



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**GEÇ PRETERM VE TERM YENİDOĞANLARDA
HİPOKALSEMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Farhad SARDAROV

Samsun-2020



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**GEÇ PRETERM VE TERM YENİDOĞANLARDA
HİPOKALSEMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Farhad SARDAROV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa Ali AKIN

Samsun-2020

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Farhad SARDAROV

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.07.1988, Kürdemir, Azerbaycan

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Görev Yeri: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Yabancı Dil: İngilizce

E-Posta Adresi: ferhadserdarov@yahoo.com

Tarih	Akademik Eğitim
2006-2009	Tıp Fakültesi; Azerbaycan Tıp Üniversitesi
2009-2012	Tıp Fakültesi; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
28.08.2014	Uzmanlık; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
	İş Tecrübesi
2014-	Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Projelerde Yaptığı Görevler: Yok

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler: Yok

Yayımlar: Yok

BEYAN

“Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde 1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında doğup, izlenen term ve geç preterm yenidoğanlar arasında hipokalsemisi olanlar saptanarak, hipokalseminin sıklık ve etiyolojik nedenleri, tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtlarını geriye dönük değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Farhad SARDAROV



ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, kliniğimizde neonatal hipokalsemi nedeniyle izlediğimiz geç preterm ve term yenidoğanlarda sıklık, etiyolojik dağılım, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesidir.

Yöntem: 1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında doğup, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen total kalsiyum değerine göre hipokalsemik olan toplam 51 geç preterm ve term yenidoğanın D vitamini düzeyleri ile yatışları boyunca bakılan kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, albumin düzeyleri veri tabanından retrospektif olarak değerlendirildi. Serum total kalsiyum seviyesinin term bebeklerde 8 mg/dL'nin, preterm bebeklerde ise 7 mg/dL'nin altında olması neonatal hipokalsemi olarak tanımlandı. İlk 3 günde saptanan hipokalsemi erken, 3 günden sonra saptanan geç hipokalsemi olarak sınıflandırıldı. Erken ve geç hipokalseminin etiyolojik nedenleri, anneye ve bebeğe ait risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan yenidoğanların %37,3'ü kız, %62,7'si erkek; %76,5'i term, %23,5'i geç pretermdi. SGA, AGA, LGA oranları sırasıyla %35,3, %52,9, %11,8 olarak bulundu. Bebeklerin gebelik haftası ortalama $37,2 \pm 1,18$ (34-40) hafta olarak, doğum ağırlıkları ise ortalama 2950 ± 499 (1830-4500) gram olarak saptandı. Total kalsiyum değerine göre geç preterm bebeklerin hepsinde, term bebeklerin 36'sında (%92,3) erken neonatal hipokalsemi görüldü. Kliniğimizde izlenen tüm geç pretermelerde hipokalsemi sıklığı %5, termlerde %1,2 olarak saptandı. En sık görülen maternal risk faktörü gestasyonel diyabet; en sık neonatal risk faktörü prematürite, vitamin D eksikliği ve parenteral beslenme olarak saptandı. Hastalarımızın %21'inde D vitamini eksikliği, %71'inde ağır D vitamini eksikliği saptandı. Yenidoğanların %64'ü enteral, %36'sı ise parenteral yolla beslendiği görüldü. Tedavide 3 (%21) hasta iv, 8 (%57) hasta ise oral kalsiyum tedavisi aldı. Geç preterm bebeklerin 4'ünde (%44) ilk 72 saatte, 5'inde (%56) 72 saatten sonra bakılan kontrol kalsiyum değerleri normale gelirken, term bebeklerin 1'inde (%20) ilk 72 saatte, 4'ünde (%80) 72 saatten sonra kalsiyum değerleri normale gelmiştir.

Sonuç: Yenidoğan döneminde hipokalsemi sık görülen ve önemli bir metabolik sorundur. Bu dönemde yalnızca bebeğe ait faktörler değil, maternal ve çevresel faktörler de hipokalsemiye neden olabilir. En önemli nedenler prematürite, parenteral beslenme, maternal diyabet ve bebekte D vitamini eksikliğidir.

Anahtar Sözcükler: Hipokalsemi, preterm, term, yenidoğan

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to evaluate the frequency, etiological distribution, risk factors and treatment approaches in late preterm and term newborns who are followed up in our clinic for neonatal hypocalcemia.

Method: The vitamin D levels of 51 late preterm and term newborns born between January 1, 2018 and January 1, 2020 and followed up in Ondokuz Mayıs University Neonatal Intensive Care Unit and their calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, and albumin levels were retrospectively analyzed from the database. Serum total calcium level below 8 mg / dL in term babies and 7 mg / dL in preterm babies was defined as neonatal hypocalcemia. Hypocalcemia detected in the first 3 days was classified as early and after 3 days as late hypocalcemia. Etiological causes of early and late hypocalcemia, maternal and infant risk factors, etiological reasons and treatment approaches were evaluated.

Results: 37.3% of the newborns included in the study were girls and 62.7% were boys; 76.5% were term and 23.5% were late preterm. SGA, AGA, LGA ratios were 35.3%, 52.9%, and 11.8%, respectively. The mean gestational week of the babies was found as 37.2 ± 1.18 (34-40) weeks, and their birth weight was found as 2950 ± 499 (1830-4500) grams. According to total calcium levels early neonatal hypocalcemia was observed in all preterm babies and 36 (92.3%) of term babies. However, according to adjusted calcium level calculation rate of hypocalcemia detected as 5% in late preterms and 1,2% in term newborns. The most common maternal risk factor was gestational diabetes, the most common neonatal risk factors were prematurity, vitamin D deficiency and parenteral nutrition. Vitamin D deficiency was found in 21% of our patients, and severe vitamin D deficiency was found in 71%. It was observed that 64% of the newborns were fed enterally and 36% parenterally. Three (21%) patients received iv and 8 (57,6%) oral calcium treatments. Control calcium values reached to normal levels 4 (44%) preterm within the first 72 hours, while control in 1 (%20) of term babies with in first 72 hours, and 4 (80%) of terms above 72 hours.

Conclusion: Hypocalcemia is a common and important metabolic problem in the neonatal period. In this period, not only factors belonging to the baby, but also maternal and environmental factors may cause hypocalcemia. The most important reasons are prematurity, parenteral nutrition, maternal gestational diabetes and vitamin D deficiency in the baby.

Keywords: Hypocalcemia, preterm, term, newborn

İÇİNDEKİLER

ÖZGEÇMİŞ	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması	2
2.1.1.Kalsiyumun Fizyolojik İşlevleri	2
2.1.2. Kalsiyum Dengesi.....	2
2.1.3. Serum Kalsiyum Ölçümü.....	4
2.1.4. Kalsiyum Alımı	5
2.1.5. Fosforun Fizyolojik İşlevleri	5
2.1.6. Fosfor Metabolizması	6
2.1.7. Serum Fosfor Ölçümü.....	7
2.1.8. Fosfor Alımı.....	7
2.1.9. Fosfor Atılımı	7
2.2. Parathormon	8
2.3. Neonatal Hipokalsemi	8
2.3.1. Etiyoloji.....	9
2.3.2. Erken Neonatal Hipokalsemi	9
2.3.3. Geç Neonatal Hipokalsemi	10
2.3.4. Hipokalseminin Değerlendirilmesi.....	11
2.3.5. Hipokalseminin Tedavisi	11
2.3.6. Hipokalsemi Tedavisindeki Komplikasyonlar ve Prognoz.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇLAR	24
KAYNAKLAR.....	26
EKLER.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP:	Adenozindifosfat
AHO:	Albright'ın herediter osteodistrofisi
ATP:	Adenozintrifosfat
ALP:	Alkaleen fosfataz
BH:	Büyüme hormonu
BUN:	Kan üre azotu
Ca:	Kalsiyum
CaCl₂:	Kalsiyum klorid
Ca SR:	Kalsiyum duyarlı reseptör
DGS:	DiGeorge sendromu
FEP04:	Fosfatın fraksiyonel atılımı
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
FISH:	Floresan insituhibridizasyon
(PTHrP)-R:	Parathormon reseptörü
IP₃:	Kalsiyum inositoltrifosfat
IV:	İntravenöz

KCS1:	Kenny-Caffey sendromu tip 1
MELAS:	Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme atakları
MG:	Magnezyum
ODHR:	Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm
OMÜ:	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
ORHR:	Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm
PHPT:	Primer hiperparatiroidizm
PHP:	Psödohipoparatiroidi
PTH:	Parathormon
PTH rP:	Parathormon related peptid
RDS:	Respiratuar distres sendromu
SD:	Standart sapma
TRP:	Tübüler fosfat reabsorpsiyonu
TRPV:	Transient reseptör potansiyelli-vanilloid iyon kanalları
VDR:	Vitamin D reseptörü
YYBÜ:	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
1.25(OH)2D:	1,25 dihidroksi vitamin D

TABLULAR

Tablo 1. Kalsiyum için dönüşüm faktörleri	4
Tablo 2. Erken ve geç neonatal hipokalsemi	11
Tablo 3. Çalışmaya alınan yenidoğanların klinik özellikleri	16
Tablo 4. Hipokalsemiye eşlik eden Mg, P ve vit. D değerleri	17
Tablo 5. Hipokalsemiye eşlik eden risk faktörleri	18
Tablo 6. Hipokalsemide uygulanan tedaviler	18
Tablo 7. Hipokalsemide tedaviye yanıt	19



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serum kalsiyum değerinin normal sınırdan az olmasına hipokalsemi denmektedir. Yenidoğan döneminde serum total kalsiyum seviyesinin term bebeklerde 8 mg/dL'nin, preterm bebeklerde ise 7 mg/dL'nin altında olması neonatal hipokalsemi olarak tanımlanır (1).

Yenidoğan dönemindeki hipokalsemi klinik bulguları ve etiyolojisi bakımından yaşamın diğer dönemlerinden farklı bir şekilde değerlendirilmelidir. Yenidoğan dönemindeki kalsiyum ve mineral dengesi anne ile ilişkili durumlar ve bebeğe ait faktörlerden etkilenir. Gebelik döneminde beslenme bozukluğu, yetersiz vitamin desteği, kapalı giyinme annede D vitamini eksikliğine neden olarak bebekte yenidoğan döneminde hipokalsemiye yol açabilmektedir (1,2,3).

