DERLEME/REVIEW
Yoğun Bakım Dergisi 2018;12(1):43-58

Kalsiyum Dengesi Bozuklukları: Hipokalsemi-Hiperkalsemi

Calcium Disorders: Hypocalcaemia-Hypercalcaemia

Volkan HANCI[1], Şule ÖZBİLGİN[1]

[1] **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**
Division of Intensive Care, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylul, Izmir, Turkey

ÖZET

Kalsiyum vücutta en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Primer olarak ekstraselüler sıvıda bulunan iki değerli bir katyondur. Kalsiyum vücudumuzda kardiyak otomatisite; miyokard, iskelet kası ve düz kas kasılması ve gevşemesi, kan koagülasyonu, nöronal iletim, sinaptik iletim, hormon sekresyonu, mitotik ayrımlaşma, silial hareket, kemik metabolizması, nörotransmitter salınımı gibi pek çok biyolojik süreçte esansiyel rolü olan çok önemli bir iyondur. Kalsiyum aynı zamanda pek çok enzimin tam aktivite ile çalışabilmesi ve normal selüler fonksiyonların sürdürülebilmesi için görev alan en önemli intraselüler mesajcı görevini de görmektedir. Hiperkalsemi asemptomatik biyokimyasal anormalliklerden hayatı tehdit eden bozukluğa kadar değişen klinik spektrumu olan bir metabolizma hastalığıdır. Hiperkalsemi, serum kalsiyum miktarının 10.5 mg/dL üzerinde olması ya da iyonize kalsiyumun 1.5 mmol/L üzerinde olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Hipokalsemi yoğun bakım gerektiren hem dahili hemde cerrahi hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hipokalsemi, serum kalsiyum düzeyinin 8 mg/dL değerinin altında olması ya da iyonize kalsiyum değerinin 4 mg/dL'nin ya da 1.0 mmol/L'nin altında olması olarak belirtilir. Bu derlememizde kalsiyum denge bozuklukları olan hiperkalsemi ve hipokalseminin nedenleri, kliniği ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Hipokalsemi, Hiperkalsemi, Tedavi.*

ABSTRACT

Calcium is one of the major ectrolytes composing the human body. Calcium is a divalent cation found in the extracellular fluid and plays an important role in many biological processes such as cardiac automaticity, contraction and relaxation of myocardium, skeletal muscle and smooth muscle; blood coagulation, neuronal transmission, synaptic transmission, hormone secretion, mitotic differentiation, ciliated motion, bone metabolism, and neurotransmitter release. Another essential function of calcium is intracellular signaling which provides amenities to function of many enzymes and maintain normal cellular function. Hypercalcemia is a metabolic clinical spectrum varying from asymptomatic biochemical abnormality to life-threatening disorders. Serum calcium levels more than 10.5 mg/dL or ionized calcium levels more than 1.5 mmol/L are accepted as hypercalcemia. Hypocalcemia, described as serum calcium levels is under 8 mg/dL or ionized calcium levels under 4 mg/dL or 1 mmol/L is the most common electrolyte disorder in both medical and surgical intensive care patients. In this review we examined the causes, clinical features and treatment of calcium disorders.

Key Words: *Hypocalcaemia, Hypercalcaemia, Treatment.*

Kalsiyum vücudumuzda kardiyak otomatisite; miyokard, iskelet kası ve düz kas kasılması ve gevşemesi, kan koagülasyonu, nöronal iletim, sinaptik iletim, hormon sekresyonu, mitotik ayrımlaşma, silial hareket, kemik metabolizması, nörotransmitter salınımı gibi pek çok biyolojik süreçte esansiyel rolü olan çok önemli bir iyondur. Kalsiyum aynı zamanda pek çok enzimin tam aktivite ile çalışabilmesi ve normal selüler fonksiyonların sürdürülebilmesi için görev alan en önemli intraselüler mesajcı görevini de görmektedir (1-5).

Kalsiyum vücutta en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Primer olarak ekstraselüler sıvıda bulunan iki değerli bir katyondur. Sağlıklı bir erişkinde 1000-1300 gram kalsiyum bulunur. Kalsiyumun çok büyük bir miktarı, yani %99'undan fazlası kemikler ve dişlerin yapısı içerisinde fosfat ve karbonat tuzları şeklinde bulunmaktadır. Geri kalan kalsiyumun büyük bir kısmı hücre içinde bulunmaktadır. Kalsiyumun ancak az bir miktarı hücre dışında bulunur. Plazmada, normal total kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 2.1-2.6 mmol/L (8.5-10.5 mg/dL)'dir. Plazmada bulunan kalsiyumun yaklaşık %50'si serbest iyonize kalsiyum şeklindedir (2-8). Plazma kalsiyumunun yaklaşık %10'u bikarbonat, sitrat, fosfat, laktat ve sülfat gibi çeşitli anyonlarla birleşmiş durumda bulunur (2,4,5,7,8). Plazma kalsiyumunun %40'ı ise başlıca serum albumini olmak üzere, serum proteinlerine bağlıdır (2,4,5,8,9). Hücre içinde, kalsiyumun toplam konsantrasyonu değişkenlik gösterir ve hücre dışı sıvıdaki kadar yüksek olabilir (8,10). Bununla birlikte, sitoplazmadaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu hücre dışı sıvıdakinden en azından 1000 kat daha düşüktür ve bu değer 0.13-1.13 μmol/L aralığındadır (8,11). Hücre membranının Ca^{2+} geçirgenliği düşük olduğundan ve hücrelerin Ca^{2+}'un dengesi ve tamponlanması için güçlü mekanizmalar olduğundan dolayı bu düşük düzeyde korunur. Serbest iyonize kalsiyum, total kalsiyumun fizyolojik olarak en önemli bileşenidir. Matematiksel olarak hesaplanarak elde edilen total kalsiyum ölçümleri özellikle kritik hastalarda albumin konsantrasyonunda oluşabilecek değişikliklerden dolayı hatalı değerlendirmelere neden olabileceği için, iyonize kalsiyum değerinin direkt ölçümü kritik hasta bakımında önemlidir (1,2,12,13).

Günlük gıdalardan 1-3 gram kalsiyum alınır. Erişkinlerde günlük kalsiyum alınımının alt sınırı 600-800 mg/gün olarak bildirilmektedir. Kalsiyumun intestinal emilimi primer olarak proksimal ince bağırsakta ise de çok değişkenlik gösterir. Kalsiyum atılımından böbrekler ve gastrointestinal sistem sorumludur. Renal kalsiyum atılımı sadece ortalama 100-200 mg/gün olarak bildirilmekle birlikte, 50 mg/gün kadar az ya da 300 mg/gün üzerinde de olabilir. Normal olarak filtre olabilen kalsiyumun yaklaşık %98'inin geri emildiği bildirilmektedir. Kalsiyum geri emilimi proksimal tübüliler ve çıkan henle kulpundaki Na geri emilimine paralel olarak gerçekleşmek-

tedir. Kalsiyum büyük oranda ise aynı zamanda emilim yeri de olan gastrointestinal sistemden ekskrete edilir ve bu ekskresyon süreklidir ve emilimden bağımsızdır. Günlük kalsiyum alımının %80'e varan kadarı feçesle atılır (2,4,5). Bağırsak ve kemikten kalsiyum girişinin oldukça değişken olmasına rağmen, plazmadaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu normalde dar bir aralıkta (1.0-1.25 mmol/L) korunur (1,2,4,12,13).

Normalde kalsiyum ekstraselüler sıvıya intestinal sistemden reabsorbsiyonla ya da kemikten resorbsiyonla girer. Kemikteki kalsiyum çok düşük bir oranda (%0.5-1) ekstraselüler sıvı ile değiştirilebilir. Kalsiyum ekstraselüler kompartmanı kemiğe birikme, üriner atılma, intestinal sisteme sekresyon ve ter oluşumu ile terk eder. Kalsiyumun dar bir aralıkta korunması ağırlıklı olarak üç temel kalsiyotropik hormonların etkisiyle gerçekleşir: paratiroid hormon, kalsitriol (1.25-dihidroksivitamin D) ve kalsitonin. Bu hormonlar primer olarak kemikte, distal renal tübülilerde ve ince bağırsakta etkilidirler (1,2,4,8,12,13).

