

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ YENİDOĞAN
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE HİPOKALSEMİ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Havva Nur GÖKYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR

ZONGULDAK

2025

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ YENİDOĞAN
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE HİPOKALSEMİ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Havva Nur GÖKYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR

ZONGULDAK

2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisiyle ve alanındaki derin birikimiyle olduğu kadar zarafeti ve duruşuyla da bana örnek olan; her zaman özenli ve ilham veren varlığıyla yol gösteren Ana Bilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ'a,

Yenidoğanlara yaklaşımı, engin bilgisi ve deneyimiyle beni derinden etkileyen; uzmanlık kararımın yanı sıra yan dal tercihim de şekillendiren internlik sürecimden sonra bu kurumu seçmemdeki en büyük etken olan, ilham kaynağım saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Cumhuriyet AYDEMİR'e,

Her zaman güncel bilgisiyle beni destekleyen; yoğun bakım hastalarına yaklaşımımı güçlendiren, klinik becerilerimin gelişimine katkıda bulunan ve zorlu asistanlık sürecinden mümkün olan en fazla kazanımla mezun olmama öncülük eden Prof. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN'e,

Bilgi ve deneyimleriyle birlikte hastalara anne-baba şefkatiyle yaklaşan; hekimliğin ve insan olmanın değerini bana öğreten Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK ve Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e,

Her koşulda yanımda olduğunu bildiğim; ablalığıyla, enerjisiyle ve içtenliğiyle bana güç veren; hayat dolu duruşuyla en zor günlerimde bile moral kaynağım olan Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KAZLI'ya,

Klinik bilgisi, akademik disiplini ve donanımıyla örnek olan; yalnızca kendi alanında değil, genel pediatri alanındaki engin bilgisiyle de sık sık kapısını çaldığım Dr. Öğr. Üyesi Meliha Esra BİLİCİ'ye,

İlk günden bu yana birlikte yol aldığımız; sıcak yaklaşımıyla her zaman desteğini hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e,

Asistanlık sürecimde yoluma ışık tutan; bilgi, deneyim ve destekleriyle gelişimime katkı sağlayan Doç. Dr. Tunç TUNÇER, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçem AKIN ve Dr. Öğr. Üyesi Nihal YILDIZ'a,

İyi günde kötü günde koşulsuz desteğiyle yanımda olan; sabrıyla, sevgisiyle ve şükrettiğim varlığıyla yalnızca asistanlık sürecimi değil, tüm hayatımı güzelleştiren; düştüğüm her anda beni yeniden ayağa kaldıran, sırdaşım, dostum, ömür boyu yol arkadaşım sevgili Ezgi GENÇ KÖROĞLU'na,

Destekleri, yardımları ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili kıdemlilerim Can KURŞUN ve Ahmet YENİ'ye,

Yanımda gerçek anlamda kendim gibi olabildiğim; en sevdiğim çömezim, akıl danışanım ve abim Muhammed Ali YAR'a,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım ve çok kıymetli anılar biriktirdiğim Sinem GEDİK ABASIZ, Fatih Ahmet EROL, Merve TETİK ve Elçin YILDIRIM'a,

Asistanlık sürecimde çalışma fırsatı bulduğum tüm kıdemlilerime ve çömezlerime,

Bana her zaman yol gösteren, desteklerini esirgemeyen ve varlıklarıyla güç veren yan dal asistanı büyüklerime,

Çocuklar konusundaki hassasiyetini derinden hissettiğim; duruşu ve sessizliğiyle dahi bana çok şey öğreten; bilgisi, deneyimi, ileri görüşlülüğü ve çocukların iyiliğini her zaman önceleyen yaklaşımıyla kalbimde özel bir yere sahip olan, birebir çalışma fırsatı bulamamanın üzüntüsünü her zaman taşıyacağım Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Duygu TATLI UÇARCI'ya,

Kalbinin sıcaklığını yakından bildiğim; omzumda her zaman hissettiğim destekçi elini ve güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, her karşılaştığımızda yüzümü güldüren, çocuklara duyduğu sevgiyle de içimi ısıtan Çocuk Cerrahisi Dr. Öğr. Üyesi Sertaç AKMAN'a,

Tanıdığım ilk günden bu yana beni her konuda destekleyen; daha iyisi olabileceğime olan inancıyla içimdeki ateşi canlı tutan; en karanlık anlarımda bile ışıyla yolumu aydınlatan; klinik deneyimlerimizi paylaşmaktan ve beraber düşünmekten büyük keyif aldığım; desteği ve varlığıyla geleceğe güvenle bakmamı sağlayan Fatih SEZER'e,

Yoğun çalışma temposunda yanımda olduklarını her zaman hissettiren, yorgunluklarımı hafifleten, stresli anlarımı paylaşarak varlıklarıyla gücümü tazeleyen Feyza abla, Görkem abla ve Handan abla başta olmak üzere; klinik hayatım boyunca iş birliği, özveri ve destekleriyle her zaman yanımda olan, çocuklara şefkatle yaklaşan hemşirelerimize, sağlık personelimize ve sekreterlerimize,

Doğduğum ilk günden itibaren sevgileri, fedakârlıkları ve sabırlarıyla bana güç veren; hayat yolculuğum boyunca eğitimime, karakterime ve insan olmama emek harcayan; her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli anneme ve babama,

Ailemin bana en büyük hediyesi olan, ablası olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim; güzel kalbiyle hayatı her yönüyle güzelleştirdiğine şahit olduğum ve onunla her açıdan gurur duyduğum canım kardeşime,

Tüm bu süreçte her zorluğu birlikte atlattığımız, en önemli neşe kaynağım kedim Fırfır'a,

Saf bakışları ve içten duygularıyla bana sürekli yeni şeyler öğretip hissettiren, ne kadar doğru bir seçim yaptığımı hatırlatan minik kalplere, tüm çocuklara sonsuz teşekkür ediyorum.

Bugün ve bundan sonraki her gün, bugüne kadar harcanan tüm emeklerin değerini bilerek; sahip olduğum mesleği gururla ve lâyıkıyla taşıyacağıma, her zaman okuyup araştıracağıma, çocukların iyiliğini önceleyeceğime, onlara sevgi ve şefkatle yaklaşacağıma dair kendime de söz veriyorum.

Dr. Havva Nur GÖKYAR
Zonguldak, 2025

ÖZET

Havva Nur Gökyar, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hipokalsemi Olgularının Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2025

Neonatal hipokalsemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan elektrolit bozukluklarından biridir. Çoğu olguda asemptomatik seyretmekle birlikte, semptom verdiğinde genellikle nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Klinik açıdan en dikkat edilmesi gereken bulgusu konvülsiyonlardır. Ancak konvülsiyon görülse bile, uygun ve zamanında müdahaleyle nöromotor prognoz genellikle iyidir. Bu nedenle hipokalseminin erken tanınması ve gerekirse tedavi edilmesi; olası komplikasyonların önlenmesi ve sekelsiz iyileşme sürecinin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2019-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 2667 yenidoğanın verileri retrospektif olarak incelenmiş; hipokalsemi sıklığı, ilişkili risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tedavi özellikleri değerlendirilmiştir. Hipokalsemi tanısı alan 169 bebek, hasta grubunu; geri kalanlar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Bebekler gebelik haftasına göre <1800 g preterm, ≥ 1800 g preterm ve term olmak üzere sınıflandırılmıştır. Kliniğimizde, doğum ağırlığı 1800 g'ın altında olan bebeklere rutin olarak total parenteral nütrisyon (TPN) desteği verilmesi nedeniyle, preterm grup ayrıca ayrıntılı incelenmiştir. Hipokalsemi gelişimiyle ilişkili olabilecek demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin belirlenmesi ve erken tanı açısından yol gösterici olabilecek risk faktörlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Tüm grupta hipokalsemi sıklığı %6,3 olarak saptanmıştır. Hipokalsemik bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hipokalsemik grubun büyük kısmının termlerden oluştuğu (%76,3) ve bu grupta hipokalsemi oranının %11 olduğu bulunmuştur. Ayrıca, gebelik haftasına göre büyük (LGA) doğum ile erkek cinsiyet oranı da hipokalsemik grupta anlamlı düzeyde fazladır. Total parenteral nütrisyon desteğinin hipokalsemiye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Anne yaşı hipokalsemik grupta daha yüksek bulunmuş,

ancak ileri anne yaşı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hiperfosfatemi, hipomagnezemi, hipoalbuminemi, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, hipoglisemi ve D vitamini yetersizliği ile eksikliği hipokalsemik grupta anlamlı düzeyde daha sık gözlenmiştir. Klinik tanılarının dağılımı incelendiğinde, hipokalsemik grupta yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), asfiksi, konvülsiyon ve pnömotoraks oranları daha yüksek; respiratuvar distres sendromu (RDS), sepsis ve indirekt hiperbilirubinemi (İHB) oranları ise daha düşük bulunmuştur. Hipokalseminin genellikle geç neonatal dönemde ortaya çıktığı (%63,3), büyük ölçüde kısa süreli (%71,9) ve oral (%62,7) tedaviyle düzeldiği, tedavi sonrası kalsiyum düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür. Neonatal hipokalsemi gelişimini etkileyebilecek olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, preterm doğum, erkek cinsiyet, asfiksi öyküsü, konvülsiyon ve pnömotoraks, hipokalsemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Buna karşın, RDS varlığı, sepsis gelişmesi ve TPN desteği hipokalsemiye karşı koruyucu etkide bulunmuştur.

Elde edilen bulgular, neonatal hipokalseminin etiyopatogenezinin çok yönlü olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda, bazı beklenmedik sonuçlara ulaşılmış olsa da, erken tanı ve önleme stratejileri açısından önemli parametreler belirlenmiştir. Bu bulgular, daha geniş örneklemli ileri çalışmalar için yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: hipokalsemi, yenidoğan, preterm bebek, total parenteral nütrisyon, risk faktörleri, kalsiyum tedavisi

ABSTRACT

Havva Nur Gökyar, The Evaluation of Cases with Hypocalcemia in the Neonatal Intensive Care Unit of Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Medical Specialty Thesis, 2025

Neonatal hypocalcemia is one of the most frequently encountered electrolyte disturbances during the newborn period. Although most cases are asymptomatic, when symptoms do occur, they are often nonspecific. Clinically, seizures are the most notable finding due to their potential severity. Nevertheless, even in the presence of seizures, the neurodevelopmental prognosis is generally favorable with timely and appropriate intervention. Therefore, early recognition and, when necessary, treatment of hypocalcemia is of critical importance in preventing potential complications and ensuring complete recovery without sequelae.

