

*Dr. Metin ÖZATA**

*Dr. Ömer AZAL**

*Dr. Erol BOLU**

Hiperkalsemi bir kısım malign ve benign hastalığın ciddi bir komplikasyonudur. • Olguların %90'ından fazlasını malign hastalıklar ve primer hiperparatiroidizm oluşturur. Hiperkalseminin şiddetine göre olgular asemptomatik olabildiği gibi bulantı, kusma, dehidratasyon, koma ve ölüme kadar değişebilen klinik tablolar da gösterebilirler (1).

Etiyoloji

Hastanede yatan olgularda görülen hiperkalseminin en sık nedenini malign hastalıklar oluştururken, ayaktan takip edilen hastalarda önde gelen primer hiperparatiroidizmdir (2,3,4).

Allan PONT (5) hiperkalsemi nedenlerinin baş harflerini kullanarak "VİTAMİNS TRAP" şeklinde hatırlanması kolay bir formülasyon ortaya koymuştur. Ayırıcı tanıda etiyolojik nedenlerin daha kolay hatırlanmasında faydalı olduğunu düşündüğümüz bu kısaltmanın açık şekli aşağıda verilmiştir.

- V- Vitamin A ve D intoksikasyonu
- İ- İmmobilizasyon
- T- Tirotoksikoz
- A- Addison Hastalığı
- M- Milk-Alkali Sendromu
- İ- İnflamatuvar Hastalıklar
- N- Neoplastik Hastalıklar
- S- Sarkoidoz
- T- Tiyazid ve diğer ilaçlar
- R- Rabdomyoliz
- A- AİDS
- P- Paget Hastalığı, parenteral Nutrisyon, Paratiroid Hastalıkları (Primer hiperparatiroidizm).

Hiperkalsemi nedenleri etiyolojice uygun olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hiperkalsemi nedenleri

- A- PARATİROİD İLE İLGİLİ OLANLAR:
 - 1. Primer Hiperparatiroidizm
 - a. Soliteradenoma
 - b. Multipli endokrin neoplazi
 - 2. Lityum tedavisi
 - 3. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi
- B- MALİGN HASTALIKLARLA İLGİLİ OLANLAR
 - 1. Metastazlı solid tümör (Meme karsinomu)
 - 2. Lumoral yolla hiperkalsemi yapan solid tümör (Akciğer, böbrek kanserleri)
 - 3. Hematolojik kanserler (Multipl myeloma, lenfoma, lösemi)
- C- VİTAMİN D İLE İLGİLİ OLANLAR
 - 1. Vitamin D intoksikasyonu
 - 2. 1,25 (OH)₂D₃ düzeyinin yüksek olduğu durumlar: Sarkoidoz, tüberküloz, histoplazma ve diğer granülomöz hastalıklar
 - 3. İnfantların idiyopatik hiperkalsemisi
- D- YÜKSEK KEMİK DÖNÜŞÜMÜ İLE BİRLİKTE OLANLAR
 - 1. Hiperliroidizm
 - 2. İmmobilizasyon
 - 3. Tiyazidler
 - 4. Vitamin A intoksikasyonu
- E- RENAL YETMEZLİK İLE BİRLİKTE OLANLAR:
 - 1. Şiddetli sekonder hiperparatiroidizm
 - 2. Alüminyum intoksikasyonu
 - 3. Milk-alkali sendromu

Fizyopatoloji

Hiperkalsemi kalsiyumun kemiklerden aşırı miktarda ekstraselüler sıvıya girmesiyle (kanserin kemikte osteolizis yapması gibi) veya daha az sıklıkla gastrointesinal sistemden aşırı kalsiyum (Ca) ab-

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji ve Metabolizma BD, ANKARA

sorbsiyonu ile oluşur. Renal kalsiyum atılımındaki azalış tek başına nadiren hiperkalsemiye neden olur. Hiperkalsemi olguların çoğunda önde gelen neden aşırı kemik rezorbsiyonudur (1,4).

Kalsiyumun renal atılımındaki azalışın da hiperkalsemi gelişiminde rolü vardır. Normalde filtre edilen kalsiyumun %1'inden azı böbrekten atılır. Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu şartlarda serum Ca'u 10,5 veya 11mg/dl'nin üzerine çıkarsa filtre edilen kalsiyumun %30'u böbrekten atılabilir. Eğer glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşerse serum kalsiyumu artar. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozulmadıkça şiddetli hiperkalsemi görülmez. Ancak hiperkalseminin kendisi de aşağıda belirtilen fizyopatolojik mekanizmalarla GFR'ni etkileyerek renal Ca atılımını azaltır ve serumda Ca seviyesinin yükselmesine katkıda bulunur; (1). Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri renal sodyum (Na) ve su reabsorbsiyonunu bozarak dehidralasyona neden olur; (2). Hiperkalsemi anoreksi, bulantı ve kusmaya neden olarak volüm azalmasını artırır; (3). Hiperkalsemi nefrokalsinozis yaparak GFR'yi azaltır (1,4,6).

Bu bölüme hiperkalsemiye neden olan hastalıklar hakkında kısa bilgiler verilecektir:

1. Primer Hiperparatiroidizm

Yaşla birlikte artan ancak nadir rastlanan bir hastalıktır. Hastanede yatmayan hastalarda en sık rastlanan hiperkalsemi nedenidir (3). 40 yaş üzerindeki kadınlarda 1/500, erkeklerde ise 1/2000 oranında görülür. Familial olmaktan çok sporadiktir. Ancak hiperparatiroidizm multipli endokrin neoplazilerin (MEN) birinci (Werner Sendromu) ve ikinci (Sipple Sendromu) tipi ile birlikte de görülebilir (7).

Olguların çoğunda (%80) hiçbir belirti yoktur. Belirtileri olanlarda ise yorgunluk, halsizlik, depresyon, polidipsi, poliüri, niktüri, artralji ve konstipasyon gibi belirtiler görülebilir.

Hiperparatiroidizm ile birlikte sıklıkla görülen durumlar böbrek taşları, kondrokalsinozis, osteitis fibroza kistika, osteoporoz, hipertansiyon, gut, peptik ülser, band keralopati ve pankreatitistir (7).

