

Kedi ve Köpeklerde Paraneoplastik Hiperkalsemi

Lora KOENHEMSI^{1*}, Remzi GÖNÜL¹, M. Erman OR¹

¹ İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet: Paraneoplastik sendromlar tümörün uzağında, indirekt etkilere bağlı olarak şekillenirler. Paraneoplastik hiperkalsemi kedi ve köpeklerde çok sık karşımıza çıkar. Anoreksi, kas zayıflığı, depresyon, poliüri ve polidipsi en sık gözlemlenen klinik semptomlarıdır. Tümör hiperkalsemisi teşhisi anamnez, fiziksel muayene ve kan testlerine dayandırılarak konulur. Diürez, ilaç ve sıvı tedavileri sağaltımın temelidir. Altta yatan tümörün iyileştirilmesi sonucunda birçok hastanın yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler.

Anahtar kelimeler: Paraneoplastik sendrom, hiperkalsemi, kedi, köpek.

Paraneoplastic Hypercalcemia

Abstract: Paraneoplastic syndromes (PNS) occur in the body due to the indirect effects of neoplasia. Paraneoplastic hypercalcemia is mostly seen in cats and dogs with tumour. Anorexia, muscular weakness, depression, polydipsia, and polyuria were the most frequently observed clinical signs and physical findings. The diagnosis of hypercalcemia of malignancy depends on history, physical examination and blood tests. Diuresis, drug and fluid therapy were the mainstream of the therapy. Most patients have a good quality of life with the remission of the underlying tumour.

Keywords: Paraneoplastic sendrom, hypercalcemia, cat, dog.

Giriş

Paraneoplastik sendromlar, primer veya metastatik tümörlerin hormonal yapılar aracılığı ile primer odaktan uzakta semptom ve bulgu oluşturmasıdır (Bergman, 2007; MacEwen ve Siegel, 1977; Weller ve ark., 2008). Genelde paraneoplastik sendromlar köken aldığı tümöre paralel olarak seyretmektedirler. Tümör yok edildiği zaman paraneoplastik sendrom da ortadan kalkmaktadır (Bergman, 2007; Vail, 2009). Ayrıca paraneoplastik sendromlar genelde tümörün ilk belirtisi olabilmekte ve erken tanıda yardımcı olabilmektedir. Hatta bazen bir tümör tipinin ne olduğu ile ilgili ipucu bile verebilmektedir (Aydın ve ark., 2011; Finora, 2003). Paraneoplastik sendromlar tümörlerin tekrardan oluşup oluşmayacağına takip edilmesinde de yardımcı olabilmektedir (Vail, 2009). Bazı vakalarda bu sendromlar sonucunda oluşan klinik semptomlar tümörün kendisinden daha fazla zarara neden olmaktadır (Kleiter ve ark., 2001). Bu sendromların tedavi edilmesi primer hastalığın düzeltilmesine yardımcı olmaktadır (Vail, 2009). Paraneoplastik sendromlar kendi aralarında gastrointestinal, endokrinolojik, hematolojik, kutanöz, renal, nörolojik ya da diğer olmak üzere yedi ana grupta toplanmaktadır (Aydın ve ark., 2011).

Hiperkalsemi, kedi ve köpeklerde nadir olarak görülmesine rağmen klinik açıdan önemli bir elektrolit bozukluğudur. Normal serum Ca değeri

köpeklerde 7-12mg/dl, kedilerde ise 8-11 mg/dl'dir. Bu değerın üstüne çıkan hayvanlar hiperkalsemik olarak değerlendirilmektedir (Finora, 2003; Savary ve ark., 2000; Vasilopoulos ve Mackin, 2003). Eğer serum Ca değeri 18 mg/dl'nin üstüne çıkarsa hayvan kritik bir biçimde hasta olarak kabul edilir (Schenk ve Chew, 2008).