Paratiroid Hormon

Paratiroid hormon, paratiroid bezlerinde üretilen ve salgılanan, 84 aminoasitli polipeptid yapılı bir hormondur. Paratiroid hormon azalan iyonize kalsiyum düzeyine yanıt olarak giderek artan miktarlarda salgılanır. Paratiroid hücreleri stoplazmasındaki düşük kalsiyum düzeyleri salgılanmasını stimüle eder. Magnezyum parathormon sekresyonu ve hedef organ yanıtı için gereklidir. Magnezyum seviyesi 0.4 mmol/L altında ise paratiroid bezler hipokalsemiye yanıt olarak yeterli düzeyde paratiroid hormon salgılayamaz. Paratiroid hormon plazma kalsiyumunun en önemli düzenliyicisidir. Plazma kalsiyum azalmaları paratiroid hormon sekresyonunu uyarırken, plazma kalsiyum artışları paratiroid hormon sekresyonunu inhibe eder. Etkisini kalsiyum ve fosfat dahil iskelet minerallerinin salgılanmasına yol açan kemik üzerindeki doğrudan etki (vitamin D ile uyum içinde) ile; plazma kalsiyum konsantrasyonunda bir artışa ve akut fosfatüriye yol açan, distal renal tübül tarafından kalsiyum geri emiliminin ve tübül fosfat geri emiliminin inhibisyonunu arttırmak için böbrek üzerindeki doğrudan etkiler ile göstermektedir. Distal tübülilerden Na geri emilimi aldesteron salgılanmasına bağlı iken kalsiyum geri emilimi paratiroid hormon salgılanmasına bağlıdır. Paratiroid hormon düzeyinde artma, distal kalsiyum geri alınımını arttırır ve üriner kalsiyum atılımını arttırır (1,4,12,13). Bu fosfatüri, kalsiyum konsantrasyonunda bir artış olması gereken koşullarda kemikten kalsiyum ve fosfat salınımını takiben plazma fosfat konsantrasyonunda bir artış olmasını önler. Ayrıca, böbrekte, hipofosfatemi de dahil diğer faktörlerle birlikte paratiroid hormonu proksimal tübülde renal 25 (OH) vitamin D 1-a hidroksilaz enzim aktivitesini arttırır ve bu nedenle D vitamininin en aktif metaboliti olan kalsitrolün renal üretimini arttırır (1,4,5,12,13).

Kalsitriol

Kalsitriol, kalsiyumun hem pasif difüzyon hem de aktif transselüler taşıma yoluyla burada emildiğine inanılan bağırsaklar düzeyinde kalsiyum ve fosfat emilimini arttırmak üzere etki gösterir, ikincisi kalsitriol tarafından uyarılır. Kemik üzerinde çift etkilidir; osteoklastların metabolik aktivitesini arttırarak net kemik rezorbsiyonunu arttırır ve ayrıca kemik oluşumunun kolaylaştırılmasında önemli bir rol oynar. Böbrek düzeyinde, kalsitriol kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu arttırır (1,4,5,12,13).

Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezindeki parafolliküler T hücreleri tarafından oluşturulan 32-aminoasit içeren polipeptid hormondur. Serum kalsiyumu ve kalsitonin arasında bir negatif geri besleme vardır. Serum kalsiyumundaki bir artış kalsitonini salgılatır, ki bu serum kalsiyumunu azaltmak için daha sonra kemik ve böbrekler üzerinde etki gösterir. Böbrek düzeyinde, kalsitonin kalsiyumun tübüler geri emilimini inhibe etme eğilimindedir. Kemikte, kalsitonin osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Osteoklastik aktivitenin bu akut inhibisyonu, kemik tarafından kalsiyumun net alımını arttırmak için osteoblastik aktivitenin devamını sağlar (1,4,5,12,13).

Kalsiyum Fizyolojisi

Kalsiyum miyokardiyal kasılma ve gevşeme, kardiyak pacemaker aktivitesinin ve kardiyak aksiyon potansiyeli üretimi, tüm düz kasların kasılması, trombosit fizyolojisi, kan pıhtılaşması gibi pek çok önemli fizyolojik işlemde oldukça önemli görevlere sahiptir.

Miyokard

Kardiyak kasılma ve gevşemelerin esasen sitoplazmadaki kalsiyum iyon (Ca^{2+}) konsantrasyonundaki tekrarlayan fazik artışların ve düşüşlerin sonucu olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Kalsiyum kardiyak pacemaker aktivitesinin üretimi ve kardiyak aksiyon potansiyeli üretimi için önemlidir (8,14). Kalsiyum kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazından sorumlu iyondur (8). Sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonundaki tekrarlayan bu değişiklikler birkaç mekanizma ile meydana gelebilir. Hücre membranındaki kalsiyuma özel ya da özel olmayan kanalların açılması ve kapanması bu yollardan biridir. Kalsiyum girişinin başlıca yolu, yüzey membranındaki voltaja duyarlı kalsiyum kanalıdır. Bunun depolarizasyon yoluyla aktivasyonu içe doğru yavaş akıma yol açar. Her bir aksiyon potansiyeli ile kalsiyum hücre içine bu yoldan girer ve hücre içindeki depolardan büyük miktarlarda Ca^{2+} salınımını tetikleyerek sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunda ani bir artışa neden olur. Diğer yol hücre içi bir kalsiyum deposu, örneğin sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyumun salınımı ve alınımıdır. Olgun bir kalpte kardiyak kasılma veya gevşeme oluşması için gerekli olan sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyon değişiklikleri için sarkoplastik retikulum Ca^{2+} salgılama kanalının başlıca kaynak olduğu görülmektedir. Bir diğer yol ise hormonlar ve nörotransmiterler gibi kimyasal habercilerdir. Sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonundaki her yineleyen artış Troponin C'ye Ca^{2+} bağlanmasını arttırır, bu da aktin ve miyozin arasındaki karşılıklı etkileşimin artmasıyla sonuçlanır. Dolayısıyla kardiyak kasılma meydana getirir. Kardiyak gevşeme ağırlıklı olarak sarkoplazmik retikulumun bir proteini, Ca^{2+} ATPaz pompası, Ca^{2+}'u sitoplazmadan sarkoplazmik retikulum membran sisteminin lümenine taşıdığında, hücre membranındaki Na^{+}-Ca^{2+} değiştirici ve Ca^{2+} ATPaz pompası Ca^{2+}'u sitoplazmadan interstisyel boşluğa taşıdığında gerçekleşir. Sitoplazmik serbest Ca^{2+} konsantrasyonundaki azalma Ca^{2+}-Troponin C bağlanma dengesini tersine döndürür ve Ca^{2+} Troponin C'den ayrışır. Bu, aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi azaltır ve aktif kardiyak gevşemeyi arttırır (1,8,14,15).

Vasküler Düz Kas

Tüm düz kasların kasılması intraselüler Ca^{2+} düzeyindeki değişikliklere bağımlıdır (16). Bu, kas fibrillerini düzenli olarak depolarize eden doğal miyojenik mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir veya nöral ya da hormanal etkilerden kaynaklanabilir. Sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonundaki bir yükselmenin sonucu olarak, düz kas aktin-miyozin kompleksinin daha sonraki aktivasyonu ile birlikte, miyozini fosforilleyen bir protein kinazı aktive etmek üzere kalmodulin düzenleyici proteine daha fazla Ca^{2+} bağlanır. Deneysel doku preparatlarında, hücre içi kalsiyumundaki artışlar hem kardiyak hem de vasküler kaslarda kontraktiliteyi arttırır. Bununla birlikte, genel hemodinamik yanıt kalp hızı, ön yük, kardiyak kontraktilite ve ard yük arasındaki etkileşime bağlıdır (17-20).

KAN

Trombositler

Trombositlerin sitoplazması, aktive olmuş trombositlerin şekillerini değiştirmelerini ve granüllerindeki içeriği salgılamalarını sağlayan aktin ve miyozinin kasılabilir liflerini içerir. Aktive olmuş trombositlerden tromboksan A2 oluşumunun bir sonucu olarak ortaya çıkan yüksek sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonları, şekil değişikliğini, salgılama reaksiyonunu ve trombosit fonksiyonlarındaki diğer olayları yönlendirdiği düşünülen kasılma yanıtlarıyla aktin-miyozin komplekslerini uyarır (1,3,12).

Kan Pıhtılaşması

Kan pıhtılaşması, kompleks enzim kaskadı bir sonucu olarak ortaya çıkar. Son aşama çözü-

nebilir plazma proteini olan fibrinojenin proteaz trombin tarafından çözünmeyen fibrin haline dönüşmesidir. Fibrin oluşumunda iki ana yol vardır:

İntrensek yol, faktör XII veya 'Hageman faktörü' negatif yüklü bir yüzeye, örneğin doku yaralanmasıyla açığa çıkan kollajene, yapıştığı zaman başlar ve XIIa olarak gösterilen aktif enzim haline gelir. Bir faktörün küçük bir miktarının aktivasyonu bir sonraki faktörün daha büyük miktarlarda oluşumunu katalize eder, daha da büyük miktarların oluşumunu katalize eder (1,3,12).

Doku hasarıyla meydana gelen bir madde ile başlatılan ve 'doku faktörü' olarak adlandırılan (bazen faktör III denilen) ekstrensek yol, faktör X'u aktif hale getirmek için kalsiyum iyonları ve fosfolipidin varlığında faktör VII ile etkileşime girer. Daha sonra dizi yukarıda tarif edilen son basamağa doğru ilerler (1,3,12).

Bununla birlikte, iki yol birbirinden bütünüyle ayrı değildir. Çünkü intrensek yoldaki faktör IXa ve faktör XIIa ekstrensek yoldaki faktör VIIa ile karşılıklı etkileşebilir (1,3,12).