In this study, the medical records of 2,667 neonates who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine between January 1, 2019, and December 31, 2023, were retrospectively reviewed. The frequency of hypocalcemia associated risk factors, laboratory findings, and treatment characteristics were evaluated. A total of 169 infants diagnosed with hypocalcemia comprised the patient group, while the remaining neonates formed the control group. Infants were categorized by gestational age and birth weight as <1800 g preterm, $\geq$ 1800 g preterm, and term. Since routine total parenteral nutrition (TPN) is provided in our unit to infants weighing <1800 g at birth, the preterm group was analyzed separately in greater detail. The aim was to identify demographic, clinical, and laboratory parameters associated with the development of hypocalcemia and to determine risk factors that could serve as a guide for early diagnosis.

The overall incidence of hypocalcemia was 6.3%. Mean gestational age and birth weight were significantly higher in the hypocalcemic group. Most hypocalcemic infants were term (76.3%), and the incidence of hypocalcemia in this subgroup was 11%. Large-for-gestational-age (LGA) births and male sex were also significantly more frequent in the hypocalcemic group. Total parenteral nutrition support was shown to have a protective effect against hypocalcemia. Maternal age was higher in

the hypocalcemic group; however, no significant difference was observed for advanced maternal age. Hyperphosphatemia, hypomagnesemia, hypoalbuminemia, elevated alkaline phosphatase (ALP), hypoglycemia, and both vitamin D insufficiency and deficiency were significantly more common among hypocalcemic infants. Regarding clinical diagnoses, transient tachypnea of the newborn (TTN), asphyxia, seizures, and pneumothorax were more frequent in the hypocalcemic group, whereas respiratory distress syndrome (RDS), sepsis, and indirect hyperbilirubinemia (IHB) were less common. Hypocalcemia predominantly presented in the late neonatal period (63.3%), resolved mostly with short-term (71.9%) and oral (62.7%) therapy, and post-treatment calcium levels returned to normal.

Logistic regression analyses were conducted to identify potential risk factors for hypocalcemia. In multivariate analysis, preterm birth, male sex, history of asphyxia, seizures, and pneumothorax emerged as independent risk factors for hypocalcemia, while the presence of RDS, occurrence of sepsis, and TPN support were found to exert a protective effect.

The findings indicate that the etiopathogenesis of neonatal hypocalcemia should be addressed from a multifactorial perspective. Although some unexpected results were observed, the study identified important parameters for early diagnosis and prevention strategies. These results may serve as a basis for future large-scale studies.

Keywords: hypocalcemia, newborn, preterm infant, total parenteral nutrition, risk factors, calcium therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
BİRİMLER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalsiyum Metabolizması	3
2.1.1. Vücudun Kalsiyum İçeriği ve Kalsiyumun İşlevleri.....	3
2.1.2. Hücresel Dağılımı	4
2.1.3. Kalsiyum Dengesi ve PTH.....	4
2.1.4. Serum Kalsiyum Düzeyinin Ölçümü	7
2.1.5. Kalsiyum Alımı.....	8
2.2. Fosfor Metabolizması	9
2.2.1. Vücudun Fosfor İçeriği ve Fosforun İşlevleri.....	9
2.2.2. Fosfor Dengesi	9
2.2.3. Serum Fosfor Düzeyinin Ölçümü	11
2.2.4. Fosfor Alımı.....	12
2.3. D Vitamini.....	12
2.3.1. Vücuttaki Etkileri	12
2.3.2. Sentezi ve Metabolizması	13
2.3.3. D Vitamini Kaynakları.....	15
2.3.4. D Vitamini Düzeyinin Ölçümü	15
2.3.5. Yetersizliği ve Eksikliği.....	15
2.4. Neonatal Hipokalsemi	16
2.4.1. Etiyoloji ve Patofizyoloji	17
2.4.1.1. Erken Neonatal Hipokalsemi	17

2.4.1.2. Geç Neonatal Hipokalsemi	18
2.4.2. Tanısal Yaklaşım.....	18
2.4.3. Klinik Bulgular	19
2.4.4. Takip	19
2.4.5. Tedavi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER.....	78
Ek 1: Etik Kurul Kararı.....	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kalsiyum İçin Dönüşüm Faktörleri	7
Tablo 2. World Health Organization (WHO, Dünya Sağlık Örgütü) Tarafından Önerilen Günlük Kalsiyum Alım Miktarları.....	8
Tablo 3. Fosfor İçin Önerilen Günlük Alım Miktarları	12
Tablo 4. Neonatal Hipokalsemi Nedenleri	16
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	26
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun TPN Desteğı Açısından Dağılımı ve Karşılaştırması.	28
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Maternal Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması .	29
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	31
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Elektrolit ve Metabolik Bozukluklarının Dağılımı ve Karşılaştırması	32
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda Sık Görülen Klinik Tanıların Dağılımı ve Karşılaştırması	34
Tablo 11. Hasta Grubunun Tedavi Özelliklerinin ve Tedavi Sonrası Klinik Bulgularının Dağılımı	36
Tablo 12. Hasta Grubunun Preterm Olmasına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	38
Tablo 13. Hasta Grubunun Maternal Diyabet Varlığına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	40
Tablo 14. Hasta Grubunda Asfiksi Varlığına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	42
Tablo 15. Hasta Grubunda Sepsis Görülmesine Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması	44
Tablo 16a. Neonatal Hipokalsemi Gelişimi Etkileyen Risk Faktörlerinin Tek Değışkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi.....	45
Tablo 16b. Neonatal Hipokalsemi Gelişimi Etkileyen Risk Faktörlerinin Çok Değışkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalsiyum Dengesinin Sağlanmasında Etkili Faktörler	7
Şekil 2. Fosfor Dengesinin Sağlanmasında Etkili Faktörler	11
Şekil 3. D Vitamini Metabolizması.....	14
Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yatış Tanılarının Dağılımı.....	35



KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	İngilizce Açılımı	Türkçe Açılımı
AAP	American Academy of Pediatrics	Amerikan Pediatri Akademisi
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
AGA	Appropriate for Gestational Age	Gebelik Haftasına Uygun
ALP	Alkaline Phosphatase	Alkalen Fosfataz
ATP	Adenosine Triphosphate	Adenozin Trifosfat
CaSR	Calcium-Sensing Receptor	Kalsiyum Duyarlı Reseptör
DAB		Diyabetik Anne Bebeği
EEG	Electroencephalography	Elektroensefalografi
EKG	Electrocardiography	Elektrokardiyografi
ELBW	Extremely Low Birth Weight	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GA		Güven Aralığı
IUGR	Intrauterine Growth Restriction	İntrauterin Gelişme Geriliği
IVF	In Vitro Fertilization	İn Vitro Fertilizasyon
i.m.	Intramuscular	İntramüsküler
i.v.	Intravenous	İntravenöz
İHB	Indirect Hyperbilirubinemia	İndirekt Hiperbilirubinemi
İYE		İdrar Yolu Enfeksiyonu
LBW	Low Birth Weight	Düşük Doğum Ağırlıklı
LGA	Large for Gestational Age	Gebelik Haftasına Göre Büyük

MAS	Meconium Aspiration Syndrome	Mekonyum Aspirasyon Sendromu
Max	Maximum	Maksimum
Min	Minimum	Minimum
n	Number	Sayı
NAM	National Academy of Medicine	Amerikan Tıp Akademisi
OR	Odds Ratio	Odds Oranı
PTH	Parathyroid Hormone	Parathormon
PTHrP	Parathyroid Hormone-related Peptide	Paratiroid Hormonuyla İlişkili Peptid
RDS	Respiratory Distress Syndrome	Respiratuvar Distres Sendromu
SGA	Small for Gestational Age	Gebelik Haftasına Göre Küçük
SS		Standart Sapma
TALH	Thick Ascending Limb of Henle	Henle Kulpunun Çıkan Kalın Kolu
TND		Türk Neonatoloji Derneği
TPN	Total Parenteral Nutrition	Total Parenteral Nütrisyon
TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5	Geçici Reseptör Potansiyel Vanilloid 5
TRPV6	Transient Receptor Potential Vanilloid 6	Geçici Reseptör Potansiyel Vanilloid 6
TTN	Transient Tachypnea of the Newborn	Yenidoğanın Geçici Takipnesi
TÜBER		Türkiye Beslenme Rehberi
UVB	Ultraviolet B	Ultraviyole B
VDR	Vitamin D Receptor	D Vitamini Reseptörü
VLBW	Very Low Birth Weight	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
WHO	World Health Organization	Dünya Sağlık Örgütü

BİRİMLER DİZİNİ

Sembol	İngilizce Açılımı	Türkçe Açılımı
%		yüzde
dk		dakika
dl	deciliter	desilitre
g	gram	gram
IU	International Unit	Uluslararası Birim
kg	kilogram	kilogram
L	liter	litre
M	mole	mol
mEq	milliequivalent	milieşdeğer
mg	milligram	miligram
ml	milliliter	mililitre
mmol	millimole	milimol
ng	nanogram	nanogram
nm	nanometer	nanometre
nmol	nanomole	nanomol
pg	picogram	pikogram
µg	microgram	mikrogram

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum; hücresel düzeyde (hücre içi ve hücreler arası iletişimde, kapiller ve membran geçirgenliğinde, protein sentezinde, enzim aktivatörlüğünde, hücre adezyonu ve proliferasyonunda), hücre dışında (glikojenoliz, glikoneogenez, kanama kontrolü gibi metabolik basamaklarda) ve doku-organ düzeyinde (nöromusküler sistemin uyarılmasında, kardiyak ritmin sağlanmasında) görev alan önemli bir katyondur (1-8).

Günlük kalsiyum ihtiyacı erişkinler için ortalama 800 mg/gün kadardır. Gebelerde ve laktasyonda bu ihtiyaç artacağı için günlük kalsiyum alımına 400 mg ek yapmak gerekir (9). Çocuklarda ise, özellikle hızlı büyümenin olduğu adölesan döneminde ortalama 1300 mg/gün kalsiyum alımı önerilmektedir (10).

Serum kalsiyum düzeyini dengede tutmak amacıyla kalsiyum metabolizmasında görev alan hormonlar; 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-dihidroksi vitamin D, kalsitriol), parathormon (PTH, Parathyroid Hormone) ve kalsitonindir. Kalsitriol ve PTH serumdaki kalsiyum düzeyini artırıcı etkiye sahipken, kalsitonin serum kalsiyum düzeyini düşürerek kemiklere kalsiyum yerleştirici etkiye sahiptir (9). Gebelerde ise, kalsiyum paratiroid hormonuyla ilişkili peptid (PTHrP, Parathyroid Hormone-related Peptide) tarafından düzenlenen transplasental kalsiyum pompası yoluyla aktif taşıma sayesinde maternal dolaşımdan fetüse aktarılır (11). Bu sayede fetüste gebelik tamamlanana kadar kalsiyum birikir. Bu birikimin %80'i de 3. trimesterde gerçekleşir. Dolayısıyla gebelik ilerledikçe fetüsün kalsiyum düzeyi maternal kalsiyum düzeyini aşarak 10-11 mg/dl'ye ulaşır (12). Doğum sonrası transplasental aktif taşıma ortadan kalkar. Bunun sonucunda da yenidoğanda serum total kalsiyum düzeyi 8-9 mg/dl'ye kadar düşer (13-14). Yaşamın ilk günlerinde serum kalsiyum düzeyi azalırken, ilerleyen günlerde artmaya başlayarak 2. ya da 3. haftada erişkin düzeye ulaşır. Bir yaşından sonra serum total kalsiyum düzeyinin 8,5-10,5 mg/dl, iyonize kalsiyum düzeyinin ise 1,2-1,3 mmol/L (yaklaşık 4,8-5,2 mg/dl) arasında olması normal kabul edilir (15).