Hayvanlarda hiperkalsemi genelde vitamin D intoksikasyonlarında, sistemik mikoz gibi granülatöz hastalıklarda, primer hipertrofik osteodistrofi, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde, osteomyelitide, hiperalbuminemi, hipoadrenokortikozimde ve tümörle ilişkili durumlarda şekillenmektedir (Bergman, 2007; Finora, 2003; Schenk ve Chew, 2008). Savary ve ark.'ın kedilerde 2000 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmaya göre hiperkalseminin en önemli sebeplerinin renal hastalıklar, ürolitiazis ve tümörel durumlar olduğunu saptanmıştır. Aynı araştırmacılar çeşitli hastalıklarda şekillenen yüksek kalsiyum seviyeleri kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman tümörel vakalarda diğerlerine oranla daha artmış olduğu bulunmuştur. Hiperkalseminin kedilerdeki önemli nedenlerinden bir taneside idiopatik hiperkalsemidir (Schenk ve Chew, 2008). Birçok hastalığın sonucunda oluşmasına rağmen, hiperkalsemili köpeklerin 2/3'ünde ve kedilerin 1/3'ünde tümör teşhis edilmiştir (Bergman, 2007; Finora, 2003).

İnsanlarda göğüs kanseri, squamöz hücre ve renal hücre karsinomları, T-hücresi lökemi /lenfoması (insan T-hücresi lökemi virus tip 1 enfeksiyonu ile alakalı) ve multiple myeloma gibi çeşitli tümör tipleri sonucunda hiperkalsemi şekillenmektedir. Köpeklerde ise en çok malignant lenfosarkoma (genelde T-hücresi orjinli) ve anal keselerin apokrin bez adenokarsinomlarında kalsiyum seviyesi yükselmektedir (Anderson ve ark., 1999; Aydın ve ark., 2011; Bergman, 2007; Finora, 2003; Kleiter ve ark., 2001). Bu yükselme apokrin bez adenokarsinomuna sahip köpeklerin %80-90'ında gözlenirken, lenfosarkomalı köpeklerde %20-30 seviyesindedir. Hiperkalsemiye neden olan diğer tümör çeşitleri ise; çeşitli karsinomlar (meme bezleri, akciğer, tiroid, pankreas, deri, burun ve adrenal medulla), malignant melonoma, timoma, testiküler interstitial hücre tümörleri, fibrosarkomalar ve çeşitli hematolojik tümörlerdir. Kedilerde en sık lenfoproliferatif bozukluklarda, squamöz hücre karsinomu (özellikle kafa ve boyun bölgesini etkileyenlerde) ve multiple myelomada karşılaşılmaktadır (Bolliger ve ark., 2002; Vasilopoulos ve Mackin, 2003).

Bu derlemede; küçük hayvanlarda çok sık gözlenen endokrinolojik paraneoplastik sendromlardan olan tümör hiperkalseminin erken tanısı, patogenezi ve sağaltımının açıklanması amaçlanmıştır.

Patofizyoloji:

Tümörlere bağlı olarak oluşan hiperkalsemi üç farklı patofizyolojik mekanizma sonucunda oluşmaktadır (MacEwen ve Siegel, 1977; Vasilopoulos ve Mackin, 2003). Bunlar;

a) Tümöre uzak bölgelerde etkilerin meydana gelmesini sağlayan ve tümörler tarafından üretilen kandaki faktörler sonucunda şekillenmesi

b) Katı tümörlerin kemiklere metastazı

c) Hemapoetik kemik iliği tümörleri

Tümöre uzak bölgelerde etkilerin meydana gelmesine tümörün humoral hiperkalsemi (THH) denilmektedir. Kemik ve kemik iliği metastazları sonucunda hiperkalsemi tümörün yakınında bulunan kemik üzerindeki lokal osteolitik etkileri sonucunda oluşurken, THH'de ise tümörün humoral etkileri sonucunda şekillenmektedir ve bu durum paraneoplastik sendromlara çok iyi bir örnektir (Vasilopoulos ve Mackin, 2003). İnsanlarda daha çok epitelyal tümörler şekillendiğinden dolayı daha çok kemik metastazları ile şekillenen hiperkalsemiye rastlanmaktadır (Vail, 2009).

