

KALSİYUM METABOLİZMASI

Vücutta ortalama olarak 1-2 kg kadar kalsiyum bulunur. Bunun % 98-99'u kemiktedir ve ancak % 1 kadarı ekstrasellüler sıvıda bulunur. Ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyum nöromusküler uyarılma, pıhtılaşma, hücre sekresyonu, enzim aktiviteleri, hücre içi ileti, hücre membran bütünlüğü gibi vücudun çok önemli fonksiyonlarında rol alır. Ekstrasellüler kalsiyum seviyesi 8.5-10.5 mg/dL (2.1-2.6 mmol/L) fizyolojik aralığında sıkı bir şekilde korunur. Plazmadaki kalsiyum iyonize (%50), albümine bağlı (%40) ve anyonlarla kompleksler (%10) halinde bulunur. Metabolik olarak aktivite gösteren kısım serbest olarak adlandırılan iyonize kalsiyum kısmıdır. Total kalsiyum seviyesinin azalmamasına rağmen alkoloz durumunda albumine bağlı kısım artarak iyonize kısım azalır ve kalsiyum düşüklüğüne bağlı belirtiler görülebilir. Bunun tersi olarak asidoz durumlarında da total kalsiyum seviyesi düşmesine rağmen iyonize kısım oranı arttığından hipokalsemi belirtileri görülmeyebilir.

Günde ortalama olarak alınan kalsiyum miktarı toplumların süt ürünleri tüketimine göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda 1000 mg üzerinde iken gelişmemiş toplumlarda 200 mg altındadır. Ortalama olarak ideal olarak 1000 mg üzerinde, en az 500 mg üzerinde alınması önerilir. Hamilelikte, lohusalıkta, pubertede ve postmenapozal dönemde kalsiyum ihtiyacı artar. Diyetle alınan kalsiyumun ancak % 30-70 kadarı ihtiyaca göre emilir. Geri kalan kısım gaita ile atılır. Gastrointestinal sisteme ayrıca sekresyon olduğundan renal yolla atılan kalsiyum miktarı günde ortalama 100-300 mg kadardır. Glomeruler filtrata geçen yaklaşık 10.000 mg kalsiyum olmasına karşın % 98 i reabsorbe olarak ancak % 2 si atılır.

Serum iyonize kalsiyum seviyesinin dengede tutulmasında en önemli hormon paratiroid hormonudur (PTH). PTH kemikte osteoliz ve rezorbsiyon ile kalsiyumun mobilizasyonunu ve böbrekten kalsiyum rezorbsiyonunu artırır. Ayrıca D vitamininin (vit D) böbrekte aktif hale dönmesini sağlar. Kalsiyum seviyesinde oluşan düşmelerde çok hızlı mekanizmalarla kemiklere direkt etki ile rezorbsiyonu, böbreklere direkt etki ile kalsiyum reabsorbsiyonunu ve barsaklarda Vit D aracılığı ile indirekt olarak kalsiyum absorbsiyonunu artırır. Tersisi durumda da salınmasındaki inhibisyon ile ters yönde etki görülür. Bu etkiler ile serum kalsiyum seviyesi sürekli olarak çok dar limitler arasında tutulmaktadır.

D vitamini bir kolesterol derivativesidir. Ultraviyole ışığı ile 7-dehidro kolesterol provitamin D3 haline döner. Dermisten kana geçerek karaciğerde 25. karbonundan ve daha sonrada böbrekte 1. karbonundan hidroksillenerek 1,25 dihidroksikolekalsiferol haline yani aktif vitamin D3 haline döner. Yağ dokusunda depolanabilir. Günde ortalama 200-400 IU D vitaminine gereksinim vardır. Yeterli güneş ışığına maruz kalındığında diyetle alınması gerekmediğinden D vitamini aslında bir vitamin değil hormondur. Balık karaciğerinde, ette, yumurtada az miktarlarda bulunur. Diyetle alınan genellikle günlük gereksinimi karşılamak mümkün değildir. Gelişmiş ülkelerde süt ürünleri, margarin ve ekmek D vitamininden zenginleştirilmiştir.

Vit-D etkisini esas olarak ince barsaklarda gösterir. Kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır. Kemikte mineralizasyonu sağlar. D vitamini sentezini PTH yanında hipokalsemi ve hipofosfatemi de uyarır. Bu uyarılar sayesinde serum ve depolarda bol bulunan 25-OH kolekalsiferolden 1,25-OH-kolekalsiferol yani aktif Vit-D sentezlenmiş olur.