Yenidoğanlarda hipokalsemi sınırı, bebeğin term ve preterm olmasına göre değişiklik gösterir. Serum total kalsiyum düzeyinin termlerde 8 mg/dl'nin, pretermlerde ise 7 mg/dl'nin altında olması ya da iyonize kalsiyum düzeyinin 0,75-1,1 mmol/L (yaklaşık 3-4,4 mg/dl) aralığının altında olması neonatal hipokalsemi olarak adlandırılır (16).

Neonatal hipokalsemi, pediatriye en sık karşılaşılan hipokalsemi tipidir. Erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Erken neonatal hipokalsemi yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkarken, geç neonatal hipokalsemi 3. günden sonra gelişir. Preterm doğum öyküsü olan, maternal diyabet nedeniyle takip edilen ve perinatal asfiksi geçiren yenidoğanlar hipokalsemi açısından yüksek risk altındadır (8). Bunlara ek olarak bazı maternal durumlar (enfeksiyon, hipertansiyon, hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, antikonvülsan ilaç kullanımı gibi), intrauterin gelişme geriliği (IUGR, Intrauterine Growth Restriction), yüksek fosfor içerikli beslenme, sepsis, böbrek yetmezliği, kan ürünü desteği, lipid infüzyonu ve fototerapi de yenidoğanlarda hipokalsemi gelişimi açısından risk oluşturabilir (17-21).

Hipokalsemi yenidoğanlarda sıklıkla asemptomatiktir. Gelişebilen bulgular daha çok nonspesifik olup; irritabilite, jitteriness, seğirme şeklinde hareketler, letarji, apne, siyanoz, beslenme intoleransı, batın distansiyonu, kusma, takipne ve taşikardi içerir. Hem erken hem de geç neonatal hipokalsemide görülebilen konvülsiyonlar ise nonspesifik bulgulara göre daha gürültülü bir tabloya neden olur ve geç neonatal hipokalsemide daha yaygındır (21-22).

Erken neonatal hipokalsemide, etiyolojide birçok faktör etkili olduğu için kliniğin ilerleyişini öngörmek pek mümkün değildir. Bu nedenle de prognoz değişkendir (23). Konvülsiyonların daha yaygın olarak görüldüğü geç neonatal hipokalsemide ise, klinikte tekrarlayan ataklar görüle bile nöromotor prognoz genellikle iyidir. Yapılan çalışmalarda, hipokalsemi gibi geçici metabolik bozukluklara bağlı konvülsiyonların uzun dönemde diğer konvülsiyon etiyolojilerinden daha iyi seyirli olduğu gösterilmiştir (24-27).

Neonatal hipokalsemide etiyolojinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi; erken tanı olasılığı, erken tedavi imkânı ve gerekli önlemlerin zamanında alınması açısından önemlidir. Biz de bu çalışmamızda, kliniğimizde hipokalsemi tanısıyla yatan ya da başka bir nedenle yatışı sırasında hipokalsemi gelişen yenidoğanları; sıklık, etiyolojik dağılım, olası risk faktörleri ve diğer özellikler açısından değerlendirmeyi, hangi parametrelerin erken tanı açısından anlamlı olduğunu görerek bu parametrelerin erken tedavi imkânı ve gerekli önlemlerin zamanında alınması açısından yol gösterici olmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalsiyum Metabolizması

2.1.1. Vücudun Kalsiyum İçeriği ve Kalsiyumun İşlevleri

Kalsiyum, insan vücudunda en sık bulunan mineral olup fizyolojik işleyişin sorunsuz devam edebilmesi için önemlidir. Erişkin bir bireyde toplamda yaklaşık 1000 g kalsiyum bulunur. Bu kalsiyumun %50'si iyonize, %41'i plazma proteinlerine bağlı, %9'u da nitrat, fosfat gibi maddelerle iyonize olmayan bir biçimde kompleks oluşturmuş haldedir. İyonize kalsiyum kapiller zarlardan difüzyona uğrayabilirken, plazma proteinleriyle bağlanmış halde bulunan kalsiyum difüze edilemez (28-30).

Vücuttaki kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde, %1'i yumuşak dokuda, kanda, hücre içi ve hücre dışı sıvıda yer almaktadır (31-32). İskelet sistemindeki kalsiyumun %65'i kristalize kalsiyum hidroksiapatit yapısında iken, %35'i amorf kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat yapısındadır (28-29). Hidroksiapatit kristali, kemiklerin mekanik dayanıklılığına ve ağırlık taşıyabilme kapasitesine katkıda bulunur. Amorf yapıdaki kalsiyum bileşikleri ise dinamik bir rezerv havuzu oluşturarak kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında görev alır (33).

Kalsiyum, vücutta yavaş değiştirilebilir (%99) ve hızlı değiştirilebilir (%1) formlar olmak üzere iki farklı şekilde bulunur. Kemik dokusundaki kalsiyumun büyük bir kısmı yavaş değiştirilebilir formda olup, kemik matriksine sıkı şekilde bağlıdır ve kalsiyum metabolizmasında doğrudan aktif rol almaz. Buna karşın; toplam kemik kalsiyumunun %0,4-1'i kadar olan hızlı değiştirilebilir kalsiyum formu, amorf yapıdaki bileşiklerden oluşur ve hücre dışı sıvıyla sürekli bir denge hâlinindedir (33). Vücuda alınan kalsiyum yeterli düzeyde olduğunda ve serum kalsiyum düzeyi fizyolojik sınırlar içinde seyrettiğinde, hızlı değiştirilebilir kalsiyum formu, ihtiyacın arttığı dönemlerde kullanılmak üzere bir rezerv havuzu olarak saklanır (34). Serum kalsiyum düzeyinin geçici olarak arttığı ya da azaldığı durumlarda, bu havuz, kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonların etkisiyle kalsiyum dengesini korumak için tampon görevi üstlenir (1, 14). Bu sayede fizyolojik işleyişin sorunsuz bir şekilde devam edebilmesi güvence altına alınmaya çalışılır.

Kalsiyum, vücutta çeşitli biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynar. Hücresel düzeyde; hücre içi ve hücreler arası iletişimin sağlanmasında, kapiller ve membran geçirgenliğinde, protein sentezi ve enzim aktivasyonunda önemli işlevlere sahiptir (1). Nörotransmitterlerin salınımını uyarak nöronlar arası sinyal iletiminde etkili olur. Ayrıca hücre adezyonu ve proliferasyonunda da yer alarak hücresel fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur (2, 4). Hücre dışında ise; glikojenoliz ve glikoneogenez gibi metabolik basamaklarda görev alırken, birçok koagülasyon faktörünün aktivasyonundan sorumlu olduğu için kanama kontrolünün sağlanmasında da etkilidir (5). Doku-organ düzeyinde, müsküler hareketlerin oluşturulması ve kas kasılması için temel bir faktördür. Kas dokusunda aktin ve miyozinlerin arasındaki etkileşimleri artırarak kasılmayı başlatır (3). Miyokard kasının kasılmasında da rol aldığından kardiyak ritmin korunmasına da katkı sağlar (6).

2.1.2. Hücresel Dağılımı

Hücre içindeki kalsiyum düzeyi yaklaşık 10^{-6} M, hücre dışındaki ve kandaki kalsiyum düzeyi ise yaklaşık 10^{-3} M'dir. Aradaki kimyasal gradient farkı kalsiyumun pasif taşımayla hücre içine girişini uyarırken, hücreler ise çeşitli mekanizmalarla bunu engellemeye çalışır. Kalsiyum, hücrelerdeki $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ pompaları ve adenosin trifosfat (ATP, Adenosine Triphosphate) bağımlı kalsiyum kanallarıyla hücre dışına atılır. Kalsiyum bağlayıcı (calbindin) ve taşıyıcı proteinler, hücre içindeki fazla kalsiyumu tamponlar. Endoplazmik retikulum ve mitokondride aktif olarak kalsiyum depolanır. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum düzeyi dengelenmiş olur (35).

2.1.3. Kalsiyum Dengesi ve PTH

Vücutta birçok fonksiyonun kontrolü açısından serum kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeylerinin denge hâlinde olması gerekir. Bu dengenin sağlanmasında görevli üç temel hormon; PTH, kalsitriol ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23, Fibroblast Growth Factor 23)'tür (36).

Paratiroid hücrelerinin amino-terminal kısmında 115 aminoasitlik bir polipeptid olarak sentezlenen pre-pro-PTH, önce 90 aminoasitlik pro-PTH'ya sonra da

84 aminoasitlik PTH'ya parçalanır. Bu süreç sonunda oluşan PTH, biyolojik olarak aktif olan formdur (36-40). Kalsiyum düzeyindeki değişiklikler, paratiroid hücrelerinin yüzeyinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR, Calcium-Sensing Receptor) tarafından algılanır (41). Serum kalsiyum düzeyi arttığında, kalsiyum-CaSR kompleksi ikinci haberciler üzerindeki G proteinleri aracılığıyla paratiroid hücrelerinde PTH salgısını inhibe eder. Böbreklerde distal tübülden kalsiyumun geri Emilimi azalırken idrarla kalsiyum atılımı artar. Serum kalsiyum düzeyi azaldığında ise, CaSR kompleks oluşturup aktive olamadığından PTH salgısı uyarılır ve salgılanan PTH'nın hücre dışı sıvıya ekzositozu artar (42). Artan PTH, dakikalar içerisinde böbrek tübüllerine etki ederek filtre edilen kalsiyumun geri Emilimini artırır (43). Kemiklerde osteoklastları uyarak kemik rezorpsiyonunu aktive eder ve serum kalsiyum düzeyinin artmasını sağlar (44). Proksimal tübülde 1-alfa hidroksilaz enziminin sentezini de aktifleştiren PTH, 25-hidroksikolekalsiferolün (25-hidroksi vitamin D, kalsidiol) kalsitriole dönüşümünü uyarak intestinal kalsiyum Emilimini de artırır (45).