Tümör tarafından oluşturulan humoral faktörler; osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır ve/veya renal kalsiyum geri Emilimini artırarak

hiperkalsemiye neden olur (Motellon ve ark., 2000). THH'nin ana sebebi olarak tümöre bağlı olarak üretilen paratiroid hormonla alakalı protein (PTH-aP) veya osteoklast-uyaran faktörlerin üretilmesi gösterilmektedir (Deftos, 2002; Finora, 2003; Kleiter ve ark., 2001; Vasilopoulos ve Mackin, 2003). PTH-aP, paratiroid hormona benzer bir yapıdadır ve aynı biyolojik aktiviteyi göstermektedir. Osteoklastik kemik erimesini uyarabilir ve kalsiyumun renal tubuler geri Emilimini artırabilmektedir. Buna ek olarak tümör gelişimi ve/veya farklılaşmasını de etkilediği ve kemik iliği metastazının oluşumuna da neden olabileceği düşünülmektedir (Motellon ve ark., 2000). PTH-aP küçük miktarlarda normal yapıdaki hücreler tarafından üretilmesine rağmen parakrin görevini yapmaktadır. Protein çok hızlı bir şekilde inaktif formuna ayrılır ve böbrekler tarafından vücuttan atılır. Böbrek yetmezliğine sahip köpeklerde inaktif PTH-aP seviyeleri yükselmiştir fakat ölçülebilir aktif formları sadece malignant tümörlere sahip köpeklerde bulunur (Anderson ve ark., 1999).

THH'de önemli bir başka mediatörde 1,25-(OH)₂D₃ veya diğer aktif vitamin D analoglarıdır. Lenfomalı köpeklerin büyük bir kısmında dolaşımdaki 1,25-(OH)₂D₃ seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun bir kısmı indirekt olarak PTH-aP yükselmesi ile oluşmasına rağmen bir kısmı da direkt olarak tümöre bağlı üretilmesiyle oluşmaktadır (Vail, 2009). 1,25-(OH)₂D₃ osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve kalsiyumun intestinal abzorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olur (Stewart, 2005).

Diğer humoral faktörler ise interlökin (IL) 1 ve 6, tümör nekroze edici faktör (TNF)-α, dönüştürücü büyüme faktörü (TFGs) -α ve β, prostoglandinler (özellikle PGE₂), kalsitriol ve D vitamininin dönüşmesidir (Deftos, 2002; Kleiter ve ark., 2001; Motellon ve ark., 2000). Bunlardan TFG-α ve β, tümör veya bağışıklık sistemi hücrelerinden PTH-aP'nin üretimini uyarılmasına neden olarak etkir (Deftos, 2002).

Klinik Semptomlar:

Hiperkalseminin semptomları ekstraselüler kalsiyumun beyin, periferel sinirler, viseral düz kaslar, kalp kası ve böbrek gibi birçok dokunun fonksiyonu üzerindeki etkisi ile alakalıdır (Deftos, 2002). Primer tümöre bağlı olan vakalarda şekillenen klinik semptomlar tümörün yerine ve büyüklüğüne göre değişiklik göstermektedir. Tümöre bağlı hiperkalsemiye en sık bildirilen klinik semptomlar ve alakalı oldukları sistemleri, inatçı polidipsi ile beraber seyreden poliüri (renal kaynaklı), kas zayıflığı, letarji, depresyon ve tremorlar (nöromuskuler kaynaklı), anoreksi,