Kalsitonin etkisi kemikte rezorbsiyonu azaltmak, böbrekte kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltmak, fosfat reabsorbsiyonunu artırmaktır. Ancak kalsiyum metaboizmasının dengede tutulması için kalsitonin mutlaka bulunması gereken bir hormon değildir. Örneğin vücutta kalsitonin salınımının olmadığı total tiroidektomili olgularda kalsiyum metabolizmasında dengesizlik olmaz. Bu durumlarda PTH ve Vit-D kalsiyum metabolizmasını dengede tutar. Benzer şekilde kalsitonin aşırı şekilde sentezlendiği meduller tiroid kanseri olgularında da kalsiyum metabolizmasında bozukluk görülmez. Farmakolojik olarak kalsitonin kullanıldığında da serum kalsiyum seviyesi düşürücü etkisinin geçici olduğu bilinmektedir.

D VİTAMİNİ

Besinlerde bol olarak bulunmadığından günlük D vitamini gereksinimi besinlerde karşılamak mümkün değildir. Günlük gereksinim esas olarak güneş ışığının cilt altında kolesterolden UV ışınları sayesinde 7-dihidroksi kolesterole dönüşümünü oluşturması ile sağlanır. Kolların ve yüzün yaklaşık 15-20 dakika süre ile güneş ışığına maruz kalınması ile 2000-3000 IU kadar D vitamini sentezlendiği gösterilmiştir. Günlük gereksinim ortalama 400-800 IU kadar olsa da gebelerde, ileri yaşlarda, puberte döneminde daha yüksek dozlara gereksinim vardır. Depolanabilen bir hormondur.

Kişilerde D vitamini yeterliliği serum 25(OH) kolekalsiferol ölçümü ile tespit edilir. Kemik sağlığı açısından serum D vitamini seviyesinin 20 mg/mL den daha yüksek olması istenir. Serum seviyeleri hafif derecede düşük kişilerde genellikle hiçbir belirti gözlenmez. Klinik bulgular D vitamini seviyesi genellikle çok düşük ve uzun süreli düşük olan kişilerde gözlenir. Erişkinde uzun dönem D vitamini eksikliği ile oluşan tabloya Osteomalazi adı verilir. Hastalarda sekonder hiperparatiroidi geliştireceğinden yaygın kas ve kemik ağrısı gözlenebilir. Kaslarda güçsüzlük özellikle proksimal kaslarda görülür. Yürüme güçlüğü, ayağa kalmada zorluk gözlenir. Uzun dönem D vitamini eksikliği osteoporozu yol açar. Özellikle D vitamini eksikliği ağır olanlarda hipokalsemi, hipofosfatemi, alkalin fosfataz yüksekliği gözlenebilir.

Serum seviyesi düşük olanlarda oral kolekalsiferol ile D vitaminin yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. D vitamini toksikasyonundan kaçınılmalı, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrolithiazis ve diğer ektopik kalsifikasyonların oluşmaması sağlanmalıdır. Yeterli D vitamini replasmanı sağlamak için 6-8 hafta yüksek doz D vitamini verdikten sonra 800-1000 U idame doz ile devam etmelidir. Yükleme dozu için genel olarak haftalık 50 000 ünite veya eşdeğer günlük doz ile replasman yapılması önerilmektedir. Genellikle vitamin D ile birlikte 1-3 gram kalsiyum süplemantasyonu da yapılmalıdır. D vitamini replasmanı için toksisitesi olasılığı daha fazla olması nedeni ile aktif D vitamini kullanılmamalıdır. D vitamininin aktif forma dönüşü yeterli olmayan renal yetmezlikli hastalarda kontrollü bir şekilde kullanılabilir.

HİPERKALSEMİLER

Plazma kalsiyum seviyesinin normal sınırlardan daha yüksek olarak saptanması ile oluşan klinik durumdur. Hiperkalsemi çoğu sistemde belirti verebilir. Bunlar poliüri, polidipsi, renal kolik, üremi, yaygın kemik ağrısı, patolojik kırık, kabızlık, bulantı, peptik ülser, pankreatit, halsizlik, depresyon, psikoz, paranoya, kişilik değişikliği, konfüzyon, koma, proksimal kas güçsüzlüğü, keratit, hipertansiyon, kaşınma. Hastalar bu belirtiler ile araştırılırken hiperkalsemi saptanabileceği gibi farklı sebeplerle

yapılan tetkikler sırasında tesadüfi olarak hiperkalsemi ile karşılaşılabılır. Günümüzde plazma kalsiyum seviyesi rutin olarak yaygın olarak ölçülmesi nedeni ile hiperkalsemi çok sıklıkla başka semptomlar nedeni ile tetkik edilirken saptanmaktadır.