Serum Kalsiyum Düzeyi Üzerine Etkili Faktörler

Yoğun bakımda tedavi edilen olgularda bazı faktörler serum iyonize kalsiyum düzeyini değiştirebilir, bu nedenle duyarlı hastalarda hipo- ve hiper-kalseminin olumsuz etkilerinin yoğunluğunu arttırabilir. Bu faktörlerden bazıları şunlardır: malnütrisyon olması ve düşük albumin; anormal asit-baz durumu ve elektrolitler; kullanılan ilaçlar; büyük hacimlerde sitratlı kan transfüzyonu ve kardiyopulmoner bypass/ECMO kullanımı. Yoğun bakım uzmanı plazma kalsiyum konsantrasyonunda daha fazla değişikliklerin olmasını önlemeyi ve hipo- ve hiper-kalsemiyi tanımlayıp ve bunların olumsuz etkilerini, özellikle kalp üzerindekileri tedavi etmeyi hedeflemelidir. Ayrıca olgularda kullanılan birçok ilacın etki mekanizmasının, en azından kısmen, kalsiyum iyonuna bağlı olduğunu gösterilmiştir (1,4,12).

Malnütrisyon Olması ve Düşük Albumin

Plazma kalsiyumunun %40'ı, başlıca serum albumini olmak üzere, serum proteinlerine bağlıdır (4,8,9). Malnütrisyon durumunda tüm serum protein miktarları ile birlikte plazma albumin düzeyinde de azalmalar meydana gelmektedir. Albumine olan bu bağlanma nedeniyle; plazma albumin düzeyinin değiştiği durumlarda düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) olarak, "ölçülen serum kalsiyum değeri + 0.8 x [4.0-ölçülen serum albumin değeri (g/dL)]" formülü ile belirlenerek değerlendirme yapılmalıdır. Albuminin her 1 g/dL azalma veya artması, total plazma kalsiyum konsantrasyonunu yaklaşık 0.8-1.0 mg/dL azaltır veya arttırır (1,4,5,8,9,12).

Asit-Baz Durumu

Genel olarak iyonize kalsiyum düzeyinin pH değişikliklerinden etkilendiği kabul edilmektedir. Asidoz kalsiyumun albumine bağlanmasını azaltır dolayısıyla iyonize kalsiyumu artırır, oysa alkaloz bağlanmayı arttırır ve iyonize kalsiyumda bir azalma oluşturur. Akut hiperventilasyon ile solunumsal alkaloz ortaya çıkabilir, böylece iyonize kalsiyumu düşürür. Asit-baz durumunda bu değişiklikler, toplam kalsiyum seviyelerini değiştirmeden biyolojik olarak önemli fraksiyon olan iyonize kalsiyum konsantrasyonunu etkileme eğilimindedir. Plazma pH'sındaki her 0.1 ünite azalma, iyonize kalsiyumu ortalama 0.16 mg/dL arttırır ve her 0.1 ünite pH artışı aynı miktarda azalmaya neden olur. Bu nedenle, sonraki tedaviyi yönlendirmek üzere mümkün olduğu zaman iyonize kalsiyum ölçülmelidir (1,4,8,12).

Masif Kan Transfüzyonu

Masif transfüzyonda sitrat, kalsiyumu bağlayarak hipokalsemiye neden olabilir. Ancak bu azalmalar genellikle geçicidir ve kan transfüzyonu yaklaşık 30 mL/kg/saat verildiğinde ve hemodinamik stabilite korunduğunda, kompanzatuvar mekanizmalar serum Ca^{2+} konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde kalmasını sağlar (8,21). Transfüzyonun daha hızlı verilmesi Ca^{2+} konsantrasyonunu geçici olarak düşürür,

infüzyon hızı azaltılır ise 10 dakika içinde düzelir ve kardiyovasküler etkiler oluşmaz. Sağlam karaciğer ve böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı ve normotermik erişkinler saatte 20 ünite kanla alınan sitratı hipokalsemi oluşmadan metabolize edebilir. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyonu bozulmuş ise ya da renal fonsiyonları bozuk olgularda kandan sitratın temizlenmesi, özellikle de hipotermik olgularda azalır ve bu nedenle sitrat içeren kan ürünlerinin nispeten küçük hacimlerde hızla verilmesi, serum Ca^{2+} konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur ve kardiyovasküler açıdan oluşan hipokalsemi zararlı etkilere neden olabilir. Bu, klinik olarak kalsiyum tuzunun intravenöz enjeksiyonuna geçici bir yanıt şeklindeki arter basıncındaki ani düşüş olarak kabul edilebilir. Arteriyel basınçtaki bu azalmanın, altta yatan kardiyak hastalıkları olan hastalarda daha ciddi olduğu saptanmıştır (8,22). Kandan sitratın temizlenmesi, hipoterminin düzeltmesiyle, sistemik ve hepatik kan akımının arttırılması ve sitratın yaklaşık %20'si idrarda atılabildiğinden, idrar çıkışının arttırılmasıyla desteklenebilir (23). Hipokalsemi büyük miktarlarda sitratlı kan verilen küçük hastalarda yaygındır (24). Sitratlı kan alan hastalarda iyonize kalsiyumda ani bir düşüş olduğu bildirilmiştir ve bu düşüşün heparinize kan alan hastalarda görülenden daha fazla olduğu bulunmuştur (25). Ayrıca ECMO gibi uygulamalarda büyük dozlarda verilen heparin de doğrudan iyonize kalsiyumu ve kardiyovasküler stabiliteyi etkileyebilir (26). Bu açıdan risk altında olan olgularda, iyonize kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve düzeltilmelidir.

HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi asemptomatik biyokimyasal anormalliklerden hayatı tehdit eden bozukluğa kadar değişen klinik spektrumu olan bir metabolizma hastalığıdır. Hiperkalsemi, serum kalsiyum miktarının 10.5 mg/dL üzerinde olması ya da iyonize kalsiyumun 1.5 mmol/L üzerinde olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %1'de serum kalsiyum ölçümlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Total serum kalsiyumu 11.5 mg/dL altında olan olgular asemptomatiktir. Tedavi edilmezse 16-20 mg/dL üzeri düzeyinde ölüme neden olabilir (1,2,4-6,8,12). Yaşlılarda, malignitesi olan hastalarda ve böbrek taşı olan kişilerde hiperkalsemi insidansı artar (12). Hiperkalsemi bağırsak ve/veya kemikten ekstraselüler sıvıya kalsiyum akışı bağırsak, kemik ve/veya böbreğe akışı geçtiğinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, bu durum genellikle kemik veya bağırsaktan kalsiyum akışının renal kalsiyum atılım kapasitesini aştığı durumda olur (1,12).

Hiperkalsemi Nedenleri

İyatrojenik nedenler dışında, hiperkalseminin en yaygın nedenleri hiperparatiroidizm ve malignitedir ki bu iki durumun, olguların yaklaşık %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Sarkoidoz tüberküloz gibi granülomatöz bozukluklar, tirotoksikoz, vitamin D entoksikasyonu, süt-alkali sendromu, lityum, tiazid diüretikleri, kemiğin paget hastalığı, alüminyum entoksikasyonu, familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi, vitamin A entoksikasyonu ve adrenal yetmezlik nadir nedenlerdir. İmmobilizasyon, son evre böbrek yetmezliği ve bebeklikteki idiopatik hiperkalsemi gibi diğer nedenler de oldukça nadirdir (1,2,4-6,8,12).

Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm hiperkalseminin en sık nedenidir, olguların %50'den fazlasından sorumludur. Hastalar sıklıkla tek bir paratiroid bezinde benign adenom bulunan yaşlı kadın hastalardır. Olguların %80-85'de tek bir adenom varken %10 ile %15 olguda hiperplazi oluşur. Paratiroid karsinomu bu hastaların %5'den daha azında vardır. Paratiroid kanseri daha genç yaş grubunda oluşur ve ortalama serum kalsiyum seviyesi 15 mg/dL'dir (1,12).

Düşük spinal kemik kitlesi asemptomatik hiperparotiroidizmli hastaların yaklaşık %15'de mevcuttur ve paratiroidektomi sonrası belirgin olarak düzelir (12). Paratiroid adenomları multipl endokrin neoplazi sendromununun (MEN) bir parçası olarak da oluşabilir. Tip I

MEN hipofiz, pankreas ve paratiroid tümörlerini içerirken Tip II feokromasitoma, medüller tiroid kanseri ve hiperparatiroidizmle ilişkilidir (1,12). Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, yüksek PTH düzeyleriyle birlikte olan hiperkalsemi ile karakterize bir otozomal dominant bozukluktur. Hiperparatiroidizmin tersine hastaların hipokalsiürisi vardır, nefrolitiazis ya da kemik hastalığı meydana gelmez ve boyun cerrahisi ile tedavi edilemez (12).