kusma ve kabızlık (sindirim sistemi kaynaklı)'dır. Daha nadir görülen ise sekonder olarak şekillenen myokardiyumun distrofik kalsifikasyonu sonucu oluşan aritmiler (kardiovasküler sistem kaynaklı)'dır (MacEwen ve Siegel, 1977; Schenk ve Chew, 2008; Vasilopoulos ve Mackin, 2003a, Weller ve ark., 2008). Savary ve ark.'nın (2000) hiperkalsemili kedilerde yapmış oldukları retrospektif çalışmada en sık gözlenen semptomun letarji ve anoreksi olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra bunu sırasıyla sindirim sistemi, üriner ve sinir sistemine ait semptomların takip ettiği saptanmıştır. Tümöre bağlı hiperkalsemi gelişen kedilerde poliüri/polidipsi gibi üriner sistemle bağlantı semptomlarına rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmaya göre klinik semptomlarla hiperkalseminin şiddeti arasında bir bağlantı bulunmadığı bildirilmiştir (Savary ve ark., 2000).

Hiperkalseminin böbrekler üzerindeki etkileri çok önemlidir. Hiperkalseminin erken dönemlerinde; sekonder polidipsiyle poliüri ve hipostenuriye neden olan idrar konsantrasyonunu etme kapasitesinde bozukluğa yol açarak renal tubullerin yapısını bozar. Bu durum ilk başlarda geçici olmasına rağmen, hiperkalsemi tedavi edilmezse kalıcı hale gelir. Hatta zamanla metastazik renal kalsifikasyonlar bile oluşabilmektedir. Hiperkalseminin renal etkileri sonucunda; dehidrasyon ve hipovolemi oluşabilir. Bu durum da hipovolemiye bağlı pre-renal yetmezliğin şekillenmesine neden olur ve var olan renal yetmezliğin şiddetinin artmasına yol açar (Deftos, 2002; MacEwen ve Siegel, 1977; Morris ve Dobson, 2001).

Teşhis:

Teşhise giderken genelde anamnez, fiziksel muayene ve serum biyokimyası yeterli olmaktadır. Daha komplike vakalarda tanısal görüntüleme metotları ve çeşitli organların biyopsileri kullanılabilir (Aydın ve ark., 2011; Vasilopoulos ve Mackin, 2003b). Bütün bu yöntemlerin kullanılabilmesine rağmen köpeklerin %2.5'unda ve kedilerin %12.5'unda hiperkalseminin nedeni ile ilgili bir tanı konulamamaktadır (Savary ve ark. 2000). Hiperkalseminin ayırıcı tanısı; THH, primer hiperparatroidizm, hipoadrenokortikoizm, vitamin D zehirlenmesi, böbreğe veya beslenmeye bağlı sekonder hiperparatroidizm, granülomatöz hastalıklar ve birçok kemik hastalığını içermektedir. Ayrıca genç hayvanlarda büyümeye bağlı olarak orta dereceli hiperkalseminin de görülebileceği akılda tutulmalıdır (Vail, 2009).

Hiperkalsemi teşhisini koymak için öncelikle kan Ca değerinin ölçülmesi gerekmektedir. Kan tahlilini hayvan aç karnıyken yapmak ve kan Ca

değerini yüksektebileceği için lipemi, hiperalbuminemi, asidoz veya hemoliz oluşmamasına dikkat etmek önemlidir (Schenk ve Chew, 2008; Vail, 2009; Vasilopoulos ve Mackin, 2003b). Hiperkalsemi belirlendikten sonra iCa (iyonize kalsiyum) değerinin de ölçülmesi önem taşır. Çünkü bu form biyolojik olarak aktif halde bulunan Ca formunu daha iyi yansıtır ve hücre reseptör ve enzimlerle bağlantıya girer. Ayrıca bu değer renal hastalıklarla tümörel hastalıkların ayırımını yapmakta da kullanılabilir. Genelde tümörel vakalarda yüksek olan iCa renal hastalıklarda normal sınırlarda veya düşük seviyelerde ölçülebilir (Vasilopoulos ve Mackin, 2003b).

