

Hiperkalsemi

S. Deniz KUMBASAR*

*Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ANKARA

KALSİYUM METABOLİZMASI

İnsan vücudunda ortalama 1-2 kilogram kalsiyum bulunur ve bunun da %98'i kemiktedir. Kemikte mineral şeklinde bulunan kalsiyumun ancak %0.5'i hücre dışı sıvıya geçebilir. Kalsiyum plazmada serbest iyonlar halinde, plazma proteinlerine bağlı olarak ve az bir kısmı da kompleksler halinde bulunur (1). Total serum kalsiyumu normalde 8.5-10.3 mg/dl iken serbest kısım ortalama 4.8 mg/dl sıkı hormonal kontrol altındadır ve nöromusküler uyarılabilirlik ile diğer hücresel fonksiyonlarda önemlidir (1). Bağlı kısım özellikle albüminle birleşir (1). Bağlı bölümün hesaplanmasında kullanılan bir formül aşağıda verilmiştir.

Proteine bağlı Ca $\% = 0.8 \times \text{Albümin (g/L)} + 0.2 \times \text{globülin (g/L)} + 3$

Kalsiyum plazmaya barsaktan emilimle ve kemik minerallerinin rezorpsiyonuyla girer (1). Diyetle ortalama 0.6-1 mg/gün kalsiyum alınır ve barsakta %15-75'i emilir (1,3). Emilim en çok proksimal ince barsaktadır, distale doğru emilim daha önemlidir (1). Kalsiyum hücre dışı sıvıdan kemik minerallerine geçebilir, idrarla atılabilir, gastrointestinal sistemden salgılanabilir ve az bir bölümü de terle atılabilir. Günde ortalama 500-600 mg kalsiyum kemiğe girer ve bir o kadarı da kemikten çıkar. Gastrointestinal sistem salgıları ile 100-200 mg/gün kalsiyum barsağa atılmaktadır (1,3). Böbreklerde günde 6-10 gm kalsiyum süzülür bunun %60'ı proksimal tüpte, %25'i henle kulpunda kalan bölüm de distal tübülde geri emilime uğrar (1). Böbrekte kalsiyumun geri emilimi sodyum gibi diğer elektrolitlerin geri emilimi ile doğru orantılıdır. Geri emilmeyen 100-400 mg/gün kalsiyum da idrarla atılır (1,3).

Serum kalsiyum (Ca) düzeyi gün boyunca önemli değişiklikler göstermeden sıkı bir şekilde kontrol edilir. Serum kalsiyumunu kontrol eden en önemli hormonlar parathormon (PTH), kalsitonin (CT) ve vitamin-D'dir (3). Bunlardan daha az önemli olarak muhtemelen lokal etkileri ile prostaglandinler ve parathormon benzeri peptid (PTHrP)'de kalsiyum metabolizmasına etki edebilirler (4,5).

PTH paratiroid bezinden salgılanır. Serum iyonize Ca düzeyi azalması PTH salgılanması için en önemli

uyarıdır (1,3). PTH'un kemik üzerine olan etkileri kompleks olup, bir yandan osteoblastlar üzerinden anabolik etki gösterirken diğer yandan osteoblastlar üzerinden osteoklastları stimüle ederek katabolik etki gösterir (1-3). Böylece PTH'un esas görevinin kemik turn-over (çevrimi)inin ve serum Ca düzeyinin idamesi olduğu söylenebilir (1,3). PTH'un etkileri kemikten Ca'un mobilizasyonu, Ca'un renal klerensinin azaltılması (geri emiliminin artırılması), fosforun renal klerensinin artırılması ve 1,25 (OH)₂ Vit D düzeyinin artırılması sonucu barsaktan Ca emiliminin çoğaltılması olarak özetlenebilir (1-3).