%90 vakada tek bir adenom, %10 vakada ise hiperplazi saptanır. Subtotal paratiroidektomi en seçkin tedavidir. İyi cerrahi merkezlerde paratiroidektomi ile olguların %90-95'inde iyileşme sağlanır (80).

2. Familial Benign Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Otozomal dominant olarak geçen bir hastalıktır. Hastaların çoğu asemptomatik olup aile hikayesi vardır. İyonize Ca ve serum magnezyumu yüksek, serum fosforu normal, PTH normal ve düşük olarak saptanır. 40 yaşın altındaki hiperkalsemi ve aile hikayesi olanlarda bu hastalığı araştırmak gerekir (9).

3. Malign Hastalıklarda Görülen Hiperkalsemi

Malign hastalıkların seyri sırasında olguların %10-20'sinde hiperkalsemi gelişir (10). Bu olgularda hiperkalsemi genellikle akut olarak ortaya çıkar ve sıklıkla beraberinde kilo kaybı vardır.

Hiperkalseminin daha sık görüldüğü malign hastalıklar; küçük hücreli kanser dışında kalan akciğer karsinomu, metastatik meme karsinomu, multipl myeloma, baş ve boyunun suamöz hücreli karsinomu, renal hücreli karsinoma (renal cell karsinoma), lenfoma ve jinekolojik kanserlerdir (11).

Malign hastalıklarda hiperkalsemi tümör metastazına bağlı osteolizis veya tümörün salgıladığı humoral faktörler nedeniyle oluşur. Hiperkalsemiye neden olan humoral faktörler şunlardır: paratiroid hormon-related protein (PTH-rP), transforming growth faktör alfa (TGF alfa), interlökin-1, tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin E, koloni stimüle edici faktör ve lenfotoksinlerdir. Ayrıca bazı lenfomalı vakalarda 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi serumda yüksek bulunmuş ve hiperkalsemiden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (6,12,13,14,15).

4. Vitamin A ve D Entoksikasyonu

Aşırı vitamin A alınması kemik rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olur. A vitaminin günlük alınması gereken dozu 5000 ünedir. Eğer yüksek dozlar (50.000 Ü/gün) uzun süre alınırsa A hipervitaminozu oluşur. Bu olgularda myalji, ciltte raş, nefrokalsinozis ve renal yetersizlik gelişebilir. Tedavide hidrasyon ve A vitaminin kesilmesi yeterlidir. Nadiren yüksek doz steroidler gerekebilir (5,16).

Uzun süre aşırı vitamin D (50.000-100.000 IÜ/gün) alınması ile vitamin D intoksikasyonu oluşur. Ayrıca dihidrotakisterol, 1-alfa OH vitamin D₃ ve 1,25 (OH)₂ vitamin Ö₃'ün yüksek dozda alınması da entoksikasyona neden olabilir. Bu olgularda plazma 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri yüksektir. Tedavide hidrasyon ve gerekirse glukokortikoidler kullanılabilir (5,17).

S.Sarkoidozve Diğer Granüloamatöz Hastalıklar

Sarkoidozlu olguların %10-20'sinde hiperkalsemi, %50'sinde de hiperkalsüri gelişmektedir (18). Bu olgularda serumda 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri yüksek bulunur. Sarkoid granüloamatöz ve akciğer makrofajlarında 1-alfahidroksilaz enzim aktivasyonu vardır ve bu nedenle 1,25 (OH)₂ D₃ yapımında artma ve buna bağlı olarak hiperkalsemi gelişir. Tedavide diyetle kalsiyum alımının sınırlandırılması, glukokortikoid verilmesi ve ışıktan koruma yer alır. Ayrıca klorokin tedavisi de önerilebilir (17,19).

Tüberküloz, histoplazmozis ve leprada da aynı mekanizma ile hiperkalsemi gelişebilir. Ancak bu hastalıklardaki hiperkalsemi hafiftir. Hidrasyon ve mobilizasyon yeterli olur (5).

ö.Tirotoksikoz

Tirotoksikozda hafif kalsiyum yükselmesi olabilir. Bu aşırı kemik dönüşümüne ve kemik rezorbsiyonunun kemik oluşumundan fazla olmasına bağlıdır. Hiperkalsüri daha fazla görülür. Tirotoksikozlu olguların yaklaşık %20'sinde normalin üst sınırında veya hafif yüksek Ca seviyeleri vardır (20).

7. İmmobilizasyon

Yetişkin kişilerde beraberinde başka bir hastalık olmaksızın sadece immobilizasyona bağlı olarak hiperkalsemi görülmesi nadir bir olaydır. Ancak çocuk ve gençlerde özellikle medulla spinalis yaralanması, parapleji veya kuadripleji sonrasında hiperkalsemi gelişebilir. Uzun süren immobilizasyon kemik rezorbsiyonunun artmasına ve bölgesel veya yaygın osteoporozu neden olur (5,21,22).

Hiperkalsemi sadece immobilizasyona bağlı olarak 25 yaş üzerinde sık görülmesine de birlikte tümör, multipl myeloma, tiyazid alımı ve Paget hastalığı varsa serum kalsiyumunda artış olabilir. Bu yüzden bu olgularda immobilizasyondan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır ve hasta en kısa zamanda mobilize edilmelidir (22).

8. Tiyazid Diüretikleri

Tiyazidler üriner Ca ekskresyonunu azaltırlar ve muhtemelen minimal derecede intestinal Ca absorpsiyonunu ve/veya kemik rezorbsiyonunu artırır. Genellikle geçici olarak serum kalsiyumunda 0.5-1 mg/dl düzeyinde bir artış yaparlar.

Ancak bu durum geçicidir ve 4-6 hafta sonra Ca homeostazi sağlanarak Ca düzeyi normale döner (5,23).

9. Lityum

Uzun süreli lityum tedavisi alanlarda %8 oranında hafif derecede (genellikle Ca 11.5 mg/dl) hiperkalsemi görüldüğü bildirilmiştir. Lityumun serum kalsiyum düzeyini nasıl artırdığı halen tam olarak bilinmemektedir (24,25).

10. Rabdomyolizis

Rabdomyolizisin iyileşme döneminde hafif derecede hiperkalsemi görülebilir. Bu durumun renal fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak rezidüel PTH aktivitesinin artmasına veya 1,25 (OH)₂ D₃ seviyelerinin yükselmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (26).