Yenidoğan döneminde hipoglisemiden sonra en sık görülen metabolik bozukluk hipokalsemidir (2). Neonatal hipokalsemi "erken" ve "geç" olarak ikiye ayrılır. Erken neonatal hipokalsemi postnatal ilk 72 saatte ortaya çıkan hipokalsemi olarak tanımlanır. Genellikle prematürite, hipoglisemi, düşük doğum ağırlığı, asfiksi, maternal diyabet, respiratuvar distres sendromu ile birlikte. Geç neonatal hipokalsemi ise postnatal 72 saatten sonra ortaya çıkan hipokalsemi olarak tanımlanır. Geç neonatal hipokalsemide ise parathormonun (PTH) sentez ve salınımı ile PTH yanıtının yetersizliği, anne ve/veya bebekte D vitamini eksikliği önemlidir. Yenidoğan döneminde nöbetlere neden olur (3,4).

Erken neonatal hipokalsemide prognoz asfiksi, prematürite, hipoglisemi gibi durumlardan etkilendiğinden değişken olabilirken; geç neonatal hipokalsemide tekrarlayan nöbetler görülse de nöromotor prognoz oldukça iyidir (5).

Yenidoğanlarda etiyolojik faktörlerin belirlenmesi, erken tanı, tedavi ve önlem için hipokalsemi ile ilgili çalışmalar önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimize yatırılarak izlediğimiz term ve geç preterm yenidoğanlardan hipokalsemi tanısı konulanlarda sıklığın ve etiyolojinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması

2.1.1. Kalsiyumun Fizyolojik İşlevleri

Kalsiyum, magnezyum ve fosforla birlikte vücut yapısının bütünlüğü ve hücrelerin fonksiyonu için gereklidir (6). Kemik dokusunun %65'i kristalize kalsiyum hidroksiapatitten, kalan %35'i amorf kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat komplekslerinden oluşmaktadır. Kemğin mekanik ve ağırlıkla ilişkili kuvvetini hidroksiapatit sağlamaktadır. Vücutta bulunan kalsiyumunun %99'u iskelet sistemindedir. Kalan %1'i kanda, hücre içi ve hücre dışı sıvıda bulunur (7). Kemik dokusunda olan kalsiyumun büyük bir kısmı açığa çıkarılmayan ve kalsiyum homeostazında çok rol oynamayan, değişmeyen kalsiyum şeklindedir. Değişebilen kalsiyum ise hücre dışı sıvıyla dinamik bir denge halindedir ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonların yardımı ile serum kalsiyum düzeyinin dengede tutulmasında rol oynar. Besinlerden aldığımız kalsiyum yeterli ise değişebilen kalsiyum yedekte saklanır. Büyüme, gebelik, süt verme gibi gereksinimin arttığı zamanlarda kullanılır. Eğer yedek kalsiyum havuzu yoksa değişmeyen kemik kalsiyum havuzu kullanılır ve serum kalsiyumu dengelenir (8).

Kalsiyum hücre içi sinyal iletimi, koagülasyon, hücreler arası iletişimin sağlanması, ekzositoz ve endositoz, enzim aktivasyonu, kardiyak ritmin sağlanması, kas kontraksiyonu, nöromuskuler iletim, hücre adezyonu ve proliferasyonu gibi önemli fizyolojik olaylarda da rol oynamaktadır (7). Kalsiyum homeostazının başlıca hedefleri normal iskelet gelişimine ve mineralizasyonuna lazım olan kalsiyum alımının olması ve serum kalsiyum konsantrasyonunun normal sınırlarda tutularak hücre fonksiyonlarının sağlanmasıdır (9).

2.1.2. Kalsiyum Dengesi

Serum kalsiyum konsantrasyonu belirli bir aralıkta tutulmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonu kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR), tiroid parafoliküler C hücrelerinden salınan kalsitonin ve reseptörü, PTH ve reseptörü (PTHrP-R), D vitamini gibi çoklu etkenler sayesinde stabil tutulmaktadır (10,11).

Serum kalsiyum konsantrasyonu yükseldiğinde paratiroid bezin şef hücrelerinde olan CaSR aktive olur ve PTH sekresyonunu azaltır. Aynı zamanda aktive olan distal renal tübüllerdeki CaSR ise glomerüler filtrattaki kalsiyumun geri Emilimini azaltır ve üriner kalsiyum atılımı artırır. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki azalma ise CaSR aktive etmez ve PTH salgısını artırır (6). Artmış PTH osteoklastları uyarır, sonra osteoklastların sayısını artırır ve kemik rezorpsiyonu arttırarak serum kalsiyumunun düzeyinin yükselmesini sağlar

(9). PTH renal distal tübül bazolateralindeki membranında kalsiyum Emilimini artırır (7). Proksimal tübüllerdeki 1α hidroksilaz ekspresyonunun artışı ise serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyini yükseltir, bu intestinal kalsiyum Emiliminin artmasını neden olur.

Hücre içi serbest kalsiyum hücre dışı ve serum sıvısındaki kalsiyumdan on bin kat daha azdır ve bu gradiyenti sabit sağlayan enerji bağımlı sodyum-kalsiyum pompasıdır. Kalsiyum inositol-3-fosfat (IP3) şeklinde hücrede büyük oranda mitokondride (%99), kalanı plazma membranının iç kısmında ve endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. IP3 endoplazmik membranda bulunan IP3 reseptörleri ile kalsiyum depolarından hızlı salınımı sayesinde hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır (11,12). Sinyal iletiminde ikincil iletici kalsiyumdur ve transkripsiyonu, sentezlenen ürünlerin salgılanmasını, hücresel işlevleri, hücre bölünmesini ve büyümeyi sağlamaktadır. Kalsiyum transmembran hücre porlarından hücre içine geçer. Plazma membranının depolarizasyonu sonucunda voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır, kalsiyum hücre sitozolüne salınır ve bunun sayesinde membran depolarizasyonu ve hücresel işlevlerin aktivasyonu gerçekleştirilir (11,13,14). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları nöronların, endokrin organların, kasların, lökositlerin, trombositlerin ve gastrik mukozanın plazma membranında, endoplazmik retikulumunda ve mitokondrisinde yer alır. Hücre içinde ise kalsiyum bağlayıcı protein 1 ve 4, sorsin, kalbindin ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinler bulunur (11,14).

Kalsiyum duodenal ve jejunal enterositlerin luminal ve bazolateral yüzeydeki membranlarında olan transmembranöz kalsiyum pompalarının ve kanallarının aktivasyonu sonucunda emilir. Gereksinimin fazla olması ya da oral kalsiyumun yetersiz alımı durumunda kolon ve ileumda da kalsiyum Emilimi gerçekleşmektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bunu vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak transient reseptör potansiyelli-vanilloid iyon kanalı (TRPV) ve luminal kalsiyum kanallarının duodenal ekspresyonunu artırarak yapar (7,11). Kalbindine bağlanan kalsiyum enterosite geçer, burada sitozol veya lizozomal veziküle geçip ekzositoz yoluyla dolaşıma karışır. Enterositlerdeki kalsiyum dolaşıma sodyum-kalsiyum pompası (SLC8A1) veya magnezyum bağımlı ATPaz kalsiyum kanalı (ATPB21) üzerinden de geçebilir, ama intestinal lümenindeki kalsiyum çok miktardaysa paraselüler kanallardan difüzyonla da geçişi olmaktadır. PTH 1α -hidroksilaz aktivitesini ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini artırır intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Kalsiyumun bağırsaktan Emilimini büyüme hormonu ve östrojenler artırırken, glukokortikoid ve tiroid hormonları azaltır (15,16).

Glomerüler filtrattaki kalsiyumun %98'i renal tübüllerden geri emilir. Emilimin %70'i paraselüler mekanizma vasıtasıyla proksimal tübülden, %20'si paraselüler olarak sodyum-potasyum-klor taşıyıcısı yardımıyla henle kulbundan, kalan %8'i transselüler PTH ve D vitamini bağımlı taşıma vasıtasıyla distal tübül ve toplayıcı kanallardan olur (12,17). Kalsiyum ve magnezyum reabsorbsiyonu henle kulbunda bulunan paraselin-1 ve tight junction protein kanalı olarak bilinen voltaj bağımlı paraselüler kanallardan gerçekleşir. Henle kulbunun bazolateral membranında olan CaSR aktive olduğu zaman $Na^{+}-K^{+}+2Cl^{-}$ taşıyıcı aktivitesi de inhibe olur ve renal tübülden kalsiyumun reabsorbsiyonu da azalır. Kalsiyum, transselüler kalsiyum reabsorbsiyonu aktive olduğu zaman distal kıvrımlı tübüllerin lüminal ve/veya apikal yüzeylerinden TRPV5 yardımıyla geçer. Kalsiyumdan fakir diyet, östradiol ve 1,25(OH)₂D bu absorpsiyonu artırır (18). Bazolateral serozal yüzeylerden kalsiyumun kimyasal gradiyente karşı yer değişimi Mg^{2+} -bağımlı Ca^{2+} -ATPaz ile $Na^{+}-Ca^{2+}$ pompaları yardımıyla gerçekleşmektedir. Diyetle kalsiyum alımı fazlaysa, hiperfosfatem ve hiperkalsemi varsa kalsiyumun üriner atılımı arttığı gibi; metabolik asidoz, hücre dışı sıvının artması, loop diüretikler (furosemid) veya ozmotik diüretikler sayesinde de kalsiyumun üriner atılımı artmaktadır. Büyüme hormonu, glukokortikoidler – mineralokortikoidler, glukagon ve tiroid hormonu üriner kalsiyum atılımını artmasını sağlayan hormonlardır (9).

Kalsiyumun kemikteki mobilizasyonu yüksek voltaj bağımlı L-tipi kanallar ile gerçekleşmektedir. Osteoblast vasıtasıyla osteoklastları uyaran PTH osteoklast sayısını artırır ve 1α -hidroksilazı uyarıp 1,25(OH)₂D'yi arttırdığı için kalsiyum mobilizasyonunu da artırır. Hiperkalsemi durumunda tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden kalsitonin salgılanır ve osteoklastları inhibe edip kemik rezorpsiyonunu engeller, kalsiyumun ise idrar yoluyla atılmasını sağlar (15).

2.1.3. Serum Kalsiyum Ölçümü

Kalsiyum iki değerlikli katyon olduğu için mmol/L ve meq/L birimleri de eşdeğer değil ve ölçümü için üç farklı birim kullanılmaktadır.

Tablo 1. Kalsiyum için dönüşüm faktörleri (9)

	Birim	Dönüşüm Faktörü	Birim
Kalsiyum	mg/dl	x0.25	mmol/L
Kalsiyum	mg/dl	x0.5	meq/L

Serum kalsiyumun %45'i serbest (iyonize) form, %50'si ise proteine bağlı form, kalan %5'si fosfat, sülfat, laktat, sitrat, bikarbonat gibi organik moleküllerdeki kompleks formdur.