CT tiroid bezinde parafoliküler C hücrelerinden salgılanır ve yarı ömrü 2-15 dk.dır. Ct hipokalsemik etkili peptid bir hormundur ve birçok yönden PTH'a fizyolojik antagonisttir (1). Serum Ca düzeyi ile CT salınımı doğru orantılıdır. CT kemik rezorpsiyonunu azaltırken böbreklerden Ca atılımını artırır (1,3). Bütün bu etkilerine rağmen insandaki fizyolojik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. CT fazlalığı veya yokluğunun yol açtığı bir bozukluk saptanamamıştır (1).

Vitamin D, vitamin olarak adlandırılmasına rağmen gerçekte bir hormondur. Diyetle alındıktan veya deride sentez edildikten sonra, karaciğerde 25 (OH) vitamin D formunu alır ve sonra da böbreğe giderek daha aktif formu olan 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüşür. Bu dönüşüm serum Ca düzeyinden çok PTH'un kontrolü altındadır ancak serum Ca'u düşürme PTH arttığından, hipokalsemi indirekt yolla da olsa serum 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyini arttırmaktadır (1). 1.25 (OH)₂ vitamin D barsaktan Ca ve fosfor emilimini artırır. Kemik üzerine olan etkilerinin PTH ile sinerjistik olduğuna inanılmaktadır (1). Böbrekte Ca ve fosfor emilimi üzerine olan etkileri ise tam olarak bilinmemekle beraber bazı yazarlar Ca reabsorpsiyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (3).

HİPERKALSEMİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Hiperkalsemi hastanede yatan hastaların %0.5'inde görülen acil metabolik bir durumdur. Vitamin D ile birlikte

PTH serum kalsiyumunun esas düzenleyicileridir (2). Total serum kalsiyumunun %40'ı albümin, %8'i ise globülinlere bağlıdır, fizyolojik olarak etkili olan ise serbest kısımdır (2). Serum proteinlerinin düşük olduğu anoreksili, katabolik durumdaki hastalarda total serum Ca düzeyi normalden ionize kısım artmış olabilir yani gerçekte hiperkalsemi vardır, bu nedenle pratikte albümin 4 gm/dl'nin altında ise her 1 gm albümin eksikliği için 0.8 mg/dl Ca, bulunan total serum Ca'una eklenmelidir (1,2). Bu durumun tersi de doğrudur, serum albümin düzeyinin arttığı dehidratasyon gibi durumlarda da total serum Ca düzeyi yüksek bulunduğu halde ionize Ca normal sınırlarda olabilir, bu durumda da 4 mg/dl'nin üzerindeki her 1 gm serum albümini için 0.8 mg/dl Ca bulunan değerden çıkarılır (4).

Hiperkalsemi hemen daima, böbreğin kompansasyon düzeyini geçen, artmış kemik rezorpsiyonu sonucu meydana gelir (2,4,6). Sarkoidozis, süt-alkali sendromu ve vitamin D intoksikasyonu gibi daha nadir durumlarda ise hiperkalseminin nedeni barsaktan Ca emiliminin artışıdır (2,4,6,7). Primer hiperparatiroidi dışındaki bütün hiperkalsemilerde serum PTH düzeyi düşüktür (2,4). Ancak bazı malignansilerde nadiren PTH salgılandığı bildirilse de yeni ölçüm yöntemleri ile bu tümörlerin çoğunda PTH saptanamamıştır (2). PTHrP, PTH'a olan yapısal benzirliği ve malign hastalıklarda hiperkalsemiye neden olmasıyla tanınan ve normal dokularda da bulunabilen bir peptiddir (2,4,5). Malign hastalıklarda hiperkalsemiye neden olan diğer mediatörler arasında transforming growth factor α , interlökin-1 lenfotoksin, TNF α , TNF β , IL- β ve IL-6 sayılabilir (2).