Sağlıklı köpeklerde iCa değeri kan Ca değerinin %55'i kadardır. Fakat hasta hayvanlarda birçok faktör bu oranı etkilediği için bu doğru olarak belirlenemez. Kalsiyum dengesini belirlemede iCa'nın ölçülmesi en iyi yöntem olmasına rağmen, örneklerin kan gazı ölçümlerinde olduğu gibi anaerobik olarak temin edilmesi önemlidir. Çünkü pH, sıcaklık ve CO₂ iCa seviyesini değiştirmektedir (Vasilopoulos ve Mackin, 2003b). Ayrıca Grosenbaugh ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada taşınabilir cihazların bu değeri yanlış ölçtüğünü ve bu nedenle referans laboratuvarlarda bu ölçümlerin yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Hastalığın şiddetinin artması da iCa'nın etkileyen faktörlerden biridir. Örneğin köpek lenfomasındaki şiddetli vakalarda hem Ca hem de iCa değeri birbiri ile orantılı bir biçimde yükselirken, ılımlı seyreden vakalarda Ca değeri normal olabilir ve eğer iCa değerine bakılmazsa hastalık gözden kaçabilir. Kedilerde ise orta dereceli bir korrelasyon mevcuttur (Vasilopoulos ve Mackin, 2003b).

Hiperkalsemili hastaların büyük bir çoğunluğunda hipofosfatemi de şekillenmektedir. Bu durum daha sonra hiperkalseminin tedavisinde sorunlar yaşanmasına neden olması açısından önemlidir. Bu durumun sebepleri arasında; iştahın azalması, serum tedavisi, loop diüretiklerin kullanımı, PTH-aP'nin fosfatürük etkileri, hiperkalseminin kendisinin etkileri sayılabilir (Stewart, 2005).

Kedi ve köpeklerde tümöre bağlı hiperkalsemilerde; PTH değeri tipik olarak normalin altında olmasına rağmen PTH-aP artmaktadır (Aydın ve ark., 2011; Bolliger ve ark., 2002; Morrow ve Volmer, 2002). Bolliger ve ark. (2002) çeşitli tümörlere sahip 7 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada bunlardan altısında da PTH-aP seviyesinin yükseldiğini bulmuşlardır (Bolliger ve ark., 2002). Bu tahlillerin dezavantajı her yerde yapılamaması, sonuçların çıkmasının çok uzun zaman alması ve çok yüksek maliyetlerle

bakılmasıdır (Morrow ve Volmer, 2002; Vasilopulos ve Mackin, 2003b).

Teşhis bazen de tedaviden alınan yanıtı göre de yapılabilmektedir. Tümöre bağlı hiperkalsemi de glikokortikoid ve L-asparaginase kullanımından sonra Ca ve iCa değerleri normal sınırlar altına iner. Bu durum L-asparaginase kullanılan hastalarda daha spesifik olarak gözlenir. Çünkü kortikosteroidler, vitamin D zehirlenmesi, hipoadrenokortikozizm, granulatöz hastalıklar, lenfosarkoma ve multiple myeloma gibi hastalıkların sonucunda da oluşan hiperkalsemileri de hastalıkla birlikte tedavi edebilmektedir (Vasilopulos ve Mackin, 2003b).

Tedavi:

Tümöre bağlı hiperkalsemilerin tedavisi özel ve destekleyici tedavi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Özel tedavinin içinde altta yatan tümörlerin tedavisi bulunmaktadır. Hayvandaki tümör alındığında veya ilaçlarla tedavi edildiği zaman Ca değeri normal sınırlar içine düşmektedir (MacEwen ve Siegel, 1977). Destek tedavisinin içinde ise esas tümörün tedavisi yapılan kadarki süre içerisinde artmış Ca değerini düşürmeye yönelik olarak yapılan tedaviler yer almaktadır (MacEwen ve Siegel, 1977; Vasilopulos ve Mackin, 2003b). Bu tedaviler yapıldıktan sonra kalsiyuma bağlı olarak şekillenen semptomlar düzelir (Deftos, 2002).