Kalsiyumun iyonize formu fizyolojik olarak aktif formudur, ama klinik pratikte çoğunlukla toplam kalsiyum ölçümü yapılır (9,19). Serumdaki toplam ve iyonize kalsiyumun konsantrasyonu albumin, kreatinin, fosfat, PTH, 1,25(OH)₂ vitamin D, serum pH ve kalsitonin ile kontrol edilir. Serumdaki albumin değerinin her 1 g/dL'lik artışı toplam serum kalsiyumunda 0,8 mg/dL kadar yükselmeye neden olur. Serum pH arttığı zaman kalsiyumun proteine bağlanması artar, pH'taki her 0,1'lik değişim iyonize kalsiyumda 0,12 mg/dL'lik aksi yönde değişikliğe sebep olur (9,20). Serum kalsiyum konsantrasyonu fetüste yüksektir (12-13 mg/dL), bunun nedeni ise kalsiyumun plasentadan kimyasal gradiyent ile geçmesi ve plasentada 1,25(OH)₂D sentezidir. Kalsiyumun kordon kanındaki konsantrasyonu 12 mg/dL'dir, hızla 9 mg/dL'ye düşer ama 24-48 saat içinde yeniden 10 mg/dL'ye yükselir ve 18 aya kadar bu düzeylerde kalır. Serum kalsiyum konsantrasyonu çocuklarda ve ergenlerde erişkinlere göre daha yüksek olup, 8,8-10,8 mg/dL arasındadır (4).

2.1.4. Kalsiyum Alımı

Kalsiyumdan zengin besinler; süt ve süt ürünleri, yumurtanın sarısı, yeşil yapraklı sebzeler, balık, istiridye ve birçok başka ürünlerdir (8). Ergenlik, gebelik ve laktasyon gibi durumlarda bağırsaktan kalsiyum emilimi artar; nutrisyonel ve/veya fonksiyonel vitamin D eksikliğinde, kronik böbrek hastalıklarında ve aynı zamanda hipoparatiroidide azalmaktadır. Diyetle kalsiyum ne kadar az alınırsa emilimi de bir o kadar artmaktadır. Pankreastan ileüma safra yoluyla kalsiyum ekspresyonu olmaktadır. Erişkinlerde oral yolla alınan kalsiyum <200 mg/gün olduğu zaman dışkıda kalsiyum atılımı kalsiyum alımına göre daha fazladır. Oral yolla alınan kalsiyum 200-300 mg/gün arasında olduğunda kalsiyum emilimi aktif transportla, 300 mg/gün'ün üstüne çıkarsa pasif yolla paraselüler mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Süt alkali sendromu gibi oral yolla kalsiyumun fazla alınması hiperkalsemiye sebep olabilmektedir (6).

2.1.5. Fosforun Fizyolojik İşlevleri

Fosfor organik ve inorganik bileşikler halinde erişkin vücudunda yaklaşık 600-900 gr kadar vardır ve bu miktar tüm minerallerin %22'sini oluşturur (8).

Kemiklerdeki fosforun %85'i kalsiyum fosfat kristalleri halinde bulunur ve inorganik fosfat şeklindedir. İnorganik fosfat kalsiyumla birlikte kemik dokusunun ana elementini oluşturur. Fosfor; plazmada asit baz dengesinin ayarlanması, B vitaminleriyle birleşip koenzim fonksiyonu görme gibi önemli rollere sahiptir. Fosforun %15'i metabolik açıdan aktif organik fosfat formundadır. Organik fosfat protein, yağ, karbonhidrat ve nükleoproteininde bulunur ve hücre içi sinyal iletiminde görev alır. Organik fosfat moleküllerinden önemlileri adenosin

trifosfat ve adenozin difosfattır (ATP-ADP). Vücutta bulunan fosforunun sadece %0,1'i plazmadadır. Plazma fosforunun %10 kadarı proteinlere bağlı, %35'i kalsiyum, magnezyum ve sodyumla birlikte kompleks şeklinde, kalan %55'i serbest halde bulunur. Plazmadaki fosforun %80'i iki değerlikli geri kalanı ise tek değerliklidir (7,8,11,21).

Fosforun konsantrasyonu yaşla birlikte diğer elektrolitlere oranla daha fazla değişir. Çocuklarda fosfor konsantrasyonu daha yüksektir. Plazmadaki fosfor konsantrasyonu gün içinde değişkenlik gösterir ve uykuda zirveye çıkar (9).

2.1.6. Fosfor Metabolizması

Serum fosfor konsantrasyonunun düzenlenmesinde fosforun oral alımı, bağırsaklardan emilimi, böbreklerden atılımı ve emilimi gibi mekanizmalar dışında yaş, cinsiyet, büyüme hızı ve serum kalsiyum seviyeleri gibi çoklu değişkenler önemli rol oynar (6,11,22).

Plazmadaki fosforun %90'ı glomerüllerden süzülür ve %85 kadarı da geri emilir. Fosforun geri emiliminin %85'i proksimal tübülden olurken bir kısmı da distal tübülden olmaktadır. Na⁺-K⁺-ATPaz yardımıyla elektrokimyasal gradiyente karşı gelerek spesifik sodyum-fosfat (Na-PO₄) taşıyıcı proteininden geçişle geri emilim gerçekleşmektedir. NaPO₄ taşıyıcı proteinler NaPi-2a/NPT2a, NaPi-2b/NPT2b, NaPi-2c/NPT2c olarak üçe bölünür. Fosfor düzeyi azaldığında bağırsak lümeninden NaPi-2b eksprese edilir, NaPi-2b ise diyetle alınan fosfor emilimini artırır, aynı zamanda böbrek proksimal tübüllerinden eksprese olan NaPi-2a ve NaPi-2c ise böbrekten fosfor reabsorbsiyonunu artırır ve idrar ile fosfor kaybını engeller (23). Na-PO₄ taşıyıcı proteininin ekspresyonu fosfor seviyesine, PTH, PTHrP ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23'e bağlıdır.

Hipofosfatemi, hiperkalsemi, düşük fosfor alımı, metabolik alkaloz ve hücre dışı sıvıda azalma renal fosfor reabsorbsiyonunu arttıran nedenlerdir. Hiperfosfatemide ve PTH-PTHrP aracılı down-regülasyon vasıtasıyla renal tübüler emilimin azalması gerçekleşmektedir. Ayrıca, 1,25(OH)₂D, tiazid diüretikler ve glukokortikoidler de renal tübüler emilimin azalmasında rol oynar. Fosfat sodyumla birlikte potasyumla yer değiştirerek renal hücrelerden çıkar (6). Düşük plazma kalsiyumuna yanıt olarak salgılanan PTH, fosforun geri emilimini azaltarak üriner fosfor atılımını artırır. Plazma fosfor düzeyi düştüğü zaman 1 α hidroksilaz enzimi aktive olur, 1,25(OH)₂D vitamini artar, aynı zamanda bağırsaklardan ve böbreklerden fosforun geri emilimi de artar. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nedenlerinden biri de fosfor eksikliğidir, bu kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilediği için raşitizme yol açabilir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler hızlı büyüdüğü için fosfor ve kalsiyumun yetersiz alımı raşitizme

neden olur. Fosfor fazla miktarda alındığı zaman hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperparatiroidizm görülebilir (9). Kemiğe fosforun depolanması kalsiyum, fosfat ve aktif alkalin fosfataz aktivitesi ile gerçekleşir ve rezorbe olması PTH, 1,25(OH)₂D ve başka osteoklast aktive edici faktörlerin uyarılması ile osteoklastlarca olmaktadır (6).

Fosfatoninler renal geri emilimi engelleyerek farklı patolojik durumlarda fosfatüri ve hipofosfatemiye neden olabilir. FGF-23 otozomal dominant hipofosfatemik raşitizmin fosfatonini olarak tanımlanmıştır (8,9). FGF-23 aynı zamanda X'e bağlı ve otozomal resesif hipofosfatemik raşitizme ve tümöre bağlı hipofosfatemiye neden olan faktördür.

2.1.7. Serum Fosfor Ölçümü

Plazma fosfatının 2/3'si fosfolipidlerde bulunmasına rağmen bu bileşikler asitte çözünmediğinden klinik laboratuvarlarda ölçülemez. Belirlenen ise plazma fosfatının fosfor içeriğidir. Sonuç fosfat veya fosfor olarak raporlanır. Fosfat terimi kullanılsa da ölçülüp rapor edilen aslında fosfor konsantrasyonudur (9).

Serum fosfat düzeyleri süt çocukluğu ve çocuklarda en yüksektir (4-7 mg/dL). Okul çocukluğu ve ergenlerde ise değer düşer (2,5-4,5 mg/dL) ve en düşük değerlere de erişkinlikte ulaşır (6).

2.1.8. Fosfor Alımı

Süt ve süt ürünleri, yumurtanın sarısı, et, balık, meyve, yeşil sebze, kuru yemiş fosfor içermektedir. Oral yolla alınan fosforun 2/3'si gastrointestinal sistemden emilmektedir (9). Fosforun besinlerden emilimi onun luminal konsantrasyonu ile bağlantılı pasif paraselüler difüzyon ve kalsitriolün uyardığı aktif transselüler mekanizmayla gerçekleşmektedir. Sodyumun Na-PO₄ taşıyıcı proteininden enerji bağımlı taşıyıcı yolağa geçişi kalsitriol bağımlı Na⁺-K⁺-ATPaz yardımıyla olmaktadır. Fosfordan fakir diyetle beslenildiğinde fosforun emilimi duodenum, jejunum ve distal ileumdan aktif emilimle gerçekleşirken, fosfordan zengin beslenildiğinde ise %60-80 oranında pasif difüzyon vasıtasıyla emilmektedir (6,11,17).

2.1.9. Fosfor Atılımı

Fosforun büyük kısmı idrarla ve kalan az bir kısmı ise dışkıyla atılır (8). TmPO₄/GFR fosfatın renal tübül reabsorpsiyon aktivitesinin önemli göstergesidir. TmPO₄/GFR fosforun en yüksek transport hızının glomerüler filtrasyon hızına olan oranı olarak da bilinmektedir. TmPO₄/GFR değeri serum fosfat konsantrasyonu ve tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TRP)

değerleri kullanılarak oluşturulan ve 1975 yılında yayınlanan Bijvoet ve Morgan'ın oluşturduğu nomogramla bulunmaktadır (24).

2.2. Parathormon

Parathormon paratiroid bezlerinden salgılanır ve polipeptid yapıdadır. PTH sentezinin ve salınımının en iyi düzenleyicisi ise serum kalsiyum düzeyidir. Serum PTH düzeyi hipokalsemide artar, hiperkalsemide azalır (25).