Hangi mekanizma ile oluşursa oluşsun hiperkalsemi sonucu gelişen olaylar serum Ca düzeyini daha da artırarak hastayı bir kısır döngüye sokar (4). Kemik rezorpsiyonu ve hiperkalsemiye neden olan PTH ve PTHrP gibi faktörler böbrekten Ca reabsorpsiyonunu da artırarak, filtre edilen fazla miktardaki Ca'un atılımını bozarlar (4,6). Hiperkalsemi nedeniyle böbrekten su ve sodyum emilimi de bozulur ve poliüri oluşur (4). Hiperkalsemiye bağlı bulantı ve kusma varsa poliüri ile kaybedilen sıvı oral olarak yerine konulamaz ve sonuç olarak hipovolemi, hipovolemiye bağlı glomerüler filtrasyonun azalması ile serum Ca düzeyi daha da artar (2,4,6). Hastanın genel durumu bozuldukça immobilizasyon ve buna bağlı Ca artışı da diğer bir faktördür. Bu patofizyolojik mekanizmalar hemen hemen bütün hastalar için söz konusudur (4).

HİPERKALSEMİNİN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

Total serum Ca düzeyi albümine göre düzeltildikten sonra normal sınırların üzerinde ise kişi hiperkalsemiktir. Hiperkalseminin klinik bulguları, hipertansiyon (normovolemik hastada), zayıflama, poliüri, anoreksi, bulantı, kusma, konstipasyon, peptik ülser, nefrolitiazis,

hipotoni, depresyon ve nadiren de akut pankreatit, letarji ve koma olarak sayılabilir (1,2,4,6). Hiperfosfatemi ile birlikte olan persistan hiperkalsemide, Ca ve fosfor birleşerek damar duvarı, eklemlerin bağ dokusu, mide mukozası, kornea ve böbrek parankiminde ektojik birikime neden olabilirler (1,4). Fosfor ile birleşme dahi hiperkalsemi tek başına böbrek fonksiyonlarını bozabilir (1). Bahsedilen bulgular özellikle yaşlı hastalarda daha belirgin olabilir (2,6). Hiperkalsemi malign bir hastalığın komplikasyonu ise klinik bulguların primer hastalığa veya narkotik analjeziklere bağlı olduğu düşünüldüğünde hiperkalsemi gözden kaçırılabilir (2).

Laboratuar tetkiklerinde serum albüminine göre düzeltilmiş total serum Ca düzeyi ve/veya serum ionize kalsiyum düzeyi yüksek bulunur. EKG'de QT intervalı kısalmıştır (4). Primer hastalığın laboratuar bulguları da hiperkalsemiye eşlik eder. Primer hiperparatiroidide fosfor düşüklüğü ve PTH yüksekliği, malignitelere ise düşük PTH düzeyi ve mevcutsa artmış PTHrP düzeyi eksojen vitamin D intoksikasyonunda artmış 25(OH) vitamin D düzeyi, kronik granülomatöz hastalıklarda (sarkoidoz, Tbc, lenfoma, Wegener...) artmış 1.25 (OH) $_2$ vitamin D düzeyi saptanabilir (2,5-8). Görüntüleme yöntemleri ile de primer hastalığa yönelik bilgi elde edilebilir.

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Hiperkalsemi oluşturan birçok durum arasında istatistiksel olarak en sık görülen iki neden malignansiler (metastazlı veya metastazsız) ve primer hiperparatiroididir (4,6,7), bu ikisi hiperkalsemilerin %95'inden sorumludur (7). Hiperkalsemiye neden olan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Akılda kalmasının kolaylığı açısından baş harfleri alınarak çeşitli hiperkalsemi nedenleri VİTAMİNS TRAP olarak kısaltılmıştır (9).

- Vitamin A ve D intoksikasyonu
- İmmobilizasyon
- Tirotoksikoz
- Addison Hastalığı
- Milk alkali sendromu (süt alkali send.)
- İnflamatuar hastalıklar
- Neoplastik hastalıklar
- Sarkoidozis
- Tiyazit ve diğer ilaçlar
- Rabdomiyolizis
- AIDS
- Paget hast., parenteral beslenme, paratiroid hast.

