

44427

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜBERKÜLOZ VE KALSİYUM METABOLİZMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Dr. Muhammed GÜVEN
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-1995

İÇİNDEKİLER

<u>BÖLÜM</u>	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-19
Kalsiyum Metabolizması	3-14
Tüberküloz	15-19
MATERYAL VE METOD	20-25
BULGULAR	26-34
TARTIŞMA	35-45
ÖZET	46-47
SUMMARY	47-49
KAYNAKLAR	50-54
EK TABLO I.	55-57

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No	Şekil ve tablo
6	Şekil 1. Kalsiyum metabolizması
8	Şekil 2. Vitamin D endokrin sistem
10	Tablo I. Kliniğimizde görülen hiperkalsemi sebepleri
11	Tablo II. Hiperkalsemi belirti ve bulguları
12	Tablo III. Hiperkalsemi sebepleri
21	Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri
23	Tablo V. Hastaların sınıfları ve sayıları
26	Tablo VI. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, Ca ⁺⁺ , D vitamini albümin ve P değerlerinin karşılaştırılması
27	Tablo VII. Yaygın vakalarla hafif ve orta derecede yaygın olanların Ca ⁺⁺ ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması
27	Tablo VIII. Yaz ve kış gruplarının Ca ⁺⁺ ve D vitaminlerinin karşılaştırılması
28	Tablo IX. Bir defa kontrole gelen hastaların başlangıç ve kontrol Ca ⁺⁺ değerleri
28	Tablo X. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ca ⁺⁺ değerlerinin karşılaştırılması
29	Şekil 3. Hastaların Ca ⁺⁺ düzeylerinin aylara göre dağılımı
30	Şekil 4. Hastaların yaşları ve Ca ⁺⁺ arasındaki ilişki
30	Şekil 5. Hastaların yaşları ve D vitamini değerleri arasındaki ilişki
31	Şekil 6. Hastaların yaşları ile albümin arasındaki ilişki
32	Şekil 7. Hastaların D vitamini ve Ca ⁺⁺ arasındaki ilişki
33	Şekil 8. Kontrol grubunda yaş ve Ca ⁺⁺ ilişkisi
33	Şekil 9. Kontrol grubunun yaş ve albümin ilişkisi
34	Şekil 10. Kontrol grubunun D vitamini-Ca ⁺⁺ ilişkisi
55	EK Tablo I. Hasta grubunun genel özellikleri

KISALTMALAR

Ca ⁺⁺	Kalsiyum
P	Fosfor
PTH	Parathormon
aa	Amino asit
C-AMP	Siklik adenozin mono fosfat
IGF-1	Insülin Like Growth Factor-1
Ca	Kanser
M.Miyeloma	Multiple Miyeloma
DTR	Derin tendon refleksleri
MEN	Multiple Endokrin Neoplasia
PG	Prostoglandinler
Tbc	Tüberküloz
AİDS	Edinsel immün yetmezlik sendromu
Kr	Kreatinin
AST	Aspartat amino transferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
BUN	Kan üre azotu
ALP	Alkale fosfataz
Na ⁺	Sodyum
K ⁺	Potasyum
PA	Postero-anterior
RİA	Radyoimmunoassay
¹²⁵ I	İyot 125
Ca _{düz}	Düzeltilmiş kalsiyum
Alb.	albümin
25(OH)D ₃	25-hidroksi kolekalsiferol
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroksi kolekalsiferol
iÜ	İnternational ünite

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum (Ca^{++}) insan vücudunda en fazla bulunan elementtir. Bunun büyük bir kısmı iskelet sisteminde inorganik olarak bulunur. Küçük bir kısmı ise plazmada bulunur. Ca^{++} 'un serum değerinin korunması homeostazisin sürdürülmesi bakımından çok önemlidir. Kan Ca^{++} 'u birçok durumda akut veya kronik bir şekilde etkilenebilir (1,2). Bu durumlardan birisinin de tüberküloz (tbc) olduğu kabul edilmektedir (1,2,3). Bütün dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan tbc'un hiperkalsemiye yol açtığı birçok çalışmada bildirilmiştir (3,4,5). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmının retrospektif olması dolayısıyla diğer hiperkalsemi sebeplerinin yeterince ekarte edilememiş olması ve diğer bazı çalışmalarda ise hastaların vitamin D ve/veya Ca^{++} alıyor olması (5,6) nedeniyle bu

hastalarda görülen hiperkalseminin tbc'a bağı olmayabileceği akla gelmektedir.

Biz bu konudaki şüphelerimizi gidermek ve eğer varsa hiperkalseminin sebebini araştırmak amacıyla prospektif bir çalışma planladık. Bunun için aktif yeni tbc'lu veya halen tedavi almayan aktif kronik tbc'lu hastalarda serum Ca^{++} ve 25 OH-kolekalsiferol düzeylerini, tedavi süresince serum Ca^{++} düzeylerindeki değişimleri ve kullanılan anti-tbc ilaçların Ca^{++} üzerine etkisini ve eğer varsa görülebilecek hiperkalseminin sebeplerini ve klinik önemini ortaya çıkarmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Kalsiyum metabolizması

Kalsiyum insan organizmasının canlılığını sürdürebilmesi için mutlaka gerekli olan bir elementtir. Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık 1000 g kadar Ca^{++} bulunur. Bunun % 98'i mineral olarak kemikte, % 1-2' si ise extrasellüler sıvıda bulunmaktadır (1).

Normal erişkinde, plazma Ca^{++} konsantrasyonu 8.5-10.4 mg/dL dir. Ca^{++} plazmada üç şekilde bulunur: 1- serbest iyon olarak (%48), 2- plazma proteinlerine (özellikle albümine) bağlı olarak (%48), 3- az miktarda kompleks şeklinde (%2-4). Asidozda Ca^{++} 'un proteine bağlanması azaldığı halde alkalozda artar. Ca^{++} ekstrasellüler sıvıda birçok önemli fonksiyonda görev alır. Burda klinik önem taşıyan iyonize (serbest) Ca^{++} dur. Ancak birçok labo-

ratuvarında sadece total Ca^{++} belirlenebilmekte ve iyonize Ca^{++} konsantrasyonu protein-albümin değerlerine göre hesaplanmaktadır (proteine bağlı Ca^{++} yüzdesi= $0.8X$ albümin(g/L) + $0.2 X$ globulin +3). Serbest iyonların ölçülebilmesi için spesifik elektrodlar gereklidir. Bu ise pahalı ve kolay olmayan bir yöntemdir (7,8).

Kan Ca^{++} 'unun başlıca kaynakları kemikler ve gıdalardır. Ca^{++} plazmaya gastrointestinal sistemden absorpsiyon ve kemiklerden resorpsiyonla geçer. İntestinal absorpsiyonu; asidite, safra tuzları, pankreas enzimleri, D vitamini, parathormon (PTH) tarafından arttırılırken; alkalinite aklorhidri, diette P ve yağ asidi fazlalığı, PTH ve vitamin-D eksikliği veya etkisizliği, magnezyum eksikliği, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaşla birlikte azalır. Ca^{++} gastrointestinal sistem sekresyonu, idrarla itrah ve kemikte depolanma yolu ile kandan uzaklaştırılır (1,2,7).

Ca^{++} 'un büyük bir kısmı ince barsağın proksimal kısmından absorbe edilir ve absorpsiyonu için aktif D vitamini gereklidir. Gıdalarla alınan Ca^{++} midede hidroklorik asit tarafından eritilir. Bu da bağırsakta yağların hidrolizi ile açığa çıkan yağ asitleri ile birleşerek sabunlar oluşturur. Son aşamada safra asitleri ile çok küçük parçalı emülsiyonlar haline getirilerek ince barsaktan emilir (7,9).

Günlük idrar Ca^{++} itrahı 150-300 mg/gün kadardır. Gastrointestinal absorpsiyonun bozuk olması Ca^{++} balansı üzerine fazlaca etkinken, üriner sistemle itrah az olduğu için bunun etkisi nisbeten azdır. Bu nedenle Ca^{++} düşüklüğü büyük oranda intestinal absorpsiyonun bozuk olmasına bağlı ola-

rak gelişii (2,7).

Fosfor Metabolizması

Serumda fosfat düzeyi 2.5-4.5 mg/dL dir. Ca^{++} 'un tersine normal kan düzeyleri oldukça geniş bir aralıkta değişir. Fosfat dengesinin korunmasında kilit organ böbreklerdir. Glomerüllerden süzülen inorganik fosfat büyük ölçüde proksimal tubuluslardan geri emilir. Bu geri emilim sodyum (Na^+) ile ilişkilidir. Bu nedenle Natriüretikler P itrahınıda arttırırlar. Ayrıca dietteki değişiklikler de fosfat düzeyini etkilemektedir (7).

Plasma Kalsiyum-Fosfor ilişkisi

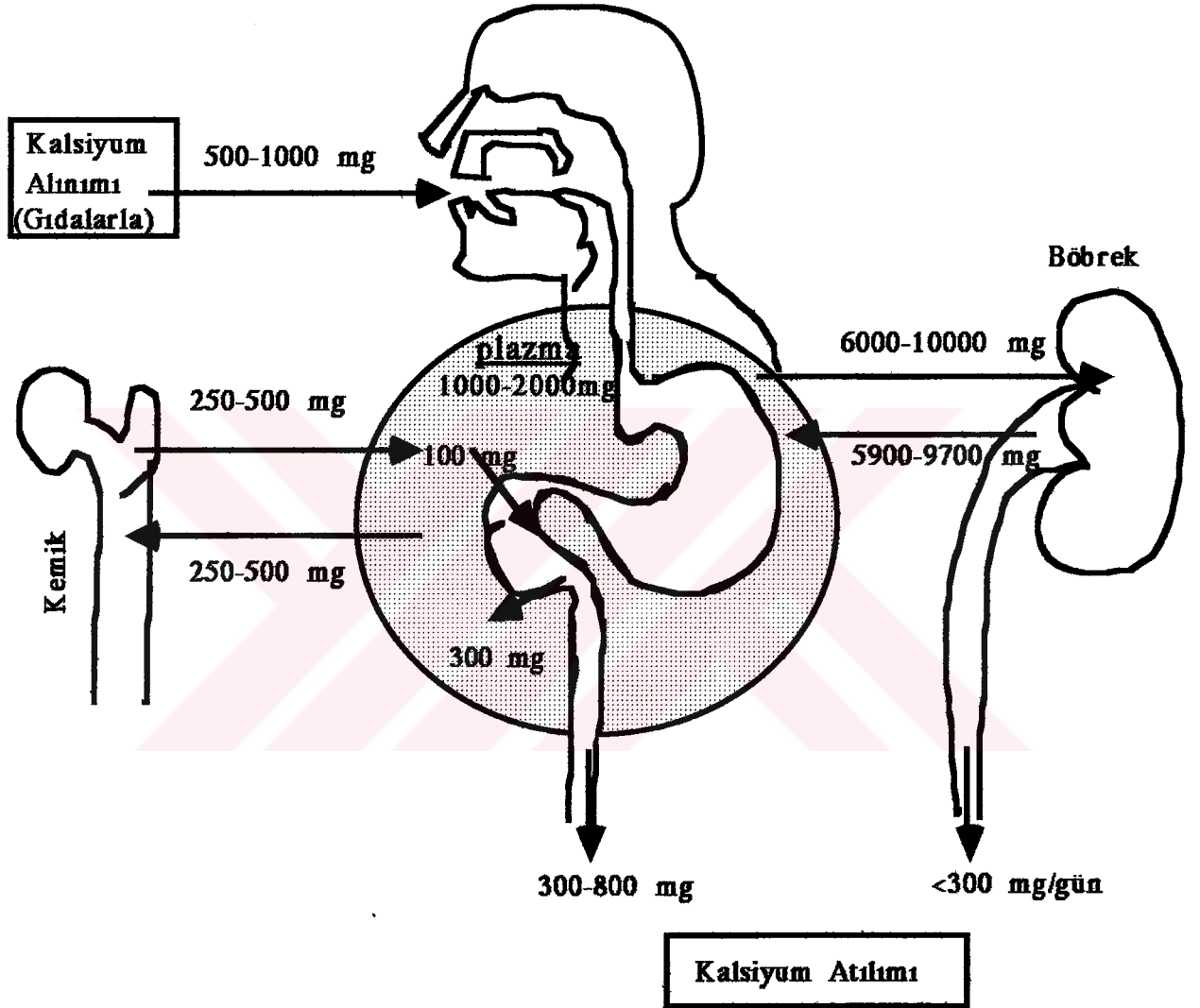
Ca^{++} - P çarpımının sonucu Ca^{++} 'un dokulara çökmesi yönünden önem taşımaktadır. 20 mg/dL' nin altında olursa kemik mineralizasyonunda defekt vardır. Buna karşılık 70 mg/dL' nin üstünde ise yumuşak doku kalsifikasyonları beklenmelidir (2,7)

Kalsiyum Metabolizmasının Hormonal Kontrolü

Paratiroid hormonu, D vitamini ve Kalsitonin Ca^{++} metabolizmasını düzenleyen ana hormonlar olup "kalsiotropik" hormonlar olarak adlandırılırlar. Ca^{++} metabolizması şekil 1' de gösterilmiştir.