Serum kalsiyum seviyesinin aşırı artması kalsiyumun kemik dışı dokularda çökmesi riskini doğurur. Ürolithiazis, nefrolithiazis, böbrek yetmezliği, yumuşak doku ve eklem kalsifikasyonlarına, koma ve kardiyak arreste sebep olabilir. Tüm bu ciddi komplikasyonlar nedeni ile plazma kalsiyum seviyesinin aşırı artması acil müdahale gerekliliğini doğurur. Bu özellikleri nedeni ile hiperkalsemili hastalar bir taraftan hiçbir belirgin semptomu olmadan aylar-yıllarca izlenebilen hastalar olabileceği gibi diğer taraftan acil müdahale edilmediğinde saatler içinde ölümcül komplikasyonlarla karşılaşılabilecek durumlara da yol açabilir.

Hiperkalsemi saptandığında öncelikle acil riskler göz önüne alınarak müdahalesi yapılmalı daha sonrada etyolojiye yönelik araştırmalara yönelinmelidir. Etiyolojide iki sebep tüm hiperkalsemi olgularının yaklaşık % 95 ini oluşturur. Bunlar malignitelere bağlı hiperkalsemiler ve primer hiperparatiroidiye bağlı gelişen hiperkalsemilerdir. Özellikle genel durumu iyi, ılımlı hiperkalsemilerde etyoloji genellikle hiperparatiroidiye bağlı iken, genel durumu iyi olmayan, malignite tanısı ile hastanede izlenen ve serum kalsiyum oldukça yüksek saptanan olgularda sebep genellikle malignitelere dir. Hastane koşullarında yapılan araştırmalarda malignitelere bağlı hiperkalsemi daha sık etyolojik faktörü oluştururken, popülasyon taraması şeklindeki çalışmalarda hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemiler daha sık etyolojik faktör olduğu gösterilmiştir. Diğer nadir hiperkalsemi sebepleri tirotoksikoz, Addison hastalığı, feokromasitoma, sarkoidoz, Vit D toksisitesi, immobilizasyon, süt alkali sendromu, lityum kullanımı, familial hipokalsiürik hiperkalsemidir.

Ayrııcı tanıda ilk olarak primer hiperparatiroidi diğer nedenlerden ayırdeilmelidir. İntakt-PTH denilen hassas yöntemle ölçülen PTH seviyesinin baskılanmamış olduğunun gösterilmesi hekimi çok kuvvetle primer hiperparatiroidi tanısına götürür. PTH seviyesinin baskılanmış olduğunun tespit edilmesi ise primer hiperparatiroidi dışındaki diğer etyolojik faktörlerin söz konusu olduğunu gösterir. Bu durumda en yüksek olasılıkla neden malignitelere bağlı hiperkalsemi olmasına karşın ayırdeyici diğer testler yapılmalıdır.

Serum kalsiyum seviyesi 13 mg/dL üzerinde olduğu durumlarda acil müdahale ederek kalsiyum seviyesini düşürmek gerekir. Artan serum kalsiyum seviyesine bağlı olarak renal parankimin antidiüretik hormona duyarlılığı azalır ve poliüri olur. Hiperkalsemili hastalarda artan diürece bağlı ve kusmalara bağlı sıvı kaybı belirgin olabilir. Sıvı kayıpları da glomeruler filtrasyonu azaltarak renal kalsiyum atılımını azaltır ve hiperkalsemiyi arttırabilir. Artan hiperkalsemi ve dehidratasyon renal hasar oluşturan en önemli nedendir. Renal fonksiyon kaybı hiperkalseminin en önemli komplikasyonudur. Bu nedenle acil olarak sıvı kaybının yerine konması gerekir. Hidrasyon sayesinde hiperkalseminin yaratabileceği risk azaltılırken renal kalsiyum ekskresyonu da arttırılabilir. Bu amaçla hızlı bir şekilde izotonik NaCl infüzyonu uygulanmalıdır. Loop diüretikler idrarla kalsiyum atımında etkin ilaçlardır. Gerekli görüldüğünde kullanılmalıdır. Ancak hastanın hidrasyonu sağlandıktan sonra kullanılmalıdır. Potent diüretik tedavisi sırasında sıvı tedavisine ara verilmemelidir.

Hiperkalsemi hidrasyon ile düzeltilemediği veya kronik seyirli durumlarda bifosfonatlar kullanılabilir. Özellikle malignitelere bağlı hiperkalsemi durumlarında çok yüksek serum kalsiyum seviyelerine rastlanabilir. Bifosfonatlar kemik resorpsiyonunu engelleyen pirofosfat analogu ilaçlardır.