Görüldüğü gibi birçok hastalık hiperkalsemiye neden olabilmektedir. Malign hastalıkların çoğunda hiperkalsemi görülmekle beraber mide kanseri, kolorektal kanser ve prostat kanserinde hemen hemen hiç hiperkalsemi görülmez, prostat kanserinde yaygın

Tablo 1. (4 ve 9 nolu referanslardan adapte edilmiştir).

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ
Primer Hiperparatiroidi
Kanser (Malign hastalıklar)
PTHrP
Ektopik 1,25 (OH) ₂ vitamin D
Litik kemik metastazları
Diğer hümorale faktörler
Non paratiroid endokrin hastalıklar
Tirotoksikoz
Feokromasitoma
Adrenal yetmezlik
Vazoaktif intestinal polipeptid salgılayan tümör
Granüloamatöz hastalıklar (1,25 (OH)₂ vitamin D artışı)
Sarkoidoz
Tüberküloz
Histoplazmozis
Coccidioidomikozis
Lepra
İlaçlar
Tiyazid diüretikler
Lityum
Östrojen ve antiöstrojenler
Süt alkali sendromu
Vitamin A intoksikasyonu
Vitamin D intoksikasyonu
Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi
İmmobilizasyon
Parenteral beslenme
Akut ve kronik böbrek yetmezliği
Rabdomiyolizis
AIDS
Paget hastalığı

kemik metastazı olan durumlarda bile hiperkalsemi nadiren görülür (2).

HİPERKALSEMİNİN AYIRICI TANISI

Hiperkalseminin nedeninin saptanması çok önemlidir, çünkü akut tedaviyi takiben hastaların uzun süreli tedavisi nedene yönelik olmalıdır (2). İyi bir anamnezle ilaçlara bağlı hiperkalsemi nedenleri ortaya çıkarılabilir (7). Günümüzde PTH düzeyi ölçülebilmesi sayesinde primer hiperparatiroidi ile diğer hastalıkların ayırıcı tanısı rahatlıkla yapılabilmektedir (2,6,7). Yapılan bir çalışmada cerrahi olarak ispatlanmış primer hiperparatiroidili hastaların hepsinde artmış intakt PTH saptanmış, yalnız bir hastada PTH salgılayan over tümörü primer hiperparatiroidi olarak yanlış teşhis edilmiştir (2). Genel olarak serum Ca düzeyi ne kadar yüksekse malignite olasılığı da o kadar yüksektir, ancak akut primer hiperparatiroidide de çok yüksek serum Ca'u saptanabilir (2,6). Bu durum özellikle yaşlılarda

görelmekte ve kronik primer hiperparatiroidi zemininde araya giren bir hastalık veya dehidratasyona bağlanmaktadır (2). Medikal stabilizasyonu takiben, bu hastalar acil olarak opere edilmelidirler (2). Serum klor ve fosfat düzeyleri, klor/fosfat oranı, idrar cAMP düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı değildir (2). Primer hiperparatiroidide serum 1,25 (OH)₂ D düzeyi normal veya artmış ve PTH düzeyi artmış bulunurken malignitelerde her ikisi de düşüktür (2). Bu nedenle PTH düzeyi düşük olan hastalarda, 1,25 (OH)₂ D düzeyi yüksek bulunursa sarkoidoz gibi granüloamatöz hastalıklar veya lenfoma gibi malign hastalıklar ile diğer maligniteler arasında bir ayırım yapılabilir (2). PTHrP düzeyinin yüksek bulunması malign kökenli hiperkalsemiyi düşündürmelidir (5).