Paratiroid hormon

Ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu ayarlayan başlıca hormon olup 84 aa. li bir polipeptittir. Salgılanmasını ayarlayan başlıca faktör plazma Ca^{++} düzeyi olup düşmesi PTH sekresyonunu uyarır. Hipomagnesemi, beta reseptör agonistleri ve H_2 reseptör blokerleri salgılanmasını arttıran diğer faktörlerdir.



Şekil 1- KALSIYUM METABOLİZMASI

*9 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

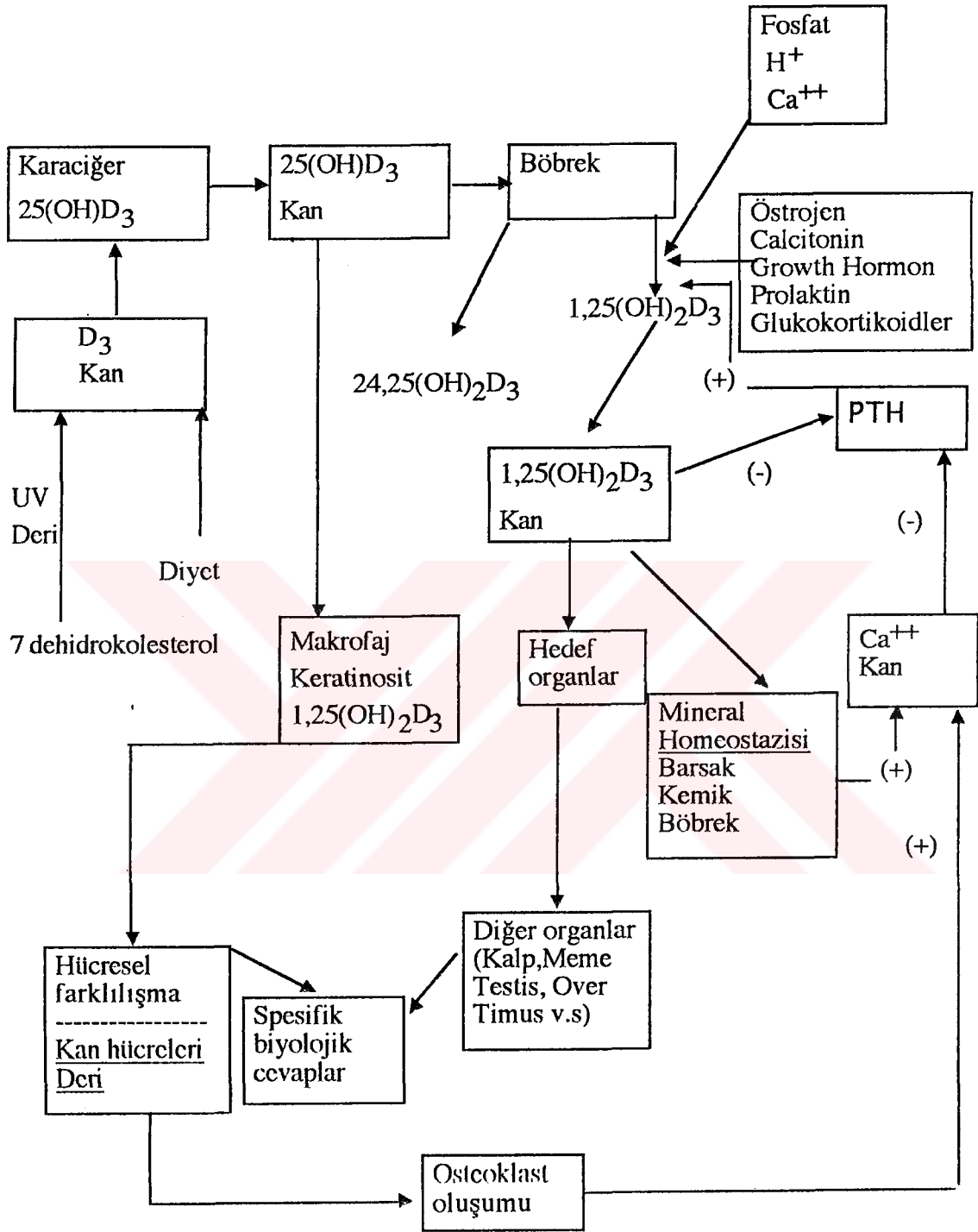
PTH başlıca etkisini kemikler ve böbrekler üzerine gösterir. Kemiklerden osteoklastik resorpsiyonu ve böbrekten Ca^{++} 'un reabsorpsiyonunu artırır. Fosfat reabsorpsiyonunu ise azaltır. Barsaktan Ca^{++} emilimi üzerine etkisi dolaylıdır. Böbreklerde 1- alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek etki eder.Etkilerinde ikinci haberci C-AMP' dir. Osteoblastik hücreler PTH reseptörü bulundurulur.Bunlara etki ile ortaya çıkan sitokinler (özellikle IGF-1) osteoklastları aktive ederek kemik resorpsiyonunu başlatırlar (2,7,10).

D Vitamini

Kolesterol yapısında bir hormon olup; kemik, böbrek ve intestinal hücrelerden Ca^{++} ve P transportunu sağlar. Vitamin- D_2 diyetle alınır (ergokalsiferol). Vitamin D_3 (kolekalsiferol) ise ya barsaktan absorpsiyonla alınır veya 7-dehidrokolesterol 'den deride güneş ışığının etkisiyle sentezlenir. Karaciğerde 25 hidroksilasyonla $25(OH)D_3$ 'e bu da böbrekte 1-alfa hidroksilasyonla $1,25(OH)_2D_3$ 'e dönüşür. Bu son şekil D vitamininin aktif şekli olup plazmada büyük ölçüde proteinlere bağlı olarak taşınır. Serbest kalan kısmı barsak epitelince tutulur ve Ca^{++} taşıyan protein sentezine, sonuçta da Ca^{++} emilimine sebep olur. PTH barsak ve böbrekteki etkisini aktif D vitamini aracılığı ile gösterir (11,12). D vitamini metabolizması şekil 2 ' de gösterilmiştir.

Kalsitonin

Düşük moleküllü bir polipeptit olup, tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden salınır. PTH'nun fizyolojik antagonistidir. Kemik resorpsiyonunu inhibe eder ve böbrekte Ca^{++} klirensini artırır. Salgılanmasında Ca^{++} düzeyi ile arasında doğru bir orantı vardır. Potent bir hipokalsemik hormondur (7).



(+) uyarır, (-) inhibe eder.

Şekil 2- Vitamin D endokrin sistem*

*11 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır

Kalsiyum Homeostazisi Bozuklukları

Kalsiyum vücutta; nöral iletim, enzim aktivitesi, kan koagülasyonu (FIV) ve daha birçok intrasellüler ve extrasellüler fonksiyonda rol alır. Bu nedenle, extrasellüler sıvıda iyonize Ca^{++} seviyesinin bir homeostazis halinde devamlılığı sağlanır ve bu homeostazisteki değişiklikler çeşitli ani bozukluklarla sonuçlanır (1,2).

Hipokalsemi

Plazma Ca^{++} 'unun 8.5 mg/dl' nin altına düşmesi hipokalsemi olarak kabul edilir. Ca^{++} düşmesi sonucu; pareteziler, tetani, konvülsiyonlar terleme, EKG'de QT uzaması, hipotansiyon, steatore, malabsorbsiyon, kıl ve saçlarda azalma ve kolay tırnak kırılmalarına rastlanabilir. Tedavisi etyolojiye yöneliktir. Acil vakalarda hemen Ca^{++} verilmelidir (1,2).

Hiperkalsemi

Ca^{++} 'un 10.5 mg/dL' nin üzerinde olmasına hiperkalsemi denir. İncelemeler rutin kan tetkikleri sırasında hiperkalsemi görülme sıklığının %1-2 civarında olduğunu göstermiştir. Yaptığımız bir çalışmada klinikte görülen hiperkalsemi sebeplerini araştırdık. 1992-1994 yılları arasında yatan 4000 hastadan 70 kadarında hiperkalsemi tesbit ettik (%1.75). Bulduğumuz hiperkalsemi sebepleri tablo I'de gösterilmiştir (13). Hiperkalseminin klinik belirtileri ve bulguları non spesifik olup genellikle şiddetlidir (Tablo II.). Genellikle klinik belirti ve bulgular 11.5 mg/dl'nin üzerinde görülmektedir. Asemptomatik olduğu zaman teşhisi ve tedavisi problem teşkil eder. Bir vakada hiperkalsemi tesbit edildiği zaman ayırıcı tanısı gerekir. Burda özellikle hemokonsantrasyon, serum proteinlerinin yüksekliği ve laboratuvar hatası gibi yalancı

pozitif durumlar ekarte edilmelidir. Hiperkalsemi sebepleri tablo III'de gösterilmiştir (1,2,14,15,16).

Tablo I. Kliniğimizde görülen hiperkalsemi sebepleri

MALİGNİTELER	57
-Kan maligniteleri	8
-Akciğer Ca	11
-Mide Ca	4
-Malign melanom	1
-Lenfoma	10
-Pankreas Ca	3
-M. Myeloma	7
-İntestinal lenfoma	1
-Hipernefroma	3
-Hepatoma	3
-Sürrenal Ca	1
-Larenks Ca	1
-Mezotelyoma	1
-Mesane Ca	1
-Primeri Bilinmeyen	2
HİPERPARATİROİDİ	5
-Primer	2
-Sekonder	2
-Tersiyer	1
İMMOBİLİZASYON	4
HİPERTİROİDİ	3
GRANÜLOMATÖZ HASTALIK	1
(kedi tırmığı hast.)	

*13 nolu kaynaktan alınmıştır.

Tablo II. Hiperkalsemi Belirti ve Bulguları*

- Merkezi sinir sistemi: Letarji, depresyon, psikoz, stupor, koma
 - Nöromüsküler sistem: Halsizlik, proksimal myopati, hipotoni, DTR'de azalma
 - Kardiyovasküler sistem: Hipertansiyon, Bradikardi, aritmi, QT'de kısalma
 - Renal: Poliüri, hiperkalsiüri, Nefrokalsinozis
 - Gastrointestinal sistem: Bulantı, kusma, iştahsızlık, kabızlık, asit sekresyonlarında artma, pankreatit
 - Metastatik kalsifikasyonlar, tromboz oluşumu, kaşıntı
-

*2 nolu kaynaktan faydalanılmıştır.



Tablo III. Hiperkalsemi sebepleri*

Primer hiperparatiroidi**Kanser**

- PTH ile ilişkili protein
- Ektopik $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımı
- Litik kemik metastazları
- Diğer ektopik faktörler

Paratiroid dışı endokrin hastalıklar

- Tirotoksikoz, Feokromositoma, Addison hastalığı,

Granümatöz hastalıklar ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fazlalığı)

- Sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmozis, lepra v.s.

İlaçlar

- Tiazid diüretikler
- Lityum
- Östrojen ve antiöstrojenler

Süt-alkali sendromu**Vitamin A intoksikasyonu****Familial hipokalsiürik hiperkalsemi****Vitamin D intoksikasyonu****İmmobilizasyon****Parenteral beslenme****Akut ve kronik böbrek yetmezliği**

* 16 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır

Polikliniğe baş vuran hastalar arasında hiperkalsemi'nin en sık sebebi primer hiperparatiroididir. Primer hiperparatiroidi insidansı 1-5/1000 kadardır. Kadınlarda 2-4 misli daha sıktır. Paratiroid bezlerinden aşırı PTH salınımı sonucu; kemikten mobilizasyonun ve intestinal absorpsiyonun artması nedeniyle hiperkalsemi, hipofosfatemi, osteitis fibroza cystica, brown tümörü, hiperkalsiüri ve üriner sistem taşları görülür. Hiperparatiroidinin % 80 sebebi adenom'dur. %15 vakada paratiroid hiperplazisi ve % 1-2 vakada da karsinom tesbit edilir. MEN ile birlikte olanlar genellikle hiperplazidir (7,14,15). Hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir. Ancak başarılı bir operasyon için preoperatif olarak bezlerin yerinin iyi bir şekilde belirlenmesi gereklidir. Postoperatif en önemli komplikasyon ve beklenen sonuç hipokalsemidir. Bunun tedavisinde aktif D vitamini ve Ca^{++} verilir (10,14,15).