11. AIDS

AIDS'li olgularda nadiren hiperkalsemi görülür. Sitomegalovirüsün kemikleri tutması veya 1,25 (OH)₂ D₃ plazma düzeylerini yüksekliği hiperkalsemiden sorumlu tutulmuştur (5,27).

12. Addison Hastalığı

Adrenal yetersizlikte nadiren hiperkalsemi vardır. Hiperkalseminin mekanizması tam olarak bilinmesine rağmen dehidratasyon 1,25 (OH)₂ D₃ üretimini veya etkisinin artışı neden olarak gösterilmiştir (4,5).

13. Milk-Alkali Sendromu

Milk-alkali sendromu klinik olarak akut, subakut ve kronik şekillerde ortaya çıkabilir. Bu klinik tabloların hepsinde de hiperkalsemi, alkalozis ve renal yetersizlik vardır. Aşırı kalsiyum alınmasına ve absorbe edilen süt veya kalsiyum karbonat gibi anliyasidlerin fazla kullanılmasına bağlı olarak gelişir (4,28).

Akut milk-alkali sendromu kısa sürede aşırı Ca ve alkali alınmasıyla oluşur ve akut olarak hiperkalsemi gelişir. Bu olgularda halsizlik, myalji, irritabilite ve apati vardır. Renal fonksiyon bozuklukları, hiperkalsemi ve alkaloz, Ca ve alkali alımının kesilmesiyle düzelir.

Burnett sendromu, milk-alkali sendromunun ilerlemiş bir şekli olup şiddetli hiperkalsemi, irreversible renal yetersizlik ve fosfat retansiyonu vardır. Ayrıca iskelet dışındaki dokularda kalsifikasyonlar bulunabilir (5).

Laboratuvar Tetkikleri

1. Serum Kalsiyumunun Ölçülmesi

Vücutta kalsiyum düzeyinin regülasyonu oldukça dar sınırlıdır. Standard hidrasyon koşullarda ve açlıkta total kalsiyum konsantrasyonu erişkin kadın ve erkekte ortalama 9.6 ± 0.3 mg/dl'dir. Hiperkalsemi buna göre normal ortalamanın 2 standart sapma üzeri olarak tanımlanır. Bazı araştırmacılar 10.2 mg/dl düzeyini normalin üst sınırı olarak kabul ederler (29). Tek bir ölçümle hafif hiperkalsemi saptanan olgularda daha sonra yapılan ölçümlerde normal kalsiyum düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle hiperkalsemi tanısı koymadan önce en az iki kez kalsiyum ölçümü yapılmalıdır (30).

Kalsiyum plazmada normalde iki ana şekilde bulunur; yaklaşık yarısı iyonize ve serbest, diğer yarısı ise özellikle albümin olmak üzere proteinlere bağlıdır. Kalsiyumun %3'ü ise fosfat, sitrat ve diğer anyonlarla kompleks oluştururlar (23).

Hücre metabolizmasında rol oynayan ve fizyolojik önemi olan iyonize kalsiyumdur. Hiperkalsemi tanısı koyarken özellikle iyonize Ca ölçümü tercih edilmelidir (1).

Total kalsiyum konsantrasyonu albümin düzeyleri ve kan pH'ından etkilenmektedir. Asidoz total kalsiyumda azalma yaparken, alkaloz ise artırır. Serum albümin düzeyi, albüminin Ca'ya bağlanması nedeniyle serum Ca düzeyini etkiler. Albümin düzeyi azalırsa, iyonize kalsiyum orantısız şekilde total kalsiyumun daha fazla bir kısmını oluşturur. Bu durum özellikle yaşlı ve ileri derecede hastalığı olanlarda görülür. Bu sebeple mevcut Ca ölçümünün albümin göre düzeltilmesi gerekir. Kaba bir hesaplama serum albümin düzeyindeki her 1 gr/dl'ük azalış için total kalsiyum düzeyine 0.8 mg/dl ilave etmek gerekir. PH değişikliklerine bağlı olarak iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler küçüktür ve nadiren iyonize kalsiyumda anlamlı değişiklikler yapar (4,29).

Albümin veya total proteini düzeyine göre kalsiyum düzeyinde yapılacak düzeltmeler için önerilen formüller şunlardır (23,31):

I. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: Ölçülen total Ca (mg/dl) +
[0.8x (4.0-serum albümini (gr/dl))]

I. Düzeltilmiş
serum kalsiyumu: Ölçülen serum kalsiyumu (mg/dl)
(0.55 + total protein (g/dl)
✦

2. PTH Ölçümü

Birinci kuşak radioimmunoassay (RIA) metodu ile biyolojik olarak aktif olmayan PTH fragmanları ölçülebildiğinden yanlış sonuçlar alınabilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen kompetatif olmayan, iki taraflı, sandviç tipi immüometrik metod daha hassas sonuçlar vermektedir (32). Böylece PTH'un mid-molekül fraksiyonu veya intakt PTH ölçümleri daha hassas yapılabilmektedir.

Primer hiperparatiroidizm, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve lityumun oluşturduğu hiperkalsemi hariç diğer hiperkalsemilere PTH düzeyleri düşüktür (29).

Eski tayin metodlarıyla serum immüoraktif PTH düzeyleri malign hastalığı olan olgularda yüksek ölçülebilir. Ancak yeni tayin metodlarıyla PTH düzeyleri bu olgularda baskılanmış veya düşük değerler verir (32,23).

Renal yetersiz varsa PTH fragmanlarında, özellikle karboksiterminal fragmanında birikime bağlı yüksek değerler bulunabilir. Bu nedenle kreatinin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında olan hiperkalsemili hastalarda ölçülen PTH düzeylerinin değeri vardır (29).

Malign hastalıklarda tümör dokusundan salınan PTH-rP ölçümleri sağlıklı olarak ölçülebildiğinde hiperkalsemi ayırıcı tanısında büyük kolaylık sağlanmış olacaktır (12,14).