HİPERKALSEMİNİN TEDAVİSİ VE TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİLER

Hiperkalseminin tedavisinde acil ve agresif tedaviye gerek olup olmadığı albümine göre düzeltilmiş serum Ca düzeyi ile yakından ilgilidir (4). Total serum Ca düzeyinin 10.4-11.9 mg/dl arasında olduğu hafif hiperkalsemi olgularının çoğunluğu primer hiperparatiroidiye bağlıdır (6). Bu olgularda hiperkalsemiye bağlı şikayetler, komplikasyonlara bağlı klinik ve laboratuvar bulgular yoksa bol hidrasyon, diyetle ılımlı Ca alımı, oral fosfat ve oral bifosfanatlarla medikal tedavi uygulanması düşünülebilir (6). Total serum Ca düzeyi 12-14 mg/dl arasında olan hastalarda santral sinir sistemine ait klinik bulgular mevcutsa, hiperkalsemiye yönelik agresif tedaviyle birlikte bu bulgulara neden olabilecek diğer hastalıklar da araştırılmalıdır (4,6). Hiperkalseminin nedeni de araştırılmalı ve acil tedaviyi takiben nedene yönelik tedavi de yapılmalıdır (6). Eğer total serum Ca düzeyi 14 mg/dl'den fazla ise, semptom olsun ya da olmasın acil tedavi gereklidir (2,4,6). Serum Ca düzeyi bu kadar yüksek olunca, nedeni ne olursa olsun acil tedavide izlenecek yol aynıdır (2,4). Hiperkalseminin zemininde tedavisi mümkün olmayan, ileri evrede bir hastalık veya malignite varsa hiperkalsemiye yönelik hiçbir tedavi yapılmayabilir (2,4,6). Hiperkalsemi tedavisinde dört temel amaç vardır; dehidratasyonu düzeltmek, kalsiyumun üriner yolla atılımını arttırmak, artmış olan kemik rezorpsiyonunu baskılamak ve primer hastalığı tedavi etmek (4,6).

Dehidratasyonun Düzeltilmesi

Hiperkalseminin tedavisinde ilk basamak intravenöz (i.v.) izotonik NaCl verilmesidir (4,6). Sıvı açığı kapatılınca, total serum Ca düzeyi de ortalama 1.6-2.4 mg/dl düşer (2,4,6). Sıvı replasmanı sayesinde glomerüler filtrasyon hızı artar ve buna bağlı olarak Ca'un filtrasyonu da artar (2,5). Sıvı açığı kapatılınca sodyumun ve buna bağlı olarak da Ca'un reabsorpsiyonu azalır (4,6). Tedavinin başlangıcında, hastanın dehidratasyon derecesi ve kardiyovasküler durumu göz

önüne alınarak 2.5-6 L/gün sıvı verilebilir (2,4,6), hastanın diürezinin ve gerekirse hemodinamik durumunun invaziv monitorizasyonu ile sıvı tedavisi idame ettirilir (2,4). Sıvıya bağlı kardiyovasküler dekompanseasyon olursa i.v. diüretik verilebilir (4,6).

Kalsiyumun Üriner Atılımının Arttırılması

Hidrasyonla beraber diürez de arttığından Ca'un üriner atılımı zaten artmaktadır (2,4). Ancak yine de, kıvrım diüretikleri ile kalsiüri daha da arttırılabilir (2,4,6). Tiyazit diüretikler Ca'un distal tübülde geri emilimini arttırdığından, asla bu amaçla kullanılmamalıdır (4). Diüretik kullanılmadan önce hastalar mutlaka iyi hidrate edilmelidirler (2,4). Kıvrım diüretikleri, çıkan (ascending) Henle kıvrımının kalın kısmında Ca reabsorbsiyonunu azaltırlar ve sıvı diürezisi ile artmış olan kalsiüriyi daha da arttırırlar (4,6). Ca'un atılımını arttırmalarına ek olarak, hastaların sıvı yüklenmesi ile dekompanse olmalarını da engellerler, bu durum özellikle yaşlı hastalarda önemli olabilir (4,6). Tedavide en çok furosemide kullanılır ve bir iki saatte bir i.v. olarak 80-100 mg dozla tedaviye başlanabilir (4). Bu agresif tedaviye bağlı olarak belirgin hiperkalsiüri olur ancak bu hastaların sıvı ve elektrolit dengesi yakından izlenmelidir (2,4,6). Eğer hastalar i.v. sıvıyı tolere edebiliyorsa, furosemide kullanılması şart değildir, hasta izlenerek gerekirse tedaviye başlanabilir (4). Yaşlı hastalarda furosemide başlangıçta i.v. olarak 6-12 saatte bir 10-20 mg gibi ılımlı dozda verilebilir (4,6).