Hiperkalseminin tedavisinde oldukça etkin ajanlardır. Bu amaçla genellikle zoledronik asit kullanılır. Serum kalsiyum seviyelerinde sağladığı düşme 2-6 hafta boyunca sürer. Ancak genellikle 1-2 günden sonra etkisi görülmeye başlar ve 5. günden sonra belirgin olur. Bu nedenle acil durumlarda hemen yanıt alınmaz. Erken etki için sıklıkla beraberinde kalsitonin kullanılır. Kemikten kalsiyum ve fosfor salınmasını engeller, böbreklerde kalsiyum klirensini artırır. Etkisi çabuk başlaması avantajdır. Ancak birkaç gün içinde etkisinden kaçış olduğundan kronik kullanımda yeri yoktur. Glukokortikoidler idrar ile kalsiyum atılımını arttırdıkları gibi, intestinal mukozadan kalsiyum emilimini de azaltırlar. Hiperparatiroidili hastalarda etkili değildirler. Özellikle multiple myeloma, lösemiler, lenfomalar, sarkoidoz ve vitamin D toksisitesinde etkili ajanlardır. Hiperkalsemide asıl olan nedene yönelik tedavidir. Kalsiyum seviyesinin düşürmeye yönelik palyatif tedavi yaklaşımlarından sonra nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır.

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid bezinden kontrolsüz aşırı PTH salgılamasına bağlı olarak oluşan klinik durumdur. % 80-90 oranında sebep paratiroid adenomudur. Paratiroid bezlerinin hiperplazisi de diğer sıkça görülen primer hiperparatiroidi sebebidir. Paratiroid adenokarsinomları çok nadir karşılaşılan patolojilerdir. Adenomlar genellikle tek bir paratiroid bezinde yerleşim gösterirler. Kadınlarda daha sık görülen primer hiperparatiroidi ileri yaş hastalığıdır. Genellikle 60 yaş üzerindeki kadınlarda görülür. Popülasyondaki insidansı % 0.04 iken ileri yaş kadınlarda % 0.2 dir. Paratiroid adenomları veya hiperplazileri multipl endokrin neoplazilerin (MEN) bir komponenti olarak da yer alabilirler. MEN I de hipofiz ve pankreas tümörleri ile, MEN IIa da feokromasitoma ve meduller tiroid ca ile birlikte bulunabilir.

Primer hiperparatiroidi de klinik bulgular hiperkalsemiye bağlı gelişen klinik belirtilerdir. Primer hiperparatiroidide karşılaşılan hiperkalsemi genellikle mutedil olduğundan hastalar genellikle semptom açısından fakirdirler. Bu nedenle hastalar genellikle başka nedenlerle hekime başvurdukları sırasında yapılan biyokimyasal analiz sırasında rastlantısal olarak saptanan hiperkalseminin araştırılması sonrasında tanı alırlar. Günümüzde tanı alan % 80 den çok olgunun primer hiperparatiroidiye ait olmayan bir yakınma ile hekime başvurduğu gösterilmiştir. Tipik bulgulardan olan böbrek taşı anamnezi eski yıllarda % 50-60 hastada varlığı söylenirken, günümüzde hiperparatiroidili hastaların ancak % 5 kadarında gözlenmektedir.

Laboratuar olarak en önemli ipucu hiperkalsemi ve hipofosfatemidir. Bunlarla birlikte serum PTH seviyesinin normalden yüksek bulunması tanı için genellikle yeterlidir. Hiperkalsemi olan bir kişide PTH hormon seviyesinin de yüksek saptanması paratiroid bezlerinde bir otonominin varlığını gösterir. Diğer hiperkalsemik durumlardan ayırdedilmesini sağlar. PTH yüksekliği ve hiperkalsemi birlikte görülen diğer nadir durum familial hipokalsiürik hipokalsemidir. Ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi otozomal dominant bir geçiş söz konusudur. Ailesel kuvvetli bir öykü ve erken yaşta başlayan hiperkalsemi söz konusudur. İdrarla atılan kalsiyum miktarı belirgin olarak düşüktür. Lityum tedavisinde de benzer özellikler gösteren hiperkalsemi görülebilir.

Genellikle bu laboratuar bulguları ile tanı konmasına karşın spesifik olmayan çok çeşitli laboratuar sonuçları ile karşılaşılabılır. Artan kemik yıkımı ve yapımı nedeni ile alkalin fosfataz yüksekliği saptanır. PTH un HCO₃ atılımını artırmasına bağlı olarak metabolik asidoz görülebilir. Görülen asidoz hiperkloremik bir asidozdur. Klor artışı fosfor azalması ile birlikte olduğundan tanı için kullanılan bir

oran olarak klor/fosfor oranı 40'ın üzerindedir. Bunlar dışında tubuler fosfor reabsorbsiyonunun azalması, günlük idrarda kalsiyum atımının artması, üriner cAMP atımının artması destekleyici laboratuvar bulgularıdır.