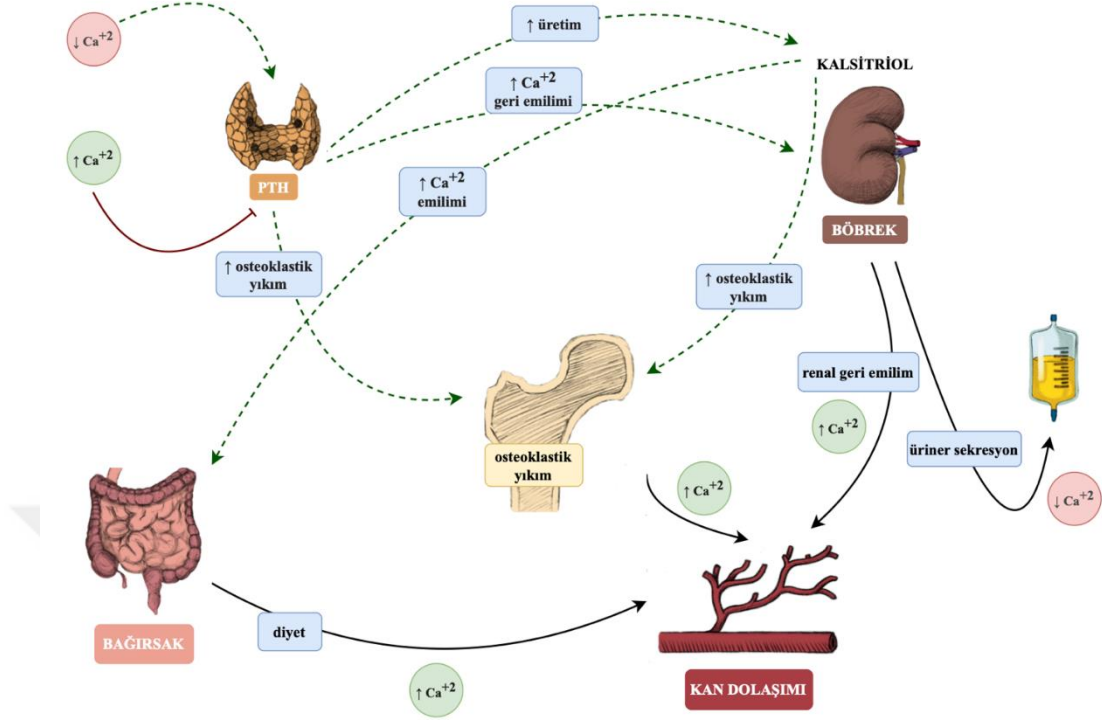
Böbreklerde filtre edilen kalsiyum, vücutta kalsiyum dengesinin sağlanması için yüksek oranda geri Emilirken, sadece %1-3'ü idrarla atılır. Emilimin %60-65'i proksimal tübülden, %25'i Henle kulpundan, geriye kalan kısmı da distal tübülden gerçekleşir. Proksimal tübüldeki Emilim genellikle pasif taşımaya dayanır. Henle kulpunda Emilimin gerçekleştiği esas yer çıkan kalın kol (TALH, Thick Ascending Limb of Henle)'dur. Çıkan kalın kolun lümeninde $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ pompası tarafından sağlanan pozitif voltaj farkı kalsiyumun hücreler arası geri Emilimini uyarırken, bazolateral membranında bulunan CaSR serum kalsiyum düzeyi arttığında aktive olarak geri Emilimi azaltır. Henle kulpundaki tight junction proteini (paracellin-1) de kalsiyum ve magnezyumun geri Emilimini düzenlemede etkin rol oynar. Distal tübüldeki Emilim aktif taşımaya gerçekleşir ve PTH duyarlıdır. Burada bulunan ve geçici reseptör potansiyel vanilloid 5 (TRPV5, Transient Receptor Potential Vanilloid 5) adı verilen kalsiyum kanalı, kalsitriol ve östrojen tarafından uyarılarak kalsiyumun hücre içine girmesini sağlar. Hücre içinde calbindin proteinlerine bağlı olarak taşınan kalsiyum, tübül hücresinin bazolateral membranından $\text{Ca}^{+2}/\text{ATPaz}$ ve $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ pompası aracılığıyla kana geri verilir. Hipovolemi, hiperfosfatem, tiazid diüretiklerinin kullanımı ve metabolik alkaloz gibi durumlar böbrek tübüllerinden

kalsiyumun geri Emilimini artırırken; hipervolemi, hipofosfatemi, loop diüretiklerinin kullanılması ve metabolik asidozda Emilim azalır (35, 46-48). Tiazid diüretikleri kalsiyumun distal tübüllerdeki geri Emilimini artırarak hipokalsiüri yaparken, loop diüretikleri henle kulpundaki geri Emilimi azaltarak hiperkalsiüriye neden olabilir (49). Böbrek fonksiyonlarının bozulması da yeterli kalsitriol üretilmemesi nedeniyle kalsiyumun geri Emilimini azaltır (50).

Diyetle alınan kalsiyumun %10-20'si ince bağırsaklardan geri Emilir. Emilimin gerçekleştiği esas yer proksimal ince bağırsaktır. Bu Emilim pasif taşıma ve aktif taşımaya dayanan iki mekanizmayla gerçekleşir. Pasif taşıma, bağırsak lümeni boyunca sabit bir hızda olup lümen içindeki kalsiyum düzeyiyle ilişkilidir (7-8, 51). Aktif taşıma ise primer olarak duodenumda gerçekleşir ve kalsitriol tarafından uyarılır (52). Kalsitriol, geçici reseptör potansiyel vanilloid 6 (TRPV6, Transient Receptor Potential Vanilloid 6) adı verilen kalsiyum kanalını ve calbindin proteinini uyararak kalsiyumun Emilimini hızlandırır (53). Parathormon (kalsitriol aracılığıyla), kalsitonin (büyüme, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kalsitriol salgısını uyararak) ve seks steroidleri (renal kalsitriol salgısını uyararak) intestinal kalsiyum Emilimini artıran diğer etkenlerdir. Bunlara karşılık; bağırsak hareketlerinin artması, safra asitleri ve proteinin yetersizliği, hiperfosfatemi ve glukokortikoidler intestinal kalsiyum Emilimini azaltır (8). Yaşlanmayla beraber bağırsak epitelinin fonksiyon kaybı sonucu D vitamini duyarlılığının azalması da kalsiyum Emilimini olumsuz etkiler (54).

Bir diğer hormon olan FGF23 ise esas olarak osteositlerden salgılanır ve böbreklerden fosfat atılımını uyararak serum fosfor düzeyinin dengede kalmasını sağlar (55). Aynı zamanda böbreklerdeki 1-alfa hidroksilaz enzimini de inhibe ettiğinden kalsitriol sentezini azaltır ve dolaylı olarak kalsiyum dengesinde rol oynar (56).

Şekil 1. Kalsiyum Dengesinin Sağlanmasında Etkili Faktörler (57)



2.1.4. Serum Kalsiyum Düzeyinin Ölçümü

Kalsiyum, +2 değerlikli bir katyon olup molekül ağırlığı 40'tır. Bu nedenle kalsiyumun 1 mg/dl'si, 0,25 mmol/L ve 0,5 mEq/L'ye eş değerdir (58).

Tablo 1. Kalsiyum İçin Dönüşüm Faktörleri (58)

Kalsiyum (mg/dl)	Dönüşüm Faktörü	Birim
1	x 0,25	0,25 mmol/L
1	x 0,5	0,5 mEq/L

Klinikte çoğunlukla serum total kalsiyum düzeyi ölçülür ve bu düzey hipoalbuminemi, asidoz, alkaloz gibi durumlardan etkilenir. Asidozda kalsiyumun albümine bağlanma kapasitesi azalır ve bunun sonucunda iyonize kalsiyum düzeyi artar. Alkalozda ise, kalsiyumun albümine bağlanması artacağından iyonize kalsiyum düzeyi azalır. Serum total kalsiyum düzeyi ise bu bağlanma değişikliklerinden dolayı olarak etkilenir (59). Albüminin 1 g/dl'lik düşüşü, serum total kalsiyum düzeyini de

0,8 mg/dl düşürür. Dolayısıyla hipoalbuminemi durumunda kalsiyumu düzelterek hesaplamak gerekir. Düzeltilmiş total kalsiyum (mg/dl) = Ölçülen total kalsiyum (mg/dl) + 0,8 x (4 - Albümin) formülüyle hesaplanır (8).

2.1.5. Kalsiyum Alımı

Süt ve süt ürünleri, yumurta sarısı, sardalya ve somon gibi konserve balıklar ve yeşil yapraklı sebzeler kalsiyumdan zengin besin kaynaklarıdır (60). Hızlı büyümenin olduğu adölesan dönemde, gebelik ve laktasyonda intestinal kalsiyum emilimi artarken; kalsitriol eksikliğinde, kronik böbrek hastalıklarında ve hipoparatiroidide azalır. Diyetle alınan kalsiyum miktarı emilimi doğrudan etkiler. Alım ne kadar azalırsa emilim de o oranda artar (61).

Vücudun günlük kalsiyum gereksinimi doğumdan itibaren çeşitli faktörlere bağlı olarak (kemik gelişimi, büyüme, gebelik, laktasyon, vücut kayıplarının artması gibi) değişir. Günlük ideal alımın sağlanması, sağlıklı kemik gelişimi ve ileride osteoporozun önlenmesi açısından önemlidir (61-62).

Tablo 2. World Health Organization (WHO, Dünya Sağlık Örgütü) Tarafından Önerilen Günlük Kalsiyum Alım Miktarları (62)

Yaş Grupları	Kalsiyum (mg/gün)
0-6 ay (anne sütüyle beslenenler)	300
0-6 ay (inek sütüyle beslenenler)	400
7-12 ay	400
1-3 yaş	500
4-6 yaş	600
7-9 yaş	700
10-18 yaş	1300

2.2. Fosfor Metabolizması

2.2.1. Vücutun Fosfor İçeriği ve Fosforun İşlevleri

Erişkin bir bireyin vücudunda yaklaşık 542 g fosfor bulunur ve bu miktar, toplam vücut ağırlığının %1'ine karşılık gelir (35, 63). Vücutta bulunan fosforun %55'i iyonize, %10'u çeşitli proteinlere bağlı, %35'i de sodyum, potasyum ve magnezyumla kompleks haldedir (64). Yüksek oranda kemik ve diş yapısında bulunurken (%85), geri kalan kısmı da yumuşak dokuda ve hücre dışı sıvıda yer alır. Kemik yapısında bulunan fosfor, kalsiyumla birleşerek hidroksiapatit kristaline ve amorf kalsiyum fosfat bileşiklerine dönüşür. Bu sayede kemiklerin mekanik dayanıklılığı sağlanır (63).

Yaş ilerledikçe vücuttaki fosfor miktarı azalır. Çocuklarda kemikte mineralizasyonun arttığı hızlı büyüme döneminde ise en yüksek düzeydedir (4,5-8,3 mg/dl) (63-67).