Klinikte görülen paratiroid dışı hiperkalsemilerin en sık sebebi malign bazende benign neoplastik hastalıklardır. Bunlardaki hiperkalsemi; lokal metastazlara bağlı olarak kemik resorpsiyonunun artması, uzun süreli immobilizasyon, PTH-benzeri hormon salgılanması (paraneoplastik sendrom), prostoglandinlerden PGE(osteoklastik aktivite gösterir) ve kemik resorpsiyonunu stimüle eden parakrin faktörler aracılığı ile oluşur (17,18).

Vitamin A intoksikasyonu hiperkalseminin nadir bir sebebidir. Direkt olarak kemik rezorpsiyonunu etkileyebilir. Günlük alımı 50.000 İÜ'yi geçtiği durumlarda hiperkalsemi meydana gelebilir. Hiperkalseminin bir diğer nadir sebebide alüminyum intoksikasyonudur. Alüminyum kemikte birikir ve osteoblastik aktiviteyi engelleyerek serum Ca^{++} düzeyini artırır (2,15,18).

Tiroid hormonları, immobilizasyon ve tiazid diüretikler kemik turnoverinin artması sonucu hiperkalsemiye yol açarlar. Bunlarda kemik yapımı ve

yıkımı arasında dengesizlik söz konusudur. İmmobilizasyon daha çok nörolojik ve ortopedik bozukluklara bağlı yatalıklık durumlarında görülmektedir. Denge kemik yıkımı lehine bozulmuştur. Hipertirodide görülen hiperkalsemi tedavi ile düzelir (2,15,19,20).

Adrenal yetmezlik hiperkalseminin bir diğer sebebidir. Burdaki Ca^{++} yüksekliğinden; dehidratasyon ve "lokal kemik rezorbsiyon faktörleri" üzerinde inhibitör etkisi olan glukokortikoidlerin eksikliği sorumlu tutulmuştur. Steroid ve sıvı tedavisi ile Ca^{++} normale dönebilir (2,15,17,18,).

Süt-alkali sendromu eskiden peptik ülser tedavisinde kalsiyum karbonat ve emilemeyen antiasitler sıklıkla kullanıldığı için görülmekteydi. Burda hiperkalsemi alkaloz ve renal hasarla birlikte bulunur. Hiperkalseminin nadir bir sebebidir (21).

Dışarıdan vitamin D alınması, kronik granüloamatöz hastalıklar lenfoproliferatif hastalıklar (lenfomalar) gibi vitamin D fazlalığı ile giden durumlarda da hiperkalsemi görülebilir. İnsan organizmasında bir çok hücre tarafından aktif vitamin D sentezlendiği gösterilmiştir. Lenfomalarda da aktif vitamin D sentezinin arttığı bazı yayınlarda bildirilmiştir (2, 22,23). Yine melanoma hücrelerinde ve renal mitokondrilerde aktif vitamin D sentezlendiği bulunmuştur (24,25).

Sarkoidoz, fungal hastalıklar (26,27), silikon hastalığı (28), lepra (29) ve tbc (5) gibi granüloamatöz hastalıklarda da hiperkalsemi görüldüğü ve bu hastalarda aktif vitamin D düzeyi ile Ca^{++} arasında pozitif bir korelasyon olduğu birçok yayında bildirilmiştir . Sarkoidozda görülen hiperkalseminin sebebinin sarkoid dokunun aktif vitamin D salgılaması ve bu hastalarda D vitaminine duyarlılığın artması olduğu kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda sarkoid

dokunun aktif D vitamini sentezlediği gösterilmiştir (30,31,32). Önceki yıllarda sarkoidozda hiperkalseminin % 60 oranında görüldüğü bildirilirken günümüzdeki yayınlarda bu oran % 10'dur (2). Klinikte hiperkalsemi çoğunlukla yaygın ve ağır vakalarda görülmektedir (2).



TÜBERKÜLOZ

Mycobacterium Tuberculosis Hominis (M. Tbc) adındaki, 2-4 mikron uzunluğunda hareketsiz ve kapsülsüz bir basilin yol açtığı kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Ayrıca Bovis ve Africanum tipleri de insanda enfeksiyon yapabilir. Basil çomak şeklinde olup, aside ve alkaliye dirençlidir. Zorunlu aerop olup hücre içinde yaşayabilen bir bakteridir. Çok yavaş ürer. Isıya ve ultraviyole ışınlarına duyarlıdır ve dış ortamda uzun süre canlı kalmaz. Alkole dayanıksızdır, ancak diğer antiseptiklere dirençlidir. Damlacık enfeksiyonu şeklinde bulaşır. Ülkemizde insidansı 1981-82 yılları arasında binde 3.58 olarak bildirilmiştir (33). Batı ülkelerinde AIDS'e bağlı olarak son yıllarda insidansı hızla artmaktadır. Yirmibirinci yüzyılın eşiğinde tbc halen geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl milyarlarca liralık iş gücü ve para kaybına yol açmaktadır (34,35).

Patoloji

Tüberküloz'un tipik lezyonu mononükleer (epiteloid) hücreler ve dev hücrelerle çevrelerinde lenfositlerden oluşan ve tüberkül adını alan sınırlı nodüllerin yapımı ile giden kronik granülomatöz iltihaptır. Dev hücreler epiteloid hücrelerin birbiri ile kaynaşması sonucu oluşur (Langhan dev hücresi). Zamanla tüberküllerin ortasında kazeifikasyon nekrozu gelişir. Bu nekroz tüberküloproteinlere karşı kazanılan aşırı duyarlılığa bağlıdır. Lezyon eskidikçe tüberkül çevresinde fibrozis gelişir. Eğer lezyon küçükse iyileşme nedbelerle sağlanır. Geniş kazeifikasyon alanları ise resorbe olmaz. Bunlar Ca^{++} çökmesi sonucu kalsifiye olur (34,35).

Klinik şekiller

Tüberküloz basili hemen hemen bütün organlara yerleşebilir ve enfeksiyona neden olabilir. Klinikte en sık görülen enfeksiyonlar: Akciğer tbc'u, milier tbc, seröz zar tbc'u (plörezi, perikardit ve peritonit), lenfadenit tbc, larenks tbc, tbc menenjit, ürogenital sistem tbc'u, tbc osteomyelit, sürrenal tbc, deri tbc'u ve gastrointestinal sistem tbc'u şeklindedir. Milier tbc'da karaciğer fonksiyon bozukluğu, larenks tbc'unda ses kısıklığı, ürogenital sistem tbc'unda aseptik bakteriüri, sürrenal tbc'unda sürrenal yetmezliği ve gastrointestinal sistem tbc'unda kronik karın ağrısı ve ishal tabloya eşlik edebilir (34,35).

Bulaştırma bakımından larenks tbc'u ve kaviteli akciğer tbc'u önde gelir. En sık görülen şekli akciğer tbc'dur. Primer enfeksiyon daha çok çocuklarda görülür ve genellikle sessiz seyredir. Post primer tbc bir reaktivasyon tbc'udur. Erişkinde görülür. En sık üst lobların posterior ve alt lob apikal segmentte yerleşir. Altta yatan immünosupresif hastalığı olanlarda atipik yerleşim olabilir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi, hemoptizi

öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi semptomlar bulunabilir. Organ tbc'larında ise tutulan organa özgü semptom ve bulgular eşlik eder(35,36).

Tanı

Tüberkülozun kesin tanısı için ; balgamda veya açlık mide suyunda Ziehl-Nielsen direkt boyama yöntemi ile aside rezistan basilin gösterilmesi yeterlidir. Basilin gösterilemediği durumlarda Löwenstein-Jensen besi yerinde üretilme, kobay inokülasyonu veya Bactec-tb yöntemi ile tanı konur. Organ tbc'unda biyopsi ile tbc'a ait granülom dokusunun gösterilmesi gerekir. Ancak alınan dokunun yetersiz olması veya uygun kısımdan alınmamış olması gibi çeşitli faktörlerden dolayı organ tbc'larının tanısında problemler yaşanmaktadır. Son yıllarda multiple antibiotik rezistan basillere sıklıkla rastlanıldığı için üretilen mikroorganizmaların antibiogramının mutlaka yapılması gereklidir (35).

Tüberkülozda görülen metabolik ve endokrin bozukluklar

Aktif tbc'da adrenal, tiroid ve gonadal fonksiyon bozuklukları çeşitli yayınlarda bildirilmiştir . Bildirilen bozukluklardan birisi de hiperkalsemidir. Bu konuda yapılmış bir çok çalışma vardır. Ancak bunlar tbc'lu hastalarda görülen hiperkalseminin mekanizmasını tam olarak açıklamaktan uzaktır. Bu konuda birçok görüşler vardır. En sık kabul edilen görüş sarkoidozdaki gibi tbc granülom dokusunun aktif vitamin D sentez ettiği ve/ veya vitamin D'ye duyarlılığın arttığı şeklindedir (37,3,4,5). Bir başka görüşe göre prostoglandin E akciğerde yıkıma uğrar ve bu kemik rezorbsiyonundan sorumlu bir hormondur. Akciğerlerin hastalanması halinde yıkımı azalacağı için kan seviyesi yüksek kalır ve kemik rezorbsiyonunu arttırarak kan Ca^{++} 'unun yükselmesine neden olur (4,15).

Yapılan çalışmalarda tbc'da hiperkalse i 16-2 oranlarında bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda tbc'daki hiperkalseminin nedenleri konusunda ortaya atılan mekanizmalar spekülatiftir (2,5,6). Bunları destekleyen yayınlar ise çoğunlukla vaka takdimi şeklindedir.



MATERYAL VE METOD

A. Hasta seçimi

Bu prospektif çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve İnfeksiyon Hastalıkları Klinikleri ile Kayseri Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesinde Ocak 1993-Eylül 1994 tarihleri arasında tüberküloz tanısı ile yatan hastalarda yapıldı.

Aktif akciğer tüberkülozu, tüberküloz menenjit, lenf bezi tbc, organ ve seröz zar tüberkülozu olan 104 hasta ve kontrol grubu olarakta 50 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Tüberkülozlu hastaların tedavi almıyor olmalarına dikkat edildi. Aktif olmayan vakalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar hikaye, fizik muayene, mevcut sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, akciğer filmleri serum; Ca⁺⁺, P, protein, albümin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, bilirübinler, alkalen

fosfataz (ALP), potasyum (K^+) ve sodyum (Na^+) değerleri yönünden araştırıldı. 20 hastada idrar Ca^{++} itrahına bakıldı. Beraberinde malignite ve sepsis olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ancak daha sonra iki hastada malignite tesbit edildi.

Ziehl- Nielsen direk boyama yöntemi ile basil pozitif olan, Bactec-Tb yöntemi veya Löwenstein kültüründe üreme olan yada biyopsi ile tüberküloz tanısı konan hastalardan tedavi öncesi, biyokimyasal tetkikler ve D vitamini için kan örnekleri alındı. Örneklerin turnikesiz ve staz oluşturulmadan alınmasına dikkat edildi. Bütün kanlar aynı kişi tarafından alındı. Ca^{++} ve diğer biyokimyasal parametreler hemen çalışıldı. D vitamini için alınan kanın plazması ayrıldı ve -8 derecede derin dondurucuda bekletildi ve daha sonra topluca çalışıldı. Bundan sonra hastalara dörtlü antitüberküloz tedavi (İsoniazid 300 mg, Rifampisin 600 mg, Morfazinamid 1500 mg, streptomisin 1000 mg veya Ethambutol 1500 mg) başlandı.

Yirmi bir aylık çalışma periyodunda toplam 104 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak 50 sağlıklı gönüllü seçildi. 90 hasta ile 38 kontrol'de serum $25(OH)D_3$ düzeyi çalışıldı. Hastaların hiç birisi D vitamini, Ca^{++} ve Ca^{++} ile D vitamini metabolizmasını etkilediği bilinen bir ilaç almıyordu. Seçilen hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	Hastalar	Kontrol grubu
Sayı	104	50
Yaş ortalaması	38.5±15.4(14-85)	39.5±13.5(19-70)
Cinsiyet	n(%)	n(%)
E	73 (70.2)	33 (66)
K	31 (29.8)	17 (34)

B-Hasta takip planı

Hastalarda yattıkları süre içinde haftada bir ve taburcu olduktan sonra ise 2 ayda bir biyokimyasal ve radyolojik takip planlandı. Takiplerde hastalığın seyri ve ilaçların yan etkileri araştırıldı. Hiperkalsemi tesbit edilecek hastalarda diğer etyolojik sebeplerin araştırılması planlandı.