PTH düzeyine serum magnezyumunun da etkisi vardır. Serum magnezyum ve kalsiyum düzeyleri düşük olduğu durumlarda PTH salgılanmasında beklenen artış olmaz ve PTH reseptör düzeyinde ise direnç gelişir. Buna bağlı olarak hipomagnezemide dirençli hipokalsemi izlenebilir. Parathormon 1,25(OH)2D sentezini artırıp kalsiyum ve fosforun barsaklardan emilimini artırır. Ayrıca, böbreklerden kalsiyum emilimini, fosforunsa atılımını artırır, kemikten kalsiyum rezorbsiyonuna neden olur (25,26).

2.3. Neonatal Hipokalsemi

Maternal kalsiyum geçişi PTH ilişkili peptid kontrolündedir ve aktif geçişle olur. Gebeliğin son trimesterinde göreceli fetal hipokalsemi olur. Doğumda aktif plasental transport sisteminin devreye girmesi serum kalsiyum konsantrasyonunun daha da azalmasına sebep olur. Yenidoğan ilk haftalarda yetiştikine göre rölatif hipokalsemiktir (27).

Yenidoğan döneminde serum total kalsiyum seviyesinin term bebeklerde 8 mg/dL'nin, preterm bebeklerde ise 7 mg/dL'nin altında olması neonatal hipokalsemi olarak tanımlanır. İyonize kalsiyum seviyesine göre yapılan tanımlamada bu sınırlar term ve preterm için sırasıyla, 4,4 mg/dL (1.1 mmol/L) ve 3,6 mg/dL (0.9 mmol/L) hipokalsemi olarak tanımlanır (1).

Plazma kalsiyumu genellikle albumine bağlı şeklindedir. Total serum kalsiyum düzeyi iyonize kalsiyum ve albumine bağlı kalsiyumun toplamından oluşmaktadır. Hipoalbuminemi durumunda total kalsiyum seviyesi düşük olmasına rağmen iyonize kalsiyum normaldir. Bu durumda düzeltilmiş kalsiyum seviyesi hesaplamak gerekir.

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)} = \text{total kalsiyum (mg/dL)} + [0.8 \times (4 - \text{albumin (mg/dL)})]$$

Asit baz dengesi de iyonize kalsiyum düzeyini etkileyen faktörlerdendir. Metabolik asidozda kalsiyumun albumine bağlanması azalırken, metabolik alkalozda kalsiyumun albumine bağlanması artar. Akut respiratuvar alkalozda iyonize kalsiyum azaldığı için hipokalsemi bulguları indüklenir, ama metabolik asidozda iyonize kalsiyum arttığı için hipokalsemi bulguları gizlenebilir. Serum pH arttığı zaman kalsiyumun proteine bağlanması

artar, pH'taki her 0,1'lik değişme iyonize kalsiyumda 0,12 mg/dL'lik aksi yönde değişikliğe sebep olur (9,20).

Preterm ve/veya hasta yenidoğan bebeklerde hipokalsemi değerlendirilirken hipoproteinemi ve asit baz dengesizliği olduğu için iyonize kalsiyum seviyesi dikkate alınmalıdır (27).

Tetani, nöbet, laringospazm, irritabilite, jitteriness, fasiyal spazm hipokalsemiye özgül belirtilerdir. Bunlar her zaman görülmeyebilir (1,28). Hipokalseminin özgül olmayan belirtileri olarak apne, taşikardi, siyanoz, beslenme sorunları gibi tek belirtiler gösterilebilir (1).

2.3.1. Etiyoloji

Neonatal hipokalsemi postnatal ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç olarak sınıflandırılır. Postnatal ilk 72 saatte ortaya çıkan hipokalsemi erken, 72 saatten sonra çıkan geç olarak adlandırılır. Bazı durumlarda erken neonatal hipokalsemi hafif veya asemptomatik olduğu için tanı gecikebilir ve belirtiler postnatal 72 saatten sonra ortaya çıkabilir. Asfiksi ve sepsis gibi nedenler daha çok erken hipokalsemi yapar, bazen de geç hipokalsemiye neden olur (3,4).

2.3.2. Erken Neonatal Hipokalsemi

Prematürite, asfiksi, sepsis, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve maternal diyabet gibi durumlar erken neonatal hipokalsemiye neden olur (28). Plasental kalsiyum geçişindeki yetersizlik, PTH salgılanmasındaki bozukluk, PTH'ya yetersiz yanıt, hipomagnezemi ve kısmi kalsitriol direnci gibi mekanizmalar hipokalsemi gelişiminde rol oynar.

Asfiktik bebeklerde nöbetlerin nedeni daha çok hipoksik iskemik ensefalopatidir, bu bebeklerde hipokalsemi de akla gelmelidir (29). Asfikside hipokalseminin esas nedenleri olarak hücrel hasar nedeniyle artan fosfat yükü, azaltılmış kalsiyum alımı ve hiperkalsitoninemi gösterilmektedir.

Gebelikte iyi glisemik kontrol ile erken neonatal hipokalsemi riski azalmaktadır (1). Diyabetli anne bebeğinde hipokalsemiye neden olarak plasental kalsiyum geçişinde azalma, neonatal PTH sekresyonunda azalma, hipomagnezemi, hiperkalsitoninemi ve kalsiyumun intestinal emilimindeki azalma gösterilmektedir.

Hiperparatiroidili anne bebeğinde maternal hiperkalsemi sonucu plasentadan fetüse fazla miktarda kalsiyum geçişi olur. Bunun sonucunda fetal PTH sentez ve salgısı baskılanmıştır.

Doğumla birlikte plasental kalsiyum geçişi durur, ama PTH supresyonu postnatal devam eder ve hipokalsemi gelişir. Ayrıca PTH supresyonu haftalarca devam edebilir (1).

2.3.3. Geç Neonatal Hipokalsemi

D vitamini eksikliği ve hipoparatiroidi geç neonatal hipokalseminin etiyolojisindeki iki ana durumdur. Geç neonatal hipokalseminin diğer nedenleri olarak inek sütü ve yüksek fosfor içerikli formula tüketilmesine bağlı hiperfosfatemi ve hipomagnezemi gibi durumlar gösterilmektedir. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi birlikte olduğunda ilk olarak akla hipoparatiroidi gelmektedir. Hipokalsemi ve hipoparatiroidinin başka nedeni ise hipomagnezemidir (1).

Lipid ve/veya bikarbonat infüzyonu, fototerapi, sitratlı kanla kan değişimi ve başka tedavi komplikasyonları preterm bebeklerde daha sık görülür ve hipokalsemiye neden olmaktadır (27).

Annenin D vitamini eksikliği neonatal hipokalsemide önemli nedenlerdendir. Gebelikte D vitamini eksikliğini önlemek için 2011 yılından ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nca annelere gebeliğin 12. haftasından başlayarak doğum sonrası 6. aya kadar günlük 1200 IU D vitamini alımı önerilmektedir (30,31).

Yenidoğanlarda paratiroid bezin fonksiyonları geç geliştiği için hipoparatiroidi genellikle geçicidir ve postnatal ilk haftalarda normale döner. Maternal hiperparatiroidi sonucunda uzamış hipoparatiroidi görülebilmekte, aynı zamanda paratiroid bezinin embriyonik gelişimsel defektleri ve PTH sentez-sekresyon bozuklukları da akla gelmelidir (1).

Hipoparatiroidi saptanan bebeklerde DiGeorge sendromu (DGS) akla gelmelidir. Nöral krest patolojisi olan DGS sıklığı 1:4000 oranındadır ve yenidoğanlarda paratiroid bez displazisinin en sık formudur. DGS 3. ve 4. farengeal poşla 1. ve 5. brankiyal arkın gelişim bozukluğunda oluşur ve vakaların %80-90'ında 22q11.2'de mikrodelyasyon görülmektedir. Hastalık için tipik bulgular hipoparatiroidi, immun yetersizlik ve aynı zamanda konjenital kalp hastalığıdır. Konjenital kalp hastalıkları genellikle konotrunkal kalp anomalileri şeklinde ortaya çıkar. Ultrasonografide konotrunkal kalp anomalisi saptandığında koryonik villus örnekleme veya amniyotik sıvıdan mikroarray ya da floresan in situ hibridizasyon (FISH) vasıtasıyla DGS açısından değerlendirme yapılmalıdır (1). Yarık damak, velofarengeal anomali ve gelişme geriliği DGS'de görülen diğer özelliklerdendir. Hipoparatiroidili çocukların %70'inde DGS eşlik etmektedir (24,27). Kalıcı hipoparatiroidi gözlemlenen bebeklerin hepsinde DGS varlığı açısından FISH yapılmalıdır.

Tablo 2. Erken ve geç neonatal hipokalsemi

Erken Hipokalsemi Nedenleri	Geç Hipokalsemi Nedenleri
Prematürite	Hipoparatiroidi
Asfiksi / sepsis	D vitamini eksikliği
Annede diyabet	Hipomagnezemi
Annede hiperparatiroidi	Yüksek fosfor içerikli beslenme
Tanı Alma Zamanı	
Postnatal ilk 72 saatte	Postnatal 72. saatten sonra

2.3.4. Hipokalseminin Değerlendirilmesi

Hipokalsemi yenidoğanlarda sıklıkla asemptomatik seyirli olduğu için, risk grubundaki bebeklerde hipokalsemiyi önlemek için tetkik ve izlem stratejileri oluşturulmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen pretermelerde veya asfiksi öyküsü olan yenidoğanlarda en uygun kontrol, bebeklerde iyonize kalsiyum bakılması olabilir. Kuşkulu sonuçlarda total kalsiyum değeri de ölçülmelidir. Pretermelerde ve postnatal herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan termlerde ilk 12 saat içinde kalsiyum seviyesi ölçülmelidir. Bazen ilk ölçüm normal sonuçlanabilir, buna rağmen ölçümler iki gün daha tekrarlanmalıdır. Herhangi bir belirti varlığında veya hipokalsemi açısından şüpheli bir durum oluştuysa kalsiyum seviyesi mutlaka ölçülmelidir. (27,33).

Hipokalsemi görülen yenidoğanlarda elektrokardiyografi değerlendirmesi yapılmalıdır. Hipokalsemide uzun QT saptanabilir. Düzeltilmiş QT ise kalsiyum düzeyi ile her zaman korelasyon göstermeyebilir, kalsiyum tedavisi uygulandığında QT mesafesi izlenmelidir (27).

Risk faktörleri bilinen vakalarda erken hipokalsemi için ileri tetkik yapılmadan tedaviye başlanabilir. Dismorfik görünüm, kardiyak üfürüm varlığı veya siyanoz gibi bulgular DGS açısından ipucu olabilir.