Furosemide ile birlikte veya tek başına i.v. hidrasyon ile serum Ca düzeyi ılımlı olarak düşerken, hiperkalseminin esas patofizyolojik mekanizması olan kemikten Ca mobilizasyonu üzerine bu tedavinin bir etkisi yoktur (4). Bu nedenle akut tedaviyi takiben kemikten Ca mobilizasyonunu baskılayan ilaçlara gereksinim vardır (4).

Kemik Rezorbsiyonunu Baskılayan İlaçlar Bifosfonatlar

Bifosfonatlar yapısal olarak kemik metabolizmasının normal bir ürünü olan pirofosfatlara benzerler (2,4). Pirofosfatlarda P-O-P bağlı bulunurken, bifosfonatlarda bulunan P-C-P bağlı temel yapılarını oluşturur ve fosfatazlarla dirençli olmalarını sağlar (2,4,10). Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak, kristallerin dissolüsyonunu engellerler (2,4,10). Böbreklerden değişime uğramadan atılırlar (4). Bütün bifosfonatlar osteoklastların fonksiyonlarını baskılar ve osteoklastların yaşam süresini azaltırlar (4,6). Bu bileşiklerin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu genel olarak düşüktür ve ortalama %10'un altındadır (4). İntravenöz kullanımda ise etkileri kanıtlanmıştır (4). Halen, etidronat, pamidronat ve klodronat olarak üç farklı bifosfonat bileşiği kullanıma sunulmuştur (4,6,10). Henüz

çalışmaları devam eden alendronat, toludronat ve risidronat gibi ajanlar da yakında kullanıma girebilir (2).

Etidronat i.v. olarak 4 saatlik infüzyonla, 7.5 mg/kg/gün dozda 3-7 gün verilebilir (4,6). Serum Ca düzeyi ilk dozdan iki gün sonra düşmeye başlar ve en düşük düzeyine yedi günde ulaşır (4,6). Serum Ca'u en düşük düzeyine ulaştığındaki değer hastaların %33-100'ünde normal sınırlar içerisinde (4,6). Tedavi öncesi iyi hidrate edilen hastaların cevabı daha iyidir (4). Serum Ca düzeyi 2-3 mg/dl azaldığında veya normale yaklaştığında tedavi kesilmelidir, eğer kesilmezse hipokalsemiye neden olabilir (4). Yan etki olarak en sık serum kreatinin ve fosfor düzeylerinde geçici artış olduğu bildirilmiştir (4). Uzun süreli kullanımda osteomalazi olmasına rağmen kısa süreli kullanımda böyle bir etki görülmemiştir (4). Bu etki, kullanılan dozlarında, diğer bifosfonatlarda görülmemiştir (2,4).

Pamidronat, etidronattan daha güçlü bir ajandır (2,4,6). Tedavide üç ayrı şema tavsiye edilmiştir; yavaş i.v. infüzyonla 15-45 mg/gü en çok 6 gün, i.v. olarak tek dozda 90 mg 24 saatlik infüzyon ile veya oral olarak 1200 mg/gün en çok 5 gün önerilmektedir (4,6). Tek doz verilen şema ile hastaların %70-100'ünde serum Ca'unun normale döndüğü bildirilmiştir (4,6). Oral formu olmasına rağmen hastaların çoğunda bulantı-kusma olması nedeniyle i.v. yol tercih edilmektedir (4). Yan etkileri, vücut ısısında ılımlı ve geçici bir artış (2°C'den az), geçici lökopeni ve serum fosfat düzeyinde hafif bir azalma olarak bildirilmiştir (2,4,6).