3. Serum 1,25 (OH)₂ D₃ Düzeylerinin Ölçümü

1,25 (OH)₂ D₃ serum düzeyleri primer hiperparatiroidizm, vitamin D intoksikasyonu ve sarkoidozda yüksektir (17). Malign hastalıklarda ise özellikle humoral nedenle oluşan hiperkalsemilere serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeylerinde azalma vardır (15). Ancak Hodgkin, B-hücreli lenfoma ve T-hücreli lenfoma gibi birkaç lenfoproliferatif hastalıkta hiperkalsemi ile birlikte serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri yüksek bulunmuştur (23).

4. Nefrojenik Siklik Adenozin Monofosfat (Nc-AMP)

Nc-AMP ölçümünün malign hastalıklarda ve primer hiperparatiroidizmde görülen hiperkalseminin ayırıcı tanısında değeri sınırlıdır. Primer hiperparatiroidizmlili tüm olgularda Nc-AMP artar. Ancak hiperkalsemili bazı malign hastalıklarda da artış olabilir (7,29).

5. Fosfor

Primer hiperparatiroidizmde serum fosfor düşüktür. Malign hastalığı olan hiperkalsemili ol-

gular da ise normal veya yüksek olabilir. Fosfor düzeyleri diyet, antiasit kullanımı ve renal fonksiyonlardan etkilenmektedir (7,23,29).

6. Klor ve Bikarbonat

Hiperparatiroidizmi olgularda PTH'nun tübüler bikarbonat reabsorpsiyonuna etkisi nedeniyle hiperklorcmik metabolik asidoz ve serum klor/fosfor oranında yükseklik vardır. Malign hastalıkların oluşturduğu hiperkalsemi de klor düzeyleri düşük veya normal iken bikarbonat seviyesi normal veya artmıştır (23,29).

7. Saatlik İdrar Kalsiyumu

Hiperkalsiüri hem malign hastalıklardaki hiperkalscmilerde hem de primer hiperparatiroidizmde görülür. Yeni yayınlarda malign hastalıklarda görülen hiperkalsiürilerin hiperparatiroidizmde görülenden daha az olduğu bildirilmektedir (14). İdrarla kalsiyum atılımı familial benign hiperkalsemili olgular ile tiyazid alanlarda ise düşüktür (32).

8. Alkaleu Fosfotaz

Serum alkaleu fosfotaz düzeyleri hem hiperparatiroidizmi hem de malign hastalığı olan hiperkalscmili olgularda yüksektir. Multipl myelomada ise normaldir (33).

9. Radyolojik Çalışmalar

İskelet radyolojisi çalışmaları ve kemik sinigrafisi metastatik hastalıkların tanısında faydalı olabilir.

Ayırıcı Tanı

Hiperkalscmimin ayırıcı tanısında tek başına tanı koydurabilecek tek bir test veya belirti yoktur. Dikkatli bir gözlem, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile tanıya gidilir.

Tablo 2. Hiperkalscmi Ayırıcı Tanısı

Hastalık	Serum	
	Ca	PTH
Primer hiperparatiroidi	i	İT
Malign hastalıklarda		
-humoral hiperkalsemi	İİ	Nİ
-lokal osteolilik	i	Ni
Granülatöz hastalık	t	i
Vitamin D intoksikasyonu	İ	i

Polts (34) ve Adams (17)'dan modifiye edilerek alınmıştır.

N: Normal, f: Yüksek, i: Düşük.

Hiperkalscmimin klinik tablosu asemptomatik, iyi tolere edilebilir bir durum ile belirgin olarak hayatı tehdit edecek bir düzeyde olabilir (1).

Tablo 2'de hiperkalscmimin ayırıcı tanısında faydalı olacak parametreler gösterilmiştir.

Ayırıcı lamda klinik bulgulardan faydalanılabilir. Sadece yorgunluk ve depresyonu olan asemptomatik kabul edebileceğimiz hiperkalscmili olgularda eğer birlikte spesifik bir hastalık varsa bu klinik olarak belirgin ise hiperkalscmiden muhtemelen bir hastalık sorumludur (34).

Eğer hasta asemptomatik ve hiperkalsemi kronik ise primer hiperparatiroidizm bunun nedeni olabilir. PTH düzeyi yüksek ve diğer tipik hiperparatiroidizm bulguları varsa hiperparatiroidizm tanısı çok kuvvetle muhtemeldir. Hastada aile hikayesi varsa multipl endokrin neoplazi ve familial benign hiperkalsemi yönünden araştırma yapılmalıdır (5).

Hiperkalscmimin kronik olması diğer yardımcı bir kriterdir. Eğer hiperkalsemi bir yıldan fazla bir süredir varsa malign hastalıklar genellikle ekarte edilir. Çünkü malign hastalıklarda görülen hiperkalscmi hızlı bir gidiş gösterir ve beraberinde malign hastalıkla ilgili bulgu ve belirtiler vardır. Kronik hiperkalscmi yapan nedenler içinde sarkoidoz da sayılabilir. Ancak bu hastalık nadir görülür (34).

Dikkatli bir diyet ve ilaç anamnezi vitamin D veya A intoksikasyonu ve tiyazid kullanımını ortaya çıkarır.

Bununla birlikte doğru tanı için uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Klinik

Hiperkalscmimin erken döneminde en yaygın belirtiler yorgunluk, letarji, konstipasyon, anoreksi,

	İdrar		
	1,25 (OH) ₂ D ₃	NcAMP	Ca
	↑	↑	↑
	↓	↑↓	↑↑
	↓	N↓	↑↑
	N	N↓	↑
	↑	N↓	↑

bulantı, kusma ve poliüridir. Hızlı sıvı kaybı glomerüler filtrasyonu azaltarak proksimal tübülüslerden Ca absorpsiyonunu artırır ve hiperkalseminin artmasına neden olur. Son dönemde hasla stupor veya koma halinde olup klinik tablo nörolojik acil bir durumu andırır (4,34).

Belirtiler hiperkalseminin derecesine göre hastadan hastaya değişir. Kalsiyum düzeyi 11,5-12,0 mg/dl iken genellikle belirtiler vardır. Ancak bu düzeyde bile bazı hastalarda hiçbir belirli olmayabilir. Kalsiyum düzeyi 13 mg/dl'yi aştığı ve serum fosfat düzeyinin normal veya fazla olduğu koşulda böbrek ve diğer organlarda kalsifikasyon görülebilir. Serum kalsiyumu 15 mg/dl veya fazlaysa şiddetli hiperkalsemiden bahsedilir. Eğer kalsiyum düzeyi 15-18 mg/dl arasında veya fazlaysa koma veya kardiyak arrest gelişir (34).