Semptomatik olan yenidoğanlardan, intravenöz kalsiyum tedavisi başlanmadan önce ileri tetkik için kalsiyum, fosfor, magnezyum ve PTH örneği alınmalıdır. PTH seviyesinde düşüklük veya yetersizlik saptanırsa hastalara DGS açısından FISH analizi ve aynı zamanda ekokardiyografi yapılmalıdır. Annenin serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerinin ölçülmesi gerekmektedir.

2.3.5. Hipokalseminin Tedavisi

Semptomatik hipokalsemi olgularında %10 kalsiyum glukonat 1ml/kg dozda intravenöz yoldan, 5-10 dakika süren infüzyon şeklinde ve mutlaka kardiyak monitorizasyon sağlanarak verilmelidir. Yeterli yanıt alınamazsa, semptomlar devam ederse ek doz yapılabilir. Kalsiyum

klorid (CaCl₂) (20 mg/kg) bir diğerk tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir. CaCl₂'in uzun ve yüksek dozda kullanılması asidoz gelişimi açısından risk taşıdığından önerilmez (27,32). Devamlı infüzyon (50-80 mg/kg/gün), aralıklı tedaviye göre daha etkilidir. Kalsiyum preparatları çökeltme riskine karşı bikarbonat ve/veya fosfat solüsyonlarıyla birlikte hazırlanmamalıdır (33). İntravenöz kalsiyum tedavisiyle birlikte enteral beslenme tolere edilebiliyorsa 4 dozda enteral kalsiyum tedavisi başlatılmalıdır. Kalsiyum glukonat, kalsiyum laktat veya kalsiyum karbonat enteral tedavi seçeneklerindedir.

Hipokalsemi de nedene bağlı olarak D vitamini ve/veya kalsitriol verilebilir. Hipoparatiroidi sonucu hipokalsemi geliştiği durumlarda kalsiyum tedavisiyle birlikte kalsitriol (20-60 mg/kg/gün) desteği gereklidir.

Hipokalsemi eşlik eden hipomagnezemi varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Magnezyum tedavisi mutlaka kardiyak monitorizasyonla birlikte 1-2 saatte intravenöz infüzyon olarak 25-50 mg/kg/doz veya intramuskuler enjeksiyon olarak serum magnezyum düzeyi 1,5 mg/dL'nin üstüne çıkana kadar yapılmalıdır. Hipomagnezemi tedavisi tekrarlayan dozlar şeklinde devam ederse dozlar arasında magnezyum düzeyine bakılmalıdır, genellikle bir veya iki doz uygulama normal seviyeye getirir ve tekrarlayan intravenöz uygulama aritmiye yol açabilir (33).

Yüksek fosfat içerikli formulla beslenme sonucu gelişen hipokalsemi de mümkünse anne sütüne geçilmeli veya düşük fosfatlı formula kullanılmalıdır ve oral kalsiyum desteği başlanmalıdır.

Pretermde hipokalseminin önlenmesi için enteral beslenme mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır (33). Postnatal dönemde enteral beslenmenin anne sütü ile başlatılması, mümkün değilse kalsiyum içeren parenteral beslenme ürünlerinin seçilmesi hipokalsemi oluşma riskini aza indirmektedir. Parenteral kalsiyum tedavisi 48 saatten fazla sürecekse serum fosfat düzeyi ölçülüp gerektiğinde fosfat desteği sağlanmalıdır (27).

2.3.6. Hipokalsemi Tedavisindeki Komplikasyonlar ve Prognoz

Kalsiyum infüzyonu sırasında kardiyak aritmiyi önlemek için devamlı elektrokardiyografi monitorizasyonu yapılmalı ve infüzyon esnasında kalp atım hızında azalma gelişirse infüzyon hızını azaltmak veya durdurmak gerekmektedir. Umbilikal venöz kateter vasıtasıyla kalsiyum replasmanı yapılıyorsa kateter mutlaka vena cava inferior da olmalıdır, kalp içinde olduğu zaman aritmiye neden olabilir. Umbilikal venöz kateterden bolus şeklinde kalsiyum verilirse intestinal veya hepatik nekroza yol açabilir.

İntravenöz kalsiyumun tedavisinde ekstrevasyon yumuşak doku hasarı yapabilir. Tüm bu riskleri önlemek için kalsiyum tedavisi geniş venöz yoldan veya kalsiyum içeren parenteral beslenmeyle yapılmalıdır. Standart kalsiyum içeren parenteral ürünler umbilikal ven veya arterden verilebilir (27,32).

Hipokalsemi gelişen yenidoğanların uzun dönem sonuçları altta yatan sebebe bağlıdır. DGS’de hipokalsemiden bağımsız nöronal gelişim gecikir (31). İzole geçici hipokalsemi ileri dönemde sekel bırakmaz. Kontrol edilemeyen hipokalsemi sonucu gelişen uzamış nöbetler nöronal gelişimin gecikmesine neden olabilir. Geçici hipoparatiroidinin ergenlerde tekrarlanma riskine karşı çocuklarda düzenli kalsiyum ve PTH düzeylerinin aralıklı takibi gerekmektedir (33).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında doğup, OMÜ YYBÜ’de izlenen term ve geç preterm yenidoğanlar arasında hipokalsemisi olanlar saptanarak, hipokalseminin sıklık ve etiyolojik nedenleri, tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma için etik kurul onayı alındı. (Etik Kurul numarası: OMÜ KAEK 2020/488 B.30.2.ODM.0.20.08/500)

Bu çalışmada son adet tarihine göre ≥ 37 hafta olan bebekler term, 34 ile 36 6/7 hafta arası olan pretermiler geç preterm olarak tanımlandı (34). Daha küçük gestasyon yaşına sahip prematüre bebekler hipokalsemi için yüksek riskli oldukları için çalışmaya alınmadı. Yenidoğan döneminde serum total kalsiyum seviyesinin term bebeklerde 8 mg/dL’nin, preterm bebeklerde ise 7 mg/dL’nin altında olması neonatal hipokalsemi olarak tanımlandı (1). Gestasyon yaşına göre kabul edilen total Ca değerleri hipokalsemik olan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Total kalsiyum değerleri düşük olan bu hastaların düzeltilmiş Ca değerleri hesaplandı.

YYBÜ’de belirlenen zaman aralığında izlenen hastaların toplam sayısı, term ve geç pretermilerin sayısı kaydedildi. Çalışmamız için hedef grup olan hipokalsemi saptanmış term ve geç pretermilerin doğum ağırlıkları, boyları ve baş çevreleri ölçüldü, persantilleri değerlendirildi. Fenton eğrileri kullanılarak intrauterin büyüme özellikleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların D vitamini düzeyleri ile yatışları boyunca bakılan kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, albumin düzeyleri OMÜ YYBÜ bilgisayar veri tabanından alınarak kaydedildi.

D vitamini düzeylerinin 10 ng/ml altında olması ağır, 10-20 ng/ml arasında orta, 20-30 ng/ml arasında ise hafif D vitamini eksikliği, 30 ng/ml üstünde ise normal olarak kabul edildi (35).

Erken neonatal hipokalsemi postnatal ilk 72 saatinde ortaya çıkan hipokalsemi olarak, geç neonatal hipokalsemi ise postnatal 72 saatten sonra ortaya çıkan hipokalsemi olarak kabul edildi (3,4).

Yenidoğanlarda 4 mg/L-den düşük fosfor değerleri hipofosfatemi, 8 mg/L-nin üstündeki değerler hiperfosfatemi olarak tanımlandı (36).

Magnezyum düzeylerinin 0,62 mmol/L altında olması hipomagnezemi, 1,15 mmol/L üstünde olması ise hipermagnezemi olarak kabul edildi (37).

SGA (small for gestational age), son adet tarihine göre doğum ağırlığının -2 SD'nin altına olması, LGA (large for gestational age), son adet tarihine göre doğum ağırlığının 2 SD'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. (38).

Annelerin doğumdan önce çalışılmış olan biyokimya sonuçları retrospektif olarak elde edildi. Annelerde kalsiyum düzeyinin 8,5 mg/dL'nin altındaki değerler hipokalsemi olarak kabul edildi. Annelere ait gebelik ile ilgili medikal bilgiler bilgisayar veri tabanından alındı.

Hastaların hipokalsemi için tedavi alıp almadıkları, uygulanan Ca tedavisinin şekli ve süresi, vitamin D ve magnezyum tedavi şekilleri, beslenme şekilleri hastanemiz veri tabanı ve hasta dosyalarından elde edildi. Tedavi verilen hastalarda tedaviye yanıt, Ca seviyesinin normale gelme zamanı kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 25.0 paket programına aktarıldı. Niceliksel veriler ortalama \pm standart sapma olarak, niteliksel veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma için Mann-Whitney U testi, veriler arasında ilişkinin araştırılmasında Spearman Korelasyon Testi, sayım ile elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değerinin olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında YYBÜ'nde yatırılarak izlenen toplam hast sayısı 750, term bebeklerin sayısı 245 idi. Toplam preterm bebeklerin sayısı 470 iken geç prematüre bebeklerin sayısı 280 idi.

Çalışma kriterlerine göre uygun gestasyon haftası ve total Ca değeri üzerinden yapılan taramada 51 hipokalsemik yenidoğan saptandı. Bu bebeklerin 12'si (%23,5) geç preterm, 39'u (%76,5) term bebektir. Geç preterm yenidoğanların 5'i (%41,7) kız, 7'si (%58,3) erkek, 6'sı (%50) SGA, 4'ü (%33,3) AGA, 2'si (%16,7) LGA bebektir. Term yenidoğanların 14'ü (%35,9) kız, 25'i (%64,1) erkek, 12'si (%30,8) SGA, 23'ü (%59) AGA, 4'ü (%10,3) LGA bebektir. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç pretermilerin 5'i (%42) SGA, 3'ü (%25) AGA, 1'i (%8), LGA idi. Term bebeklerin 1'i (%20), 4'ü (%80) AGA idi.

Total Ca değerine göre geç preterm bebeklerin tümünde erken hipokalsemi görülürken, term bebeklerin 36'sında (%92,3) erken, 3'ünde (%7,7) geç hipokalsemi saptanmıştır. Çalışmaya alınan 51 yenidoğanın klinik özellikleri Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan yenidoğanların klinik özellikleri

Kız/Erkek n (%)	19 (37,3) / 32 (62,7)
Gebelik haftası ± SD	37,2 ± 1,18 (34-40)
Doğum ağırlığı (gram) ± SD	2950 ± 499 (1830-4500)
Term/Preterm n (%)	39 (76,5) / 12 (23,5)
Erken Neonatal Hipokalsemi n (%)	48 (94,1)
Geç Neonatal Hipokalsemi n (%)	3 (5,9)
SGA/AGA/LGA n (%)	18 (35,3) / 27 (52,9) / 6 (11,8)

Değerler ortalama±SD (minimum- maximum) olarak verilmiştir

Düzeltilmiş Ca değeri hesaplaması ile çalışmaya alınan total Ca düzeyi düşük geç pretermilerin 9/12'unda (%75), termilerin 5/39'ünde (%12,8) hipokalsemi saptandı. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik olan geç pretermilerin hepsinde erken hipokalsemi varken, termilerin 3 (%60)'unda erken, 2 (%40)'unda geç hipokalsemi saptandı. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen geç pretermelerde hipokalsemi sıklığı %5, termelerde %1,2 olarak saptandı.