Fosfor vücutta çeşitli görevlere sahip temel bir anyondur. Adenozin trifosfatın yapısında yer alarak enerji metabolizmasında, nükleotidlerin yapısında yer alarak da protein sentezinde rol oynar. Genetik materyalin korunmasını sağlar (68-69). Hücre membranının ana bileşeni olan fosfolipidler ise, membran bütünlüğünün korunması açısından önemlidir (70-71).

2.2.2. Fosfor Dengesi

Vücutta fosfor dengesinin sağlanmasında görevli üç temel hormon PTH, kalsitriol ve FGF23'tür. Parathormon fosforun kemiklerden rezorpsiyonunu artırırken, proksimal tübülde emilimini azaltır. Aynı zamanda böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimini uyarır ve kalsitriol salgısını artırır. Bunun sonucunda da kalsiyum, fosfor ve magnezyumun intestinal emilimi artar (65, 67, 72-73).

Serum fosforunun %85'i böbreklerde filtre edilirken sadece %12,5'i idrarla atılır. Filtre edilen fosforun %85'i proksimal tübülde sodyum bağımlı fosfat taşıyıcı sistemler (NaPi2a ve NaPi2c) tarafından geri emilir. Distal tübüldeki emilim ise oldukça azdır (65). Proksimal tübüldeki NaPi2a ve NaPi2c'yi doğrudan uyarıcı

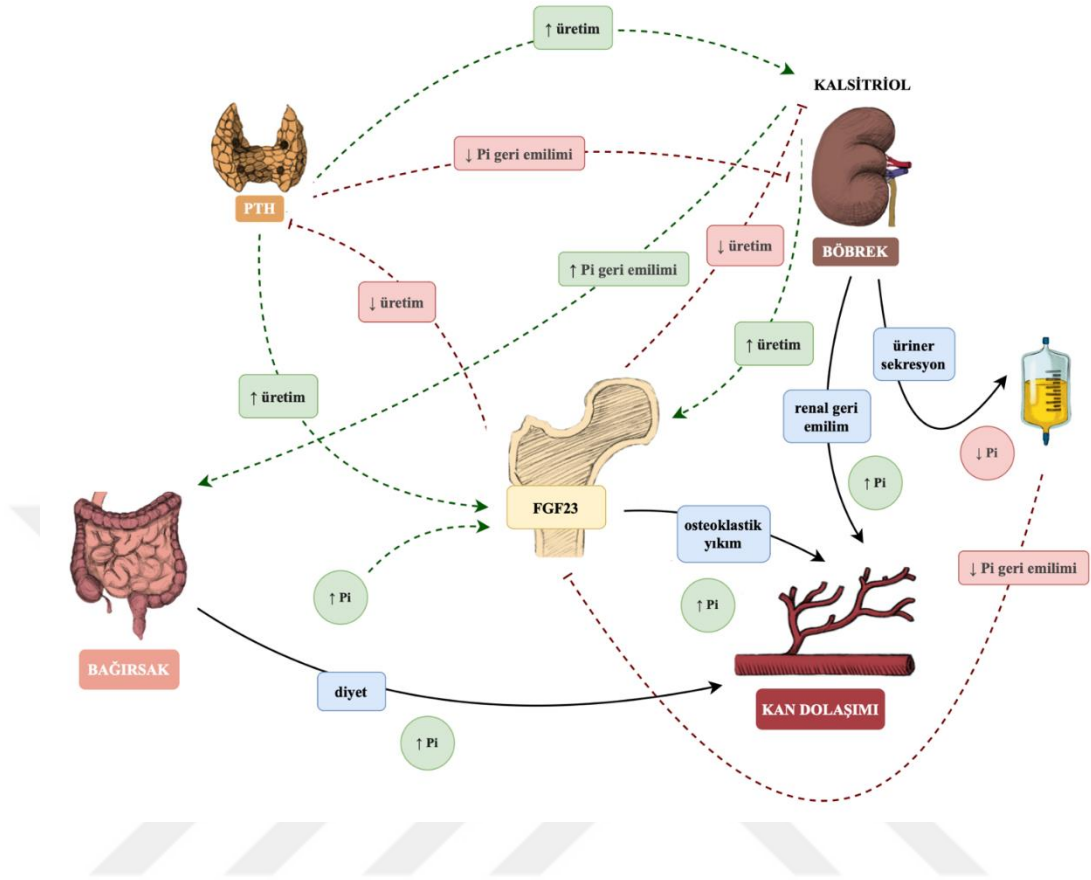
PTH'nın, bağırsaklardaki emilimden sorumlu olan NaPi2b üzerine bir etkisi yoktur (63).

İntestinal fosfor emilimi pasif ve aktif taşıma mekanizmalarıyla gerçekleşir. Pasif taşımada, yemeklerden sonra bağırsak lümeninde fosfor miktarının artmasına bağlı olarak oluşan gradient farkı etkilidir. Aktif taşıma ise kalsitriol tarafından uyarılır ve sodyum bağımlı fosfat taşıyıcı sistemlerinden biri olan NaPi2b, bu taşımaya aracılık eder (35). Söz konusu NaPi2b'nin fosfora duyarlılığı azdır. Bu taşıyıcının olmaması hâlinde proksimal tübüldeki NaPi2a ve NaPi2c'nin aktivitesi artırılarak serum fosfor düzeyinin dengede kalması sağlanır (72). Glukokortikoidler (74), östrojen (75), epidermal büyüme faktörü (76) ve fosfatoninler (65) intestinal fosfor emilimini etkileyen faktörler arasındadır.

Kalsitriol, bağırsaklardaki NaPi2b'nin aktivitesini uyararak fosfor emilimini artırır (77-78). Vücutta kalsitriol salgısının artması, FGF23 salgısını da artırarak negatif feedback mekanizmasını başlatmış olur (79). Böbrekte, sodyum bağımlı fosfat taşıyıcı sistemlerin aktivitesini azaltarak idrarla atılan fosfor miktarını artıran FGF23; ayrıca böbreklerdeki 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe edip 24-hidroksilazı aktive eder. Böylece kalsitriol salgısını azaltır ve serum fosfor düzeyinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalmasını sağlar (67, 80).

Vücutta kalsiyum-fosfor dengesinin sağlanabilmesi PTH, kalsitriol ve FGF23 arasındaki etkileşime bağlıdır. Temel olarak; PTH serum kalsiyum düzeyini normal aralıkta tutmaktan, kalsitriol kemik mineralizasyonundan, FGF23 ise vücudu fosfor zehirlenmesine karşı korumaktan sorumludur (81).

Şekil 2. Fosfor Dengesinin Sağlanmasında Etkili Faktörler (57)



2.2.3. Serum Fosfor Düzeyinin Ölçümü

Fosfor, -3 değerlikli bir anyon olup molekül ağırlığı 31'dir. Bu nedenle 1 mg/dl'si 0,32 mmol/L'ye eş değerdir (58).

Vücutta bulunan fosforun yarısından fazlası, fosfolipitlerin yapısında fosfat bileşikleri şeklinde bulunur. Bu fosfat bileşikleri asitte çözünmez ve miktarı kantitatif olarak ölçülemez. Klinik olarak ölçülebilen ise, vücuttaki fosfor düzeyidir (58).

Yakın zamanda beslenmiş olma, yüksek glikoz alımı, insülin salgısının uyarılması, kas aktivitesi ve hiperventilasyon fosforun hücre içine geçişini uyarıp serum fosfor düzeyini düşürebilir. Bu nedenle serum fosfor düzeyi ideal olarak açlık durumunda ölçülmelidir.

2.2.4. Fosfor Alımı

Diyetle fosfor alımı, doğal gıdalardan ve işlenmiş gıdalara eklenen katkı maddelerinden olmak üzere iki ana kaynaktan sağlanır (82). İşlenmiş gıdalara eklenen katkı maddelerindeki fosfatın intestinal emilim oranı daha yüksektir ve serum fosfor düzeyini daha hızlı yükseltir (83).

Süt ve süt ürünleri fosfor içeriği zengin besin kaynaklarıdır. Yumurta, et, balık ve fındık da yüksek miktarda fosfor içerir. Proteinden zengin hayvansal besinlerle alınan fosfor %86'ya kadar varan oranda emilirken, bitkisel kaynaklı besinlerle alınan fosforun emilimi %50'den azdır (84-85).

Vücudun günlük fosfor gereksinimi büyüme döneminde, gebelikte ve laktasyonda artar. Bu nedenle önerilen günlük alım miktarları da dönemsel olarak değişmektedir (86).

Tablo 3. Fosfor İçin Önerilen Günlük Alım Miktarları (86)

Yaş Grupları	Fosfor (mg/gün)
0-6 ay	100
7-12 ay	275
1-3 yaş	460
4-8 yaş	500
9-13 yaş	1250
14-18 yaş	1250

2.3. D Vitamini

2.3.1. Vücuttaki Etkileri

Bir sterol türevi olan D vitamininin büyük bir kısmı güneşten gelen ultraviyole B (UVB, Ultraviolet B) ışınlarının etkisiyle deride sentezlenirken, küçük bir kısmı da besinlerden alınır. Besinlerle alınan bitkisel kaynaklı D vitamini ergokalsiferol (D2), hayvansal kaynaklı D vitamini ise kolekalsiferol (D3) olarak adlandırılır (87).