Kalsiyum dengesi nonparatiroid endokrin durumlarında etkilenebilir. Hipertiroidizm osteoporozis ve hiperkalsiüri ile sonuçlanan artmış kemik turnoveri ile ilişkilidir. Tirotoksikozlu hastaların yaklaşık %20'si normal PTH düzeyleri olmasına rağmen ılımlı (serum kalsiyum değeri, 10.8-11.2 mg/dL) hiperkalsemi vardır. Adrenal yetersizlik nadiren hiperkalsemi ile ilişkilidir, muhtemelen hemokonsantrasyon ve volüm eksikliğine bağlıdır (1,12). Feokromasitoma Tip II MEN'de hiperparatiroidizle ilişkilidir. İzole feokromasitomaların PTH sekresyonu üzerine olası B agonist etki ile volüm daralmasına bağlı hiperkalsemiye sebep olduğu bildirilmiştir (12).

Sarkoidoz vitamin D alımına duyarlılık ve intestinal kalsiyum emiliminin artması ile ilişkilidir. Hiperkalsemi hastaların %10-20'sinde oluşur ve granülomlar tarafından otonom 1.25 $(OH)_2D_3$ üretimi ile sonuçlanır. Tüberkülozlu hastalarda ılımlı hiperkalsemi muhtemelen granülomlar tarafından 1.25 $(OH)_2D_3$ üretimine bağlıdır (1,4,8,12).

İnmobilizasyon kemik formasyonunda azalma ve kalıcı kemik erimesinin bir sonucu olarak hiperkalsemiye neden olur. İnmobilize bireylerde hiperkalsemi yüksek kemik turnoverli (örn. adölesanların büyüme atağında, Paget hastalığı olan kişilerde ya da tirotoksikozda) hastalarda en sık oluşur (1,4,12).

Malignite

Malignite hiperkalseminin en sık ikinci nedenidir ve doğrudan kemik yıkımı veya malign hücreler tarafından kalsemik faktörlerin salgılanması (paratiroid hormon benzeri maddeler, sitokinler veya prostoglandinler) ile ilgili olabilir. Kanser hastalarının yaklaşık %10'unda hiperkalsemi ortaya çıkar. En sık nedenler akciğer (%35), meme (%25), hematolojik (miyelom ve lenfoma (%14), baş ve boyun (%6) ve renal karsinomdur (%3). Hiperkalsemi malignite ile birlikteliği kötü prognozludur. Otuz günlük mortalite riski %50 olarak bildirilmiştir (1,4,12,27).

Klinik Görünüm

Hiperkalsemi, klinikte hipokalsemiden daha az gözlenmektedir. Tüm yatan olguların ancak %1'inden daha az bir kısmında hiperkalsemiye rastlanılmaktadır. Hiperkalsemi semptomları genellikle nonspesifiktir ve 12 mg/dL'nin altında bir semptoma rastlanılamayabilir. Hiperkalsemi ile ilişkili semptomlar çoğunlukla hem serum kalsiyum artışının büyüklüğü hem de artış hızı ile ilişkilidir. Genellikle primer hiperparatiroidi ile birlikte gözlenen hafif hiperkalsemi, çoğunlukla asemptomatiktir. Hiperkalsemi bulguları ve semptomları 4 gruba ayrılır: (a): mental, (b): nörolojik ve iskelet sistemi, (c): gastrointestinal sistem ve renal fonksiyonlar, (d): kardiyovasküler sistem (1,2,5,12).

Mental Fonksiyonlar

Santral sinir sistemi belirtileri apati ve letarjiden, konfüzyon ve komaya kadar değişkenlik gösterebilir. Mental bulgular yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha belirgindir (2,4,5,8,12).

Nörolojik ve İskelet Sistemi

Bazı hastalarda baş ağrısı belirgindir. Kas tonusunu ve kuvvetini azaltır. Miyalji ortaya çıkar ve derin tendon reflekslerini azaltır, erken yorulma görülebilir (1,2,4,5,8,12).

Gastrointestinal ve Renal Fonksiyonlar

Kabızlık, anoreksi, iştahsızlık, bulantı ve kusma sıktır. Yetersiz sıvı alımı ve kusmaya bağlı sıvı kaybı dehidratasyondan sorumludur ve akut hiperkalsemik krize katkıda bulunabilir. Ayrıca akut ve kronik pankreatit de hiperkalsemi ile ilişkilidir ve serum kalsiyumunu geçici olarak düşürebilir. İleus da hiperkalsemi ile ilişkili olarak gözlenebilir (1,2,4,5,8,12).

Hiperkalsemi renal fonksiyonları birkaç yoldan bozar. Antidiüretik hormonun (ADH)

toplayıcı kanallar üzerindeki etkisini engelleyerek poliüri ve polidipsiye neden olur. Vazokonstrüksiyon ve dehidratasyonun bir sonucu olarak renal kan akımı ve glomerül filtrasyon hızını azaltır. Fokal skar ve inflamasyon oluşturma potansiyeliyle birlikte (intertisyel nefrit), kalsiyum fosfat tuzlarının birikmesiyle proksimal tübüler fonksiyonu bozar. Şiddetli olgularda, nefrokalsinoz röntgende görülebilir. Hiperkalsiüri ve ürolitiazis de ortaya çıkabilir. Üzerine eklenen idrar yolu infeksiyonu hiperkalsemik nefropatiyi ağırlaştırabilir (1,2,4,8,12).

Kardiyovasküler

Hiperkalsemi, kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazını düşürür. Bu kısalmış ST segmenti ve dolayısıyla azalmış QT aralığı olarak yansır. İlginç şekilde, 4 mmol/L üzerindeki hiperkalsemi ile T dalgası genişler, QT aralığı artma eğilimi gösterir. Bu nedenle, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının başlangıcına kadar olan mesafe olarak tanımlanan QT segmenti hiperkalsemi açısından çok daha güvenilir bir göstergedir. Aritmiler yaygın ve ciddi olabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun akut yükselmesi, muhtemelen direkt vazokonstrüksiyon yoluyla, kan basıncında bir artışa neden olabilir. Bununla birlikte, kronik hiperkalsemi ile ilgili hipertansiyon renal hasara da bağlı olabilir. Dijital toksisitesi yüksek serum kalsiyum seviyesi ile şiddetlendiğinden dolayı, hiperkalsemik hastalara dijital uygulanırken dikkatli olunması ihtiyatlı bir yaklaşımdır (1,2,4,5,12,28).

Kan

Kalsiyum pıhtılaşma sistemindeki bazı faktörleri aktive edebilir. Bu, hiperkalsemik hastalarda yaygın tromboz ile ilgili az rastlanan yayınları kısmen açıklayabilir (13).

Laboratuvar Değerlendirilmesi

Total serum kalsiyum düzeyleri genellikle tek başına tanı koydurur. Bununla birlikte hipoalbuminemi proteine bağlı kalsiyum düzeyleri değişebilir. Miyelomada olduğu gibi anormal protein varlığı ya da asit-baz dengesizliği serbest kalsiyum düzeyini etkileyebilir. Kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikleri içeren magnezyum ve fosfor minerallerine de mutlaka ölçülmelidir. Elektrokardiyogramda QT inerval tespiti hipokalsemik hastanın ciddiyeti ve aciliyetini değerlendirmede çok önemlidir. Eğer malignensiden şüpheleniliyor ise metastazı tanımlamak için bir kemik taraması faydalı olacaktır. Çünkü miyeloma azalmış kemik formasyonu ve kemik rezorbsiyonu ile karakterizedir, kemik taraması genellikle negatiftir. Bu hastalığın tanısı en iyi kemik iliği incelemesi, serum elektroforezi ve idrar immünelektroforezi ile konur. Gerçek PTH düzeyleri, serum eletrolit ve kortizol düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri ile primer hiperparatiroidizm tanısı teyit edilebilir (12).

Hiperkalseminin Tedavisi

Hiperkalsemi tedavisinin amacı, santral sinir sistemi, renal ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri en aza indirmektir. Hiperkalseminin uygun tedavisi bunun nedenine dayanmaktadır. Tedavinin genel konsepti şunları içermektedir: (a) renal kalsiyum klirensini arttırmak, (b) kemik rezorbsiyonunu azaltmak ve (c) intestinal kalsiyum absorbsiyonunu azaltmak. Hastalığın altında yatan patofizyolojinin anlaşılması bu tedavi yönetiminde en önemli amaçtır. Örneğin miyelomalı bir hastada hiperkalsemi azalmış renal kalsiyum klirensine ek olarak artmış kemik rezorbsiyonunun birlikte olmasına bağlıdır ve hiperkalseminin başarılı yönetimi her iki sürecin tedavi edilmesini gerektirir (1,2,4,8,12).

Hiperkalsemi tedavisinde serum kalsiyum değerinin 12 mg/dL düzeyinde olduğu orta derecedeki hiperkalsemi vakalarında altta yatan hastalığın tedavisi, kalsiyum alımının sınırlandırılması gibi konservatif yaklaşımlı tedavi gerçekleştirilebilir. İleri derecede hiperkalsemik hastalarda, özellikle semptomatik olanlarda, hiperkalseminin derhal tedavi edilmesi gerekli olabilir. Total serum kalsiyumu > 14 mg/dL olması tehlikeli olabilir ve düzeyin acil şekilde düşürülmesi gerekli olabilir. Bu değerlerde mortalite oranı oldukça yüksektir (1,4,8,12).