Hiperkalsemide çeşitli sistemlerde görülen bulgu ve belirtiler şöyledir;

NÖROLOJİK BELİRTİLER: Mental durumda değişiklik, halsizlik ve derin tendon reflekslerinde azalma vardır. Başlangıçta kişilik değişiklikleri,, konsantrasyon bozulması, hafif konfüzyon ve letarji görülür. Daha sonra klinik tablo stupor ve komaya ilerler. Bazı olgularda halüsinasyon ve psikoz, görülebilir (4,23).

CASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER: Hiperkalseminin otonom sinir sistemine olan depressif etkisi nedeniyle belirliler ortaya çıkar. Anoreksi, bulantı, kusma, konstipasyon ve abdominal ağrı görülebilir. Primer hiperparatiroidizmde peptik ülser ve pankreatitis siktir (4,34).

RENAL BELİRTİLER: Hiperkalsemi réversible tübüler defekt oluşturur ve böbreğin idrarı konsantrasyon kabiliyeti azalır. Poliüri ve sonuçta dehidratasyon gelişir. Ayrıca nefrolitiazis ve hipertansiyon görülür(23).

KARDİOVASKÜLER BELİRTİLER: Kardiyak kontraktile ve iritabilite artar ve dijital'e hasasiyet gelişir. EKG'de PR ve QRS intervalerinde uzama ve QT mesafesinde kısalma oluşur. Kalsiyum arttıkça bradikardi ve dal blokları gelişebilir ve bu durum tam kalp bloğuna ve sistolde kardiyak arreste kadar ilerleyebilir (35).

İSKELET SİSTEMİ BELİRTİLERİ: Fraktür, ağrı ve iskelet deformiteleri gelişebilir. Primer hiperparatiroidizmde osteolitik fibroza kistika vardır (23).

Tedavi

Hiperkalsemi tedavisinin temeli yeterli hidrasyon sağlamak, kalsiyumun idrarla atılışını artırmak ve kalsiyumun kemiklerden rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Ayrıca etyolojiye uygun olarak diyetle alınan kalsiyumu sınırlamak da gerekebilir. Eğer alınan ilaçlar hiperkalsemiye neden olmuşsa bunları kesmek gerekir (1,34).

Hiperkalsemide tedavi yaklaşımı esnek olmalı ve hiperkalseminin şiddetine, dehidratasyonun derecesine ve primer hastalığın yapısına göre değişmelidir. Tedavide tek bir tedavi şeklinin veya ilaç kombinasyonunun en iyi olduğunu söylemek zordur (1,36).

Hiperkalseminin akut tedavisi genellikle başarılıdır. 24-48 saat içinde serum kalsiyumu 3-9 mg/dl düşürülebilir. Böylece belirtilerin kaybolmasına ve tanı yönünden ileri tetkiklerin yapılmasına imkan sağlanmış olur. Ancak hiperkalseminin kronik tedavisi altta yatan hastalık düzeltilmedikçe yeterli olarak yapılamaz (34).

Hiperkalsemi tedavisinde çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Bunlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hiperkalsemide Tedavi Seçenekleri

PRİMER HASTALIĞIN TEDAVİSİ

Tümörün ablasyonu

Paraliroidektomi

EKSTİCASEL, Üİ-OR VOİ. ÜMÜN ARTIRILMASI

Şalin infüzyonu (%0,9'luk NaCl)

İDRARLA KALSİYUM ATILIMININ ARTIRILMASI

Kalsitonin

Glukokortikoidler

Plikamisin (milramisin)

Prostaglandin sentez inhibitörleri

Bifosfanallar

Galyum Nilrat

WR-2721 (Etiofos)

PARATİROİD HORMON SEKRESYONUNUN

İNİHİBSİYONU

WR-2721

İNTESTİNAL KALSİYUM ABSORPSİYONUNUN

AZALTILMASI

Düşük kalsiyum diyeti

Glukokortikoidler

DİĞERLERİ

Dializ

Mobilizasyon

Oral veya intravenöz fosfat

Ostrojen veya progesteron

Klorokin

Primer Hastalığın Tedavisi

Malign hastalığı bulunan çoğu olguda hiperkalsemi belirgin hale geldiğinde genellikle yaygın metastaz vardır. Bu hastalıkların çoğu kemoterapi ve radyoterapiye iyi cevap verir. Tümör kitlesinin bu tedavilerle azaltılması hiperkalsemiyi düzeltebilir. Ancak bu işlem birkaç haftayı alabileceğinden hiperkalsemi tedavisi antitumor tedavisinin etkisi görülmeden gerekli olabilir (1,36).

Primer hiperparatiroidizmde seçkin tedavi sub-total paratiroidektomidir. İyi cerrahi merkezlerde %90 başarı elde edilir. Yaşlı ve belirtileri olmayan hastalarda konservalif tedavi önerilmektedir (7).

Hidrasyon ve Diürez

Şiddetli hiperkalsemide genellikle volüm azalması olduğundan tedavide ilk hedef normal hidrasyonun sağlanmasıdır. Volüm genişlemesi sayesinde hem aşırı kalsiyum dilusiyona uğrar hem de glomerüler filtrasyon artarak idrarla kalsiyum atımı fazlalır (1,34,36).

Dhidratasyon tedavisinde genellikle izotonik şalin (%0.9 NaCl) kullanılır. Başlangıçta 3 litre/gün izotonik şalin verilir ve normokalsemi sağlanıncaya kadar hidrasyona devam edilir. Bu sırada hastanın idrar çıkışı gözlenerek aşırı volüm yüklenmesinden kaçınılır. Hiperkalsemi ile birlikte sıklıkla diğer elektrolit düzeylerinde düzensizlikler olabileceğinden bunların da tedavisi gerekir (34,36,37).

Sadece hidrasyonla ancak hafif hiperkalsemili olgularda cevap alınabilir. Şiddetli hiperkalsemide diğer tedavileri de uygulamak gerekir.