Düzeltilmiş Ca değerine göre geç pretermlerdeki serum fosfor düzeyi değerlendirildiğinde, 7 (%78) bebekte normal fosfor değeri ve 2 (%22) bebekte hiperfosfatemi saptandı. Magnezyum seviyeleri 5 (%56) geç pretermde normal iken 4 (%44)'ünde düşük seviyede idi.

Düzeltilmiş Ca değerine göre term bebeklerin fosfor düzeyleri değerlendirildiğinde 2 (%40) bebekte normal iken, 3 (%60) bebekte hiperfosfatemi saptandı. Bu 3 hiperfosfatemik term bebeğin 2'sinde geç, 1'inde erken hipokalsemi mevcut idi. Magnezyum seviyeleri 3 term bebekte düşük, 2'sinde normal sınırlarda idi. Mg düzeyi düşük olan termlerin 1'inde erken, 2'sinde geç hipokalsemi saptanmıştır.

Düzeltilmiş Ca değerine göre D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde term bebeklerin 3 (%60)'ında ağır, 1 (%20)'sinde orta dereceli göre D vitamini eksikliği görülürken, 1 (%20) bebekte de normal D vitamini düzeyi saptandı. Düzeltilmiş Ca değerine göre D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde 7 (%78) geç preterm bebekte ağır, 2 (%22) orta dereceli D vitamini eksikliği saptandı. Geç preterm ve term bebeklerin hipokalsemiye eşlik eden fosfor, magnezyum ve D vitamini değerleri Tablo 4'te verilmektedir.

Tablo 4. Hastalarda hipokalsemiye eşlik eden Mg, P ve vit. D değerlendirmeleri

Değişkenler n (%)	Geç Preterm	Term
Hiperfosfatemi	2 (22)	3 (60)
Normafosfatemi	7 (78)	2 (40)
Hipomagnezemi	4 (44)	3 (60)
Normamagnezemi	5 (56)	2 (40)
Ağır derece vit. D eksikliği	7 (78)	3 (60)
Orta derece vit. D eksikliği	2 (22)	1 (20)
Normal vit. D		1 (20)

Düzeltilmiş Ca değerine göre geç pretermelerin birinde (%11) maternal hipokalsemi görülürken termlerin annelerinde 2 (%40)'ında maternal hipokalsemi saptanmıştır. Hiperkalsemi, hipo- ya da hiperfosfatemi saptanan anne her iki grupta da olmamıştır.

Düzeltilmiş Ca değeri ile gruplar değerlendirildiğinde geç pretermelerde 1 (%11) annede gestasyonel diyabet, 2 (%22) annede gebelik kolestazı, 1 (%11) annede hipotiroidi saptanırken, term bebeklerin annelerinde 1 (%20)'inde maternal antikonvülzan ilaç kullanımı, 1 (%20)'inde de obesite saptanmıştır. Maternal riskleri olan bu geç preterm ve termlerde erken hipokalsemi gelişmiştir. Geç hipokalsemisi olan term (n:2, %40) bebeklerde maternal özellik saptanmamıştır. Geç preterm ve term bebeklerin hipokalsemiye eşlik eden risk faktörleri Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5. Hipokalsemiye eşlik eden risk faktörleri

Değişenler n (%)	Geç Preterm	Term
Maternal Hipokalsemi	1 (11)	2 (40)
Gestasyonel Kolestaz	2 (22)	
Gestasyonel Diyabet	1 (11)	
Maternal Hipotiroidi	1 (11)	
Maternal Antikonvülzan Kullanımı		1 (20)
Maternal Obezite		1 (20)

Düzeltilmiş Ca seviyesine göre değerlendirilen ve tamamında erken hipokalsemi saptanan geç pretermelerin (n:9) 5'inde (%56) formüla ile beslenme, 4 (%44)'ünde total parenteral nütrisyonile beslenme yapılmaktaydı. Termlerin erken hipokalsemi olanlarının (n:3), biri annesütü, biri formüla, biri de total parenteral nütrisyon ile beslenmekteydi. Geç hipokalsemisi olan 2 term bebeğin de biri anne sütü, biri formüla ile beslenmekteydi.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemisi olan 14 hastanın 8'i (%57) oral Ca, 3'ü (%21) IV Ca, 8'i (2'si IV olmak üzere) Mg tedavisi almışlardır. 5 (%36) hasta hem Ca hem de Mg tedavisi almıştır. Hipokalsemide uygulanan tedavi Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6. Hipokalsemide uygulanan tedaviler

Tedavi şekli	Hastalar n (%)
Ca iv	3 (21)
Mg iv	2 (14)
Ca oral	8 (57)
Mg oral	6 (42)
Ca + Mg	5 (36)

Düzeltilmiş Ca değeri ile yapılan değerlendirmede geç pretermelerin 4'ü oral Ca, 2'si IV Ca, 5'i oral Mg, 1'i Iv Mg tedavisi almış ve 4'ünde norma kalsemi ilk 3 günde sağlanırken, 5'inde 7 günde sağlanmıştır. Termlerde erken hipokalsemisi olanların 2'si, geç hipokalsemisi olanların biri oral Ca, biri IV Ca tedavisi almıştır. Düzeltilmiş Ca değeri ile yapılan değerlendirmede geç hipokalsemik termlerin biri oral biri de Iv Mg tedavisi almıştır. Erken hipokalsemik termlerin ikisinde Ca düzeyleri 3 günde normale gelirken, birinde ilk 3 günde normale gelmiş, geç hipokalsemik termlerin ikisinde de 3 günden sonra normale gelmiştir. Hipokalsemide tedaviye yanıt Tablo 7'de verilmektedir.

Tablo 7. Hipokalsemiye tedaviye yanıt

Tedaviye yanıt süresi n (%)	Geç Preterm	Term
<72 saat	4 (45)	3 (60)
>72 saat	5 (55)	2 (40)

Çalışmamızda yer alan hastaların bazılarında jitteriness, beslenme bozukluğu, huzursuzluk gibi hipokalsemiye bağlı non spesifik semptomlar görülürken, hiçbir hastada hipokalsemik konvülsiyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Pretermilerin 1/3 kadarı, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların ise büyük bir kısmının postnatal ilk 2 günde hipokalsemik olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (39). Yenidoğanlarda gestasyonel diyabetli anne bebeği, obez anne bebeği olmak LGA doğum için risk faktörleridir (40,41). Gestasyonel hipertansif hastalıklara veya maternal vasküler hastalıklar sonucu gelişen plasental yetersizlik, ileri anne yaşı, çoğul gebelik, sigara ve/veya uyuşturucu kullanımı, kromozomal anomaliler ve intrauterin viral enfeksiyonlar SGA doğum için risk faktörleridir (42, 43). Bandika VL ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada, LGA bebeklerde hipokalsemi normal popülasyondan iki katı sık (%9) olarak saptanmıştır. Normal toplumda SGA %3 ve LGA %3 oranında görülürken çalışmamızda total Ca değeriyle hipokalsemik olduğu saptanan bebeklerin %35'i SGA, %12'i ise LGA olarak saptanmıştır.

Elsary AY ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışmada bebeklerin %44'ü kız, %56'sı erkek, %88'i term, %12'si preterm olarak saptanmış ve yenidoğanların %69'u anne sütü, %22'si ise formula ile beslenmiş. Çalışmamızda yer alan bebeklerin %37,3'ü kız, %62,7'si erkek, hastaların %76,5'i term, %23,5'i preterm olarak saptandı ve yenidoğanların beslenme şekli %58,8'inde enteral, kalan %41,2'inde ise parenteral olduğu saptandı. Düzeltilmiş Ca değeri esas alındığında çalışmaya alınan total Ca düzeyi düşük geç pretermilerin 9/12'unda (%75), termilerin 5/39'inde (%12,8) hipokalsemi saptandı. Total Ca değerine göre hipokalsemik olan geç preterm ve termilerden oluşan çalışma grubumuzda toplanda 51 hasta varken, düzeltilmiş Ca hesaplanmasından sonra hipokalsemik toplam bebek sayısı 14 olmuştur. Tamamı erken hipokalsemik olan geç pretermilerin 5'inde (%56) formüle ile beslenme, 4 (%44)'ünde total parenteral nütrisyon ile beslenme yapılmaktaydı. Termelerde her 3 tip beslenme şekli de mevcut idi.

Cho ve arkadaşlarının (46) 2015 yılında yaptığı çalışmada hipokalsemili bebeklerin %55'inde erken neonatal hipokalsemi, %45'inde geç neonatal hipokalsemi görülmüş, hipokalseminin saptanma yaşı ise 3. gün olduğunu belirtilmiştir. Hastaların %85,7'sinde D vitamin eksikliği, %64,3'ünde ağır D vitamin eksikliği gösterilmiştir. Çalışmamızda hipokalsemili bebeklerin %86'sı erken neonatal hipokalsemi, %14'ü geç neonatal hipokalsemi olarak saptandı, hipokalsemi saptanma yaşı ortalama 58 saat (± 32 saat) idi. Hipokalsemi saptanma yaşı süresinin bu kadar kısa olmasının nedeni kliniğimizde riskli hastaların sık aralıklarla izlenmesidir.

Yılmaz ve arkadaşlarının (47) Ocak 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında doğup, OMÜ YYBÜ’de izlenen 750 yenidoğanda D vitamini düzeyleri ve neonatal hipokalsemi ile ilişkisini araştırmış, sadece 30 (%4) hastanın d vitamini düzeyi normal saptanırken 68’inde (%9) hafif, 234’ünde (%31) orta ve 418’inde (%56) ağır D vitamini eksikliği saptanmıştır. Hastalarımızın %21’inde D vitamin eksikliği, %71’inde ağır D vitamin eksikliği saptandı, bebeklerin yalnızca %7’sinde normal D vitamin düzeyi saptandı.