Düzenli takipleri ancak 38 hasta tamamladı. Hastaların 15'i ise ilk kontrollerine geldiler. Akciğer tüberkülozlu beş hasta ile tüberküloz menenjitli 3 hasta takipler sırasında öldü. Toplam 42 hasta ise kontrollerine gelmedi. Bir hastada tedavinin 3. haftasında böbrek yetmezliği geliştiği için takiplerine son verildi.

C-Hastaların sınıflandırılması

Hastalar akciğer tüberkülozu, milier tbc, tbc menenjit, plevra ve periton tüberkülozu, lenfadenit tbc ve tbc. osteomyelit olarak ayrıldı. Akciğer tüberkülozu olanlar ise az ilerlemiş akciğer tüberkülozu, orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozu ve çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu olarak gruplandırıldı. Hastaların sınıflandırılması bir göğüs hastalıkları uzmanı ve bir radyoloji uzmanı tarafından ve birbirlerinden habersiz olarak ve hastalık hakkında bilgileri olmadan yapıldı. Radyolojik sınıflandırmada şu kriterler göz önünde bulunduruldu (38):

Akciğerlerdeki Hasarın Radyolojik Sınıflandırılması

1- Az ilerlemiş akciğer tüberkülozu

Standart P.A. akciğer grafisinde, bir veya iki akciğerdeki lezyonların toplam sahası bir taraf akciğerdeki ikinci kıkırdak kaburganın sternum ile birleştiği yerden geçirilen horizontal bir hattın üzerindeki sahadan daha fazla olmamalıdır. Standart grafilerde kavite bulunmamalıdır.

2- Orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozu

Minimal tüberkülozdaki sahayı aşan, hafif veya orta derecede dansiteli lezyonların toplamı bir akciğer sahasından fazla olmamalıdır. Eğer lezyonlar koyu ise bir akciğerin üçte birinden fazla bir sahayı işgal etmemelidir. Bir kavitenin çapı veya birden fazla kavite-lerin çaplarının toplamı 4 cm'yi geçmemelidir.

3- Çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu

Lezyonların yoğunluğu veya kavite-lerin çapları, orta derecede ilerlemişten daha fazla olan akciğer tüberkülozudur.

Hastaların sınıfları ve sayıları tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V. Hastaların sınıfları ve sayıları

Hastalar	Sayı (%)
Akciğer tbc	87(83.65)
-Milier	9(10.34)
-Hafif	12(13.80)
-Orta	14(16.09)
-Ağır	52(59.77)
Tbc. menenjit	6(5.77)
Tbc. osteomyelit	1(0.96)
Tbc. plörezi	4(3.85)
Tbc. peritonit	1(0.96)
Tbc. lenfadenit	4(3.85)

D- Kullanılan araç ve gereçler

Hastaların biyokimyasal tetkikleri; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, D vitaminleri ise Endokrinoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Biyokimyasal tetkikler için Tecnicon RA-XT Auto Analyzer kullanıldı.

D vitamini ise Radyo Immuno Assay (RIA) metodu ile (İncstar 25-Hydroxy vitamin D ^{125}I RIA Kit)'i ile gerçekleştirildi (Intraassay; CV % 5.56 Interassay; CV % 15.7 no:20).

Hastaların özellikleri Ek tablo I'de gösterilmiştir. 10.5 mg. ve üzeri Ca^{++} değerleri hiperkalsemi olarak kabul edildi. Düzeltilmiş Ca^{++} değerleri $[\text{Ca}_{\text{düz}} = \text{Ca}_{\text{total}} - 0.8 (\text{albümin} - 4.0)]$ formülüne göre hesaplandı (8).

E-Kullanılan istatiksel metodlar:

Unpaired t- testi

1-Hastaların ve kontrol grubunun ; yaş, D vitamini, Ca^{++} , albümin ve P değerlerinin karşılaştırılmasında

2- Yaz grubu ile kış grubunun Ca^{++} ve D vitaminlerinin karşılaştırılmasında

3- Yaygın vakaların Ca^{++} ve albümin değerlerinin hafif ve orta derecede ilerlemiş vakalarla karşılaştırılmasında

Paired t- testi

1-Tedavisini tamamlayan hastaların tedavi öncesi değerlerinin kontrol ve tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırılmasında

Wilcoxon signed-rank

1- Yalnız bir defa kontrole gelen hastaların başlangıç ve kontrol Ca^{++} değerlerinin karşılaştırılmasında

Regresyon analizi

1- Hastaların yaş- Ca^{++} , yaş- D vitamini, yaş-albümin, D vitamini- Ca^{++} ilişkilerinin araştırılmasında

2-Kontrol grubunun yaş Ca^{++} , yaş albümin, D vitamini - Ca^{++} ilişkisinin araştırılmasında kullanıldı.



BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, başlangıç Ca^{++} , D vitamini, albümin ve P değerleri tablo VI' de gösterilmiştir.

Tablo VI. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, Ca^{++} , D vitamini, albümin ve P değerlerinin karşılaştırılması

	Hastalar (n)	Kontrol (n)	Pdeğeri
YAŞ	38.5±15.4 (104)	39.5±13.5 (50)	P>0.05
DVİTAMİNİ(nmol/ml)	10.39±7.12 (90)	12.71±7.49 (38)	P>0.05
Düzeltilmiş Ca^{++} (mg/dl)	9.51±0.41 (104)	9.50±0.33 (50)	P>0.05
ALBÜMİN(g/dl)	3.77±0.66 (104)	3.98±0.38 (50)	p<0.02
P(mg/dl)	3.58±0.76 (104)	3.40±0.82 (50)	P>0.05

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, D vitamini ve Ca^{++} değerleri bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak albümin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.02$). Fosfor değerleri hastalarda daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastalığın yaygınlığı ile Ca^{++} ve albümin değerleri arasındaki ilişki Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII- Yaygın vakalarla hafif ve orta derecede yaygın olanların Ca^{++} ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması

	Yaygınolanlar(61)	Hafifvakalar(12)	Ortavakalar(14)	PDeğeri
Ca^{++} (mg/dl)	9.54±0.35	9.42±0.36	9.51±0.42	P>0.05
Albümin(g/dl)	3.62±0.73 ^f	4.33±0.54 [*]	4.00±0.55 ^f	*p<0.005 fp<0.05

Ca^{++} değeri bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Albümin değerleri ise yaygın olan grupta hafif olanlardan anlamlı derecede, orta derecede yaygın olan gruptan ise yine anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla; $p<0.005$, $p<0.05$).

Hastalar yazın ve kışın çalışmaya alınanlar olarak iki gruba ayrıldı ve her iki grubun Ca^{++} ve D vitamini değerleri karşılaştırıldı (Tablo VIII).

Tablo VIII- Yaz ve kış gruplarının Ca^{++} ve D vitaminlerinin karşılaştırılması

	Yazgrubu(73)	Kış Grubu(31)	PDeğeri
Ca^{++} (mg/dl)	9.51±0.39	9.49±0.35	P>0.05
D vitamini(nmol/ml)	11.07±7.34	9.11±6.65	P>0.05

Her iki grubun Ca^{++} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). D vitamini yaz grubunda daha yüksekti. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastalar bir defa kontrole gelenler , kontrollerini tamamlayanlar ve hiç kontrole gelmeyenler olarak üç gruba ayrıldı. Bir defa kontrole gelenlerin ilk ve kontrol Ca^{++} değerleri karşılaştırıldı (Tablo IX).

Tablo IX- Bir defa kontrole gelen hastaların başlangıç ve kontrol Ca^{++} değerleri

	Başlangıç(15)	Kontroller (15)	PDeğeri
Ca^{++} (mg/dl)	9.44±0.40	9.27±0.33	P>0.05

Hastaların başlangıç ve kontrol Ca^{++} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

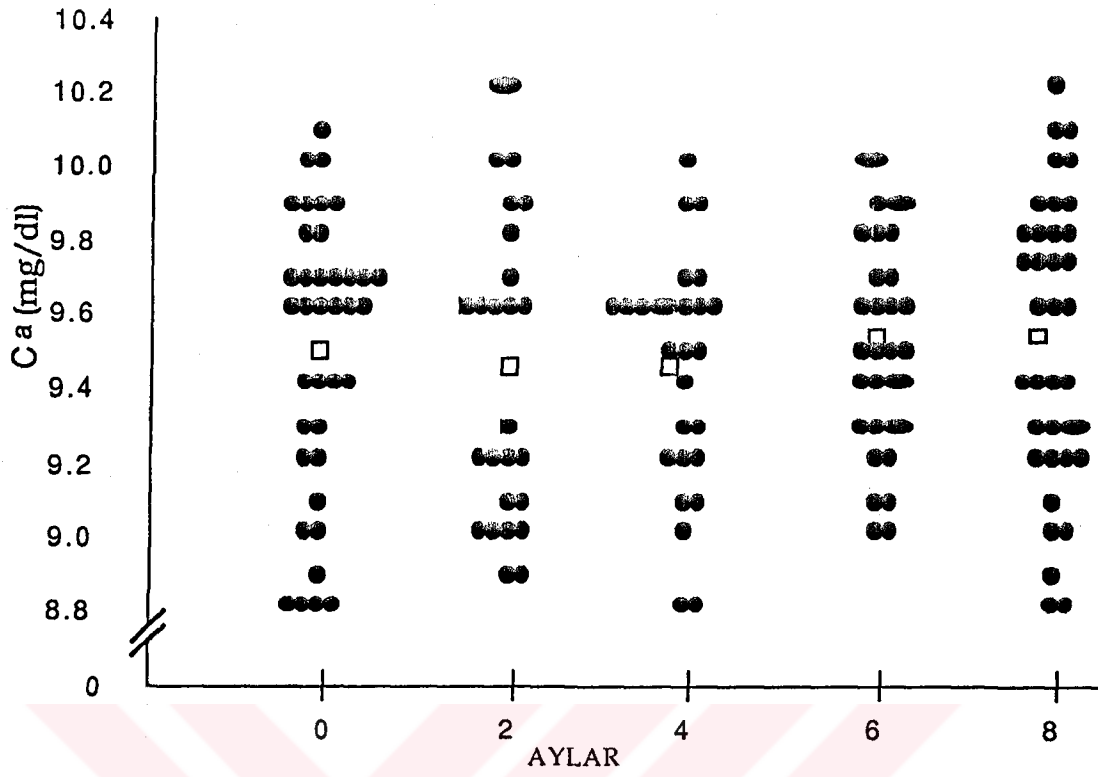
Kontrollerini tamamlayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ca^{++} değerleri tablo X 'da karşılaştırıldı.