Hiperparatiroidinin direkt radyografi bulgusu tipik olarak osteitis fibroza sistikadır. Günümüzde nadir karşılaşılan bulgulardandır. Tipik görüntüsü subperiostal rezorbsiyondur. Özellikle falanslarda ve kafatasında tuz biber manzarası şeklinde tanımlanır. Özellikle kortikal kemiklerde belirgin osteoporoz saptanır. Uzun büyük kemiklerde kistler gelişebilir. Bu kistlerin fibrotik doku ile dolması ile brown tümör olarak adlandırılan yalancı kemik tümörleri görülebilir.

İster adenomaya, ister hiperplaziye bağlı olsun primer hiperparatiroidinin günümüzdeki küratif tedavisi cerrahidir. Adenom saptanan olgularda 1 paratiroid bezinin eksizyonu yapılır. Hiperplazi saptanan olgularda ise 3 paratiroid bezin tamamı ve 1 bezin yarısının eksizyonu yani 3.5 paratiroidektomi operasyonu uygulanır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda ileri yaşta rastlanılan, sınırlı seviyede hiperkalsemi oluşturan, semptomsuz ve komplikasyonsuz olguların cerrahi uygulanmadan izlenebileceği kararına varılmıştır.

Hastanın operasyonu ideal koşullar altında yapılmalıdır. Önce serum kalsiyum seviyesinin normal seviyelere indirilmesi gerekir. Bu amaçla hidrasyon ve gerekirse diğer medikal tedaviler uygulanır. Operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile adenomun saptanması tercih edilir. Adenomlar çok küçük olduğundan sıklıkla görüntülenemeyebilirler. Operasyon sırasında cerrahın tecrübesi çok önemlidir. Hiperparatiroidinin adenomaya veya hiperplaziye bağlı olduğuna operasyon sırasında cerrah karar verir ve operasyon tipini belirler.

DİĞER HİPERKALSEMİLER

Hiperparatiroidi dışındaki hiperkalsemilerin en sık sebebinin malignitelere bağlı hiperkalsemilerdir. İleri evre kanserlerde oldukça sık rastlanılır. Hastane koşullarında rastlanılan hiperkalsemilerin en sık sebebidir. Yassı hücreli akciğer kanserleri malignitelere bağlı hiperkalsemilerin % 30 undan fazlasını oluşturur. Akciğer kanserleri dışında meme, pankreas, özefagus, renal cell ca, multipl myeloma, lenfomalar, ve diğer solid organ tümörleri de sıklıkla hiperkalsemiye yol açabilen malignitelerdir.

Malignitelere bağlı gelişen hiperkalsemi gelişiminde birkaç mekanizmanın rol oynamayabileceği gösterilmiştir. En sık karşılaşılan mekanizma neoplastik dokudan yapılan ve sistemik dolaşıma verilen maddelerin etkileri ile oluşan paraneoplastik sendromlardır. En sık olarak PTH benzeri madde (PTHrP) yapımına bağlı olarak hiperparatiroidizm benzeri tablonun hiperkalsemi oluşturduğu saptanmıştır. Bunun dışında bazı malignitelerin lokal osteoklastik faktörler ile destrüksiyona yol açarak hiperkalsemiye yol açtığı maligniteler gösterilmiştir. Ayrıca aktif vitamin D sentezini artırarak hiperkalsemi oluşturan tümörler bilinmektedir.

Yassı hücreli akciğer kanserlerinde PTHrP salınımına bağlı hiperkalsemi görülür. Aynı şekilde daha çok hümmöral yolla hiperkalsemiye sebep olan maligniteler böbrek tümörleri, özefagus ca, pankreas ca sayılabilir. Meme ca ve multiple myeloma lokal kemik destrüksiyonu ile hiperkalsemiye yol açarlar. Lenfomalarda ise D vitamininin aktif hale geçişinde artış yoluyla hiperkalsemi geliştiği gösterilmiştir.

Malignitelere bağlı gelişen hiperkalsemiler malignite tanısı konmuş ve izlemde olan hastalardır. Nadiren ilk olarak hiperkalsemi ile karşımıza gelebilir. Maligniteye bağlı hiperkalsemili bir hastada anamnez ve fizik muayene bulguları ile genellikle tanı koymak genellikle çok güç değildir. Ayrıca hastada saptanan anemi, sedimantasyon yüksekliği, protein elektroforezinde monoklonal bant ve akciğer grafisinde kitle malignitenin ilk bulgusu olabilir. Maligniteye bağlı hiperkalsemide serum kalsiyum düzeyi daha yüksek olmaya meyillidir. Renal fonksiyonun hızla kaybı ile karşımıza gelebilir. İdrarla kalsiyum atılımı da aşırı derecede yüksek bulunur. Ayırıcı tanıda en önemli bulgu serum PTH seviyesinin baskılanmış bulunmasıdır. Hmral hiperkalsemili hastalarda PTH seviyesi düşüktür, çünkü sentezlenen hormon PTH değil PTHrP dir. PTHrP immnassaylerde PTH ile karŐımadıėından PTH seviyesi çok düşük bulunur.