D vitamini, otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla birçok hücre ve dokuyu doğrudan etkiler. Kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında aktif rol alır ve kemik mineralizasyonunu artırarak iskelet sistemini destekler (88-89). İmmün sistem hücrelerinin aktivitesini düzenleyerek vücudu otoimmün hastalıklara karşı korumaya çalışır (90). Endokrin sistem üzerindeki etkileriyle diyabet, obezite ve metabolik sendrom gelişme riskini azaltır (91). Sinir sisteminde çeşitli mekanizmalarda rol alarak bilişsel fonksiyonların korunmasını sağlar. Kardiyovasküler sistemde kardiyak fonksiyonların sürdürülmesi ve kan basıncı regülasyonu üzerine etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar ve miyokardiyal enfarktüsle ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

2.3.2. Sentezi ve Metabolizması

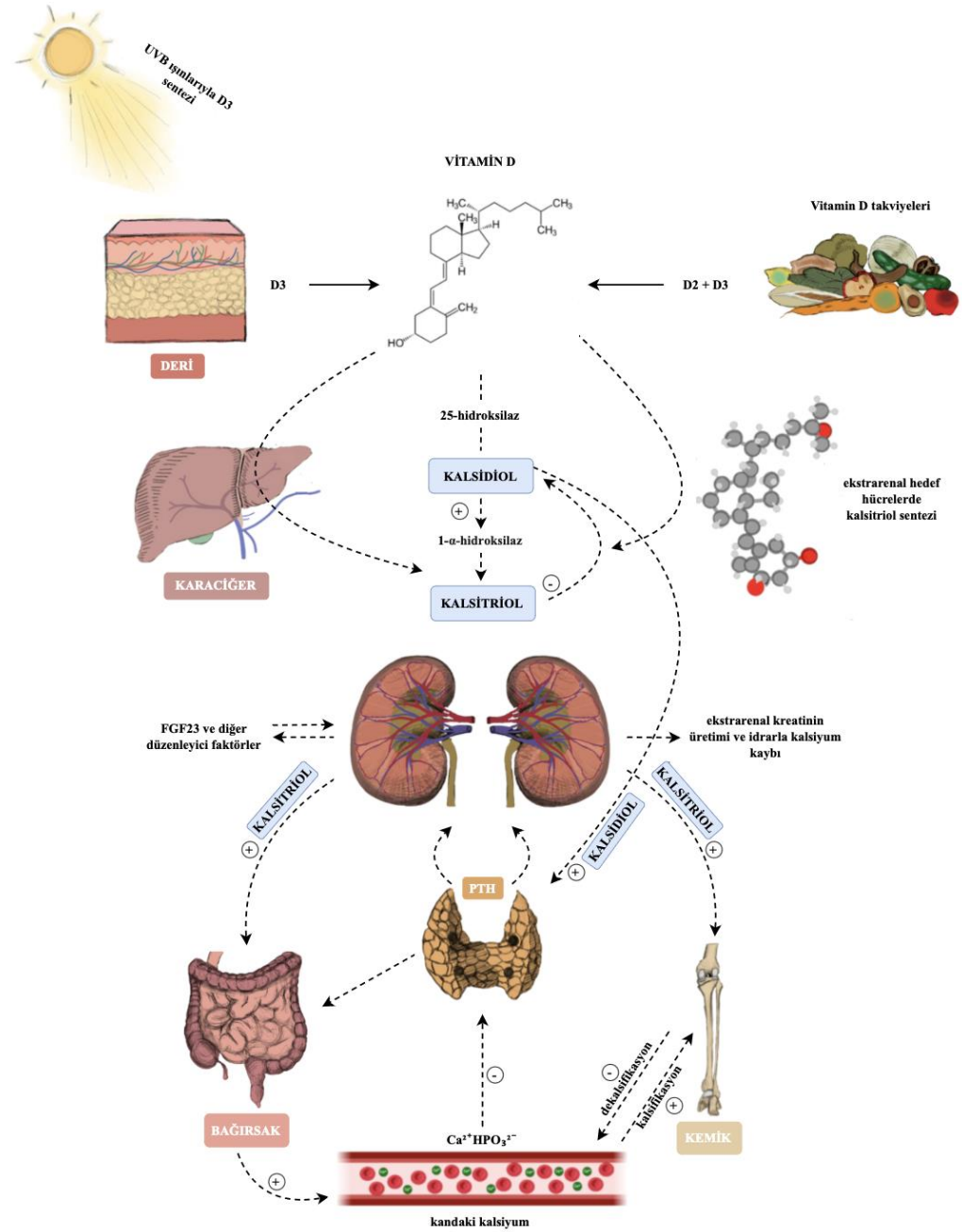
Provitamin D olarak adlandırılan D2 ve D3 vitaminleri, sırasıyla ergosterol ve 7-dehidrokolesterolden oluşur (92). Deride 290-315 nm dalga boyundaki UVB ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen D3 vitamini, karaciğerde 25-hidroksilaz enziminin etkisiyle kalsidiol dönüştürülür. Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimiyle karşılaşan kalsidiolden de aktif D vitamini formu olan kalsitriol oluşturulur (89, 93). Parathormon 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederken, kalsitriol negatif feedbackle bu enzimi inhibe eder (92, 94). D2 vitamini ise bazı mantar ve bitkilerde bulunan ergosterolün UVB ışınlarına maruz kalması sonucu sentezlenir. Besinlerle alındıktan sonra intestinal emilime uğrar ve şilomikronlar aracılığıyla portal dolaşıma geçer. Portal dolaşımla karaciğere ulaşır ve D3 vitaminiyle benzer şekilde kalsitriole dönüştürülür (95).

Hücre içinde bulunan D vitamini reseptörü (VDR, Vitamin D Receptor), kalsitriol duyarlılığı yüksek olan bir transkripsiyon faktörüdür ve D vitamininin vücuttaki etkilerinin düzenlenmesinde görevlidir (89-91, 96).

Yaşanılan enlem (87, 97-98), yeryüzüne ulaşan UVB ışınlarının miktarı, günün saati ve güneşlenme süresi (94, 97, 99), güneş koruyucu ürünlerin kullanımı (97-99), mevsimsel değişiklikler (97), hava durumu, hava kirliliği, artan yaş (97), cilt pigmentasyonu (97-99) ve kapalı kıyafetler giyme (98, 100) ciltten D3 vitamini

sentezini etkileyen çevresel ve fizyolojik faktörlerdir. Bunlara ek olarak gastrointestinal bozukluklar ve böbrek hastalıkları da D vitamini sentezini olumsuz etkiler (101).

Şekil 3. D Vitamini Metabolizması



2.3.3. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin ana kaynakları; deriden sentez, diyet ve D vitamini takviyeleridir (102). Süt ve süt ürünleri, karaciğer ve yağlı balıklar (ton balığı, somon, sardalya gibi) D3 vitamini kaynağı besinlerdendir (86, 95, 99). Shiitake gibi bazı mantar türlerinin de UVB ışınları etkisiyle D2 vitamini ürettiği bilinmektedir (95). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılında yayımladığı Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) verilerine göre; süt (100 ml) 57 IU, margarin (1 tatlı kaşığı) 20 IU, yumurta (50 g) 25 IU ve yağlı bir balık (180 g) 20 IU D vitamini içerir (86).

Günde 40 IU D vitamini takviyesi, vücuttaki kalsidiol düzeyini yalnızca 0,4-1,6 ng/ml (1-4 nmol/L) yükseltir (100). Besinlerle ve takviyeyle alınan D vitamini vücudun günlük D vitamini gereksiniminin %10-20'sini karşılarken, deride sentezlenen D3 vitamini %80-90'lık oranla vücudun en önemli doğal kaynağıdır (94, 103).

2.3.4. D Vitamini Düzeyinin Ölçümü

Vücutta en çok bulunan D vitamini metaboliti kalsidiol olup yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır (104). Dolayısıyla vücudun D vitamini deposunu değerlendirmenin en iyi yolu, kalsidiol düzeyinin ölçülmesidir (101, 105). Bu nedenle klinikte D vitamini düzeyi, kalsidiol ölçümüne dayanır.

2.3.5. Yetersizliği ve Eksikliği

Yetersizlik ve eksiklik düzeylerini tanımlamak için çeşitli sağlık otoritelerince belirlenen referans aralıkları değişiklik göstermektedir. Endocrine Society (Amerikan Endokrin Derneği)'nin 2016 yılı raporuna göre; D vitamini düzeyinin 12-20 ng/ml arasında olması D vitamini yetersizliği, 12 ng/ml'nin altında olması ise D vitamini eksikliği olarak tanımlanır (106).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2023 yılında yayımladığı raporda, güneşlenme süresinin azalması ve diyetle yetersiz D vitamini alımı sonucu D vitamini eksikliğinin arttığı tespit edilmiştir (107). Özellikle yenidoğanlar D vitamini eksikliği

açısından risk altındadır. Bu nedenle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde günlük 400 IU D vitamini takviyesi önerilmektedir (108-109).

2.4. Neonatal Hipokalsemi

Serum total kalsiyum düzeyinin termelerde 8 mg/dl'nin, pretermelerde ise 7 mg/dl'nin altında olması ya da iyonize kalsiyum düzeyinin 0,75-1,1 mmol/L (yaklaşık 3-4,4 mg/dl) aralığının altında olması neonatal hipokalsemi olarak adlandırılır (16). Başlangıç zamanına göre erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Erken neonatal hipokalsemi yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkarken, geç neonatal hipokalsemi 3. günden sonra gelişir. Preterm doğum öyküsü olan, maternal diyabet nedeniyle takip edilen ve perinatal asfiksi geçiren yenidoğanlar erken neonatal hipokalsemi açısından yüksek risk altındadır (8). Pretermelerin %30-90'ında görülebilen hipokalseminin sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır (110). Maternal diyabetin, neonatal hipokalsemi gelişme riskini %20-50 oranında artırdığı bilinmektedir (110). Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada perinatal asfiksi geçiren yenidoğanlarda bu riskin %30-50 arasında olduğu gösterilmiştir (111). Bazı maternal durumlar (enfeksiyon, hipertansiyon, hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, antikonvülsan ilaç kullanımı gibi), IUGR, yüksek fosfor içerikli beslenme, sepsis, böbrek yetmezliği, kan ürünü desteği, lipid infüzyonu ve fototerapi gibi etkenler de yenidoğanlarda hipokalsemi gelişimi açısından risk oluşturabilir (17-21).

Tablo 4. Neonatal Hipokalsemi Nedenleri (21)

Erken Neonatal Hipokalsemi	Geç Neonatal Hipokalsemi
Preterm doğum öyküsü	Yüksek fosfor içerikli beslenme
Perinatal asfiksi	Maternal D vitamini eksikliği
Maternal diyabet, preeklampsi, hiperparatiroidi gibi durumlar	Hipomagnezemi
Sepsis	İntestinal kalsiyum malabsorbsiyonu
Gebelikte antikonvülsan ilaç kullanımı	Hipoparatiroidi (sporadik ya da familial)
Kan transfüzyonları	DiGeorge sendromu

2.4.1. Etiyoloji ve Patofizyoloji

2.4.1.1. Erken Neonatal Hipokalsemi

Doğum sonrası, transplasental aktif taşımanın ortadan kalkmasıyla maternal dolaşımdan fetüse sağlanan kalsiyum desteği sonlanır. Bunun sonucunda da intrauterin dönemde 10-11 mg/dl'ye ulaşan serum total kalsiyum düzeyi, yaşamın ilk günlerinde 8-9 mg/dl'ye kadar düşer (13-14). Bu döneme fizyolojik hipokalsemi dönemi denir. Fizyolojik olan bu durum, özellikle pretermelerde immatüriteye bağlı olarak kompanse edilemez ve klinikte erken neonatal hipokalsemi gelişir. Pretermeler açısından bunun en önemli iki nedeni, immatür paratiroid bezlerinden yetersiz PTH salgısı ve böbreklerin PTH'ya yanıtının yetersiz olmasıdır (112).

Glisemik kontrolü yetersiz maternal diyabette üriner magnezyum kaybının artması, yenidoğanda hipomagnezemiyle sonuçlanır. Parathormon salgısı ve etkinliği için gerekli olan magnezyumun eksikliğinde, PTH salgısı bozulur ve hedef organlarda PTH'ya karşı direnç gelişir (110).