Loop Diüretikler (Furosemid Ve Etakrinik Asit)

Loop diüretikler Henle kulpunun çıkan kolunda kalsiyum absorpsiyonunu önleyerek kalsiürezisi artırır. Ancak yeleli hidrasyon sağlanmadan loop diüretikler verilirse dhidratasyon iyice artar ve sonuçta proksimal tübülüslerden kalsiyum ve sodyum reabsorpsiyonu artarak serum kalsiyumu daha fazla yükselir. Bu nedenle rehidratasyon sağlanmadan dimdikleri vermemelidir (1,36).

Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra olgulara günde 1 veya 2 kez 20-40 mg furosemid verilir. Hidrasyon ve diüretiklerle günlük idrar kalsiyum atılımı 400 mg'a çıkar (34).

Hayatı tehdit eden durumlarda yukarıdaki tedavi daha agresif uygulanabilir. Yani zorlayıcı diürez uygulanır. Olguya günde 4-6 litre sıvı (400-600 mEq Na içeren) ve her 1-2 saatte bir 80-120 mg furosemid IV verilir. Ayrıca günlük olarak 60 mEq K ve 60 mEq Mg verilir. Bu tedavi sırasında santral venöz basınç, idrar çıkışı ve elektrolitler yakından izlenmelidir. Ayrıca kardiyak monitorizasyon yapılmalı ve elektrolit eksiklikleri tamamlanmalıdır (34,38).

Plikamisin (Mitrakisin)

RNA sentez inhibitörü olan plikamisin (mitramisin) aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu önleyen bir ilaçtır. Bu etkisini muhtemelen osteoklastlar üzerine olan toksik etkisi ile yapar. Önerilen doz 25 mg/kg olup haftada bir veya iki kez IV olarak verilir. 48 saat içinde serum kalsiyumunda azalma olur ve çoğu vakada tek enjeksiyon ile normokalsemi sağlanır. Dirençli olgularda tekrarlanması gerekebilir(1,36).

Potansiyel olarak nefrotoksik olduğundan ve böbrekten atıldığından dehidrate veya renal fonksiyonları bozuk hastalar verilmemelidir. Bulantı, trombositopeni, hepatit ve renal toksisile gibi yan etkileri vardır. Bulantıyı önlemek için ilacın enjeksiyonu 4 ya da 6 saatte yapılmalıdır (1,36).

Plikamisin hiperkalseminin akut tedavisinde özellikle kemik rezorpsiyonunun artmış olduğu malign hastalığı olan olgularda en etkili ilaçlardan birisidir. Ancak toksik etkileri nedeniyle uzun süreli tedavide kullanılmaz (34).

Kalsitonin

Kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemikten Ca, P ve hidroksipirolin rezorpsiyonunu azaltır ve ayrıca idrarla kalsiyum atılımını artırır (36).

En büyük avantajı etkisinin hızlı başlaması ve dhidratasyon ve renal yetersizliği olan olgularda bile güvenle kullandılabilmesidir (36).

Kalsitonin uygulanmasıyla serum kalsiyumunda azalma birkaç saat içinde başlar ve 6-9 saatte düşer. Ancak 24 saat içinde eski düzeyine döner. Kalsiyumdaki düşme normal seviyelere nadiren ulaşır. Diğer bir dezavantaj ise etkisinin kısa süreli olmasıdır. 24-48 saat sonra taşıflaksi gelişerek etkisi kaybolur. Bu etki kaybına "Kaçış fenomeni" denir. Birlikte

glukokortikoid verilmesinin kaçış fenomenini önlediği belirtilmiştir (1,39).

Salmon kalsitonin için önerilen doz 4 MRC (British Medical Research Council) ünitesi/kg/12 saat şeklindedir (36). 6-8 saatte bir 25-50 ünite önerenlerde vardır (35). Hiperkalsemi tedavisinde IM yolla verilmesi önerilir.

En iyi sonuçlar kemik dönüşümünün arttığı immobilizasyon, tirotoksikoz, veya vitamin D inlokasyonundan alınmıştır. Malign hastalıklara bağlı hiperkalsemilerde bifosfonat veya plikamisinden daha az etkili olduğu belirtilmiştir (34).

Kalsitoninin hiperkalsemik etkisi orta derecede ve geçici olduğundan şiddetli hiperkalsemi olan olgularda tek ajan olarak kullanılması yeterli olmaz. Bu nedenle şiddetli hiperkalsemi olan olgularda bifosfonat gibi diğer ajanların etkisini arttırmak için birleşik bir tedavi kullanılabilir (1). Kalsitoninle birlikte glukokortikoid verilmesi kalsitonin etkisini arttırabilir (39).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar pirofosfatın yapısal analoglarıdır ve kemikteki kalsiyum fosfat kristallerinin yüzeyine bağlı olarak bunların büyümesini ve çözülmesini inhibe ederler. Bunların gastrointestinal emilimi iyi olmadığından hızlı etki almak gerektiğinde IV yolla verilirler (1,36).

Halen bifosfonatların üç tipi vardır. Bunlar:

1. Etidronat (HEBP-Hidroksietilen fosfonat)
2. Klodronat (**CL₂MBP**-Dikloromelilen bifosfonat)
3. Pamidronat (AHPBP-Aminohidroksi propiliden bifosfonat).

Bunların içinde sadece etidronatın kullanılmasına A.B.D.'de izin verilmiştir. Diğer ikisi klinik kullanım için halen araştırılmaktadır (1).

Etidronat (Didronel)'in oral şekli Paget hastalığının tedavisi için kullanılmaktadır. Malign hastalığı olan olgularda IV yolla kullanılır. Yeterli hidrasyon ve idrar çıkışı sağlandıktan sonra 7.5 mg/kg dozunda 3 gün verilir. İlaç en az 250 ml sıvıda dilüe edildikten sonra en az iki saatte verilir (40). Uzun süre verildiğinde osteomalasi ve palalojik kırıklara neden olabilir (40). Oral etidronatın intravenöz verilmesinden sonra oral elidronalla devam edilmesinin ilacın etkisini uzatıp uzatmadığı ise bilinmemektedir (1,36).