Maligniteler dışında sarkoidoz olgularında % 10 oranında hiperkalsemi bildirilmiŐtir. Yapılan araştırmalarda sarkoidozlu olgularda görülen hiperkalseminin artmıŐ D vitamini aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Lenfoid dokuda 1-hidroksilaz aktivitesinin bulunduğu ve 25-OH vitamin D'nin 1,25 (OH)₂ vitamin D yani aktif hale dönmesine sebep olarak hiperkalsemi oluşturduğu saptanmıştır. Sarkoidoz gibi tüberküloz, histiositoz, histoplazmoz, eozinofilik granülomatoz gibi diğer granülomatoz hastalıklarda da benzer etki gösterilmiştir.

Tirotoksikozis, feokromasitoma ve Addison hastalığı gibi endokrinopatilerde görülen hiperkalseminin nedeninin artmıŐ kemik turnover'ı olduğu sanılmaktadır. Tiazide gurubu diüretiklerin kalsiyum rezorbsiyonunu artırıcı etki ile hiperkalsemi oluŐturabilirler. Yüksek dozda kontrolsüz D vitamini tedavisi alanlarda D vitamini toksisitesine bağlı hiperkalsemi görülebilir. Benzer Şekilde A vitamini toksisitesi de hiperkalsemi oluŐturabilir. Absorbe olabilen antiasitlerin kullanıldığı dönemlerde beraberinde fazla miktarda kalsiyum alımı olursa süt-alkali sendromu denilen tablo ile karŐılaŐılabildi. Hiperkalsemi ile birlikte renal fonksiyon bozukluğu ve nefrokalsinozisin grldğu sendrom günümüzde çok nadirdir. İmmobilizasyon durumlarında da kemik turnover ı hızlanarak akut gelişen hiperkalsemi ile karşılaşılabılır.

HİPOKALSEMİLER

Serum kalsiyum seviyesinin normal seviyenin altına inmesi ile oluşan klinik durumdur. Plazmada iyonize kalsiyum seviyesinin düŐmesi durumunda nöronların permeabilitesi artar, sinirler kendiliğinden depolarize olur, periferik çizgili kaslar uyarılır, tetanik kontraksiyon oluŐur, konvülsiyonlara sebep olabilir.

Hipokalsemi belirtileri genellikle artan nöromüsküler iritabiliteye bağlı görülen tetanilerdir. Hipokalsemide görülen en tipik tetani elde görülen ebe eli olarak adlandırılan karpopedal spazmdir. Latent tetaninin aŐıkar hale getirilmesi için Trousseau, Chvostek muayene yöntemleri uygulanır. Trousseau bulgusunda tansiyon aletinin maŐonu sistolik basıncın 20 mmHg üzerinde ŐiŐirilip bekletilir. 3 dakika içinde elde oluşan karpopedal spazm (ebe eli görüntüsü) Trousseau (+) olduğunu gösterir. Chvostek belirtisinde ise Őakakta zygomatik arkın hemen altından geçen facial sinir trasesine parmak ile perküsyon yapılır. Ağız kenarında ve göz kenarında çekilmeler olursa Chvostek (+) denir. El dışında diğer kas guruplarında da spontan kontraksiyonlar görülebilir. Özellikle laryngeal kasların kasılmasına bağlı olarak stridor hayati tehdit eder.

Tetaniler dışında pareteziler hipokalseminin sık karşılaşılan bulgularındandır. Özellikle parmak uçlarında ve yüzde görülebilir. Hipokalsemide nöromüsküler irritabilite dışında anksiyete, çarpıntı, terleme, taşikardi gibi adrenerjik semptomlarla karşılaşılır. Ayrıca depresyon, psikoz, aritmiler, mental değişiklikler, ekstrapiramidal bulgular, subkapsüler katarakt görülebilir. EKG de QT mesafesi uzamıştır.

Hipokalsemi yapan sebeplerin başında hipoparatiroidi gelir. Hipoparatiroidi dışında daha az sıklıkla D vitamini yetmezliği, renal yetmezlik, akut hiperfosfatemiler, kalsiyum kompleksleri de hipokalsemi oluşturan sebeplerdendir. Vitamin D eksikliğinde intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır. Serum kalsiyum seviyesi düşmeye başlar. PTH salınımı uyarılarak serum kalsiyum seviyesi sıklıkla normal sınırlara genellikle getirilir. D vitamini eksikliği derin olduğunda hipokalsemi görülebilir.

