sayıca fazla olması ve primer hiperparatiroidi ye bağlı hiperkalseminin genellikle hafif seyretmesine bağlı olarak düşünölmektedir.

Hemodiyaliz desteği alan hastalarda primer hiperparatiroidizm oranı hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşük bulunması primer hiperparatiroidizmde genellikle hiperkalseminin hafif olması ve hemodiyaliz gerektiren sınırlarda olmamasına bağlanmaktadır.

Hemodiyaliz desteği alan gruptaki metastaz oranının hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşük saptanması metastaz nedeni ile şiddetli hiperkalsemisi olup acil hemodiyaliz ihtiyaçı olan hasta oranının az olmasına bağlanmıştır.

Metastaz olan grupta ortalama parathormon değerinin metastaz olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşük olması metastaz olan grupta hiperkalseminin daha şiddetli seyretmesine sekonder olarak düşünölmektedir.

Metastaz olan gruptaki osteoporoz oranının tüm hasta grubundaki osteoporozu olup metastazı olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşük bulunması her kemik metastazının osteolitik olmaması ve primer hiperparatiroidizmde kaynaklı osteoporozun sık olmasına bağlı düşünölmüştür

Çalışmamızda hiperkalsemi nedeni ile acil hemodiyaliz ihtiyaçı gelişen hasta oranı bildirilmiş olup bu alanda net sayısal veriler olmayıp bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer hiperparatiroidi normokalsemik ve hiperkalsemik klinik prezantasyonunda osteoporoz sıklığı değişmekte olup bizim çalışmamızda bunu destekler durumdadır.

Kaynak analizleri ile D vitamininin kanser metastazını önlemede çeşitli yollarla etkili olduğuna dair çok fazla çalışma bulunması nedeni ile D vitamini'nin değerlendirildiği daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır ve kanser hastalarında D vitamini replasmanı ve günlük fizyolojik doz alımı konusundaki önem ile ilgili hekimlere daha detaylı bilgilendirmeler yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile hiperkalsemi semptomları açısından anamnez ile net değerlendirme yapılamamıştır. Kullanılan ilaçlar ve tedaviler hemodiyaliz desteği dışında net olmayıp çalışmaya dahil edilememiş ve bu durum çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturur.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda tüm biokimyasal parametrelerin her hastada bakılmamış olması da değerlendirmelerde kısıtlılığa yol açmıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Hiperkalsemi arttıkça yaş ortalamasında anlamlı artış görülmüştür.
2. Orta ve ciddi hiperkalsemili grupta erkek sayısı hafif olan gruptan anlamlı olarak fazladır.
3. Hafif hiperkalsemili grupta ortalama fosfor değeri orta hiperkalsemili gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
4. Hafif hiperkalsemili grupta ortalama parathormon değeri orta ve ciddi hiperkalsemili gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
5. Parathormon yüksek olan grupta ortalama kalsiyum, ortalama fosfor değeri parathormon normal olan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
6. Parathormon yüksek olan grupta ortalama D vitamini değeri parathormon normal olan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
7. D vitamini eksikliği olan grupta ortalama parathormon değeri D vitamini yetersizliği, normal ve yüksek olan gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
8. D vitamini yetersizliği olan grupta ortalama parathormon değeri D vitamini yüksek olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
9. D vitamini normal olan grupta hastaların yaşı D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
10. D vitamini yetersizliği ve normal olan grupta kadın hastaların oranı D vitamini eksikliği olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
11. D vitamini yüksek olan grupta ortalama kalsiyum değeri D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
12. D vitamini eksikliği olan grupta ortalama kalsiyum değeri D vitamini yetersizliği ve normal olan gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
13. D vitamini yetersizliği ve normal olan grupta ortalama fosfor değeri D vitamini eksikliği olan gruplardan anlamlı olarak daha bulunmuştur.
14. Hemodiyaliz desteği alan grupta olan hastaların yaşı hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
15. Hemodiyaliz desteği alan grupta kadın hastaların oranı hemodiyaliz desteği almayan grupta gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

16. Hemodiyaliz desteği alan grupta hafif hiperkalsemi oranı hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
17. Hemodiyaliz desteği alan grupta ortalama kalsiyum, ortalama fosfor değeri hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
18. Hemodiyaliz desteği alan PHPT oranı kalsiyum hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
19. Hemodiyaliz desteği grupta metastaz oranı kalsiyum hemodiyaliz desteği almayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
20. Metastaz olan grupta ciddi hiperkalsemi metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
21. Metastaz olan grupta ortalama parathormon değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
22. Metastaz olan grupta hemodiyaliz desteği alan hastaların oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
23. Metastaz olan grupta osteoporoz oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
24. Metastaz olan grupta PHPT oranı metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