Tablo X- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ca^{++} değerlerinin karşılaştırılması

	Tedaviöncesi(38)	Tedavisonrası(38)	PDeğeri
Ca^{++} (mg/dl)	9.46±0.40	9.56±0.40	P>0.05

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ca^{++} değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

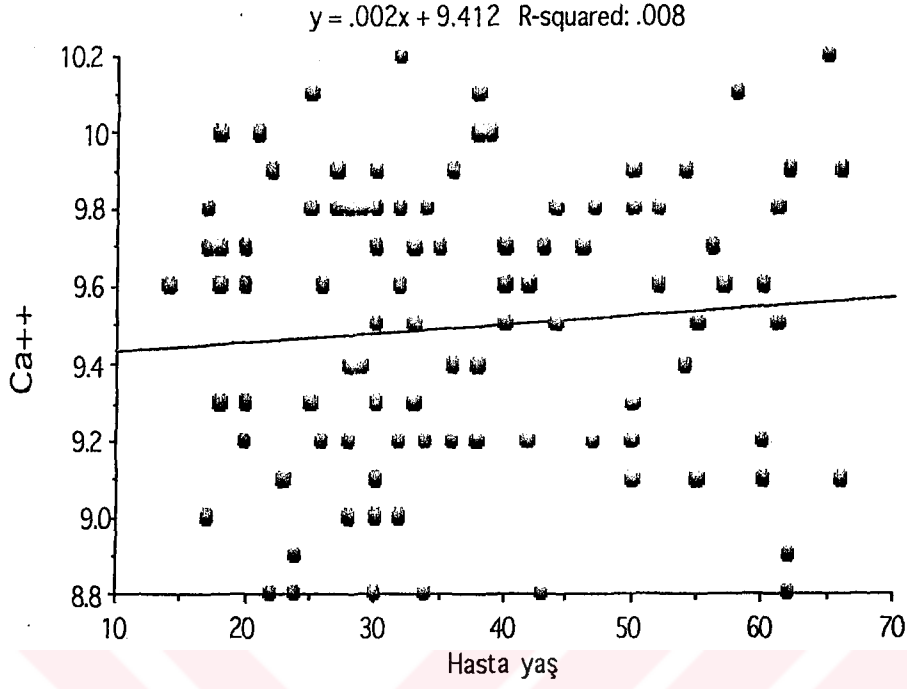
Tedavisini tamamlayan hastaların Ca^{++} değerlerinin aylara göre dağılımı şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3- Hastaların Ca⁺⁺ değerlerinin aylara göre dağılımı

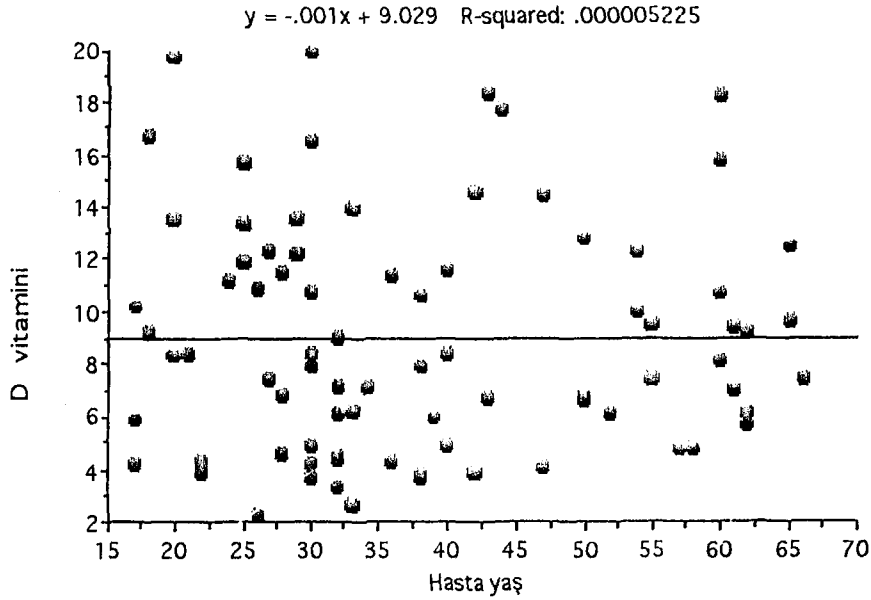
Ca⁺⁺ değerlerinin aylara göre karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p > 0.05$)

Hasta grubunun yaşları ile Ca⁺⁺, Albümin ve D vitamini değerleri arasındaki ilişkiler sırasıyla şekil 4,5,6'de gösterilmiştir.



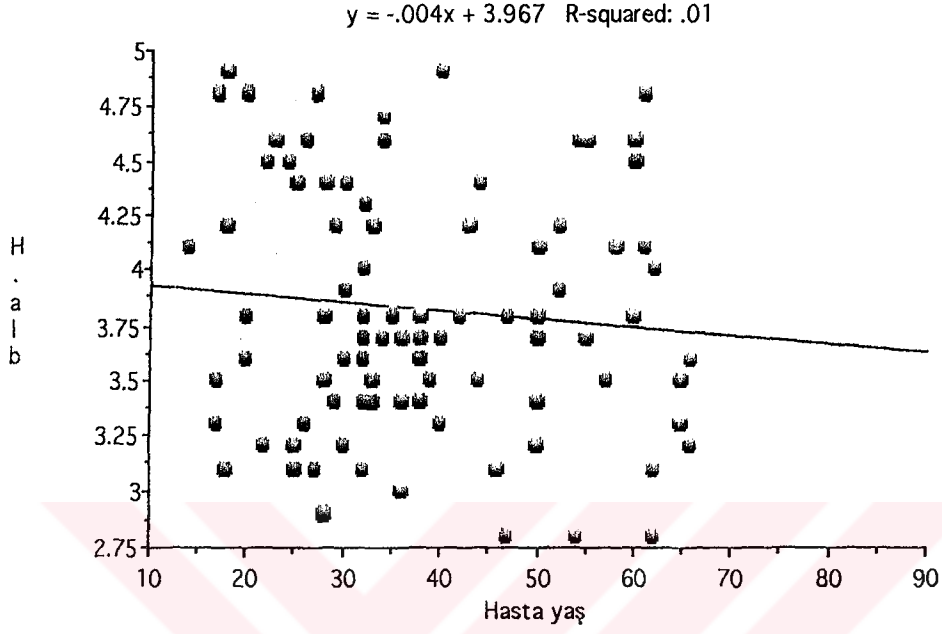
Şekil 4- Hastaların yaşı ve Ca⁺⁺ arasındaki ilişki

Hastaların yaşları ve Ca⁺⁺ değerleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($p > 0.05$).



Şekil 5- Hastaların yaşları ve D vitamini değerleri arasındaki ilişki

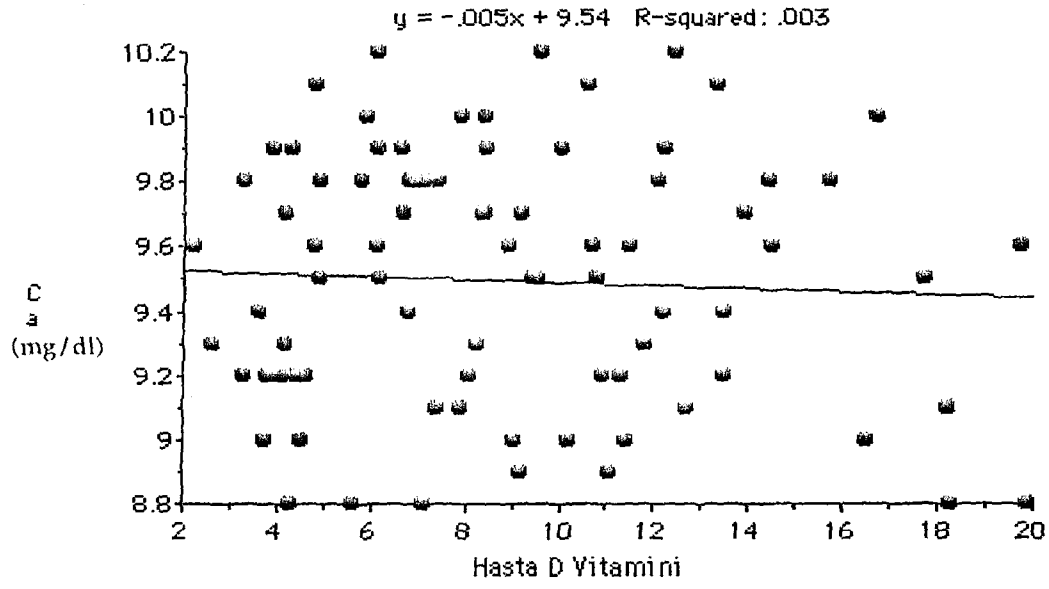
Hastaların yaşları ile D vitamini değerleri arasında da herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).



Şekil 6- Hastaların yaşları ile albümin değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların yaşları ile albümin değerleri arasındada anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

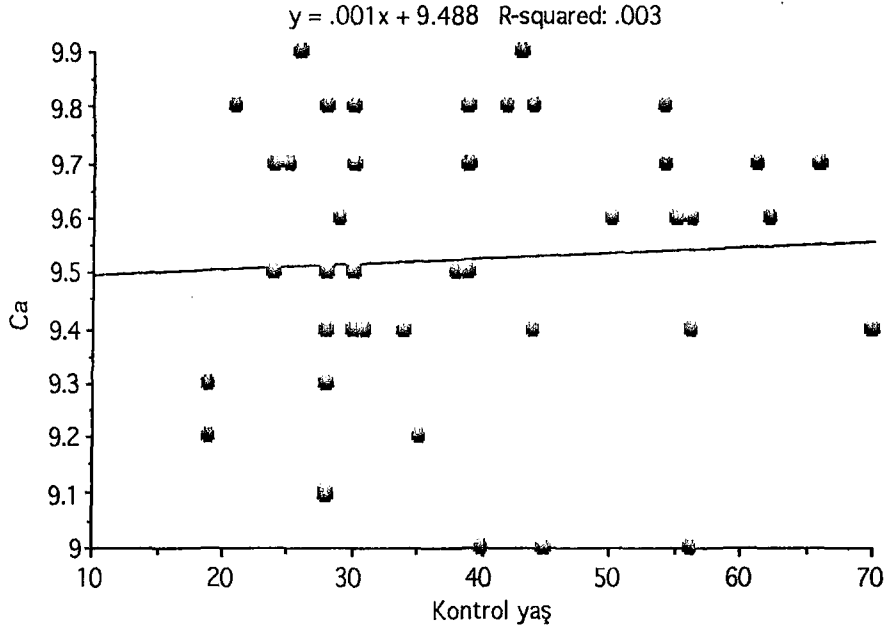
Yine hastaların Ca^{++} - D vitamini arasındaki ilişkide araştırıldı (Şekil 7).



Şekil 7- Hastaların D vitaminleri ve Ca^{++} arasındaki ilişki

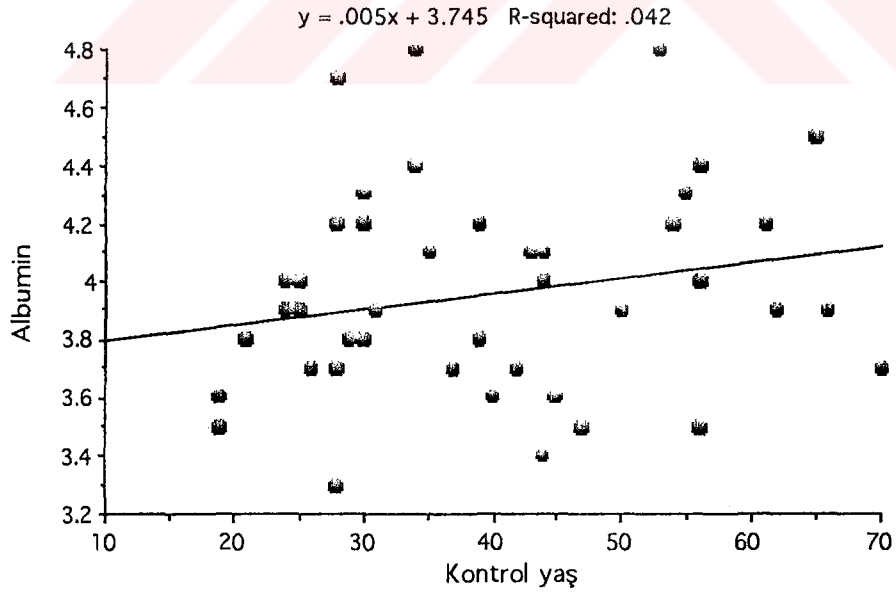
Hastaların D vitaminleri ile Ca^{++} değerleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($P>0.05$).

Kontrol grubunun Yaş- Ca^{++} ve Yaş-albümin ilişkileri şekil 8,9'da gösterilmiştir.



Şekil 8- Kontrol grubunda yaş- Ca^{++} ilişkisi

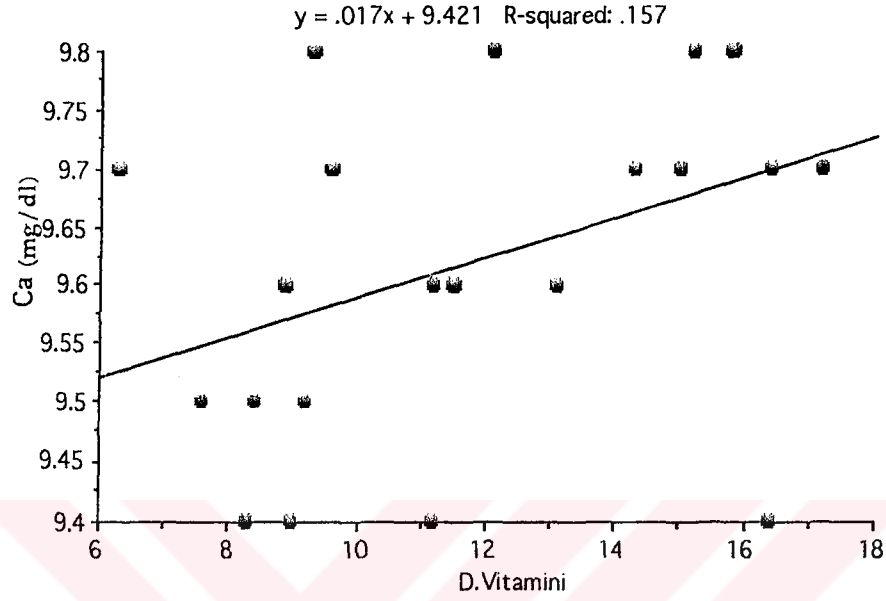
Hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubundada yaş ile Ca^{++} arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($P > 0.05$).