Klodronat, ilk bulunan bifosfonatlardandır ve kanser nedeni hiperkalsemilerde yaygın olarak kullanılmıştır (4,6). Total olarak 4-6 mg/kg/gün, üç-beş gün ard arda 2-5 saatlik i.v. infüzyon tarzında veya tek doz olarak 2-9 saatte i.v. infüzyonla verilebilir (4,6). Oral formunun da etkili olduğu bildirilmiştir (4). İntravenöz olarak verildiğinde bütün bifosfonatlarla olduğu gibi bu ajanla da serum Ca düzeyi iki gün içinde düşmeye başlayarak, 7 günde normale dönmektedir (4). Pamidronat gibi klodronatla da kanserli hastaların metastazlarının ilerlemesi ve hiperkalsemi gelişmesi önlenmektedir (4). Nefrotoksik etkilerinin yavaş i.v. infüzyonla önlenileceği bildirilmiştir (4). İlacın lösemi yapabileceği konusu henüz açıklık kazanmamıştır (4).

Plikamisin (Mitriamisin)

Plikamisin osteoklastlarda RNA sentezini inhibe ederek etkir (2,4). İntravenöz olarak, 25 µg/kg dozda 4-6 saatte infüzyonla verilir (4,6). Doz 24-48 saatte bir tekrarlanabilir (4,6). Serum Ca'u ilk dozdan 12 saat sonra düşmeye başlar ve maksimum etkisi 48-72 saatte görülür (4,6). Normokalsemi olduğunda birkaç gün veya hafta sürebilir (4,6). Bulantı yapabilir, yavaş infüzyonla nadir görülür (2,4). Ekstravaze olursa lokal irritasyon ve selülite neden olabilir (4,6). Hastaların %20'sinde hepatotoksisiteye bağlı olarak serum aminotransferaz düzeylerinde geçici artış olabilir (4,6). Kreatinin düzeyinde artış ve proteinüri ile karakterli nefrotoksisite,

trombositopeni görülebilir, özellikle kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda trombositopeni yönünden dikkatli olunmalıdır (2,4,6). Kontrendikasyonları ileri karaciğer ve böbrek hastalıkları, trombositopeni ve koagülopatidir (2,4). Yan etkilerinin çok olması nedeniyle ve yeni ajanların bulunmasıyla kullanım alanı azalmıştır (4).

Kalsitonin

Kalsitonin doğal bir hormon olup, kemik rezorpsiyonunu azaltır ve renal Ca atılımını artırır (4,6). Dört-sekiz ünite (Ü)/kg dozda 6-12 saatte bir, intramüsküler, subkutan veya i.v. yolla verilebilir (2,4,6). Elimizdeki bütün antikalsemik ajanlar arasında en hızlı etki eden kalsitonindir (2,4,6). İlaç verildikten birkaç saat sonra serum Ca düzeyi azalmaya başlar (4,6), bu etki ilacın hiperkalsiürik özelliğine bağlanmaktadır (2,4). Maksimum etki 12-24 saatte görülür ancak tedaviye devam edilmesine rağmen taşiflaksiye bağlı olarak etkisi azalır (4). Serum Ca'unu en çok 2 mg/dl azaltır (2,4,6). Etkisinin zayıf olması ve artan doz-azalan cevap (taşiflaksi) özelliği nedeniyle, akut dönemde Ca'u düşürmek amacıyla pamidronat veya etidronatla birlikte bir iki doz verilmesi önerilir (2,4,6). Analjezik özelliği de metastatik kemik hastalığı olan hastalarda ağrıları azaltabilir (4,6). Güvenle kullanılabilir (4). Nadiren allerjik reaksiyonlar, bulantı, abdominal kramplar ve flushing görülebilir (2,4).