## KAYNAKÇA

1. Kaplan Diri C. İç hastalıkları kliniğine yatırılarak takip edilen hastalarda hiperkalsemi etiyolojisi, verilen tedavi ve klinik sonlanımı (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Medeniyet Üniversitesi; 2022
2. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. (Updated 2022 Sept 5) StatPearls ((serial online) <https://www.statpearls.com/point-of-care/23158> 21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır.
3. Bentata Y, Benabdelhak M, Haddiya I, Oulali N, Housni B. Severe hypercalcemia requiring acute hemodialysis: A retrospective cohort study with increased incidence during the Covid-19 pandemic. American Journal of Emergency Medicine. 2022; 51:374-377
4. Carroll R, Matfin G. Review: Endocrine and metabolic emergencies: Hypercalcaemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2010;1(5):225-234
5. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. Medical Science Monitor. (Serial online)2022 Feb 26. <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/935821> 21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır.
6. Sheehan MT, Li YH, Doi SA, Onitilo AA. Evaluation of diagnostic workup and etiology of hypercalcemia of malignancy in a cohort of 167 551 patients over 20 years. J Endocr Soc. 2021;5(11)
7. Mayadagli A, Bulut G, Ekici K. Metastatik kemik tümörlerine yaklaşım. The Journal of Kartal Training and Research Hospital. 2011;22(1):49-55
8. Altınparmak MR, Akalın N. Onkolojik Hastalarda Nefrolojik Aciller. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2010;3(1):69-76
9. Omotosto YB, Zahra F. Rezistant Hypercalcemia Contnug Educaton Actvty. (Updated 2022 Dec 19) StatPearls (serial online). <https://www.statpearls.com/point-of-care/131067> .21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır.
10. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(4):743-758
11. Rendina-Ruedy E, Rosen CJ. Parathyroid hormone (PTH) regulation of metabolic homeostasis: An old dog teaches us new tricks. Mol Metab. 2022;60
12. Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. Front Endocrinol (serial internet). 2022 Sept 29



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.992666/full> 21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır.

13. Taş Saat ř. Acil servise başvuran ve ciddi hiperkalsemi tespit edilen hastalarda; etiyoloji, prezantasyon, prevalans, tedavi ve klinik sonlanımı (Uzmanlık Tezi). Ankara: Numune Hastanesi;2018
14. McLaughlin MB, Jialal I. Calcitonin.(Updated 2022 July 18)StatPearls (serial online). <https://www.statpearls.com/point-of-care/18770> 21.03.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
15. Vakiti A, Anastasopoulou C, Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. (Updated 2022 Oct 21) StatPearls (serial online) <https://www.statpearls.com/point-of-care/41122> 21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır.
16. Hildebrand GK, Kası A.Denosumab. (Updated2022 Oct 21) StatPearls (serial online). <https://www.statpearls.com/point-of-care/37779> 21 Mart 2023 tarihinde ulaşılmıştır
17. Uludağ M, Aygün N. Primer hiperparatiroidi: Klinik ve biokimyasal bulguların güncel durumu. şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. Published online September 29, 2016:171-180
18. Sulaiman S, Mukherjee S, Sharma S, Pal R, Bhadada SK. Prevalence and etiological profile of hypercalcemia in hospitalized adult patients and association with mortality. Indian J Endocrinol Metab. 2022;26(5):453-458
19. Ünsal ÖO, Ünsal Y, Beyan E. İç Hastalıkları Kliniğine Başvuran Hastalarda Hiperkalseminin Değerlendirilmesi AATD, 2016; 1(2): 49-52
20. Öztürk E. Primer hiperparatiroidili hastaların retrospektif olarak; antropometrik, laboratuvar, radyolojik ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi. Konya Meram Tıp Fakóltesi,2022
21. Dalemo S, Eggertsen R, Hjerpe P, Almqvist EG, Boström KB. Bone mineral density in primary care patients related to serum calcium concentrations: a longitudinal cohort study from Sweden. Scand J Prim Health Care. 2018;36(2): 198-206
22. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(4):1309-1315
23. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stone than bone? J Osteoporos. 2012;2012
24. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary

- hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(8):3213-3220
25. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, et al. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(7)
  26. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3001-3005
  27. Bandeira F, Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism in Clinical Practice: An Indolent Condition or a Silent Threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Jun; 55(5): 314–317
  28. D’Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol*. 2019;15.
  29. Şeker NS, Canaz F, İnan U, Kavak M, Bülbül Ö. Retrospective Analysis of Metastatic Bone Tumors. *Duzce Medical Journal*. 2022;24(3):252-256
  30. Ulucaköy C, Yapar A, Şeyhoğlu MC, Tokgöz MA, Atalay İB, Güngör BŞ. Demographic Features of Metastatik Kemik Tümörlerinde Demografik Özellikler. *Acta Oncologica Turcica*. 2021;54(1):98-102
  31. .Taşan E. Malign tümörlü olgularda kemik metastazı ile serum kalsitonin, paratiroid hormon ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkiler (Uzmanlık Tezi). İstanbul; Cerrahpaşa Üniversitesi, 1990
  32. Zhou G, Stoltzfus J, Swan BA. Optimizing vitamin d status to reduce colorectal cancer risk: An evidentiary review. *Clin J Oncol Nurs*. 2009;13(4)
  33. Krishnan A V., Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen synthesis and signaling. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;121(1-2):343-348
  34. 34.Güleken N. Kanser hastalarında D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile D vitamini reseptörü polimorfizminin araştırılması (Yüksek Lisans Tezi).Gaziantep;Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2012
  35. Sapmaz Erçakallı T, Polat S. Current Approach to Cancer Stem Cells. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2022;31(2):111-121
  36. Değişli CM. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki HSP-90 ve CK-18 düzeyleri üzerine etkisi (Biyokimya (Tıp) Doktora Tezi) .Konya Selçuk Üniversitesi;2010