Khalesi ve arkadaşlarının (48) çalışmasında term ve preterm bebekler karşılaştırıldığında preterm bebeklerde kalsiyum ve D vitamini düzeyi term bebeklere göre daha düşük olduğu göstermiştir. Çalışmamızda ise term ve preterm bebekler karşılaştırıldığında kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ataseven ve arkadaşları (49) Ocak 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında OMÜ YYBÜ’de yatan, 29-35. haftalık doğmuş 152 yenidoğanda D vitamininin respiratuvar distres sendromu (RDS) ile ilişkisini araştırmış, hastaların %64’ünde ağır derece, %33’ünde orta derece, %3’ünde ise hafif derece D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini düzeyi normal olan bebek saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da erken hipokalsemili bebeklerin biri dışında tümünde D vitamini eksikliği saptandı. Ülkemizde D vitamini eksikliği yenidoğan döneminden itibaren önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda gebelerde D vitamini eksikliğinin sık olduğunu gösterilmiştir (50, 51, 52). Yenidoğandaki D vitamini eksikliği, maternal D vitamini eksikliği ile bağlantılıdır (5). Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif olması nedeniyle annelerin D vitamini düzeylerine bakılmamış olmasıdır. 2011 yılında Gazi Üniversitesinde 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyi ve eksikliği değerlendirilmesi araştırması yapılmış ve annelerin %81,7’sinde D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında olduğunu saptamıştır (53). Çalışmamızda da yenidoğanlarda D vitamini eksikliği görülme oranının yüksek olması, maternal eksikliğin yansımaları olduğu düşünülmüştür.

Diyabetli anne bebekleri erken neonatal hipokalsemi açısından risk altındadır. Gebelikte glisemik kontrolün iyi olması bu riski azalmaktadır (54). Hossein ve arkadaşlarının (55) yaptıkları çalışmada 2416 gebe taranarak 114’ü diyabet tanısı almış ve maternal diyabetinin neonatal hipokalsemi gelişimi ile ilişkisi anlamlı saptanmıştır. Cordero ve arkadaşlarının (56) yaptıkları çalışmada 530 diyabetli anne bebeği değerlendirilmiş, 22 bebekte (%4) daha çok asemptomatik olan geçici hipokalsemi görülmüş. Gestasyonel diyabet oranı %14 saptanmış, hastaların %59’u 10 yaşından önce tanı almış veya 20 yıldır diyabet nedeniyle takipli veya

komplasyonlu diyabetli annelerin çocuklarıdır. Bu çalışma uzun süreli ve kötü kontrollü diyabetin neonatal hipokalsemi için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda geç pretermlerde 1 (%11) annede gestasyonel diyabet, 2 (%22) annede gebelik kolestazi, 1 (%11) annede hipotiroidi saptanırken, term bebeklerin annelerinde 1 (%20)'inde maternal antikonvülzan ilaç kullanımı, 1 (%20)'inde de obesite saptanmıştır. Maternal riskleri olan bu geç preterm ve termlerde erken hipokalsemi gelişmiştir.

Özyurt R ve arkadaşlarının (57) yaptıkları çalışmada Türkiye'de annelerde diyabet oranını %9,2 olarak bulmuştur. Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda, gestasyonel diyabet prevalansını %3-8 arasında değiştiği görülmüştür (58). Çalışmamızda total Ca değerine göre hipokalsemik olan bebeklerin annelerinde diyabet oranı %9,8 (düzeltilmiş Ca değerlendirmesine göre %7,1) olarak saptanmıştır.

Erdeve ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada konjenital raşitizme bağlı erken neonatal hipokalsemi görülebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda hipokalsemili bebeklerimizde konjenital raşitizm saptanmamıştır. Hipokalsemiye bağlı belirgin semptomları olan yenidoğan olmamıştır.

Saha ve arkadaşları (60) yenidoğanlarda perinatal asfiksi ile hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ilişkisini belirlemek için çalışma yapmışlar. Bu çalışmada asfiksik yenidoğanlarda serum kalsiyum düzeyi ortalama değeri ($7,37 \pm 0,10$ mg / dl), serum magnezyumun ortalama değeri ($1,83 \pm 0,04$ mg/dl) ölçülmüş, 1 (%3,3) olguda kombine hipokalsemi ve hipomagnezemi saptanmış. Çalışmamızda serum kalsiyum düzeyi ortalama değeri geç preterm bebeklerde ($7,2 \pm 0,6$ mg/dl), term bebeklerde ($7,5 \pm 0,4$ mg/dl) ölçüldü. Geç preterm bebeklerin serum magnezyumun ortalama değeri ($0,8 \pm 0,05$ mg/dl), term bebeklerin ise ($0,72 \pm 0,1$ mg/dl) ölçüldü ve çalışmamızda 8 (%51) yenidoğanda hipokalsemiye hipomagnezeminin eşlik ettiği görülmüştür.

Mimouni ve arkadaşlarının (61) diyabetik anne bebeklerinde hipokalseminin risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmasında hipokalseminin gestasyon yaşı ve kordon kalsiyum düzeyleri ile ilişkisi anlamlı saptanmış, hipokalseminin APGAR skoru, magnezyum düzeyleri ile ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda maternal diyabeti olan ve olmayan yenidoğanların kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz ve D vitamini ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Erken neonatal hipokalseminin sıklığı hakkında literatürde net bilgi bulunamamıştır. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen geç pretermlerde hipokalsemi sıklığı %5, termlerde %1,2

olarak saptandı. Kliniğimizde anne yanındaki bebeklerin yakın izleniyor olması ve erken taburculuk sıklığının çok az olması nedeniyle erken neonatal hipokalsemi sıklığının kısmen de olsa güvenilir bir epidemiyolojik sonuç olabileceği düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında doğup, OMÜ YYBÜ’de izlenen term ve geç preterm yenidoğanlar arasında hipokalsemisi olanlar saptanarak, hipokalseminin sıklık ve etiyolojik nedenleri, tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar:

1. Total Ca değerine göre hipokalsemik yenidoğanların 12’si (%23,5) geç preterm, 39’u (%76,5) term bebektir. Düzeltmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm termlerin sayısı 9, termlerin 5’idir.
2. Kliniğimizde izlenen geç preterm termlerde hipokalsemi sıklığı %5, termlerde %1,2 olarak saptandı.
3. Total Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm yenidoğanların 5’i (%41,7) kız, 7’si (%58,3) erkek, 6’sı (%50) SGA, 4’ü (%33,3) AGA, 2’si (%16,7) LGA bebektir.
4. Total Ca değerine göre hipokalsemik term yenidoğanların 14’ü (%35,9) kız, 25’i (%64,1) erkek, 12’si (%30,8) SGA, 23’ü (%59) AGA, 4’ü (%10,3) LGA bebektir.
5. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm termlerin 5’i (%42) SGA, 3’ü (%25) AGA, 1’i (%8), LGA idi. Term bebeklerin 1’i (%20), 4’ü (%80) AGA idi.
6. Total Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm bebeklerin tümünde erken hipokalsemi görülürken, term bebeklerin 36’sında (%92,3) erken, 3’ünde (%7,7) geç hipokalsemi saptandı. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik olan geç preterm termlerin tamamında erken hipokalsemi saptandı, termlerin 3’ünde erken, 2’sinde geç hipokalsemi saptandı.
7. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik term bebeklerin 3’ünde (%60) ağır derece D vitamini eksiliği, 1’inde (%20) orta derece D vitamini eksiliği görülürken, birinde de (%20) normal D vitamini düzeyi saptandı.
8. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm bebeklerin 7’sinde (%78) ağır derece D vitamini eksiliği, 2’sinde (%22) ise orta derece D vitamini eksiliği görüldü.
9. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm bebeklerin 1 (%11) annede gestasyonel diyabet, 2 (%22) annede gebelik kolestazı, 1(%11) annede hipotiroidi görüldü.
10. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik term bebeklerin 1 (%20)’inde maternal antikonvülzan ilaç kullanımı, 1 (%20)’inde de obesite görüldü ve bu bebeklerin hepsinde erken neonatal hipokalsemi geliştiği saptandı.

11. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm bebeklerin 5'inde (%56) formüla ile beslenme, 4 (%44)'ünde total parenteral nütrisyonile beslenme yapılmaktaydı.
12. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik termlerin erken hipokalsemi olanlarının (n:3), biri annesütü, biri formüla, biri de total parenteral nütrisyon ile beslenmekteydi. Geç hipokalsemisi olan 2 term bebeğin de biri anne sütü, biri formüla ile beslenmekteydi.
13. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik olan tüm (geç preterm ve term) 14 hastanın 8'i (%57'si) oral Ca, 3'ü (%21) IV Ca, 8'i (2'si IV olmak üzere) Mg tedavisi almışlardı. 5 (%36) hasta hem Ca hem de Mg tedavisi almıştı.
14. Düzeltilmiş Ca değerine göre hipokalsemik geç preterm bebeklerin 4'ünde (%45) bakılan kontrol kalsiyum değerleri ilk 72 saatte normale gelmiştir. Erken hipokalsemik termlerin ikisinde Ca düzeyleri 3 günde normale gelirken, birinde ilk 3 günde normale gelmiş, geç hipokalsemik termlerin ikisinde de 3 günden sonra normale gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. In: Sperling MA (Ed) Pediatric Endocrinology, Philadelphia, Saunders, 2014;4:734-49.
2. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. Semin Neonatol, 2004; 9: 23-6.
3. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Saunders,2008; 1241-9.
4. Jan de Beur SM, Streeten EA, Levine MA. Hypoparathyroidism and other causes of hypocalcemia. In: Becker KL(Ed) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001;586-603.
5. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, Eraslan E, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. Pediatr Neurol, 2012;47:186-92.
6. Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann JJ. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. Favus MJ (Ed), Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Washington DC, 2006;76-83.
7. Bringhurst R, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonnsky K(Eds), Wiliams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 2003;10:1303-71.
8. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,2010;4:197-209.
9. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics (Çev.Ed.: Akçay T), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008;17:208-20.
10. Buhinsky DA, Monk RD. Calcium. Lancet, 1998;352:306-11.
11. Allen W, Root M. Disorders of bone mineral metabolism: normal homeostasis. Sperling MA(Ed), Pediatric Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 2008;3:74-93.
12. Gill DL, Spassova MA, Soboloff J. Signal transduction. Calcium entry signals-trickles and torrents. Science, 2006;313(5784):183-4.
13. Davila MH. Molecular and functional diversity of voltage-gated calcium channels. Ann N Y Acad Sci, 1999;868:102-17.