Sıvı Tedavisi:

Teşhisten sonra ilk olarak uygulanacak olan tedavinin temel taşı oluşturur. İntravenöz olarak sıvı verilerek dehidrasyon düzeltilmektedir ve diürez artırılmaktadır. Böylece hemokonsantrasyon düzeltilmekte ve kalsiyumun atılımı sağlanmaktadır. Bu amaçla izotonik (%0.9 NaCl) serumu kullanılabilir. Çünkü içinde Ca bulundurmamaktadır. Ayrıca laktat içermemesi bir diğer avantajıdır. Çünkü laktatlı ringer solüsyonlarının verilmesi lenfosarkomalı köpeklerde hiperlaktatemiye artırmaktadır (Deftos, 2002; MacEwen ve Siegel, 1977; Vasilopulos ve Mackin, 2003b).

Diüretikler:

Diüretikler, rehidrasyon sağlandıktan sonra veya rehidrasyon sağlanmasına rağmen THH'de düzelme olmadığı durumlarda kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan loop diüretikleri (furasemide), Ca iyonlarının renal tubullerden geri emilimini azaltılırken yükselen Henle kulbundaki aktif klorid geri emilimini inhibe ederek kalsiüresi artırmaktadır. Thiazide kullanımı ise kontraendikedir çünkü, Ca iyonlarının renal tubullerden geri emilimini artırmaktadırlar (Aydın

ve ark., 2011; MacEwen ve Siegel, 1977; Vasilopulos ve Mackin, 2003b).

Glikokortikoidler:

THH'ye bağlı hiperkalsemi teşhisi konulduktan sonra glikokortikoidlerin kullanımı çok etkilidir. Glikokortikoidler malignant lenfositlere sitotoksiktirler. Ca'un bağırsaklardan emilimini, kemiklerden rezorpsiyonunu azaltmakta ve böbreklerden Ca atılımını artırmaktadırlar (Aydın ve ark., 2011; Vasilopulos ve Mackin, 2003b). Yalnız kortikosteroidleri kullanırken renal yetmezlik oluşturabileceği için dikkatli olmak gerekmektedir (MacEwen ve Siegel, 1977).

Ek Tedaviler:

İnatçı hiperkalsemi durumlarında kalsitonin, bifosfonat ve sodyum bikarbonat gibi ilaçlar kullanılabilir. Kalsitonin kalsiüresi artırır ve kemiklerdeki Ca rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Fakat pahalı olması, çok sık aralıklarla kullanılmasının gerekmesi ve tedaviye alınan sonuçların değişken olması nedeniyle çok nadir olarak tercih edilmektedir. Bifosfonatların kullanılmaya başlandıktan sonra kalsitonin daha az tercih edilmeye başlanmıştır. Bifosfonatlar kemiklerdeki hidroksiapatite bağlanırlar ve osteoklastik aktivitenin azalmasına neden olurlar. Veteriner hekimlik alanında pamidronate en sık kullanılan bifosfonatlardır (Pecherstorfer ve ark., 2003; Vail, 2009; Vasilopulos ve Mackin, 2003b). Bifosfanatların en önemli yan etkileri böbrekler üzerindedir. Fakat yapılan çalışmalarda bu etkilerin pamidronate kullanıldığı zaman daha az görüldüğü bildirilmiştir (Pecherstorfer ve ark., 2003; Stewart, 2005). Sodyum bikarbonat ise metabolik asidozu düzelterek veya hafif metabolik alkaloz oluşturarak hiperkalsemiyi düzeltmektedir. Böylece iCa'un proteine bağlı tipine dönüştürülmesi sağlanmaktadır. Buna ek olarak iCa ile sodyum bikarbonat birleşerek Ca bikarbonat oluşturarak iCa konsantrasyonunu düşürmektedir. Şiddetli hiperkalsemide kullanıldığı zaman ise morbidite ve mortaliteyi etkileyen yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir. Bu nedenle dikkatli bir biçimde kullanılması önerilmektedir (Vail, 2009; Vasilopulos ve Mackin, 2003b).