Hiperkalsemili hastalar kalsiyumu albumin molekülüne kaydıracak hiperventilasyondan ve solunumsal alkalozdan yarar görebilir. Bununla birlikte, iyonize kalsiyum azaltmak için diğer önlemler uygulanırken bu sadece yaşamı tehdit eden hiperkalsemi oluşursa önerilebilir (1).

Hidrasyon ve Diürez

Hiperkalseminin başlangıç tedavisinde hidrasyon kritik bir rol oynar çünkü tedavi yanıtının başlangıcı hızlıdır. Hidrasyon, genellikle intravenöz serum fizyolojik solüsyonu ile sağlanır. Salin hidrasyonu proksimal tübülde kalsiyum emilimini azaltarak renal kalsiyum atılımını arttırır. Bu tedavinin amacı 24 saatlik idrar çıkışını 3-5 L'ye ulaştırmaktır. Bunun için 24 saatte 4-6 L normal salin vermek gerekir. Ancak konjestif kalp yetersizliği gibi altta yatan kardiyak hastalığı olanlarda bu miktardaki sıvıları vermekte çok dikkatli olunmalıdır. Tek başına rehidratasyondan sonra total serum kalsiyum konsantrasyonunda 0.75-0.50 mmol/L düzeyinde hızlı düşüş tipiktir. Şiddetli semptomatik hastalarda, sıklıkla ek önlemler gereklidir. Basınçlı serum fizyolojik diürezi, 2 saatte bir 100 mg dozlarda verilen furosemid gibi güçlü diüretiklerle birlikte, büyük miktarlarda izotonik salin (5-10 L/gün) kullanılarak güvenle yapılabilir. Rehidrasyon öncesi erken diüretik tedavi ilave volüm tüketimi ile hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Bu tedavi sırasında kardiyovasküler durum ve serum elektrolit konsantrasyonları yakından izlenmelidir. Genellikle diürez sırasında renal potasyum ve magnezyum kaybı olduğundan bu elektrolitlerin intravenöz replasmanı gerekli olabilir (1,2,4-6,8,12). Hidrasyon ve diürez hiperkalseminin potansiyel kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyon risklerini ortadan kaldırsa da serum kalsiyumu genelde normalin üstünde kalır. Kalsiyumu daha fazla düşürmek için bifosfonatlar veya kalsitoninle ek tedavi gerekli olabilir (1,2,4,12).

İntravenöz ya da olgu alabiliyorsa oral inorganik fosfat verilmesi, serum kalsiyum düzeyini, kalsiyumun kemiklerden resorbe olmasını inhibe ederek ve kalsiyum-fosfat kompleksleri şeklinde yumuşak dokularda çökmelerine neden olarak etkili bir şekilde düşürür. Günde 12 saatlik infüzyon şeklinde en fazla 2-3 günlük tedavi uygulanabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve hiperfosfatemili hastalarda ise inorganik fosfat verilmesi kontrendikedir (2). Tedavide bazı durumlarda ek olarak kortizon, kalsitonin, mitramisin gibi ilaçlara da ihtiyaç duyulabilmektedir (2). Granülomatöz hastalıklar gibi D vitaminine bağlı hiperkalsemilerde glukokortikoidlerin etkin olduğu bildirilmektedir. Hiperkalsemik kriz yapan hiperparatiroidide tedavi acil cerrahi girişim olarak belirtilmektedir (2,4).

Bifosfanatlar

Akut hiperkalsemi için günümüzde ilk tercih tedavi olan bifosfonatlar osteoklast aktivitesini ve yaşayabilirliğini engeller. Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalseminin tedavisi için başlıca ilaçlardır. Pamidronat eski kuşak bifosfanatlardan farklı olarak renal yetersizliği daha da kötüleştirmez. Pamidronat 60-90 mg intravenöz olarak kullanılabilir. Pamidronatın etki süresi uzundur fakat renal yetmezlik durumunda bu ajandan kaçınılması önerilmektedir. Son zamanlarda piyasaya çıkan bifosfonatlar alendronat, risendronat, zolekronik asittir. Risedronat alendronattan daha az oranda gastrointestinal morbidite ile ilşkilidir. Bifosfonatlar arasında etki başlangıcı en kısa olan zoledronik asittit. Ancak renal fonksiyonlara etkisi fazladır (1,4,8).

Hiperkalsemiyi tedavi etmek için kullanılan osteoklast inhibe eden diğer ajanlar mitramisin ve kalsitonindir. Mitramisin sitotoksik bir ajandır ve serum kalsiyum konsantrasyonunu primer olarak kemik rezorpsiyonunu engelleyerek düşürür. Bu etkiyi muhtemelen osteoklastlar üzerine toksik etki yaparak sağlar. Miyeloproliferatif bozukluklara sekonder artan plazma kalsiyum konsantrasyonu, kanser kemoterapötik ajanı plikamisin (daha önce mitramisin olarak adlandırılmıştı) ile düşürülebilir. Plikamisin çok etkilidir fakat yan etkileri ve tokisitesi uygulama sıklığını sınırlar. Malignitesi olan 41 olgunun 30'unda tek doz 25 μg/kg ile hiperkalsemi 48

saat içinde düzeltilmiştir (29). 25 µg/kg'lık tek intravenöz dozu takiben genellikle 12-24 saat içinde görülen hipokalsemik etki 48-72 saatte pik yapar ve 5-7 gün sürer. Mitramisinin majör toksik etkileri renal yetersizliği olan hastalarda daha sık olarak gözlenir ve bu etkiler trombositopeni, nefrotoksisite ve hepatotoksisite olarak sayılmaktadır. İntravenöz etidronat plikamisine göre eşit düzeyde etki gösterebilir ve daha az toksiktir (1,4,8).

Kalsitonin

Kemikte, kalsitonin osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. 2-8 U/kg subkütan dozunda kullanılabilir. Serum kalsiyumunu 24-48 saat içinde azaltır. Hiperkalsemi tedavisinde kalsitoninin faydaları (a) hızlı başlangıç (2 saatte), (b) 24 saat içinde en yüksek etki, (c) analjezik etki, (d) düşük toksisite olarak belirtilmektedir. Glukokortikoidler ile kombine edildiğinde etki gücü artabilir. Renal yetersizliği olan hastalarda güvenle kullanılabilir ve geçici bulantı, yüzde kızarma ve nadiren enjeksiyon yerinde hipersensivite ile sınırlı yan etkileri vardır. Genellikle serum kalsiyumunu 1-2 mg/dL kadar düşürür. Kalsitoninin daha düşük toksisitesi vardır fakat hiperkalseminin düşürülmesinde sürekli aynı etkiyi göstermez. Relatif olarak nontoksik olmasına rağmen hastaların %25'inden fazlası kalsitonine yanıt vermeyebilir. Bu nedenle yaşamı tehdit eden hiperkalseminin tedavisinde kalsitonin ilk seçenek değildir (1,4,8).

Glukokortikoidler

Hidrokortizon lenfatik malignensiler, lenfoproliferatif hastalıklar, tümörler ve granülomatöz hastalıklar, sarkoidoz, vitamin A ve vitamin D toksisitesi gibi yüksek kalsitriol düzeyleri, 1.25 $(OH)_2D$ veya osteoklast aktive eden faktör üretimi ile ilgili hastalıkları olan hastalarda yüksek kalsiyum düzeylerinin düşürülmesinde etkilidir. Kalsitonin ile kombine edildiğinde etki gücü artabilir. Glukokortikoidler, malignensi veya hiperparatiroidizme sekonder hiperkalsemiyi nadiren düzeltir (1,4,8).

Fosfatlar kemik ve yumuşak dokuda kalsiyum çökelmelerine sebep olarak serum kalsiyumunu düşürür. Eğer etidronat disodyum etkisiz ve plikamisin kontrendike ve diğer tüm önlemlerin başarısız olduğu olgularda intravenöz fosfat, potansiyel akut toksisitesi nedeniyle, sadece yaşamı tehdit eden hiperkalsemi durumunda kullanılmalıdır. Fosfatlar oral olarak verilirse böbrek ve miyokard gibi dokularda kalsifikasyon riski daha az olur (1,4,8).

Gallium Nitrat

Gallium nitrat kemik rezorbsiyon inhibisyonun bir sonucu olarak hipokalsemiye neden olur. Randomize çift kör kalsitonin ile karşılaştıran bir çalışmada gallium nitrat tedavisi (200 mg/vücut alanı m^2 devamlı infüzyon, 5 gün), hiperkalsemisi olan malignensili hastaların %75'de normokalsemi ile sonuçlanmıştır (30). Kalsitonin (8 IU/kg 6 saatte bir, 5 gün), hastaların %31'de serum kalsiyumunu normal düzeylere getirmiştir. Gallium nitrat grubunda normokalseminin ortalama süresi 11 gün iken kalsitonin grubunda bu süre 2 gün olarak bulunmuştur (4,30). Gallium nitratın major yan etkisi nefrotoksistedir ve intravenöz hidrasyon ile intravasküler açık düzeltilmeden kullanılmamalıdır. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin gallium nitrat ile birlikte kullanımı da nefrotoksik potansiyele neden olabilir. Son öneriler uyarınca gallium nitrat tedavisi öncesi ve sonrası 48 saat içinde hastalar aminoglikozid kullanmamalıdır ve tedavi boyunca günlük idrar çıkışının günde 2 L olması sağlanmalıdır (1,30).