14. Halling DB, Aracena-Parks P, Hamilton SL. Regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels by calmodulin. *Sci STKE*, 2005;2005(315):re15.
15. Nilius B, Voets T, Peters J. TRP channels in disease. *Sci STKE*, 2005;2005(295):re8.
16. Plotkin H, Lifshitz F. Rickets and osteoporosis. Lifshitz F (Ed), *Pediatric Endocrinology*. New York, Informa Healthcare USA, 2007;5:533.
17. Bushinsky D. Calcium, magnesium, and phosphorus; renal handling and urinary excretion. Favus MJ (Ed), *Primer on the Metabolic Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999;4:67-74.
18. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG, The betaglucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*, 2005;310(5747):490-3.
19. Williams P, Puddey I, Martin N, Beilin L. Plasma cytosolic free calcium concentration, total plasma calcium concentration and blood pressure in human twins: A genetic analysis. *Clin Sci*, 1992;82:493-504.
20. Dewitte K, Stockl D, Thienpont LM. pH dependency of serum ionised calcium. *Lancet*, 1999;354(9192):1793-4.
21. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*, 1998;352(9125):391-6.
22. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocrine Reviews*, 2006;27(3):221-41.
23. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, Mohammadi M, Baum M. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2009;297(2):282-91.
24. Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *The Lancet*, 1975;306(7929):309-10.

25. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Turk J Pediatr* 2002; 11:211-20.
26. Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH (Eds). *Basic & Clinical Endocrinology*, California, Lange Medical Publication, 1983, pp: 233-40.
27. Abrams, SA Neonatal hypocalcemia. UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia>; June 20th 2016. Literature review current through;2016. This topic last updated;04.15.2014.
28. Carpenter, T. O. Disorders of mineral metabolism in childhood. In C. J. Rosen (Ed), *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* American Society of Bone and Mineral Metabolism. Washington, 2008;349-53.
29. Greenbaum La. Rickets and hypervitaminosis D. In Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor (Eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier, 2015;20:331-41.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi 2011.
31. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 53.
32. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, de Sanctis L, Elli F, Freson K, Garin I, Grybek V, Hanna P, Izzi B, Hiort O, Lecumberri B, Pereda A, Saraff V, Silve C, Turan S, Usardi A, Werner R, Perez de Nanclares G, Linglart A. From Pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP Signalling Disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the European EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*, 2016 Jul 11. pii: EJE-16-0107.
33. Koo WWK. Neonatal calcium, magnesium, and phosphorus disorders. In Lifshitz (Ed) *Pediatric Endocrinology*. New York, Informa Healthcare USA, 2007;2:498-13.
34. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (nearterm) bebes: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*, 2006;118:1207-14.

35. Gür EB, Turan GA, Tatar S, Gökdoğan A et al. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15:149-55.
36. İnce Z, Yapıcıoğlu Yıldırdaş H, Demirel N. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi 2016. Internet: https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Sivi_Elektrolit.pdf
37. Bideci A. Yenidoğanda magnezyum problemleri In: Kurtoğlu S (eds). *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları* (1st Ed). Nobel Tıp Kitapevleri, 2011:296-299.
38. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akin MA, Çoban D, Gökoğlu S, Baştuğ O. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012;4:132-139.
39. Tan PC, Ling LP, Omar SZ. Screening for gestational diabetes at antenatal booking in a Malaysian university hospital: the role of risk factors and threshold value for the 50-g glucose challenge test. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007;47:191-7.
40. Kaufmann RC, McBride P, Amankwah KS et al. The Effect of Minor Degrees of Glucose Intolerance on the Incidence of Neonatal Macrosomia. *Am J Obstet Gynaecol*, 1992;80(1):97-101.
41. Dunsted M, Moar VA, Scott A. Risk Factors Associated with Small for Date and Large for Date Infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985; 92:226.
42. Neyzi O, Ertuğrul T, Preterm doğanlar, İntrauterin büyüme geriliği. In: *Pediatrici, İstanbul, Nobel tıp kitabevi*, 2002;7:326-42.
43. Osborn Lucy M, DeWitt Thomas G, First Lewis R, Zenel Joseph A. Physical assessment of the newborn. *Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005;5:1281-85.
44. Bandika VL, Were FN, Simiyu ED, Oyatsi DP. Hypoglycaemia and hypocalcaemia as determinants of admission birth weight criteria for term stable low risk macrosomic neonates. *Afr Health Sci*, 2014;14(3):510-6.
45. Elsary AY, Elgameel AA, Mohammed WS, Zaki OM, Taha SA. Neonatal hypocalcemia and its relation to vitamin D and calcium supplementation. *Saudi Med J*. 2018;39(3):247-253.

46. Won Im Cho, Hyeoh Won Yu, Hye Rim Chung, Choong Ho Shin, Sei Won Yang, Chang Won Choi, Beyong Il Kim, Clinical and laboratory characteristics of neonatal hypocalcemia. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2015;20(2):86-91.
47. Yılmaz B, Aygün C, Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1889-1893.
48. Khalesi N, Bahaeddini SM, Shariat M. Prevalence of Maternal Vitamin D Deficiency in Neonates with Delayed Hypocalcaemia. *Acta Medica Iranica*, 2012;50(11).
49. Ataseven F, Aygün C, Bedir A, Küçüköyük Ş. Is Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Respiratory Distress Syndrome? *Int J Vitam Nutr Res* 2013; 83: 232-7.
50. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1759-62.
51. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213-7.
52. Kovacs C. Vitamin D in pregnancy and lactation: Maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520-8.
53. Cinaz P, Aycan S. Türkiye’de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde hemoglobin, ferritin, D vitamini düzeyleri ve demir eksikliği anemisi durum belirleme. Yürütülen programların değerlendirilmesi araştırması Gazi Üniversitesi/Sağlık Bakanlığı, 2011.
54. Tsang RC, Light IJ, Sutherland JM, Kleinman LI. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. The role of gestation, hyperphosphatemia, hypomagnesemia, urinary calcium loss, and parathormone responsiveness. *J Pediatr*, 1973; 82:423.
55. Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh AR, Larijani B. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2007;46(3):236-41.
56. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998;152(3):249-54.
57. Özyurt R, Aşıcıoğlu O, Gültekin T, Güngördük K, Boran B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’ne Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. *JOPP Derg*, 2013;5(1):7-12.

58. Özçimen EE, Uçkuyu A, Çiftçi FC, Yanık FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessmentinsulin resistance index in the first trimester. *Gynecol Endocrinol*, 2008;24(4):224-49.
59. Erdeve O, Atasay B, Arsan S, Siklar Z, Ocal G, Berberoğlu M. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr*. 2007;49(3):301-303.
60. Saha D, Ali MA, Haque MA, et al. Association of hypoglycemia, hypocalcemia and hypomagnesemia in neonates with perinatal asphyxia. *Mymensingh Med J*. 2015;24(2):244-250.
61. Mimouni F, Loughhead J, Miodovnik M, Khoury J, Tsang RC. Early neonatal predictors of neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers: an epidemiologic study. *Am J Perinatol*, 1990;7(3):203-6.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

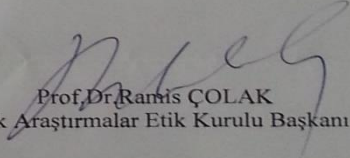
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/500

24.07.2020

Sayın Doç.Dr.Mustafa Ali AKIN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Geç preterm ve term yenidoğanlarda hipokalsemi olgularının değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAİK 2020/488 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.07.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek-2 Çalışmanın Benzerlik Raporu

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 01-Eki-2020 17:59 +03 NUMARA: 1402321988

Kelime Sayısı: 7092

Benzerlik Endeksi %4

Gönderildi: 1

GEÇ PRETERM VE TERM

YENİDOĞANLARDA HİPOKALSEMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Farhad Sardarov tarafından

Kaynağa göre Benzerlik: Internet Sources: %2 Yayınlar: %3 Öğrenci Ödevleri: %1

1% match (yayınlar)

[Büşra Yılmaz, Canan Aygün, Erhan Çetinoğlu. "Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia", The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017](#)

1% match (31-Eki-2019 tarihli internet)

http://www.cocukdostlari.org/CDDData/Uploads/files/Cocuk_Dostlari_Kongre_4.pdf

< 1% match (yayınlar)

[ÖZDEMİR ALKAN, Senem, ÖZER ARUN, Esra, İLHAN, Özkan and SÜTÇÜOĞLU, Sümer. "İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi", Logos Yayıncılık, 2017.](#)

< 1% match (16-Ağu-2017 tarihli internet)

http://www.guncelpediyatri.com/makale_10740/Yenidogan-Yogun-Bakim-Unitesinde-Konjenital-Kalp-Hastaligi-Tanisi-Alan-Olgularin-Retrospektif-Değerlendirilmesi

< 1% match (01-Nis-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2019-04-01](#)

< 1% match (yayınlar)

[DEMİRAL, Meliha, SIRMAGÜL, Başar and KİREL, Birgül. "Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri", Galenos Yayıncılık, 2016.](#)

< 1% match (13-Eki-2015 tarihli internet)

<http://www.ejmanager.com/mnstemps/7/7-1333105662.pdf>

< 1% match (19-Ara-2018 tarihli internet)

[http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14701/P065%202014.pdf?](http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14701/P065%202014.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

[isAllowed=y&sequence=1](#)

< 1% match (yayınlar)

[Mustafa HATİPOĞLU, Nurettin YİYİT, Ali ACAR, Mehmet İNCEDAYI, Rauf GÖRÜR.](#)

["Piperacillin/Tazobactam Induced Neutropenia and Thrombocytopenia During Treatment of Pectoral Muscle Abscess Occurred After Arm Wrestling", Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports, 2015](#)

< 1% match (yayınlar)

[ULUDAĞ, Mehmet. "Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Primer Hiperparatiroidizmin Yeni Bir Klinik Tipi", Şişli Etfal Hastanesi, 2014.](#)

< 1% match (21-Haz-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to TechKnowledge Turkey on 2016-06-21](#)

< 1% match (24-Ağu-2020 tarihli internet)

<https://www.physio-pedia.com/Hypocalcemia>

< 1% match (06-Haz-2020 tarihli internet)

https://journals.lww.com/nursing/Fulltext/2017/05000/Managing_hypocalcemia_in_massive_blood_transfusion.9.asp

< 1% match (15-Tem-2020 tarihli internet)

<https://epdf.pub/tarascon-pocket-orthopaedica-third-edition.html>

< 1% match (yayınlar)

[GÜRZ ALPER, Aysenur, İĞDE ARTIRAN, Füsün Aysin and DİKİCİ, Mustafa Fevzi. "D Vitamininin Fetal ve Maternal Etkileri", Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.](#)

< 1% match (yayınlar)

[ALTINOVA, EROĞLU Alev, AKTÜRK, Müjde, TÖRÜNER, Füsün, KAYA, Meral, BUKAN, Neslihan, YETGİN, İlhan, ÇAKIR, Nuri and ARSLAN, Metin. "Tip 2 diyabetli hastalarda d vitamini eksikliği prevalansı ve crp, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi", TUBITAK, 2010.](#)