Böbrek yetmezliğinde D vitamininin böbrekte 1,25 (OH₂ kolekalsiferol hale dönüşü bozulmuştur. Azalan D vitamini aktivitesi nedeni ile intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalır. D vitamini aktivitesinin azalması yanında renal fonksiyon kaybına bağlı olarak fosfat atılımı azaldığından hiperfosfatemi gelişir. Oluşan hiperfosfatemi de serum kalsiyum seviyesinin azalmasına yol açar.

Akut rabdomyoliz, tümör lizis sendromu gibi hızlı hücre yıkımı ile giden durumlarda ani gelişen hipokalsemi tabloları görülebilir. Hücre yıkımı sonrası oluşan akut hiperfosfatemi sıklıkla akut renal yetmezlikle birlikte kalsiyumun fosforla birlikte dokularda kompleksler yapmasına, serum kalsiyum seviyesinin azalmasına yol açar. Benzer şekilde sitratlı kan transfüzyonu fazla yapıldığı durumlarda da kalsiyum sitrat kompleksleri oluşması, iyonize kalsiyumun azalmasına ve hipokalsemi belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Aç kemik sendromunda da hızlı kemik yapımı nedeni ile hipokalsemi gelişebilir. Primer hiperparatiroidi nedeni ile uzun süre kemik rezorpsiyonu olan bir kişide operasyon ile paratiroid adenomu çıkarıldığında hızlı kemik yapımı söz konusu olur. Buna bağlı olarak geçici hipokalsemi görülebilir. Mekanizma olarak buna benzer şekilde bazı tümörlerin kemiğe metaztazlarında hızlı kemik yapımı uyarılmakta ve hipokalsemi görülebilmektedir. Bunlara osteoblastik metaztaz adı verilmektedir.

Bir kişide serum kalsiyum seviyesinin 8.5 mg/dL den daha düşük bulunduğunda bunun öncelikle gerçek bir hipokalsemi olduğu doğrulanmalıdır. Serumdaki total kalsiyumun ancak % 50 kadarı iyonize, % 40 kadar kısmı ise proteinlere özellikle albumine bağlıdır. Özellikle hipoalbuminemi ile giden durumlarda albumine bağlı kalsiyum seviyesi azalır. İyonize kalsiyum seviyesi değişmemesine rağmen total kalsiyum seviyesi düşük bulunur. Bu durumda saptanan hipokalsemi gerçek bir hipokalsemi değildir. İyonize kalsiyum ölçülmesi ile tanı doğrulanır. İyonize kalsiyum ölçümü yerine serum albumin seviyesi ölçülerek düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılabilir. Bulunan serum albumin seviyesi 4 den çıkarılır. Bulunan sayı 0.8 ile çarpılır ve ölçülen kalsiyum seviyesine eklenir. Elde edilen sayı düzeltilmiş total kalsiyum seviyesidir. [Düzeltilmiş Ca=Ölçülen Ca + (4- ölçülen albumin)]

Hipokalsemili bir kişide fosfat seviyesi önemli ipuçları verebilir. Hipoparatiroidi, renal yetmezlik, rhabdomyoliz, tümör lizis sendromu durumlarında hiperfosfatemi genellikle görülür. D vitamini yetmezliği, sitratlı kan transfüzyonuna bağlı hipokalsemi, aç kemik sendromu gibi durumlarda karşılaşılan ise fosfat seviyesi düşük olma eğilimindedir. Hipokalsemili bir kişide tanı sıklıkla klinik ve biyokimyasal bulgular ışığında serum PTH ve D vitamini seviyelerinin ölçülmesi ile kesinleştirilir.

Aşıkâr tetani belirtileri varsa hipokalsemi tedavisi acil olarak yapılmalıdır. Bu amaçla intravenöz kalsiyum infüzyonları kullanılır. 10 ml sinde 90 mg elementer kalsiyum bulunan kalsiyum glukonat ampullerinden 5-10dakika içinde gidecek şekilde yavaş infüzyon yapılır. İnfüzyon sonrasında spontan tetanileri devam edenlere infüzyon tekrarlanabilir. Serum kalsiyum seviyesi 7.5 mg/dL üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Oral etki sağlanana dek intravenöz tedavi devam ettirilir.

Uzun süreli tedavide esas olan nedene yönelik tedavilerdir. Küratif tedavi imkanı olmayan durumlarda uygulanan genellikle genellikle aynıdır. Bu amaçla oral kalsiyum preparat desteği ve vitamin D ile kalsiyum absorpsiyonunun artırılmasına çalışılır. Serum kalsiyum seviyesi alt sınırlarda tutulmaya çalışılır. Oral tedavilere rağmen serum kalsiyum seviyesi çok düşük ve tekrarlayan tetanileri olanlarda gerekli dozlarda parenteral kalsiyum infüzyonu önerilmektedir.