Fosfat Tedavisi

Malign hastalıklar veya primer hiperparatiroidizmdeki hiperkalsemiyle birlikte görülen hipofosfateminin düzeltilmesi için fosfat tedavisi kullanılabilir. Hipofosfatemi kemik rezorpsiyonunu artırıcı kemik oluşumunu azaltıcı ve renal 1,25 (OH)₂ D₃ sentezini artırıcı etkileriyle hiperkalsemiyi daha da artırır (1).

Oral fosfat tedavisi hafif veya orta derecede hiperkalsemi ve aynı zamanda hipofosfatemi olan olgularda faydalıdır. Bu olgularda hedef serum kalsiyumun normal düzeye getirilmesi değildir. Çünkü bunu sağlamak için yüksek ve toksik dozlar gerekir (1,34).

Genellikle oral olarak nötral fosfat tuzları günde 1-2 gr dozunda 4 eşit doza bölünerek ve tek doz 500 mg'ı aşmayacak şekilde verilir. Daha yüksek dozlar diyare ve geçici serum fosfat yükselmelerine ve toksisiteye neden olur. Hiperfosfatemi ve renal fonksiyon bozukluğu fosfat tedavisi için kontrendikasyon teşkil eder (1,34,36).

Toksitesi nedeniyle IV yolla fosfat kullanımı tercih edilmez. Diğer tedavi şekillerine cevap vermeyen şiddetli hiperkalsemi olgularda 400-800 mg elemental fosfor 12-24 saatte verilir. Ancak iskelet dışı organlarda kalsifikasyon, hipotansiyon ve renal yetersizlik gelişmesi gibi önemli yan etkileri vardır (D-

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler hiperkalsemili hastalarda aşağıdaki mekanizmalarla serum kalsiyumu düşürürler (1).

1. Lenfosit ve monositlere toksik etkileri ve lenfokin salınımının inhibisyonu
2. Vitamin D etkisinin inhibisyonu
3. Gastrointestinal yoldan kalsiyum emiliminin inhibe edilmesi.

Malign hastalıklardagörülen osteolitik hiperkalsemide antitümör etkisiyle kalsiyum düzeyini azaltabilirler. Hiperkalseminin glukokortikoidlere iyi cevap verdiği malign hastalıklar hematolojik kanserlerdir. Multipli myeloma, lösemi, Hodgkin hastalığı ve lenfomalardaki hiperkalsemide iyi cevap alınır. Meme kanserinin erken döneminde hiperkalsemi tedavisine cevap alınabilir (36). Ayrıca sarkoidoz ve diğer granülomatöz hastalıklardaki hiperkalsemide ve vitamin D intoksikasyonunda glukokortikoidler etkilidirler (1,17).

Glukokortikoidlerin hipokalsemik etkisi birkaç günde ortaya çıkar. Do/ olarak genellikle 40-100 mg/gün prednison veya eş değeri glukokortikoidler verilir (1,17,34,36).

Prostaglandin Sentez İnhibitorien

Prostaglandinlerin özellikle prostaglandin E₂ serisinin malign hastalıklarda görülen hiperkalsemide kemik rezorbsiyonunu artırarak katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (41). Ancak hiperkalsemi oluşumundaki rolünün az olduğu düşünülmektedir (36). Aspirin ve indometasin gibi prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda bu ilaçların nadiren etkili olduğu gösterilmiştir (42). Ancak dirençli hiperkalsemik olgularda kanser ağrısının palyatif tedavisinde non-steroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması düşünülmüyorsa 75-100 mg/gün indometasinin bölünmüş dozlarda verilmesi uygun olur (36).

Diyette Kalsiyumun Azaltılması

Kanserli olgularda görülen hiperkalsemide diyet kalsiyumunun azaltılması faydalı olmaz. Çünkü intestinal kalsiyum absorpsiyonu serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeylerinin azalmış olması nedeniyle genellikle düşüktür (6).

Primer hiperparatiroidizmli olgularda ise diyetle alınan kalsiyumun azaltılması faydalı olabilir. Ancak uzun süre 500-750 mg/gün altında devam eden kalsiyumdan fakir diyet PTH'un artmasına neden olarak kemik kaybını artırır (1).

Sarkoidoz, bazı lenfomalar ve vitamin D intoksikasyonu gibi serum 1,25 (C)H)₂ D₃ düzeylerinin yüksek olduğu olgularda ve milk-alkali sendromunda kalsiyumdan fakir diyetin faydası olur (1,34).

Mobilizasyon

İmmobilizasyon kemik rezorbsiyonunu artırır. Kemik oluşumunu azaltır. Hiperkalsemi tedavisinin bir parçası olarak hastayı hareketlendirmek bu yönden faydalıdır (1,34).

Diyaliz

Şiddetli renal yetmezlik komplikasyonu ile birlikte olan hiperkalsemide tedavi zordur. Diyaliz tek tedavi seçimidir. Düşük kalsiyumlu diyalizat ile yapılan periton diyalizi veya hemodiyalizin faydası vardır. Diyaliz sırasında serum fosforu

düşebileceğinden diyaliz sonrasında fosfor ölçümü yapılmalıdır (34). Renal yetersizliği olan hiperkalsemili olgularda ayrıca kalsitonin ve bifosfanatlar kullanılabilir. Bifosfanatların yaklaşık %50'si böbreklerden atıldığından düşük dozda verilmelidir (1,36).

Galyum Nitrat

Galyum nitrat bir deneysel antineoplastik ilaç olup kemik rezorbsiyonunun azaltır ve istenmeyen bir yan etki olarak hipokalsemi yapar. Kemiklerde biriken ve kemik kristallerinin çözünürlüğünü azaltan bu ilacın osteoklastlara etkisi yoktur (1,36).

Yapılan bir çalışmada kalsitonine oranla daha etkili olduğu bulunmuştur (43). Bu ilaç 200 mg/m²/gün dozunda 5 gün devamlı infüzyon şeklinde verilir. Ayrıca nefrotoksik etkisi vardır (1,36).

Ethiofos

Sulfidriden zengin yapısı nedeniyle kemik iliğini iyonize eden radyasyon ve kemoterapiden korumak amacıyla kullanılır (36).

Ayrıca paratiroid hormon sekresyonunu baskılayıcı, kemik rezorbsiyonunu azaltıcı ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunu önleyici etkileri vardır (1,36).