Şekil 9- Kontrol grubunun yaş-albümin ilişkisi

Kontrol grubunun yaşları ile albümin değerleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($p > 0.05$).

Kontrol grubunun Ca^{++} -D vitamini arasındaki ilişki araştırıldı (şekil 10).



Şekil 10- Kontrol grubunun D vitamini- Ca^{++} ilişkisi

Kontrol grubunun D vitamini ile Ca^{++} değerleri arasında doğru orantı olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulundu ($p>0.05$).

İdrar Ca^{++} itrahına bakılabilen 20 hastanın idrar Ca^{++} itrahlarının hastaların plazma Ca^{++} , D vitamin ve yaşları ile ilişkileri araştırıldı. Bu parametreler arasında anlamlı ilişki tesbit edilemedi (sırasıyla $p>0.05, p>0.05, p>0.05$).

TARTIŞMA

Tüberküloz kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalık olup uzun süre çok sayıda ilaç kullanılmasını gerektirmektedir. Aynı zamanda bir çok sistemi de tutabildiği için seyri sırasında (hastalığa veya ilaçlara bağlı olarak) birçok metabolik ve endokrin değişiklikler görülebilir. Bu değişikliklerden birisinin de hiperkalsemi olduğu kabul edilmektedir. Tüberkülozda hiperkalseminin meydana gelebileceği birçok yayında bildirilmiş ve klasik kitaplara geçmiştir (7,39). Ancak bu çalışmalar tbc' da hiperkalseminin neden görüldüğünü tam olarak açıklamaktan uzaktır. Bu konuda yapılan açıklamalar daha çok spekülatiftir.

Abbasi ve ark. 1979 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışmada 84 aktif akciğer tbc'lu hastanın 27' sinde hiperkalsemi tesbit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada hastaların tamamı D vitamini alırken 27 hiperkalse-

mili hastanın dördünde neoplazi ve birisinde de sarkoidoz tesbit edilmiştir. Yirmi iki hastada ise hiperkalsemi için herhangi bir neden gösterilememiş ancak verilen vitamin D miktarı ile hiperkalseminin derecesi ve süresi arasında ilişki olduğu görülmüştür. Hiperkalsemik hastalar normokalsemik olanlara göre daha yüksek D vitamini almışlardır. Çalışma retrospektif olduğu için az sayıda hastada daha ileri tetkik yapılabilmektedir. Sadece bir hastaya ACTH stimülasyon testi yapılmış iken, 4 hastada da PTH bakılabilmemiş, yalancı pozitiflik ve laboratuvar hatası da ekarte edilememiştir. Bu araştırmacılar hastalardaki hiperkalsemi'nin; aktif vitamin D sentezinin artması ve/veya Vitamin D'ye duyarlılığın artmasına, tesbit edilememiş neoplazilere, PTH-benzeri hormonlara, PGE'nin artmasına (kemik rezorpsiyonun dan sorumludur) veya kemik rezorpsiyon mediatörlerine (interlökinler) bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (5).

Lind ve ark. yaptıkları bir çalışmada tbc' da hiperkalsemi görülme sıklığını % 25 bulmuşlardır. Ancak bu hastaların hiç birinde hiperkalsemiye yol açabilecek diğer sebeplerin araştırıldığına dair bilgi yoktur (40).

Sharma ve ark. ise 94 akciğer tbc'lu hastanın 18' inde hiperkalsemi tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada da hiperkalsemik hastaların 4' ünde malignite tesbit edilmiş ve bu hastaların tamamı aynı zamanda D vitamini alıyormuş. Yazarlar hiperkalseminin nedeninin kemik ve adrenal tutulum, immobilizasyon ve hastaların vitamin D alması ile ilgili olabileceğini vurgulamaktadırlar (6).

Post ve ark. elli tbc'lu hastanın sadece birisinde düzeltilmiş kalsiyum değerini yüksek bulmuşlardır. Bu hastada total Ca^{++} daki bu yükseklik iyonize Ca^{++} değeri ile uyumsuz olduğu için araştırmacılar tarafından yanlış sonuç olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada hastalarda adrenal

tutulmuş da gösterilememiştir (37).

Shai ve ark. 1972' de yayınladıkları bir araştırmalarında aktif tbc'lu 10 hastada hiperkalsemi tesbit etmişler. Daha sonra bu hastaların ikisinde sarkoidoz, birinde Addison hastalığı bulunmuş, 6 hasta da hiperkalsemi D vitamini ve Ca^{++} tedavisi başlandıktan sonra ortaya çıkmıştır (41).

Biz çalışmamızda 104 hastanın sadece birinde hiperkalsemi tesbit ettik. Bu hastada tbc'un yanı sıra hiperkalsemiyi izah edecek larenks kanseri ve yaygın metastaz da mevcuttu. Önceki çalışmalarda hiperkalseminin sık görülmesinin nedeni bu hastaların büyük bir kısmının D vitamini ve/veya Ca^{++} alması olabilir. Önceki yıllarda tbc tedavisinde yardımcı olarak D vitamini ve Ca^{++} sıklıkla kullanılmakta idi. Bu nedenle o dönemde yapılan çalışmalarda hiperkalseminin daha sık görülmesi mümkündür. Ancak son yıllarda tbc tedavisinde D vitamini ve Ca^{++} kullanımının kalkması nedeniyle hiperkalsemi daha az ve çoğunlukla da vaka takdimleri şeklinde bildirilmektedir.

Peces ve ark. kronik böbrek yetmezlikli ve dissemine tbc'lu bir hastada Ca^{++} düzeyinin $1,25(OH)_2D_3$ tedavisi kesildikten 10 gün sonra dahi yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Ancak $1,25(OH)_2D_3$ ' nin yarılanma ömrü 3-5 saat olup bunun oluşturduğu hiperkalseminin düzelmesi 10-12 güne kadar uzayabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda sekonder hiperparatiroidi de gelişmektedir (42).

Bradley ve Sterling tbc'lu 2 hastada hiperkalsemi tesbit etmişler. Ancak her iki hastada hem Kweim testi pozitifmiş ve hem de 500 İÜ/gün D vitamini alıyorlarmış (43).

Sullivan ve ark. dört akciğer tbc'lu hastada hiperkalsemi bildirmişlerdir. Bu hastaların birisi D vitamini, 2'si heparin alırken hastalardan

ikisinde aynı zamanda kronik alkolizm de mevcutmuş (44). Alkol osteoporoza yol açabilirken, heparin' de kemik rezorbsiyonunu arttırmaktadır (2,45).

Retrospektif çalışmalarda tbc'lu hastalarda hiperkalsemi tesbit edilmesi mümkündür. Ancak bunun sadece tbc'a bağlanması doğru olmaz. Ayrıca önceki çalışmalarda bazı vakalarda neoplazi, Addison hastalığı ve sarkoidoz gibi sebeplerin de bulunması, hiperkalseminin tbc'a bağlı olmayabileceğini akla getirmektedir.

Fuss ve ark. yaptıkları kontrollü bir çalışmada, düşük doz 25(OH)D₃ vitamini verilen ve verilmeyen hastalarda Ca⁺⁺ düzeyi bakmışlar. Ca⁺⁺ bakımından her iki grup arasında fark olmadığını bulmuşlar ve tbc'da tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hiperkalsemi için herhangi bir risk olmadığını bildirmişlerdir (46).

Gülbaş ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada vitamin D alan hastalarda hiperkalsemiyi % 23.7, almayanlarda ise % 20.7 bulmuşlar ve arada istatistiksel olarak fark olmamasını endojen vitamin D metabolizmasındaki değişikliklerle izah etmeye çalışmışlardır (47). Ancak bu çalışmada hiperkalsemi hastaneye yatıştan 2 ila 5 hafta sonra ortaya çıkmış. Eğer endojen D vitamini metabolizması tbc nedeniyle bozulmuş olsa idi hastalar daha hastaneye yatıp tedavi almadan hiperkalseminin gelişmesi ve bunun ilk başvuruda tesbit edilmesi gerekirdi.

Davies ve ark. 1985 yılında yayınladıkları kontrollü bir çalışmada aktif tbc'lu 50 hastada plazma Ca⁺⁺ düzeyinin normal olduğunu bulmuşlardır (48). Yine Davies ve ark. 1987' de yayınladıkları bir başka çalışmada 15 tbc'lu hastada albümine göre düzeltilen Ca⁺⁺'un normal sınırlarda olduğunu ancak kontrol grubundan daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (49). Yazarlar bu çalışmada her iki grup arasındaki albümin değerleri çok farklı oldu-

ğu için değerlendirmenin tam olarak doğru yapılamayacağını düşünmüşlerdir.

Isaacs ve ark. tbc'lu bir hastada 25(OH)D₃ düzeyini düşük ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyini yüksek tesbit etmişlerdir. Bu hastada tanı sırasında 25(OH)D₃ düzeylerinin düşük ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin yüksek olması ve PTH düzeylerin de supresyon olmaması PTH salınımında otonomi olabileceğini düşündürmektedir. (50).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, tbc'da hiperkalsemi için özel bir risk olmadığı ve eğer tbc'lu bir hastada hiperkalsemi görülürse; D vitamini ve Ca⁺⁺ alımı, malignite, Addison hastalığı, sarkoidoz, hiperparatiroidi v.s. gibi, altta yatan bir başka sebebin de araştırılması gerektiği yönündeki düşüncemizi desteklemektedir. Yine uygunsuz örnek alınması ve laboratuvar hatasında ekarte edilmelidir. Bizim çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun benzer şekilde yaşları ile Ca⁺⁺ değerleri arasında herhangi bir ilişki yoktu. Ayrıca yaptığımız bir çalışmada dahiliye servislerinde yatan hastalardaki hiperkalsemiyi araştırdık. 24 aylık çalışma döneminde servislerde 4000 hasta yattığı ve bunlardan 70 hastada hiperkalsemi tesbit edildiği halde sadece bir tbc'lu hastada hiperkalsemi bulduk. Bu hastada aynı zamanda malignite de mevcuttu (13). Fiske ve ark.nın çalışmalarında da hastanede yatan hastalarda tesbit edilen 166 hiperkalsemili olguda tbc bildirilmemiştir (15). Retrospektif olarak 1989-1992 yılları arasında infeksiyon hastalıkları kliniğinde yatan ve Ca⁺⁺ çalışılan 10 tbc'lu hastaya baktığımızda da hiperkalsemiye rastlamadık.

Bizim hastalarımızda, hastalığı daha yaygın olanlarda serum Ca⁺⁺ düzeyini hafif vakalara göre daha yüksek bulduk. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akın ve ark. 1987' de yayınladıkları bir çalışmada

tbc'lu hastalarda serum Ca^{++} değerini normal sınırlarda, ancak radyolojik olarak lezyonu ileri olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (51). Çalışma bu yönü ile bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Ancak bu hastaların albümin değerleri lezyonu daha hafif olanlara göre düşük olduğu için düzeltilmiş Ca^{++} düzeylerinin değerlendirilmesinde hatalar olabileceğini düşünürüz. Ayrıca yaz ve kış aylarında çalışmaya aldığımız hastalarda da Ca^{++} bakımından aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. Yine kontrole gelen hastaların tedavi öncesi ve kontrol Ca^{++} değerlerini karşılaştırdığımızda ikisi arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu bize anti-tbc ilaçların Ca^{++} metabolizması üzerine fazlaca etki etmediğini düşündürmektedir.

Tüberkülozda hiperkalseminin görüldüğünü bildiren birçok çalışmada bunun sebebinin, aktif vitamin D sentezinin artması ve/veya D vitaminine karşı hassasiyetin artması olduğu kabul edilmektedir.