Perinatal asfiksi geçiren yenidoğanlarda strese bağlı olarak hücrel yıkımın artmasıyla ortaya çıkan fosfor, kalsiyumu bağlar ve hipokalsemiye neden olur. Beslenme intoleransı sonucu kalsiyum alımının azalması, strese sekonder katekolaminlerin ve kortikosteroidlerin düzeyinin artması da hipokalsemi açısından risk oluşturur (7, 113).

Maternal hiperparatiroidi ve buna bağlı gelişen hiperkalsemi, yenidoğanda geçici hipoparatiroidinin nedenidir. Paratiroid bezlerinin intrauterin dönemde maternal hiperkalsemi nedeniyle baskılanmış olması PTH salgısını azaltır ve hipokalsemi kompanse edilemez (114).

Transfüzyonlarda kullanılmak üzere depolanan kanlarda bulunan sitrat (antikoagülan), dolaşımda bikarbonata dönüşür ve alkalozu neden olur. Alkaloz sonucu serum kalsiyum düzeyi düşebilir. Dolayısıyla tekrarlayan transfüzyonlarda hipokalsemi gelişme riski artar (7, 115).

2.4.1.2. Geç Neonatal Hipokalsemi

Yaşamın 3. gününden sonra gelişen geç neonatal hipokalsemi termlerde daha sık görülür. En sık nedeni yüksek fosfor içerikli (inek sütü ya da formula mamalarla) beslenmedir. Yenidoğanlarda böbrekler yüksek miktardaki fosforu filtre edemez ve hiperfosfatemi gelişir. Fosforun kalsiyumla birleşerek hidroksiapatit kristali şeklinde kemiklerde çökmesi hipokalsemiye neden olur. Hiperfosfateminin kalsitriol salgısını inhibe etmesi de hipokalsemiyi derinleştirir. Günümüzde fosfor içeriği düşük formula mamaların üretilmesi, geç neonatal hipokalsemi sıklığını azaltmıştır (7, 113, 115).

Maternal D vitamini yetersizliği, yenidoğanda raşitizme bağlı hipokalsemiye neden olabilir. Kapalı kıyafetler giyme (98, 100), güneş koruyucu ürünlerin kullanılması (97-99), yakın aralıklı gebelikler ve sosyoekonomik nedenler maternal D vitamini yetersizliği için risk faktörleri arasındadır. Gebelikte günlük D vitamini alımı konusunda farklı öneriler bulunmaktadır. National Academy of Medicine (NAM, Amerikan Tıp Akademisi), gebelik ve laktasyonda 600 IU/gün D vitamini alımını yeterli görürken; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) günlük 1000-2000 IU D vitamini alımını önermektedir (116). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 2011 yılında başlattığı destekleme programı kapsamında gebelere, 12. gebelik haftasından doğum sonrası 6. aya kadar 1200 IU/gün D vitamini desteği sağlanmaktadır (117).

Konjenital hipoparatiroidi, tedavi edilmesi gereken en önemli geç neonatal hipokalsemi nedenidir ve hipoparatiroidi, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, hipertelorizm, düşük kulak, kısa filtrum ve mandibular hipoplaziyle karakterize DiGeorge sendromunun (22q11.2 delesyonu) bir parçası olabilir (21, 115, 118).

2.4.2. Tanısal Yaklaşım

Neonatal hipokalsemiden şüphelenilmesi hâlinde yapılması gereken ilk şey, serum total kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerine bakmaktır (119). Kalsiyuma ek olarak; serum fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz (ALP, Alkaline Phosphatase) düzeyleri de değerlendirilmelidir. Çünkü neonatal hipokalsemi, sıklıkla hiperfosfatemi ya da hipomagnezemiyle beraber görülür (120). D vitamini eksikliği de hipokalsemiye

neden olabileceğinden hem yenidoğanın hem de annenin bu açıdan tetkik edilmesi gerekir (121). Parathormon düzeyine bakılarak hipoparatiroidi ekarte edilebilir (122). Hipoalbüminemi, asidoz ve alkaloz gibi durumlar da serum total kalsiyum düzeyini etkilediğinden serum albümin düzeyine bakılmalı ve kan gazı analizi yapılmalıdır (123). DiGeorge sendromu açısından şüpheli olan yenidoğanlarda timus gölgesinin tespiti açısından akciğer grafisi çekmek gerekir (124). Hipokalsemik aritmilerin varlığı, elektrokardiyografi (EKG, Electrocardiography) ile QT uzaması olup olmadığına bakılarak kontrol edilmelidir (125). Kliniğe konvülsiyonların eşlik etmesi hâlinde görüntüleme yöntemleri ya da elektroensefalografi (EEG, Electroencephalography) ile nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi önemlidir (126).

2.4.3. Klinik Bulgular

Neonatal hipokalsemi sıklıkla asemptomatiktir. Semptom verdiğinde ise klinikte en sık iritabilite, jitteriness ve seğirme şeklinde hareketler görülür. Letarji, apne, siyanoz, beslenme intoleransı, batın distansiyonu, kusma, takipne ve taşikardi gibi nonspesifik bulgular eşlik edebilir. Geç neonatal hipokalsemide daha sık görülen konvülsiyonlar ise gürültülü bir tabloya neden olur (21-22, 124).

2.4.4. Takip

Preterm doğum öyküsü, çok düşük doğum ağırlığı (1000-1500 g) ve aşırı düşük doğum ağırlığı (<1000 g), maternal diyabet, perinatal asfiksi, konjenital kalp hastalıkları, sepsis gibi faktörler neonatal hipokalsemi gelişme riskini artırır. Bu risk faktörlerine sahip olan yenidoğanların, klinik ve laboratuvar olarak takip edilmesi gerekir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların 24. ve 48. saatlerde, aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların ise 12., 24. ve 48. saatlerde tetkik edilmesi, kalsiyum alımı yeterli düzeye ulaşana kadar da takibe devam edilmesi önemlidir (127).

2.4.5. Tedavi

Asemptomatik neonatal hipokalsemi sıklıkla kendiliğinden düzelir. Ancak oluşabilecek santral ve kardiyak yan etkiler açısından tedavi edilmesi önerilir. Tedavi için 75 mg/kg/gün elementer kalsiyumun intravenöz (i.v., intravenous) ya da oral yolla verilmesi yeterlidir. Tedavi i.v. yoldan yapılacaksa kalsiyum glukonat tercih edilebilir ve verilirken 1:1 sulandırılması gerekir (1 ml %10 kalsiyum glukonat 9 mg elementer kalsiyuma eşdeğer). Oral tedavi tercih edilecekse 4 ya da 6 doza bölünerek verilmesi gerekir (1 g kalsiyum laktat 130 mg elementer kalsiyuma eşdeğer). Tedaviye genellikle 48 saat devam edilir ve rebound hipokalsemi gelişimini önlemek açısından azaltılarak (4-12 saat yarı dozdan, 4-12 saat çeyrek dozdan olacak şekilde) kesilir (128). Serum total kalsiyum düzeyi 6 mg/dl altına düştüğü zaman gelişebilen hipokalsemik konvülsiyonlarda ise, 1-2 ml/kg kalsiyum glukonat 1:1 sulandırarak 10 dk içinde i.v. yolla verilir. Bolus tedavisinin ardından en az 48 saat daha 75 mg/kg/gün'den elementer kalsiyum idamesine devam edilmeli ve ardından azaltılarak kesilmelidir (128-129).

Hipokalsemiye hipomagnezemi eşlik ediyorsa, tek başına hipokalseminin tedavi edilmesi yeterli olmaz. Bu nedenle serum magnezyum düzeyi 1,6 mg/dl'nin altında ise 100 mg/kg/doz (%15'lik magnezyum sülfat solüsyonu için 0,7 ml/kg/doz) magnezyum sülfat tedavisi 30-60 dk içinde yavaş i.v. infüzyonla ya da derin intramüsküler (i.m., intramuscular) enjeksiyonla uygulanır. Geçici hipomagnezemi genellikle 1 ya da 2 dozdan sonra düzelir (21).

Hipoparatiroidi nedeniyle gelişen hipokalsemide, kalsiyum tedavisinin yanında uygun dozda D vitamini (50-100 ng/kg/gün'den 2 ya da 3 dozda kalsitriol) desteğinin de verilmesi gerekir. Buna rağmen devam eden hipokalsemide rekombinant PTH preparatları (5 µg subkutan teriparatide) kullanılabilir. Ancak yapılan bir çalışmada, uzun süreli teriparatide kullanımında osteosarkom gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (130).

Tedavi sırasında kalp hızı ve ritminin takip edilebilmesi açısından monitörizasyon önemlidir. Bradikardi gelişmesi durumunda tedaviye ara verilmeli ve kalp hızı normale döndükten sonra devam edilmelidir. Kalsiyumun damar dışına sızması sonucu kalsiyum nekrozları da görülebilir. Bu nedenle tedavi için mümkünse santral venöz yol tercih edilmelidir (21).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için, 1 Ocak 2019-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ettiğimiz toplam 2667 yenidoğanın bilgilerini hastane veri tabanı sistemi üzerinden retrospektif olarak elde ettik. Hipokalsemi tanısıyla yatan ya da başka bir nedenle yatışı sırasında hipokalsemi gelişen yenidoğanları tespit ederek, hasta grubunu oluşturduk. Çalışmamızın amacı doğrultusunda, hipokalsemisi olmayan yenidoğanları da kontrol grubuna dahil ettik. Hasta ve kontrol gruplarını; demografik ve maternal özellikler, hipokalsemi sıklığı, etiyolojik dağılım, olası risk faktörleri ve bazı diğer durumlar açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirdik. Hasta grubunda tedavi yaklaşımlarını ve etkilerini inceledik. Ayrıca hasta grubu içerisinde, hipokalsemi gelişimi üzerinde etkili olabilecek klinik durumların değerlendirilebilmesi amacıyla; preterm doğum öyküsü, maternal diyabet, perinatal asfiksi ve sepsis gibi belirleyici değişkenlere göre alt grup karşılaştırmaları yaptık.