Hiperkalseminin başlangıç tedavisi bittikten sonra altta yatan etyolojiyi araştırmak ve tedaviyi hiperkalsemi nedenine yönlendirmek gereklidir (4).

HİPOKALSEMİ

Hipokalsemi yoğun bakım gerektiren hem dahili hemde cerrahi hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur (31). Hipokalsemi, serum kalsiyum düzeyinin 8 mg/dL değerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte en doğru şekilde iyonize kal-

siyum değerlerini baz alınarak, total kalsiyum değerleri ve plazma albumin konsantrasyonundaki değişiklikleri göz önüne alan düzeltmelerin yapılması ardından tanınabilir. Böyle bir tanımda iyonize kalsiyum değerinin 4 mg/dL'nin ya da 1.0 mmol/L'nin altında olması olarak belirtilir (2,4,8). Farklı popülasyonlarda yapılmış çeşitli çalışmalarda cut-off değerleri kullanılarak hipokalsemi prevalansı %15 ile %88 arasında bulunmuştur (32,33). Hipokalsemi bağırsak veya kemik tarafından yerine konulabilecek miktardan fazla miktarda, genelde renal mekanizmalar aracılığı ile ekstraselüler sıvıdan kalsiyum kaybı olduğu zaman ortaya çıkar. Hipoalbuminemi nedeniyle hatalı düşük kalsiyum düzeyleri, iyonize kalsiyum değerinin ölçülmesiyle ekarte edilmelidir. Hipokalsemi semptomlarının gelişmesi için eşik düzey iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Çeşitli veriler, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu 2 mg/dL'nin (< 0.50 mmol/L) altına indiğinde yaşamı tehdit edici komplikasyonların ortaya çıktığını göstermektedir (34).

Hipoklaseminin Nedenleri

Hipokalsemi genel olarak, kalsiyum alım yetersizliği, paratiroid hormon ya da kalsitriol yetersizliği veya kalsiyum bileşiklerinin çökelmesi gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Hastanede yatan hastalarda hipokalsemi için risk faktörleri alkaloz, akut ve kronik renal yetersizlik, çok sayıda transfüzyonlar ve gastrointestinal sistem kanamalarıdır (1,2,4,8,12). Hipoalbuminemiye bağlı belirgin hipokalsemi dışında, genel hastane uygulamalarında karşılaşılan nedenler, görülme sıklığı yaklaşık olarak azalan sırayla: Kronik ve akut böbrek yetmezliği; D vitamini eksikliği; malabsorbsiyon [inflamatuvar bağırsak hastalığı, cerrahi sonrası (gastrektomi, kısa bağırsak)] veya alkolizm ile ilgili magnezyum eksikliği, akut pankreatit; hipoparatiroidizm; fosfat, sitrat veya kalsiyum içermeyen albumin infüzyonu olarak sayılabilir. Pankreatit hipokalsemi ile ilişkili olmasına rağmen mekanizması tam olarak belirli değildir (1,2,4-6,12). Cerrahi nedenler arasında, en yaygın olanlar paratiroid bezlerin cerrahi olarak alınması ya da operasyon sonrası hasarlanması sayılabilmektedir. Bu boyun diseksiyonu, paratiroidektomi veya tiroidektomi operasyonu sonrası görülebilir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında da hipokalsemi gözlenebilir (1,8,12). Hipokalsemi ağır hasta erişkinler ve çocuklar, özellikle sepsisi olanlar arasında yaygındır (35,36).

Ayrıca sitrat-antikoagülan içeren kanla yapılan masif kan transfüzyonundan sonra, transfüzyon hızı sitrat metabolizmasını geçtiği zaman, kalsiyum şelatörleri içeren radyografik kontrast maddenin kullanımından sonra ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyalizatın kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak, hemodiyaliz sırasında da ortaya çıkabilir.

Maynard ve arkadaşları kan basıncındaki hemodiyaliz ile tetiklenen düşüşün yüksek kalsiyum konsantrasyonu içeren bir diyalizat kullanıldığı zaman azaldığını göstermişlerdir (37).

Diğer etyolojik nedenler arasında nütrisyonel nedenler, malabsorbsiyon, rabdomiyoliz, pankreatik fistüller, yağ embolisi, paratiroid bezlerinin tiroidektomi, radyasyon, infiltrasyon gibi nedenlerle işlev kaybı, paratiroid cerrahisini takiben aç kemik sendromu, hiperfosfatemi, osteoblastik aktivite gösteren metastazlar sonrası dönem, gastrointestinal sistem fistülleri, konjenital veya familyal hipoparotiroidizm gibi nedenler sayılmaktadır (1,2,4,12).

Paratiroid hormon sekresyonun azlığı ya da olmaması hipokalsemiye neden olur. Hipoparatiroidizm, cerrahi sonrası, radyoterapi sonrası, hemokromatoziste demir depolanmasının bir sonucu olarak, çeşitli endokrin bozuklukların (en sık adrenal yetmezlik) bir parçası olarak, ya da ciddi magnezyum eksikliğinde veya hipermagnezemide ortaya çıkabilir (1,2,4,8,12). İdiopatik hipoparatiroidizm ailesel ya da sporadik olabilir. Otoimmün fenomen idiopatik çeşitlilik ile açıklanabilir (12). PTH yüksekliğinde muhtemel hücre membranlarındaki G protein eksikliğine bağlı hedef doku yanıtsızlığı hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile karakterizedir. Vücut anormallikler (kısa, tıknaz görünüm, yuvarlak yüz ve kısa metkarpal ve metatarsel

varlığı) sıklıkla kimyasal olaylara eşlik eder. Hipokalsemi vitamin D eksikliğinin de işareti olabilir. Vitamin D eksikliği karaciğer ve böbrek eksikliğinin ya da malabsorbsiyon ve steatorenin sonucu olabilir (1,2,4,8,12). Sepsis sırasındaki hipokalseminin de paratiroid hormon salınımı baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (4,8). Teorik olarak büyük volümlerde albuminin hızlı infüzyonunu takiben de hipokalsemi oluşması olasıdır (4). Hiperfosfateminin indüklediği hipokalsemi ise özellikle aşırı miktarda fosfat alınımı, kemoterapiye sekonder hücre lizisi veya rabdomyoliz sonrası hücresel yıkım nedeniyle oluşabilir. Hiperfosfatemi sonrası oluşan presipitasyon nedeniyle kalsiyum fosfat kompleksleri oluşmaktadır. Fosfat konsantrasyonundaki her 1 mM artış, iyonize kalsiyum konsantrasyonunu sadece 0.019 mM azaltmaktadır (8).

Yapılan bir çalışmada iyonize kalsiyum konsantrasyonunda azalma yoğun bakım hastalarında %88-%66, yoğun bakım dışında yatan olgularda ise %26 oranında görüldüğü vurgulanmaktadır. Özellikle politravma olguları ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalar belirgin risk grubunu oluşturmaktadır (8). Yapılan çok sayıda çalışmalarda hipokalseminin, dahili, cerrahi ve travma hastalarını içeren hem yetişkin hem de pediatrik yoğun bakımlarda, farklı popülasyonlarda, kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (33,38-41). Bununla birlikte, son yıllarda geniş serili çalışma sonuçları sadece ciddi hipokalseminin (iyonize kalsiyum < 0.8 mmol/L ya da 0.9 mmol/L) mortalite ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermiştir (27,42,43). Steele ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yatışın ilk günlerinde kalsiyum düzeylerini normalize etme eğiliminin sonuçla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (31). Bununla birlikte hastalar yatış sırasında ciddi hipokalsemik ise ve düzeyleri normale getirme eğer kalsiyum replasman tedavisi başarısız ise yüksek mortaliteye sahiptir. Bu çalışmanın sonuçları kalsiyum tedavisinin kalsiyum düzeylerini normalize etme ve sonuçları iyileştirme ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak bu çalışma gözlemsel bir çalışmadır ve çalışmacılar bunu kısıtlı yön olarak bildirmişlerdir. Yoğun bakım hastalarında, klinik pratikte kalsiyum tedavisinin rolü, etkinliği ve yan etkilerinin, geniş randomize kontrollü çalışmalar ile farklı hipokalsemi derecelerinde tanımlanması gerektiğini bildirmişlerdir (31). Yine deneysel pek çok çalışmada kalsiyumun özellikle iskemik ve septik durumlarda hücre hasarını arttırabildiği gösterilmiştir. Klinisyen hafif ya da asemptomatik iyonize hipokalseminin varlığında bu durumları da göz önüne almalıdır (8).