Biz çalışmaya aldığımız 104 hastanın 90'ında ve kontrol grubundaki 50 kişinin 38'inde $25(OH)D_3$ düzeyini çalıştık. Hastalarda $25(OH)D_3$ düzeyini kontrol grubundan daha düşük bulduk. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca D vitamini ile Ca^{++} düzeyi arasında kontrol grubunda doğrusal bir ilişki varken, hasta grubunda bu ilişkinin bozulduğunu gözledik. Bunun nedeni hastaların daha az güneşe maruz kalmaları ve yetersiz beslenme olabilir. Yine yaz ve kış aylarında çalışmaya aldığımız hastalarında D vitaminlerini karşılaştırdık. Yaz grubunda D vitamini daha yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Davies ve ark. bir çalışmalarında $25(OH)D_3$ düzeyinin tbc'lu hastalarda kontrol grubundan daha düşük olduğunu, $1,25(OH)_2D_3$ düzeyinin ise istatistiksel olarak farklı olmadığını bulmuşlar ve $25(OH)D_3$ düşüklüğünü hastaların D vitamininden fakir diet alması, ışığa daha az maruz kalmaları ve

infeksiona bağlamışlardır (49). Yine Davies ve ark. bir başka çalışmalarında 25(OH)D₃ düzeyini düşük, 1,25(OH)₂D₃ düzeyini ise normal bulmuşlardır (48). Çalışmalar bu yönleri ile bizim araştırmamızla uygunluk göstermektedir. Brodie ve ark. ise sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada Rifampisin ve İsoniazid'in 25(OH)D₃ düzeyini %34 oranında azalttığını bulmuşlardır (52). Biz çalışmamızda tedavi sırasında Ca⁺⁺ düzeyleri bakımından bir değişiklik tesbit etmedik.

Fuss ve ark. yaptıkları kontrolü çalışmada 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin D vitamini alanlarda almayanlara göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (46). Shai ve ark. nın çalışmasında hiperkalseminin vitamin D başlandıktan sonra ortaya çıkması bu hastalarda vitamin D' ye hassasiyetin arttığı şeklinde yorumlanmıştır (41). Ancak hastalar aynı zamanda kalsiyum da almaktadır. Sharma ve ark. vitamin D alımı ile hiperkalseminin şiddeti ve süresi arasında pozitif korelasyon tesbit etmişlerdir (6). Bu çalışmada hiperkalsemik hastalar normokalsemik olanlara göre daha fazla vitamin D almaktadır. Eğer vitamin D' ye hassasiyet artışı söz konusu olsa idi düşük doz vitamin D alanlarda da hiperkalsemi görülebilirdi. Tbc'da D vitaminine hassasiyetin arttığını belirten yazarların aksine Fuss ve ark. vitamin D verilmesinin hiperkalsemiye yol açmadığını ve bu hastalarda vitamin D' ye duyarlılığın artmadığını göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada düşük doz D vitamini verilen ve verilmeyen hastalarda Ca⁺⁺ düzeyini aynı bulmuşlardır. (46).

Cadranel ve ark. bir vakada 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin arttığını ve bu hastanın alveoler makrofaj ve T lenfositlerinin 1,25(OH)₂D₃ salgıladığını bildirmişlerdir (53).

Bu yayınlar bizim 25(OH)D₃ düzeyinin hasta grubunda daha düşük olduğu şeklindeki bulgularımızı desteklemektedir. Ancak bu hasta-

larda 25(OH)D₃ düzeyinin neden düşük olduğu açık değildir. Hastaların beslenme bozukluğu, hastalık nedeniyle güneşe az çıkma ve Brodie ve ark.'nın da belirttiği gibi aldığı ilaçlara bağlı olabilir. Yine hastalarda D vitamini ve Ca⁺⁺ arasındaki doğrusal ilişkinin bozulması da bu sebeplerden dolayı olabilir. Hastalarımızda 1,25(OH)₂D₃ düzeyi çalışamadığımız için bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir. Tbc'da vitamin D'ye duyarlılığın artıp artmadığı tartışmalıdır. Bunun belirlenebilmesi için aynı özellikleri taşıyan hasta ve kontrol gruplarında aynı doz vitamin D ile çalışma yapılması gerekir.

Biz çalışmamızda tbc'lu hastalarda serum albümin değerini kontrol grubundan daha düşük bulduk. Ayrıca lezyonu yaygın olanlarda albümin değeri anlamlı derecede daha düşüktü. Bu tesbitimiz Davies ve ark. , Fuss ve ark. ve Akın ve ark.'nın çalışmaları ile uygunluk göstermektedir (46,48,51). Davies ve ark. çalışmalarında albümin düzeyi ile kavitelerin büyüklüğü arasında ilişki tesbit etmişler ve lezyonu daha geniş olanlarda albümin değerini daha düşük bulmuşlardır. Akın ve ark. ise albümin düzeyinin hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Hastalarda kontrol grubuna göre ve yaygın vakalarda hafif vakalara göre albümin değerinin daha düşük olmasının nedeni; beslenme bozukluğu ve ilave hastalıklar olabilir. Nitekim bizim hastaların ikisinde malignite, 2'sinde diabetes mellitus ve 6 tanesinde ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk mevcuttu.

Abbasi ve ark. plazma fosfor düzeyini tbc'lu hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır (5). Yine Akın ve ark. da hastalarda P düzeyini kontrol grubundakinden daha yüksek bulmuşlardır (51). Sharma ve ark. ise P düzeyinin hiperkalsemik hastalarda normokalsemik olanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (6). Bu bulgular bizim çalışmamızla

uygunluk göstermektedir. Biz alışmada P düzeyini hasta grubunda hafif yüksek bulduk. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.



SONUÇLAR

**Tüberküloz tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hiperkalsemi için özel bir risk oluşturmamaktadır. Hiperkalsemi tesbit edilen vakalarda mutlaka diğer sebeplerin ekarte edilmesi gereklidir. Retrospektif çalışmalar bu bakımdan yetersiz kalmaktadır.

**Yaygın vakalarda Ca^{++} oral alımın bozulmasına bağlı dehidratasyon ve hastalığın kemik ve sürrenal bezleri tutması ve immobilizasyon gibi sebeplerle yüksek bulunabilir. Ancak bu hiperkalsemi sınırlarında değildir.

**Hastalarda $25(OH)D_3$ düzeyinin düşük olması ve D vitamini ile Ca^{++} arasındaki ilişkinin bozulması; hastaların daha az güneşe maruz kalmaları, kullandıkları ilaçlar ve yetersiz beslenme nedeniyle olabilir.

**Lezyonu ileri olanlarda albüminin düşük olması ve yine hastalarda

sağlıklı bireylere göre albüminin daha düşük olması beslenme bozukluğu ve ilave hastalıklar ile ilgili olabilir.

****Bizim çalışmamızda tbc'da hiperfosfatemi tesbit edilememiştir.**

****Bazı çalışmalarda belirtildiği gibi tbc'da D vitaminine hassasiyetin artıp artmadığının doğrulanması gereklidir.**



ÖZET

Tüberkülozda hiperkalsemi görüldüğü bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak hiperkalseminin görüldüğünü belirten çalışmaların bir çoğu retrospektif olduğu için hiperkalseminin diğer sebepleri ekarte edilememiştir. Biz daha önceden bir çok tüberkülozlu hasta gördüğümüz halde hiç birinde hiperkalsemi gözlemedik. B u nedenle prospektif bir çalışmada tüberkülozda gerçekten hiperkalsemi görülüp görülmediğini araştırmayı amaçladık. Yaşları 14 ile 85 arasında değişen (ortalama 38.5 ± 15.0) 73' ü erkek 31'i kadın 104 tüberkülozlu hasta ve yaşları 19 ile 70 arasında değişen (ortalama 39.0 ± 13.0) 33'ü erkek ve 17'si kadın 50 sağlıklı gönüllüyü araştırdık. $25(OH)D_3$, Ca^{++} ve P seviyeleri bakımından kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi ($p > 0.05$). Albümin seviyeleri kontrol grubunda tüberkülozlu gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.02$). Tedaviden önceki (9.46 ± 0.40) ve sonraki (9.56 ± 0.40) Ca^{++} değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Biz tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası-

da hiperkalsemi için risk olmadığını düşünüyörüz ve tüberkülozlu bir hasta-
da hiperkalsemi görölürse şüphe ile karşılanmalı ve hiperkalseminin diğer
sebepleri araştırılmalıdır.



SUMMARY

Hypercalcemia has been known to be associated with tuberculosis. In some studies it has been reported to occur commonly. It seems that the studies in which tuberculosis was complicated by hypercalcemia were retrospective and therefore the causes of hypercalcemia could not be excluded. We have a great deal of experience concerning tuberculosis and have not seen a patient with hypercalcemia due to tuberculosis itself. Therefore we aimed to investigate whether tuberculosis really cause hypercalcemia in a prospective study. We evaluated 104 patients with tuberculosis aged between 14-85 (mean \pm SD 38.5 \pm 15) years, 73 males and 31 females, and 50 age-matched healthy subjects aged between 19-70 (mean \pm Sd 39 \pm 13) years, 33 males and 17 females. No significant differences between the patients and healthy subjects were detected in terms of 25OHD, calcium and phosphate

levels ($p>0.05$). Albumin levels were significantly higher in the control Group than in the tuberculous Group ($p<0.02$). No significant difference was found between the calcium levels measured before the therapy (9.46 ± 0.40) and after the therapy (9.56 ± 0.40) ($p>0.05$). We think that patients with tuberculosis are not at risk for hypercalcemia either before or during treatment and the development of hypercalcemia as a result of tuberculosis is rather doubtful and needs to be clarified.



KAYNAKLAR

- 1- Boden S.D, Kaplan T.S. Calcium homeostasis. *Orthop Clin North Am* 1990; 21 :31-42.
- 2- Potts J.T. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Wilson J.D, Braunwald E, Isselbacher K.J.(eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (12th ed) Mc GrawHill,1992, vol 2, pp 1902-1921.
- 3- Gkonos P.J, London R, Hendler E.D. Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1683-1685.
- 4- Need A.G, Phillips P.S, Chiu F.T.S, et al. Hypercalcemia associated with tuberculosis. *B M J* 1980; 280:831.
- 5- Abbasi A.A, Champlavil J.K, Farah S, et al. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979; 90:324-328.

- 6- Sharma S. C. Serum calcium in pulmonary tuberculosis. **Postgrad Med J** 1981;57: 694-696.
- 7- Holick M.F, Krane S.M, Potts J.T. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium regulating hormones. In: Wilson J.D, Braunwald E, Isselbacher K.J. (eds), **Harrison's Principles of Internal Medicine** (12th ed) Mc Graw Hill,1992, pp, 1888-1902.
- 8- Marcus R. Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1989; 18: 647-658.
- 9- Mallette LE. Regulation of blood calcium in humans. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1989; 18: 601-610.
- 10- Baglin A, Junien C, Prinseau J. Hyperparathyroidies primaires mecanisme de l'hypercalcemie . **Presse Med** 1991;20:701-705.
- 11-Reichel H, Koeffler H.P, Norman A. W. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. **N Engl J Med** 1989; 320: 980-991.
- 12-Bell N.H. Vitamin D- endocrine system. **J Clin Invest** 1985; 76:1-6.
- 13-Güven M, Keleştimur F. Hypercalcemia in hospital patients. **8th Balkan Congress of Endocrinology**, 3-5 may 1995, Bursa.
- 14-Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW (eds), **Williams Textbook of Endocrinology** (8th ed) WB Saunders, Philedelphia 1992, pp 1397-1476.
- 15-Clarc OH, Duh Q.Y. Primary hyperparathyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1989; 18: 701-714.
- 16-Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. **N Engl J Med** 1992; 326: 1196 1203.
- 17-Fisken R. A, Heath D. A, Somers S. et al. Hypercalcemia in hospital patients. **Lancet** 1981; i: 202-207.
- 18-Pont A. Unusual causes of hypercalcemia. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1989; 18: 753 764.

- 19-Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, et al. The hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1984;310:1718-1727.
- 20-Stewart AF, Adler M, Byers CM- et al. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982;306:1136-1140.
- 21-Orwoll ES. The milk-alkali syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 97: 242-248.
- 22-Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, et al. Elevations in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:29-33.
- 23-Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, et al. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with Non-hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1984;121:633-640.
- 24-Frankel TL, Mason RS, Murray HE, et al. The synthesis of vitamin D metabolites by human melanoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;57:627-631.
- 25-White CP, Richardson RH, Posen S. The synthesis of dihydroxylated vitamin D metabolites by human renal mitochondria. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:450-452.
- 26-Murray JJ, Heim CR. Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis. *Am J Med* 1985;78:881-884.
- 27-Kantarjian HM, Saad MF, estey EH, et al. Hypercalcemia in disseminated candidiasis. *Am J Med* 1983; 74:721-724.
- 28-Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, et al. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984;311:1103-1105.
- 29-Ryzen E, Singer FR. Hypercalcemia in leprosy. *Arch Intern Med* 1985; 145:1305-1306.
- 30-Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:960-966.