Galyum Nitrat

Galyum nitratın kemik rezorpsiyonunu hidroksiapatit kristalleri ile birleşerek ve bu kristallerin çözünürlüğünü azaltarak önlediği sanılmaktadır (2,4). İntravenöz olarak devamlı infüzyon şeklinde 200 mg/m²/gün dozda, toplam beş gün verilir (2,4). En önemli yan etkisi serum kreatinin düzeyi artışı ile karakterli nefrotoksitesidir (2,4,6). Tedavi sırasında aminoglikozidler gibi diğer nefrotoksit ajanlar kesilmelidir (2,4). Böbrek yetmezliğinde verilmemelidir, diğer etkileri hipofosfatemi ve hemoglobin düzeyinde hafif azalma olarak bildirilmiştir (4).

Diğer Mekanizmalarla Serum Kalsiyumunu Düşeren İlaçlar

Glükokortikoidler

Vitamin D zehirlenmesi veya 1,25 (OH)₂ D düzeyinin artmış olduğu granüloamatöz hastalıklarda etkilidir (2,4,6). Yine lenfoma ve multipl miyeloma gibi hematolojik hastalıklarda antitümöral etkileri ile de serum Ca'unu düşürebilirler (4,6). Bu amaçla 100-200 mg/gün hidrokortizon veya eşdeğeri 3-5 gün süre ile verilebilir (2,4,6). Genel olarak non-hematolojik kanserli hastalarda ve primer hiperparatiroidide cevap alınmaz (2,4,6).

Fosfat

Sodyum fosfatın i.v. verilmesi ile serum Ca'u hızla ve derin olarak azalır (2,4). Ancak bu tedavi şekli kalsiyum fosfat bileşiklerinin kan damarları, akciğerler ve böbreklerde çözmesine bağlı olarak organ hasarı ve fatal hipotansiyona neden olabileceğinden çok tehlikelidir (2,4,6). Bu nedenle sodyum fosfat ancak diğer tedavilere cevap vermeyen, hayatı tehdit edici ileri hiperkalsemi durumlarında kullanılmalıdır (4,6). Hiperfosfatemi ve azotemide kontrendikedir (4).

Diğer Tedavi Şekilleri

Prostaglandinlerin kanser kökenli hiperkalsemide osteolizise neden olarak serum Ca'unu artırdığı bildirilmesine rağmen prostaglandin sentetaz inhibitörleri tedavide etkili olamamışlardır (2,4). Amifostin (WR-2721), PTH salgısını ve kemik rezorpsiyonunu azaltmakta, idrarla da Ca atılımını arttırmaktadır (4). Ancak etkileri ılımlı ve geçici olduğundan, sıkça bulantı, kusma ve hipotansiyon yaptığından klinik kullanıma girmemiştir (4). Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda periton dializi veya hemodializ Ca'suz veya Ca'dan fakir dializat kullanıldığında çok etkilidir (2,4). Ayrıca genel olarak hastalara erken ambulasyonda yardımcı olunmalıdır (2,4).

KAYNAKLAR

1. Holick MF, Krane SM, Potts JT Jr. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 1992:1888-902.
2. Nussbaum Samuel R. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. End and Metab Cl North Am 1993;22(2):343-62.
3. Mallette LE. Regulation of blood calcium in humans. End and Metab Cl North Am 1989;18(3):601-10.
4. Bilezikian John P. Management of acute hypercalcemia. NEJM 1992;326(18):1196-203.
5. Burtis William MD et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. NEJM 1990;322(16):1106-12.
6. Bilezikian John P. Management of hypercalcemia. J Clin Endo Metab 1993;77(6):1445-9.
7. Kreisberg Robert A. Stopping short of certainty. NEJM 1994;331(1):42-5.
8. Endress David B, Villanueva Rochelle, Sharp Charles F, Singer Frederick R. Measurement of parathyroid hormone. End and Metab Cl North Am 1989;18(3):611-30.
9. Pont A. Unusual causes of hypercalcemia. End and Metab Cl North Am 1989;18(3):753-64.
10. Bijvoet OLM et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long term biphosphonate (APD) treatment. Lancet 1987:983-5.