MALİNİTEYE BAĞLI HİPERKALSEMİ

Doç. Dr. P. Fulden Yumuk, Uzm. Dr. Faysal Dane

Tanı Kriterleri:
Malinitesi olan vakalarda
Serum kalsiyum > 10.5 mg/dl
Diğer sebeplerin ekarte edilmesi

Klinik

Hiperkalsemiye sıklıkla sebeb olan kanserler: meme kanseri, akciğer kanseri (özellikle epidermoid histoloji) ve multipl myelomdur.
Kanserde görülme nedeni: kemik rezorpsiyonunun artması ve kemikten kalsiyum salınımıdır.

- Bitkinlik, halsizlik, iştahsızlık
- Poliüri, noktüri, polidipsi
- Apati, iritabilite, depresyon, konsantrasyon güçlüğü
- Kas güçsüzlüğü
- Bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, konstipasyon
- Görme bozuklukları
- Şuur bulanıklığı, koma
- Hiperkalsemiye neden olan primer hastalığa bağlı belirtiler her zaman olabilir.

Gerekli Tetkikler

EKG: Bradikardi, PR uzaması, QT kısalması, T dalgası genişlemesi (Ca 16mg/dl üzerindeyse olur, QT buna bağlı olarak geniş gözükebilir), aritmi

- Elektrolitler, BUN, kreatinin, Ca, fosfor, albumin, ALP
- PTH, PTHrP(Kemik metastazı olmayan solid tümörlü hastaların hemen tümünde hiperkalseminin nedenidir, kötü prognoz göstergesidir)
- 1,25-dihydroxy D3 Kalsitriol salınımı ile oluşan hiperkalsemi genellikle glukokortikoid tedavisine iyi cevap verir.)

Tedavi

Hiperkalseminin tedavisi hem kalsiyumu düşürmeye, hem de primer hastalığın tedavisine yönelik olmalıdır. Ca düzeyi 12mg/dL olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Santral sinir sisteminin klinik düzelmesi Ca düzeyi normal seviyelere geldikten bir kaç gün sonra olabilir.

A. Hidrasyon (Isotonic NaCl infüzyonu 2-3lt/gün): Hiperkalseminin tipik olarak tedavisi izotonik NaCl infüzyonu ile başlar. Bu şekilde hidrasyon ile yeterli sıvı volumu sağlanmasıyla beraber üriner kalsiyum atılımı da sağlanmış olur.

Glomeruler filtreden geçen kalsiyumun proksimal tubül ve çıkan henle kulbundan geri emilimini engellemenin en iyi yolu volum ekspansiyonudur. Ancak hiperkalsemili hastaların çoğunda hipovolemi olduğu da unutulmamalıdır.

B. Furosemide (Volüm fazlasını gidermek için bazen verilebilir. 20-60 mg/gün): Eskiden idrar kalsiyum atılımını arttırmak için rutin olarak kullanılan loop diuretikleri günümüzde ilk tercih değilllerdir.

C. Kemik Rezorpsiyonunu İnhibe Eden Ajanlar; Osteoklastik aktiviteyi engelleyerek serum kalsiyumunu düşüren üç grup ajan vardır.

a- Bifosfonatlar; Pamidronat, zoledronik asit, ibandronat ve etidronat malinite ile ilgili hiperkalsemide kullanılan ajanlardır. Maksimum etkileri 2-4 gün içinde görüldüğünden genelde sıvı infüzyonu ve kalsitonin ile beraber verilirler.

- Kansere bağlı hiperkalsemide sıklıkla tercih edilen ajanlar; zoledronik asit, ibandronat ve özellikle renal yetersizlik varsa pamidronattır.
- Zoledronik asitin pamidronattan daha potenttir 4 mg zoledronik asit 150 cc serum fizyolojik içinde 15 dakikada infüze edilmelidir.
- Böbrek yetmezliğinde (GFR≤60 ml/dakika) mutlaka doz ayarlaması yapılmalıdır (tablo 2).
- Renal toksisite en önemli yan etkilerindendir. Kronik bifosfonat alan hastalarda mutlaka 3 ayda bir kreatinin değeri bakılmalıdır. Renal fonksiyonlarda kötüleşme varsa (kreatinin > 3mg/dl; kreatinin klirensi < 30ml/dk; kreatinin izlemde bazal değerin 2 katından daha fazla artarsa veya bazal değeri 1-1.4mg/dl olanlarda >0.5mg/dl artarsa) ilaç kesilmelidir.

Hiperkalsemi istisnadır, kreatinin değerleri 4.5 mg/dl bile olsa zoledronik asit uygulanır.

- Diğer korkulan yan etki çene osteonekrozudur. Bu hastalarda mümkün olduğunca diş müdahalelerinden kaçınılmalıdır.
- Ateş, kas-eklem ağrıları, halsizlik bu tedaviler sonrasında görülebilir.
- Doz 7-30 günde bir tekrarlanabilir.

saatte bir 6-8 IU/kg şeklinde uygulanabilir. Taşiflaksi nedeniyle etkisi 48 saat ile sınırlıdır, bazen etkinliği arttırmak için beraberinde steroid verilebilir.

c. Steroidler; granulomatöz hastalıklarda ve bazı lenfoma hastalarında artmış kalsitriol mevcuttur. Bu hastalarda metilprednizolon 40-60 mg/gün verilmesiyle 2-5 gün içinde serum kalsiyum değerini düşürmek mümkündür.
d. Dializ; gerek hemodiyaliz, gerekse periton diyalizi (biraz daha yavaş etkili olmakla beraber) hiperkalsemide oldukça etkili tedavilerdir.

Hiperkalsemide diyaliz endikasyonları:

a. Genelde kansere bağlı ciddi hiperkalsemi ve eşlik eden hidrasyonun yapılmasını engelleyen renal yetersizlik veya kalp yetmezliği gibi durumlarda
b. Diğer tedavilerin etkili olmadığı veya uygulanamadığı durumlar
c. Serum kalsiyum değerinin 18-20 mg/dl olduğu
d. Nörolojik belirtilerin bulunduğu vakalarda.

Kreatinin Klirensi (ml/dakika)	Önerilen zoledronik asit dozu
>60	4 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg
<30	Önerilmemekte *

Tablo 1: Böbrek yetmezliğinde önerilen zoledronik asit dozları (*hiperkalsemide kreatinin 4.5 mg/dl olana kadar zoledronik asit verilir).

Takip:

Hiperkalseminin tedavisi hem kalsiyumu düşürmeye, hem de primer hastalığın tedavisine yönelik olmalıdır. Ca düzeyi 12mg/dL olana kadar tedaviye devam edilmelidir.

Kaynaklar:

1- Carlson HE. Metabolic complications. In: Manual of clinical oncology, 5th ed. Ed: Casciato DA, Lipincott Williams&Wilkins, PA, 2004, pp:546-563.
2- Higdon ML, Higd on JA. Treatment of oncologic emergencies. Am Fam Physician. 2006 Dec 1; 74(11):1873-80.
3- Machado, CE, Şombaum, CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. Clin Nephrol 1996; 45:175
4- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005 Jan 27;352(4):373-9.
5- Thirlwell C, Brock CS. Emergencies in oncology. Clin Med. 2003 Jul-Aug; 3(4):306-10.