- 31-Mason RS, Frankel T, Chan YL, et al. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann Intern Med* 1984;100:59-61.
- 32-Biyoudi-Vovenje R, Cadranel J, Valeyre D, et al. Expression of 1,25 (OH)₂ D₃ receptors on alveolar lymphocytes from patients with pulmonary granulomatous diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1376-1380.
- 33-Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. Kocabaş A (eds). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Çukurova üniversitesi basımevi , Adana 1991, ss401-407.
- 34-Daniel TM. Tuberculosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (12th ed), Mc Graw Hill 1991, pp 637-645.
- 35-Weg JG. Clinical forms of mycobacterial diseases. In: Fishman AP. (eds). *Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw Hill 1988, pp 1843-1862
- 36-Van den Brande P, Vijgen J, Demedts M. Clinical spectrum of pulmonary tuberculosis in older patients: Comparison with younger patients. *J Gerontol Med Sci* 1991;46:204-209.
- 37-Post FA, Soule SG, Willcox PA, et al. The spectrum of endocrine dysfunction in active pulmonary tuberculosis. *Clin Endocrinol* 1994; 40:367-371.
- 38-Uehlinger E. Pulmonary tuberculosis. In: Rigler LG(eds). *Roentgen Diagnosis* (2th ed), Grune & Stratton, Newyork 1975, pp 330-411.
- 39-Lemann JR J, Gray RW. Calcitriol, calcium, and granulomatous disease. *N Engl J Med* 1984;311:1115-1117.
- 40-Lind L, Ljunghall S. Hypercalcemia in pulmonary tuberculosis. *Upsala J Med Sci* 1990;95:157-160.
- 41-Shai F, Baker RK, Addrizzo JR, et al. Hypercalcemia in mycobacterial infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:251-256.
- 42-Peces R, Alvarez J. Hypercalcemia and elevated 1,25(OH)₂D₃ levels in a dialysis patients with disseminated tuberculosis. *Nephron* 1987; 47: 377-379.

- 43-Bradley GW, Sterling. Hypercalcemia and hypokalaemia in tuberculosis. *Thorax* 1978; 33:464-467.
- 44-Sullivan JN, Salmon WD. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *South Med J* 1987; 80:572-576.
- 45-Hirsh J. Heparin. *N Engl Med J* 1991; 324:1565-1572.
- 46-Fuss M, Karmalı R, Pepersack T, et al. Are tuberculous patients at a great risk from hypercalcemia? *Q J Med* 1988; 69:869-878.
- 47-Gülbaş Z, Yaman M, Erdoğan Y, et al. Aktif akciğer tüberkülozunda vitamin D₃ almanın serum kalsiyumuna etkisi. *Ankara Tıp Bülteni* 1995; 7:67-72.
- 48-Davies PDO, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985;40:187-190.
- 49-Davies PDO, Church HA, Brown RC, et al. Raised serum calcium in tuberculosis patients in africa. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:341-344.
- 50-Isaacs RD, Nicholson GI, Holdaway IM. Miliary tuberculosis with hypercalcemia and raised vitamin D concentrations. *Thorax* 1987; 42:555-556.
- 51-Akın M, Halilçolar H, Hekimgil F. Akciğer tüberkülozlu hastalarda kan kalsiyum ve fosfor düzeyi değişiklikleri. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1987;26:1681-1689.
- 52-Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *J Clin Pharmacol Ther* 1982;32: 525-530.
- 53-Cadranel J, Hance AJ, Milleron B, et al. Vitamin D metabolism in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:984-988.

EK Tablo I. Hasta Grubunun Genel Özellikleri

No	Yaş	Cins	Ca	Alb	P	D vit	Röntgen	Tanı	İlave Hast
	Yıl		mg/dl	g/dl	mg/dl	ng/ml			
1	28	E	9	3.5	3.9	11.4	Orta	Akc.Tbc	
2	55	E	8.8	3.7	2.1	7.4	Ağır	Akc.Tbc	
3	34	E	9.8	4.7	4.2		Ağır	Akc.Tbc	
4	38	E	9.4	3.8	3	3.6	Ağır	Akc.Tbc	
5	54	E	9.9	4.6	3.2	10	Hafif	Menenjit	
6	43	E	8.8	4.2	4.5	18.3	Ağır	Akc.Tbc	
7	36	E	9.7	3.4	4		Ağır	Akc.Tbc	
8	30	E	9.2	3.9	4.2	7.9	Ağır	Akc.Tbc	
9	54	K	8.9	2.8	3.6	12.2	Ağır	Akc.Tbc	
10	50	K	9.6	3.2	3.4		Ağır	Akc.Tbc	
11	50	K	9.2	3.8	3.8		Hafif	Akc.Tbc	Diabet
12	34	E	9.2	4.6	3.6		Ağır	Akc.Tbc	
13	18	K	10	3.1	2.2	16.7	Ağır	Akc.Tbc	
14	18	K	9.6	2.1	3.1		Ağır	Menenjit	
15	66	E	9.9	3.2	2.3	25.36	Milier	Milier	
16	30	E	9.3	3.9	4.7	10.8	Ağır	Akc.Tbc	
17	33	E	9.7	3.4	3.8	38.24	Ağır	Akc.Tbc	
18	42	E	9.5	3.8	3.2	3.9	Orta	Akc.Tbc	
19	44	E	9	3.5	3.3	17.7	Milier	Milier	
20	20	E	9.1	3.6	3.2	19.7	Normal	Akc.Tbc	
21	50	E	8.7	3.7	3.2	12.7	Ağır	Milier	
22	47	E	9.7	2.8	3.3	4.1	Milier	Akc.Tbc	
23	19	E	8.8	4.2	3.4	41.4	Ağır	Akc.Tbc	
24	20	E	9.6	3.8	3.2	13.5	Orta	Akc.Tbc	
25	33	E	9	4.2	3.3	6.2	Ağır	Akc.Tbc	
26	33	E	9.8	3.5	4.6	13.9	Ağır	Akc.Tbc	
27	30	K	8.8	5	5	19.9	Normal	Lenfadenit	
28	38	E	10.1	3.6	4.2	10.56	Ağır	Akc.Tbc	
29	28	E	9.8	3.8	3		Ağır	Akc.Tbc	
30	29	K	9.8	4.2	3.4	12.13	Orta	Akc.Tbc	
31	52	E	9.6	3.9	4.4		Ağır	Akc.Tbc	
32	42	K	9.7	3.8	3.8	14.45	Orta	Akc.Tbc	
33	35	E	9.7	3.8	3.8		Ağır	Akc.Tbc	
34	56	E	10	2.7	3.4		Ağır	Akc.Tbc	
35	44	E	9.7	4.4	4.6		Ağır	Akc.Tbc	
36	23	E	9.6	4.8	4.4		Hafif	Akc.Tbc	
37	40	E	8.8	4.9	4	11.5	Orta	Akc.Tbc	
38	24	E	9.6	5.1	3.8		Hafif	Akc.Tbc	
39	32	E	9.6	3.7	4.7	23.25	Ağır	Akc.Tbc	
40	26	K	9.8	3.3	3.2	2.18	Ağır	Akc.Tbc	
41	84	E	9.8	4.6	3.3	3.29	Orta	Akc.Tbc	
42	47	E	9.5	3.8	3.2	14.44	Ağır	Akc.Tbc	
43	61	E	9.9	4.8	2.4	9.43	Hafif	Akc.Tbc	
44	27	E	9.7	4.8	2.3	12.18	Milier	Milier	
45	16	K	9.2	4.6	3.8	10.9	Normal	Akc.Tbc	
46	30	E	9.2	3.9	4	8.34	Ağır	Akc.Tbc	
47	34	E	8.8	3.7	3.7	7.1	Hafif	Larenks	
48	62	K	10.2	3.1	4.1	9.2	Ağır	Akc.Tbc	

Ek Tablo I. devam

No	Yaş	Cins	Ca	Alb	P	D vit	Röntgen	Tanı	İlave Hast.
49	62	E	9.9	2.8	4.1	6.1	Ağır	Akc.Tbc	
50	65	E	9.3	3.3	3.4	12.43	Normal	Osteomyelit	Diabet
51	20	E	9.6	4.8	4.1	8.26	Hafif	Akc.Tbc	
52	30	E	9	3.6	3.6	16.5	Ağır	Akc.Tbc	
53	28	E	9.8	2.9	3.8	6.8	Ağır	Akc.Tbc	
54	24	E	8.9	4.5	4.3	11.1	Hafif	Akc.Tbc	
55	14	E	9.7	4.1	3.6		Hafif	Akc.Tbc	
56	65	K	10.1	3.5	2.7	9.6	Orta	Akc.Tbc	
57	43	E	10	2.5	2.5	6.7	Ağır	Akc.Tbc	
58	18	E	9.8	4.9	3.3	9.21	Ağır	Akc.Tbc	
59	61	E	9.8	4.1	2.4	7.04	Ağır	Akc.Tbc	
60	32	K	9	4.3	3.4	4.5	Plörezi	Plörezi	
61	32	K	9.2	3.8	3.5	7.09	Ağır	Akc.Tbc	
62	32	E	10	3.4	4.2	3.3	Ağır	Akc.Tbc	
63	38	K	10.1	3.4	2.7	7.89	Normal	Lenfadenit	
64	58	K	9.1	4.1	2.8	4.83	Normal	Lenfadenit	
65	66	E	9.8	3.6	2.7	7.38	Ağır	Akc.Tbc	KML
66	27	K	10	3.1	3.1	7.39	Normal	Peritonit	
67	32	E	8.8	4	3	5.63	Ağır	Akc.Tbc	
68	50	K	9.9	3.4	4.1	6.57	Hafif	Akc.Tbc	
69	32	K	9	3.6	2.3	9	Normal	Menenjit	
70	55	E	9.5	4.6	3.3	9.45	Orta	Akc.Tbc	
71	21	E	10	1.7	4.5	8.42	Milier	Milier	
72	30	K	9.9	3.2	3	8.36	Normal	Menenjit	
73	39	E	10	3.5	3.2	5.85	Ağır	Akc.Tbc	
74	46	E	9.7	3.1	2.2	30.26	Ağır	Akc.Tbc	
75	52	K	9.6	4.2	3.2	6.06	Ağır	Akc.Tbc	
76	50	E	9.8	4.1	2.2	6.84	Plörezi	Plörezi	
77	40	E	9.7	3.7	2.7	8.4	Normal	Menenjit	
78	17	K	9.8	4.8	4.2	3.84	Normal	Menenjit	
79	30	K	9	4.4	5.2	3.71	Normal	Menenjit	
80	25	E	9.8	3.1	3.8	15.7	Ağır	Akc.Tbc	
81	17	K	9	3.5	2.4	10.2	Normal	Lenfadenit	
82	30	K	9.8	4.4	4.5	4.9	Orta	Akc.Tbc	
83	57	E	9.8	3.5	4.1	4.8	Orta	Akc.Tbc	
84	40	E	9.8	3.3	3.4	4.9	Ağır	Akc.Tbc	
85	25	E	9.6	4.4	5	11.8	Ağır	Akc.Tbc	
86	33	E	9.5	4.2	3.6	2.56	Ağır	Akc.Tbc	
87	25	K	10.1	3.2	3.5	13.3	Ağır	Akc.Tbc	
88	38	E	8.8	3.7	3.4	3.47	Ağır	Akc.Tbc	
89	29	E	9.4	3.4	5.1	13.5	Ağır	Akc.Tbc	
90	22	E	10.1	3.2	4.9	3.78	Ağır	Akc.Tbc	
91	60	K	9.3	4.2	2.3	18.2	Ağır	Akc.Tbc	
92	22	E	8.8	4.5	3.2	4.27	Hafif	Akc.Tbc	
93	60	K	9.4	3.8	4.7	8.1	Ağır	Akc.Tbc	
94	17	E	10	3.3	3	4.2	Ağır	Akc.Tbc	
95	23	E	9.9	4.6	4.3	26.5	Orta	Akc.Tbc	

Ek Tablo I. devam

No	Yaş	Cins	Ca*	Alb	P	D vit	Röntgen	Tanı	İlave Hast.
96	32	E	9.4	4	3.9	4.4	Plörezi	Plörezi	
97	30	K	9.7	3.6	3.9	4.2	Hafif	Akc.Tbc	
98	36	E	9.4	3.7	3.2	11.3	Orta	Akc.Tbc	
99	36	E	9.9	3	3.7	4.3	Normal	Menenjit	
100	85	K	9.6	3.3	2	8.9	Ağır	Akc.Tbc	
101	60	K	9.5	4.5	4.6	10.7	Plörezi	Plörezi	
102	28	E	9.6	4.4	3.5	4.6	Ağır	Akc.Tbc	
103	60	E	11.1	2.3	3	15.84	Ağır	Akc.Tbc	Lorenks Ca
104	32	E	10.2	3.1	4.3	6.1	Orta	Akc.Tbc	

* Düzeltilmiş Ca⁺⁺