Klinik Görünüm

Semptomlar genellikle serum kalsiyumundaki düşüşün büyüklüğü ve hızı ile ilişkilidir. Hipokalsemi nörolojik, solunumsal, kardiyovasküler ve psikiyatrik belirtilere yol açan artmış nöronal irritabilite ile ilişkili olan çeşitli klinik belirtiler ve bulgularla ortaya çıkabilir (1,2,4). Kronik hipokalsemi bazal ganglionlarda kalsifikasyon, katarakt formasyonları ve davranış bozukluklarına neden olabilir (12). Nadir olarak biliyer kolik de hipokalsemiye eşlik edebilir (4).

Nörolojik

Nöromusküler irritabilite ile ilgili belirtiler baskındır ve distal ekstremiteler ve ağız çevresi bölgede parestezi, Chvostek's (fasiyal sinir üzerine hafifçe vurarak) ve Trousseau's (bir sfigmomanometreti sistolik kan basıncının 20 mmHg üzerine kadar şişirerek radiyal ve ulnar sinir iskemisi oluşturup karpal spazma yol açmak) belirtileri, kas krampları, tetani ve nöbetleri içerir. Chvostek's ve Trousseau's belirtileri hipokalsemiyi düşündürür ama tanısal değildir. Demans ve hareket bozuklukları da ayrıca ortaya çıkabilir. Hafif olgularda ağız çevresinde ve parmaklarda uyuşma, karıncalanma, derin tendon reflekslerinde artma, kas ve karın krampları, karpopedal spazm, Chvostek ve Trausseau belirtilerinin pozitif olması söz konusudur. Ağır olgularda laringeal stridor, tetani ve konvülsiyonlar görülür. Kronik hastalarda depresyon, letarji ve demans görülebilir (1,2,4-6,8,12).

Solunumla İlgili

Akut hipokalsemiye sekonder paratiroid adenomların çıkartılmasını takiben hastalarda ameliyat sonrasında laringeal spazm ve bronkospazm ortaya çıkabilir. Kas zayıflığı da gelişebilir ve solunum yetmezliğine zemin hazırlayabilir (1,4,8).

Kardiyovasküler

Hipokalsemi hipotansiyon (vasküler tonus kaybı), kalp yetmezliği (kalp kasılmasında bozulma) ve bradikardi ile sonuçlanabilir. Elektrokardiyogram QT ve ST aralığında uzama ve T dalgasında inversiyonu gösterebilir. Bununla birlikte, yaşamı tehdit eden hipokalsemi sırasında elektrokardiyogramın normal olabileceğini ve bu nedenle bu durumu ekarte etmek üzere normal bir EKG'ye güvenilemeyeceğini kaydetmek önemlidir (1,4). Dijital etkisi hücre dışı kalsiyuma bağlıdır ve hipokalsemi dijital duyarsızlığı oluşturabilir. Ayrıca terapötik dijital etkisi olan bir hastada hipokalseminin düzeltilmesi dijital toksisitesine zemin hazırlayabilir. Ayrıca beta adrenerjik agonistlere de yanıtın azaldığı bildirilmektedir. Hipokalsemi sırasında aritmilerin oluşması konusu az çalışılmıştır. Bununla birlikte, klinik gözlemler şiddetli hipokalsemi sırasında kardiyak irritabilitenin, örneğin prematür ventrikül ekstra vuru ve ventriküler fibrilasyonun ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Tüm bu belirtiler, hipokalsemiye alkolozis ve hipomagnezeminin eşlik etmesi durumunda daha hızlı seyreder (1,2,4,5,8,12). Yoğun bakımda bilinci kapalı ya da sedatize olan olgularda hipokalseminin ilk göstergesi EKG'deki tanısal değişiklikler olabilir. Doğrulamak için bir kan örneği alınabilir fakat olası kardiyak komplikasyonlar açısından, yoğun bakım uzmanının daha önce belirtilen farmakolojik ilkeler temelinde müdahale etmesi gerekli olabilir (1).

Psikiyatrik

Hem hipokalsemi hem de hiperkalsemide uyanık hastada anksiyete, demans, depresyon, irritabilite ve psikoz gözlenebilir (1,2,8,12).

Kronik hipokalsemide kemiklerde frajilite, deformite, raşitizm, diş bozuklukları, ciltte kabalaşma ve ciltte pullaşma, saç dökülmesi gibi belirti ve bulgular gözlenebilmektedir (2).

Laboratuvar Değerlendirilmesi

Gerçek hipokalsemi en doğru ölçüsü iyonize kalsiyum düzeyleridir. Ek olarak kreatinin, fosfat, amilaz ve magnezyum değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, karoten, 25-hidroksivitamin D ve PTH düzeyleri çalışılmalıdır. Hipoparatiroidizm PTH yokluğu ya da hedef doku yanıtsızlığı ya da PTH fosfatürik etki yokluğu sonucu serum fosfat düzeylerinin yükselme eğilimi olabilir (1,12).

Hipokalseminin Tedavisi

Hipokalsemi tedavisi hipokalseminin ciddiyeti ve kronik olup olmamasına bağlıdır (1,2,12). Hipokalsemi şüphesi olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için iyonize kalsiyum düzeyine bakılmalıdır. İyonize kalsiyumun < 0.8 mmol/L olduğu hafif hipokalsemi derecesi genellikle asemptomatiktir ve nadiren tedavi gerektirir. Daha ağır hipokalsemide, hastada hipokalsemiye bağlı semptomlar olma olasılığı daha yüksektir ve dolayısıyla replasman tedavisi uygundur. Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının < 0.50 mmol/L olması yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ile daha sık ilişkilidir ve intravenöz kalsiyum tedavisi gerektiren tıbbi acil durum oluşturur. Erişkinlerde başlangıç tedavisi, beraberinde bulunan herhangi bir solunumsal veya metabolik alkalozun düzeltilmesi ve bolus kalsiyum (100-200 mg elementer kalsiyumun 10 dakika içinde verilmesi) uygulamasını takiben 1-2 mg/kg/saat dozunda elementer kalsiyumun idame infüzyonundan oluşmaktadır. Serum kalsiyum düzeyi bu tedavi rejimiyle genellikle 6-12 saat içinde normale döner. Ondan sonra, idame infüzyon hızının 0.3-0.5 mg/kg/saat'e düşürülmesi gerekebilir (1,2,4-6,12).

Mevcut preparatlarının elemental kalsiyum içeriklerinde farklılık gösterdiğini kaydetmek önemlidir. Bir formun diğerine göre klinik olarak daha üstün olduğuna dair bir kanıt yok-

tur. Mevcut preparatlardan kalsiyum glukonat %10'luk, 10 mL içerisinde 9.3 mg elemental kalsiyum içermektedir. Diğer preparat olan kalsiyum klorür %10'luk 10 mL içerisinde 27.2 mg elemental kalsiyum içerir. Kalsiyum venlere karşı irritan özelliktedir ve uygulanmadan 50-100 mL %5 dekstroz içinde dilüe edilmelidir ve bütün solüsyonların bir santral venden verilmesi en iyisidir. Dijital-toksik aritmileri veya kalp bloğunu tetikleyebileceğinden, dijital preparatları alan hastalarda kalsiyum dikkatli bir şekilde verilmelidir. Çökelmeyi önlemek için bikarbonat veya fosfat içeren solüsyonlarla beraber de intravenöz kalsiyum preparatları verilmemelidir (1,2,4,8,12). Olgularda ayrıca hipokalsemi gelişmesine katkıda bulunan ilaçlar kesilmelidir. Eğer hipomagnezemi ve hiperfosfatemiden kaynaklanan bir hipokalsemi mevcut tablonun nedeniyse, magnezyum replasmanı veya fosfatın uzaklaştırılması tedaviye eklenmelidir (1,8). Ek olarak magnezyumun parathormon sekresyonu ve hedef organ yanıtı için gerekli olduğu ve magnezyum seviyesi 0.4 mmol/L altında ise paratiroid bezler hipokalsemiye yanıt olarak yeterli düzeyde paratiroid hormon salgılayamadığı göz önüne alınmalıdır. Böyle bir durumda hipokalseminin düzeltilmesi, hipomagnezeminin düzeltilmesine bağlıdır (12).