HİPOPARATİROİDİZM

Paratiroid hormonun yeterli salınmaması sonucu oluşan klinik tablonun adıdır. Paratiroid hormon eksikliğine bağlı olarak serum kalsiyum seviyesinde düşme ve buna bağlı bulgular görülür. Uzun süreli hiperkalsemi çocuklarda mental retardasyon görülür. Bazal ganglionlarda kalsifikasyon saptanır. Katarakt daha sık olarak karşımıza çıkar.

Hipoparatiroidizm cerrahi, otoimmün, ailesel veya idyopatik sebeplerle oluşabilir. Bunların dışında doğumsal olarak diGeorge sendromunda veya paratiroid aplazisine bağlı olarak, nadiren demir, bakır gibi metal depolanmalarında (Wilson, hemakromatozis) veya kronik hipomagnezemide fonksiyonel olarak hipoparatiroidi görülebilir. Hipoparatiroidizmin en sık sebebi iyatrojeniktir. Tiroidektomi, paratiroidektomi, larenjektomi veya boyun diseksiyonu gibi boyun bölgesindeki tüm operasyonlardan sonra görülebilir. Bezlerin rezeksiyonu gerekmez, operasyona bağlı olarak oluşan vaskülarizasyon bozulmasına bağlı gelişir. Operasyon sonrası hipokalsemi belirtileri gelişenlerin % 50 sinde daha sonra revaskülarite sağlandığından hipokalsemi belirtileri bir süre sonra ortadan kalkar.

Hiperparatiroidili hastaların başarılı cerrahi tedavisinden sonra aç kemik sendromu adı verilen tablo ile karşılaşılabilir. Bu tabloda uzun süreli paratiroid hormon aktivitesine bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Operasyondan sonra paratiroid hormon otonomisi ortadan kalktığı için kemikte aşırı kalsiyum ve fosfor uptake'i olur. Geçici olarak hipokalsemi bulguları ile karşılaşılabilir.

Hipoparatiroidi otoimmün mekanizmalarla gelişebilir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte yani poliglandüler yetmezliklerin bir komponenti olarak saptanabilir. Otoimmün hipoparatiroidi sıklıkla adrenal yetmezlik ve mukokütanöz kandidiyazis ile birlikte çocukluk yaşta görülür. İzole olarak da bulunabilir. Hipoparatiroidizm nadiren ailesel geçiş gösterebilen gen mutasyonları nedeni ile oluşabilir.

Pseudohipoparatiroidizm aslında ilk olarak tanımlanmış hormon rezistansı durumudur. Paratiroid hormon salınımı normal olmasına karşın reseptör düzeyinde yanıtızsızlık nedeni ile etkinliğini gösteremez. Klinik ve laboratuvar bulgular hipoparatiroidizm ile hemen hemen aynıdır. Laboratuvar olarak PTH seviyesinin yüksek olduğu görülür. Bu hastalarda sıklıkla Albright herediter osteopati

denilen 4. ve 5. metakarp kısalığı yanında boy kısalığı, yuvarlak yüz, kısa boyun gibi fenotipik özellikler gözlenir.

Laboratuar olarak hipoparatiroidizmde serum kalsiyum seviyesi düşük ve serum fosfor seviyesi yüksektir. Hipokalsemili ve hiperfosfatemili bir hastada kronik renal yetmezlik ve akut hiperfosfatemi durumları ekarte edilmelidir. D vitaminin eksikliğine bağlı hipokalsemide sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak serum fosfor seviyesi genellikle düşük bulunur. Tanı genellikle PTH seviyesinin ölçülmesi ile konur. Hipokalsemili bir hastada PTH seviyesinin düşük bulunması ile hipoparatiroidi tanısı konmuş olur. Pseudo hipoparatiroidide ise PTH seviyesi yüksek bulunur. Ailesel öykünün olması, tipik fenotipik özelliklerin saptanması ve renal fonksiyonların normal olması tanı konur.

Hipoparatiroidi tedavisinde aşikar tetani bulguları varsa öncelikle kalsiyum infüzyonu uygulanır. Kronik tedavide kalsiyum ve vitamin D preparatları ile serum kalsiyum seviyesi normal sınırlara yakın tutulmaya çalışılır. Oral 1.5-3 gram kalsiyum verilir. D vitamini olarak paratiroid hormon aktivitesi olmadığından aktif formlar tercih edilmelidir. Amaç latent tetaninin bile saptanmaması ve serum kalsiyum seviyesinin normal veya normalin hemen altındaki seviyelerde tutulmasıdır. Bazı olgularda oral tedavilerle yeterince başarı sağlanamadığında kalsiyum infüzyonları gerekebilir.