Sonuç

Sonuç olarak; hiperkalsemi çok sık tümörlü hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Genelde paraneoplastik hiperkalsemi tümörün varlığını gösteren ilk semptomlardan biri olması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca tümörün hayvan üzerindeki etkilerini artırabilmekte ve hayvanın

durumunu daha kötü bir hale sokup, prognozu negatif yönde etkileyebilmektedir. Böylece tedaviyi de güçleştirmektedir. Bu nedenle paraneoplastik sendromların erken tanısı, patogenezinin anlaşılması ve nasıl tedavi edileceğinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Anderson GM, Lane I, Fischer J, Lopez A, 1999: Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. *Canadian Veterinary Journal*, 40, 341-342.
- Aydın D, Erdikmen DO, Ülgen S, Demirutku A, Durmuş D, 2011: Kedi ve köpeklerde paraneoplastik sendromlar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8 (2), 127-137.
- Bergman JP, 2007: Paraneoplastic syndromes. Withrow, S.J., Vail, D.M. eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology Fourth Edition*. Missouri: Saunders, pp. 77-95.
- Bolliger AP, Graham PA, Richard V, Rosol TJ, Nachreiner RF, Refsel KR, 2002: Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. *Veterinary Clinical Pathology*, 31, 3-8.
- Deftos LJ, 2002: Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31, 141-158.
- Finora K, 2003: Common paraneoplastic syndromes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18 (2), 123-126.
- Grosenbaugh DA, Gadawski JE, Muir WW, 1998: Evaluation of a portable clinical analyzer in a veterinary hospital setting. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213 (5), 691-694.
- Kleiter M, Hirt R, Kirtz G, Day MJ, 2001: Hypercalcaemia associated with chronic lymphocytic leukaemia in a giant schnauzer. *Australian Veterinary Journal*, 79 (5), 335-338.
- MacEwen EG, Siegel SD, 1977: Hypercalcemia: A paraneoplastic disease. *The Veterinary Clinics of North America*, 7 (1), 187-194.
- Marrow CK, Volmer PA, 2002: Hypercalcemia, hyperphosphatemia, and soft tissue mineralization. *Compendium*, 24 (5), 380-388.
- Morris J, Dobson J, 2001: Diagnosis and staging. *Small Animal Oncology*. London: Blackwell Science, pp. 15-31.
- Motellon JL, Javier Jimenez F, de Miguel F, Jaras MJ, D'iaz A, Hurtado J, Esbrit P, 2000: Relationship of plasma bone cytokines with hypercalcemia in cancer patients. *Clinica Chimica Acta*, 302, 59-68.
- Pecherstorfer M, Brenner K, Zofer N, 2003: Current management strategies for hypercalcemia. *Treatments in Endocrinology*, 2(4), 273-292.
- Savary KC, Price GS, Vaden SL, 2000: Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 184-189.
- Schenck PA, Chew DJ, 2008: Hypercalcemia: A quick reference. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 38, 449-453.
- Stewart A, 2005: Hypercalcemia associated with cancer.
- Vail DM, 2009: Paraneoplastic Hypercalcemia. Bonagura, J.D., Twedt, D.C. eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Missouri: Saunders, pp. 343-347.
- Vasilopoulos RJ, Mackin A, 2003a: Humoral hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and clinical signs. *Compendium*, 25(2), 122-128.
- Vasilopoulos RJ, Mackin A, 2003b: Humoral hypercalcemia of malignancy: diagnosis and treatment. *Compendium*, 25(2), 129-136.
- Weller RE, Holmberg CA, Theilen GH, Madewell BR, 2008: Canine lymphosarcoma and hypercalcemia: clinical, laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. *Journal of Small Animal Practice*, 23 (10), 649-658.

*Yazışma Adresi:

Lora KOENHEMSI
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
34320, Avcılar, İstanbul
e-posta: lomekoh@istanbul.edu.tr