Optimal tedavi serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, potasyum ve kreatinin seviyeleri yanı sıra EKG ve hemodinamik durumun sık takibi gerektirir. Hiperkalemi ve hipomagnezemi, hipokalsemiye bağlı kardiyak ve nöromusküler irritabiliteyi arttırır. Tersine hipokalemi hipokalsemik tetaniye karşı korur. Bu yüzden hipokalsemiyi düzeltmeden hipokalemiyi düzeltmek tetaniyi teşvik edebilir. Dijitalize olgularda dijital toksisitesi nedeniyle replasman sırasında ayrıca dikkatli olunmalıdır. Terapötik amaçlar semptomları hafifletmek üzere serum kalsiyumunu normale yakın seviyelere geri getirmek ile hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi tedavi komplikasyonlarını önlemek olarak sıralanabilir. İyonize kalsiyum konsantrasyonu 4-5 mg/dL (1.0-1.25 mM) sabit düzeye geldiğinde, kalsiyum enteral yoldan verilebilir. Çoğu hasta bölünmüş dozlar halinde günde 1-4 gram elementer kalsiyum uygulaması gerektirir. Hiperkalsiüriden kaçınmak ve üriner sistemde taş oluşumunu engellemek için idrar kalsiyumu izlenmelidir. Sadece kalsiyum, hipokalsemi kontrolü için yeterli olmadığında, D vitamini metabolitleri eklenebilir (1,2,4-6,8,12). D vitaminini temel etkisi enterik kalsiyum emilimini arttırmak olmasına karşın kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu da arttırır. Ergokalsiferol 1200 μ/gün; 1.25-dihidroksikolekalsiferol 0.25-1 μ/gün ve dihidrotakisterol 100-400 μ/gün tedavide kullanılabilir. Dihidrotakisterol oral sentetik vitamin D analoğudur. Dozda hızlı değişiklikler yapılması beklendiğinde veya hızlı etki gerektiğinde dihidrotakisterol gibi kısa etkili kalsiferoller tercih edilebilir. Tam aktive olması için karaciğerde 25-hidroksilasyon uğraması gerekir. 1.25 $(OH)_2D_3$ (0.25-1.00 μg/gün) de olabilir. Bunların yarı ömrü vitamin D'ye göre daha kısadır ancak uzun dönem tedavi için daha etkili ve daha pahalıdır. Eğer hasta oral alımı yoksa vitamin D preparatları parenteral olarak verilebilir. Hipokalseminin kesin tedavisi altta yatan hastalığın tanımlanması ve düzeltilmesini içerir (1,2,4-8,12). Kalsiyum ve D vitaminini yan etkileri hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Hiperkalsemi gelişirse kalsiyum ve D vitamini kesilmeli ve uygun tedavi verilmelidir. D vitamini metabolitlerinin toksik etkileri biyolojik yarılanma ömürleri oranında kalıcıdır. D vitamini metabolitlerinin toksik etkilerini glukokortikoidler antogonize eder.

Sonuç olarak, kalsiyum iyonunun normal homeostazda çok önemli bir rolü vardır. Bu, olguların yoğun bakımda takibi sırasındaki ilgili fizyolojik süreçler için özellikle geçerlidir. Yoğun bakım ünitesindeki kritik hastaların yönetimi sırasında kalsiyum dengesinin korunması çok önemli bir unsur haline gelmiştir. Anormal kalsiyum metabolizması olan hastaların yönetiminde yoğun bakım uzmanının rolü ile ilgili temel öneri iyonize serum kalsiyumunu eski haline getirmek ve normal sınırlarda tutmaya çalışmaktır.

KAYNAKLAR

1. *Aguilera IM, Vaughan RS. Calcium and the anaesthetist. Anaesthesia 2000;55:779-90.*
2. *Moore EW. Ionised calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion exchange electrodes. Journal of Clinical Investigation 1970;49:318-34.*
3. *Ulusoy N, Polat C. Sıvı-elektrolid dengesi bozuklukları. Şahinoğlu AH (Editör). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı Türkiye klinikleri yayın seri no:23, Ankara, 2003:214-34.*
4. *Denker C. Sıvı ve elektrolid dengesizlikleri olan hastalara yaklaşım. In: Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ (Eds), Tulunay M, Cuhruk H (Çev Eds.). Lange Klinik Anesteziyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara, 2008:662-89.*
5. *Aydede H. Sıvı ve elektrolid dengesi. In: Miller RD (Ed), Aydın D (Çev. Ed.), Miller Anestezi. İzmir Güven Kitapevi. İzmir, 2010:1763-98.*
6. *Kayhan Z. Asit-baz ve sıvı-elektrolid dengesi. Kayhan Z (Editör). Klinik Anestezi. 3. Baskı. Logos Yayıncılık. 2004:452-79.*
7. *Toffaletti J, Gitelman HJ, Savoy J. Separation and quantitation of serum constituents associated with calcium by gel filtration. Clinical Chemistry 1976;22:1968-72.*
8. *Döşemeci L, Çelikbilek G, Akın FP. Asit-baz, sıvılar ve elektrolitler. In: Barash GP, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC (Eds), Gunaydin B, Demirkıran O (Çev. Eds.), Klinik Anestezi. Nobel Tıp Kitapevi. 5. Baskı İstanbul, 2012:175-209.*
9. *Toffaletti J, Savory J, Gitelman HJ. Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. Clinical Chemistry 1977; 23: 2306-10.*
10. *Wacker WE, Williams RJ. Magnesium/calcium balances and states of biological systems. Journal of Theoretical Biology 1968;20:65-78.*
11. *Carafoli E. The regulation of the cellular functions of Ca^{2+}. In: Bronner F, Coburn JW, eds. Disorders of Mineral Metabolism, Vol II, Calcium Physiology. New York: Academic Press 1981;1-42.*
12. *Baran DT, Aronin N. Disorders of mineral metabolism. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:1287-93.*
13. *Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 8th edn. Philadelphia: W.B. Saunders 1992:1397-476.*
14. *Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. Journal of Physiology 1882;4:29-42.*
15. *Fisher DJ. Recent insights into the regulation of cardiac Ca_{21} flux during perinatal development and in cardiac failure. Current Opinion in Cardiology 1995;10:44-51.*
16. *Bray JJ, Creagg PA, Macknight ADC, Mills RG, Taylor DW. Lecture Notes on Human Physiology, 2nd edn. Oxford: Blackwell 1992:360-4.*
17. *Johns A, Leitjten P, Yamamoto H, Hwang K, van Breemen C. Calcium regulation in vascular smooth muscle contractility. Am Cardiol 1987;59:18(A)-23(A).*
18. *Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionised calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. New England Journal of Medicine 1984;310:19-23.*
19. *Auffant RA, Downs JB, Amick R. Ionised calcium concentration and cardiovascular function after cardiopulmonary bypass. Archives of Surgery 1981;116:1072-6.*
20. *DeFeo TT, Morgan KG. Calcium-force relationships as detected with aequorin in two different vascular smooth muscles pf the ferret. Journal of Physiology 1985;369:269-82.*
21. *Abbott TR. Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. British Journal of Anaesthesia 1983;55:753-60.*
22. *Olinger GN, Hottenrott C, Mulder DG, Maloney JV Jr, Miller J, Patterson RW, et al. Acute clinical hypocalcemic myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative hemodialysis: a preventable complication. J of Thoracic and Cardiovascular Surg 1976;72:503-11.*
23. *Ludbrook J, Wynn V. Citrate intoxication. British Medical Journal 1958;2:523.*
24. *Cote CJ. Depth of halothane anaesthesia potentiates citrateinduced ionized hypocalcemia and adverse cardiovascular events in dogs. Anesthesiology 1987;67:676-80.*
25. *Kampman K, Lamberti JJ, Lyons RT, Anagnostopoulos CE. Myocardial depression following acute decrease in serum ionized calcium. Surgical Forum 1977;28:252-4.*
26. *Mann SW, Buckley BM, Roberts KD, Green A. Changes in plasma ionized calcium concentration during paediatric cardiopulmonary bypass surgery. Annals of Clinical Biochemistry 1988;25:226-7.*
27. *Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 2003:47;1264-9.*
28. *Murphy JP. Fatal hypercalcaemic crisis. British Journal of Hospital Medicine 1992;18:677-8.*
29. *Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, Edelberg D, Dederick MM, Taylor SG 3rd. Mithramycin treatment of hypercalcaemia. Cancer 1970;25:389-94.*
30. *Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of canser-related hypercalcemia. Ann Intern Med 1988:108:669.*
31. *Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-H, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. Critical Care 2013:17R106.*
32. *Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. Crit Care Med 1992:20;251-62.*

33. *Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: A pervasive metabolic abnormality in the critically ill. Am J Kidney Dis 2001:37;689-98.*

34. *Howland WS, Schweizer O, Jascott D, Ragasa J. Factors influencing the ionization of calcium during major surgical procedures. Surg Gynaecol Obstet 1976;143:895-900.*

35. *Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcaemia during sepsis. Annals of Internal Medicine 1987;107:36-41.*

36. *Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. Hypocalcaemia in critically ill children. Journal of Paediatrics 1989;114:946-51.*

37. *Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M, Levin NW. Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during haemodialysis. Annals of Internal Medicine 1986;104:358-61.*

38. *Cherry RA, Bradburn E, Carney DE, Shaffer ML, Gabbay RA, Cooney RN. Do early ionized calcium levels really matter in trauma patients? J Trauma 2006:61;774-9.*

39. *Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. Am J Med 1988:84;209-14.*

40. *Burchard KW, Gann DS, Colliton J, Forster J: Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. Ann Surg 1990, 212:543-9.*

41. *Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarzaur BL, Schroeppel TJ, Fabian TC, Croce MA: Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: A prospective study of 591 critically ill trauma patients. J Trauma 2011, 70:391-5.*

42. *Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M, Bellomo R: Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. Crit Care Med 2011, 39:314-21.*

43. *Choi YC, Hwang SY: The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. J Korean Med Sci 2008, 23:700-5.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Volkan HANCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir-Türkiye

E-posta: vhanci@gmail.com