Ethiofos IV infüzyon şeklinde verilirken serum kalsiyumunda %13-19 oranında bir azalma olur. Ancak infüzyon sonrası kalsiyum yeniden eski düzeye döner. Bu nedenle hiperkalsemi tedavisinde kullanım yeri azdır. Kronik kullanımı konusunda yapılmış klinik çalışma yoktur (1,34,36).

Hastalığa Özgü İlaçlar

Östrojen ve progesteronların primer hiperparatiroidizmli postmenopozal kadınlarda serum ve idrar kalsiyumunu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerini PTH'un kemik rezorbsiyon yapıcı etkisini bloke ederek yaptıkları düşünülmektedir. Serum kalsiyumundaki azalma orta derecedir. Paratiroid cerrahisi uygun olmayan olgularda bu ilaçlar verilebilir (1,44).

Sarkoidozlu olgularda görülen hiperkalseminin tedavisinde klorokin etkili olduğu gösterilmiştir (45). Klorokin idrar kalsiyumunda ve serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeylerinde azalma yapar. Bu nedenle glukokortikoid tedaviye alternatif oluşturur. Ancak renal hasar yapabileceğinden dikkatli olunmalıdır (1,17).

KAYNAKLAR

1. Atlie MI: Treatment of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989,18: 807-28.
2. Fiske RA, Heath DA, Somers S, et al: Hypercalcemia in hospital patients: Clinical and diagnostic aspects. *Lancet* 1981, 1:202-07.
3. Mundy GR, Cove DU, Fiske R: Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980, 1: 1327-320.
4. Segre GV, Potts JT: Differential diagnosis of hypercalcemia, In De-Groot IJ (ed): *Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia, PA. Saunders 1989, pp.984-1001.
5. Pont A: Unusual causes of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 753-64.
6. Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia, *Semin Oncol* 1990, (suppl 5) 17: 10-15.
7. Heath DA: Primary hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 631-46.
8. Clark OI, Duh OY: Primary hyperthyroidism. A surgical perspective, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 701-14.
9. Ilcaih II: Familial benign (hypocalcemic) hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989,18: 723-40.
10. Myers WPL: Hypercalcemia associated with malignant disease In *Endocrine and Nonendocrine Hormone Producing Tumors*. Chicago, Year Book Medical Publishers 1973, pp: 147-71.
11. Muggia FM: Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. *Semin Oncol* 1990, 17(Suppl 5): 3-9
12. Insogna KE: Humoral hypercalcemia of malignancy. The role of parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989,18: 779-94.
13. Mundy GR: Hypercalcemic factors other than parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 795-806.
14. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, et al: Humoral hypercalcemia of cancer: Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988, 319:556-63.
15. Burtis WJ, Wu TE, Insogna KE, et al: Humoral hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1988, 108: 454-57.
16. Frame B, Jackson CE, Reynolds WA, et al: Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann Intern Med* 1974,80: 44-49,
17. Adams JS: Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989,18: 765-78.
18. Sluddy PR, Bird R, Neville E, et al: Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1990,33: 528.
19. Singer FR, Adams JS: Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986, 315: 755.
20. Wex JA, Boillon R: Mineral and bone metabolism in thyroid disease: A review. *QJ Med* 1986, 60: 737-52.
21. Maynard FM: Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1986, 67: 41-44.
22. Clouston WM, Loyd IIM: Immobilization-induced hypercalcemia and regional osteoporosis. *Clin Orthop* 1987,216:247-52.
23. Bajorunas DR: Clinical manifestation of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990, (suppl. 5) 17:16-25.
24. McIntosh WB, Horn E, Mathieson EM et al: The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcemia. *Med Lab Sci* 1987, 44: 115 18.
25. Mallette EE, Eichborn E: Effect of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986, 146: 770-76.
26. Prince RE, Ilutison BG, Bhagat CI: Hypercalcemia during resolution of acute renal failure associated with rhabdomyolysis. *Aust N Z Med J* 1984, 16: 506-08.
27. Zaloga GP, Chernow B, Elil C: Hypercalcemia and disseminated cytomegalovirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985, 102: 331-33.
28. French JK, Holdaway IM, Williams EC: Milk-alkali syndrome following over the counter antacid self-medication. *N Z Med J* 1986, 99: 322-33.
29. Marcus R: Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 647-58.
30. Jamieson MJ: Hypercalcemia. *Br Med J* 1985,290: 378.
31. Berry M, Gupta MM, Turner SJ and Burns RR: Variations in plasma specific gravity, total protein and albumin. *B Med J* 1973 2:640.
32. Endres DB, Villanueva R, Sharp CFS et al: Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989,18: 611-29.
33. Mundy GR, Martin J: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982, 31: 1247-277.
34. Potts J: Disease of parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. In: Braunwald E, Isselbacher KJ et al (Eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine* (11th Ed) New York, Mc Graw-Hill Book Company 1987, pp 1870-889.

35. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM: Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols In Wilson JD, Foster DW (Eds): Williams Textbook of Endocrinology (7th ed). Philadelphia, PA, Saunders 1985, pp 1137-1217.
36. Ritch PS: Treatment of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol 1990, (suppl 5) 17: 26-33.
37. Hosking DS, Cowley A, Bucknall CA: Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. Q J Med 1981, 50: 473-81.
38. Suki WN, Yium JJ, Van Minden M, et al: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. N Engl J Med 1970, 283: 836-40.
39. Binstock ML, Mundy GR: Effects of calcitonin and glucocorticoids in combinations on the hypercalcemia of malignancy. Ann Intern Med 1980, 93: 269-72.
40. Singer FR: Role of the bisphosphonate etidronate in the therapy of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol 1990, (suppl 5) 17: 34-39.
41. Tashjian AH: Role of prostaglandins in the production of hypercalcemia by tumors. Cancer Res 1978, 48: 4138.
42. Brenner DE, Harway HA, Lipton A: A study of prostaglandin E2, parathormone and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. Cancer 1982, 49: 556-61.
43. Warrell RP, Israel R, Frisone M et al: Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: A randomized, double-blind comparison to calcitonin. Ann Intern Med 1988, 108: 669-74.
44. Marcus R: Estrogens and progestins in the management of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 1989, 18: 715-22.
45. O'Leary SS, Sones G, Yip A, et al: The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. N Engl J Med 1986, 315: 727-30.