Türk Neonatoloji Derneği (TND) ve American Academy of Pediatrics (AAP, Amerikan Pediatri Akademisi) rehberlerine göre yenidoğan dönemi yaşamın ilk 28 gününü kapsar. Gebelik haftası 37 haftanın altında olan yenidoğanlar preterm, 37 hafta ve üzerinde olanlar ise term olarak tanımlanır (131-132). Ayrıca, WHO ve AAP, yenidoğanları doğum ağırlıklarına göre de üç ana grupta sınıflandırır. Doğum ağırlığı 2500 g altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (LBW, Low Birth Weight), 1500 g altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW, Very Low Birth Weight), 1000 g altında olanlar ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW, Extremely Low Birth Weight) kabul edilir (132-133). Bununla birlikte, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre değerlendirilmesi de yapılır. Fenton büyüme eğrileri kullanılarak yapılan bu değerlendirmede; 10. persentilin altında yer alanlar gebelik haftasına göre küçük (SGA, Small for Gestational Age), 10-90. persentiller arasında yer alanlar gebelik haftasına uygun (AGA, Appropriate for Gestational Age), 90. persentilin üzerinde yer alanlar ise gebelik haftasına göre büyük (LGA, Large for Gestational Age) olarak tanımlanır (134). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz yenidoğanları bu rehberler doğrultusunda doğum bilgilerine (gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli) göre sınıflandırdık. Ayrıca, çalışmayı yaptığımız klinikte 1800 g altı doğum

ağırlıklı yenidoğanlara total parenteral n trisy n (TPN, Total Parenteral Nutrition) desteği verilmesi ve bu desteğin i.v. kalsiyum içermesi nedeniyle, preterm grubu da kendi içinde 1800 g altı ve 1800 g ve üzeri pretermiler olarak iki alt grupta değerlendirdik. Kontrol grubunda yer alan ve 1800 g altı doğum ağırlığına sahip olup TPN desteği verilen toplam 8 term yenidoğanı ise; sayıca az olmaları ve çalışmamızın genel analiz sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilemeyecek olmaları nedeniyle ayrı bir alt grupta yapmadan term kontrol grubuna dahil ettik.

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu) tarafından uygulamaların standardize edilmesi ve tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi açısından, 35 yaş ve üzeri gebelikler için ileri anne yaşı ifadesi kullanılır (135). Biz de bu tanım doğrultusunda ileri anne yaşını maternal özellikler arasındaki bir değişken olarak kabul ettik.

Serum total kalsiyum düzeyinin termelerde 8 mg/dl'nin, pretermelerde ise 7 mg/dl'nin altında olması ya da iyonize kalsiyum düzeyinin 0,75-1,1 mmol/L (yaklaşık 3-4,4 mg/dl) aralığının altında olması neonatal hipokalsemi olarak adlandırılır (16). Neonatal hipokalsemi; yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkması hâlinde erken, 3. günden sonra gelişmesi hâlinde ise geç neonatal hipokalsemi olarak sınıflandırılır (8). Serum fosfor düzeyinin 8 mg/dl'nin üzerine çıkması hiperfosfatemiyle uyumludur (124). Serum magnezyum düzeyi için 1,7 mg/dl'nin altındaki değerler hipomagnezemi olarak tanımlanır (136). Yenidoğanlarda hipoalbuminemi sınırı, AAP rehberlerine göre 3 g/dl'nin altıdır (137). Serum ALP düzeyi için referans aralık 110-300 IU/L olarak kabul edilir (138). Neonatal hipoglisemi, yaşamın ilk 24 saati ve sonrası olarak iki ayrı dönemde değerlendirilir. Asemptomatik yenidoğanlarda ilk 24 saatte kabul edilen neonatal hipoglisemi sınırı ilk 4 saat için 25-40 mg/dl iken, 4-24 saat aralığında 35-45 mg/dl'dir (139). Yaşamın 2. gününden itibaren ise neonatal hipoglisemi sınırı 47 mg/dl'nin altı olarak kabul edilir (140-141). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz yenidoğanların yatışı boyunca ölçülen serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, albumin, ALP ve glikoz düzeylerini inceleyip; elektrolit ve metabolik bozuklukları olanları belirledik. Serum albumin düzeyi 4 g/dl'nin altında olan yenidoğanlarda düzeltmiş kalsiyum düzeyini hesapladık. Neonatal hipokalsemi tanısı alıp hipokalsemiye yönelik tedavi uygulanan yenidoğanlar için tedavi şeklini ve süresini kaydettik. Tedavi süresini

72 saatten kısa olması durumunda kısa dönem, 3 gün ve üzeri olması durumunda ise uzun dönem tedavi olarak tanımladık.

Endocrine Society'nin 2016 yılında sunduğu uluslararası rapora göre D vitamini düzeyinin; 12-20 ng/ml arasında olması D vitamini yetersizliği, 12 ng/ml'nin altında olması ise D vitamini eksikliği olarak tanımlanır (106). Parathormon düzeyinde 10 pg/ml'nin altı düşük, 65 pg/ml'nin üzeri ise yüksek değer olarak kabul edilir (142). Biz de D vitamini ve PTH düzeyleri için bu değerleri referans aldık. Retrospektif tarama sırasında, çalışmada değerlendirdiğimiz yenidoğanların yalnızca bir kısmında D vitamini ve PTH düzeylerinin tetkik edildiğini gördük ve istatistiksel analizleri bu yenidoğanlar üzerinden gerçekleştirdik.

Çalışmaya dahil ettiğimiz yenidoğanların yatış tanılarını belirledik ve sık karşılaşılan klinik tanıları, hipokalsemi gelişimiyle ilişkileri açısından karşılaştırmalı olarak inceledik.

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0) paket programını kullandık. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını Kolmogorov-Smirnov ve Skewness-Kurtosis testleriyle değerlendirdik. Verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda parametrik testleri tercih ettik. Sürekli değişkenleri ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min-max) olarak; kategorik değişkenleri ise sayı (n, number) ve yüzde (%) olarak tanımladık. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T-testini, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve iki oranlı Z-testini kullandık. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri Pearson korelasyon katsayısıyla değerlendirdik. Hipokalsemi gelişimine etki eden potansiyel risk faktörlerini belirlemek amacıyla; önce her değişkenin hipokalsemiyle ilişkisini tek başına değerlendirmek üzere tek değişkenli lojistik regresyon analizi yaptık. Ardından anlamlı bulunan ya da klinik olarak önemli kabul edilen değişkenlere çok değişkenli lojistik regresyon analizi uyguladık. Örneklem büyüklüğünün yeterliliğini G*Power (versiyon 3.1.9.7) programı ile değerlendirdik. Hasta (n=169) ve kontrol (n=2498) grupları ile bağımsız örneklem T-testi varsayımlarına göre yaptığımız post-hoc analizde, etki büyüklüğünü $d=0,5$, tip 1 hata düzeyini $\alpha=0,05$ alarak çalışmanın istatistiksel gücünü %99 olarak hesapladık. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırını $p<0,05$ olarak kabul ettik.

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından girişimsel olmayan klinik araştırma kapsamında değerlendirildi ve 27 Aralık 2023 tarihinde etik kurul onayını aldık.



4. BULGULAR

Çalışmamız, 1 Ocak 2019-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen toplam 2667 bebeği kapsamaktadır. Bu bebeklerin ortalama gebelik haftası $35,5 \pm 3,3$ hafta, ortalama doğum ağırlığı ise $2599,3 \pm 841,6$ g'dır.

Bebekler gebelik haftasına göre <1800 g preterm, ≥ 1800 g preterm ve term olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu sınıflamanın nedeni, çalışmayı yaptığımız klinikte <1800 g doğum ağırlıklı bebeklere TPN desteği verilmesi ve bu desteğin i.v. kalsiyum içermesidir. Bu sınıflamaya göre bebeklerin %19,2'si <1800 g preterm, %36,7'si ≥ 1800 g preterm ve %44,1'i termdir.

Bebekler doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde %31,8'inin LBW, %7,5'inin VLBW ve %3,3'ünün ELBW olduğu görülmüştür. Bu sınıflama yalnızca <2500 g doğum ağırlıklı bebekleri kapsadığından, geri kalan bebekler normal doğum ağırlıklı olarak değerlendirilmiştir. Doğum persentillerine bakıldığında ise bebeklerin %3,6'sı SGA, %79,6'sı AGA, %16,8'i LGA'dır.

Bebeklerin %44,3'ü kız, %55,7'si erkek cinsiyettedir. Vajinal doğumla doğanların oranı %21,5 iken sezaryenle doğanların oranı %78,5'tir.

Çalışmada değerlendirilen 2667 bebeğin 169'u (%6,3) hipokalsemi tanısı alıp hasta grubunu oluştururken, geri kalan 2498'i kontrol grubuna dahil edilmiştir. İki grubun demografik özelliklerine ilişkin karşılaştırmalı dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Hasta (n=169)	Kontrol (n=2498)	p-değeri
Gebelik haftası (hafta)				
Ortalama $\pm$ SS		37,1 $\pm$ 2,4	35,3 $\pm$ 3,4	,001*
Medyan (Min-Max)		37,7 (23,9-41)	36 (22,3-42)	
Gebelik haftasına göre sınıflama n (%)	<1800 g preterm	4 (0,8)	509 (99,2)	,001**
	$\geq$1800 g preterm	36 (3,7)	942 (96,3)	
	Term	129 (11)	1047 (89)	
Doğum ağırlığı (g)				
Ortalama $\pm$ SS		3211,4 $\pm$ 676,6	2557,8 $\pm$ 835,6	,001*
Medyan (Min-Max)		3170 (690-5130)	2650 (470-5130)	
Doğum ağırlığına göre sınıflama n (%)	LBW	14 (1,7)	833 (98,3)	,071**
	VLBW	0 (0)	200 (100)	
	ELBW	3 (3,4)	86 (96,6)	
Doğum persentili n (%)	SGA	0 (0)	97 (100)	,001**
	AGA	110 (5,2)	2013 (94,8)	
	LGA	59 (13,2)	388 (86,8)	
Cinsiyet n (%)	Kız	46 (3,9)	1135 (96,1)	,001**
	Erkek	123 (8,3)	1363 (91,7)	
Doğum şekli n (%)	Vajinal doğum	46 (8)	528 (92)	,063**
	Sezaryen	123 (5,9)	1970 (94,1)	

n: Number (Sayı); SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Max: Maximum (Maksimum); LBW: Low Birth Weight (Düşük Doğum Ağırlıklı); VLBW: Very Low Birth Weight (Çok Düşük Doğum Ağırlıklı); ELBW: Extremely Low Birth Weight (Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı); SGA: Small for Gestational Age (Gebelik Haftasına Göre Küçük); AGA: Appropriate for Gestational Age (Gebelik Haftasına Uygun); LGA: Large for Gestational Age (Gebelik Haftasına Göre Büyük).

*Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta grubunun ortalama gebelik haftası $37,1 \pm 2,4$ hafta iken, kontrol grubunda bu değer $35,3 \pm 3,4$ hafta olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgu, çalışmada değerlendirilen hipokalsemik bebeklerin ortalama olarak daha ileri gebelik haftasında doğduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, hasta grubunun ortalama doğum ağırlığı $3211,4 \pm 676,6$ g iken kontrol grubunda bu değer $2557,8 \pm 835,6$ g'dır. Hipokalsemik bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 650 g daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Hipokalsemik bebeklerin 4'ü (%2,4) <1800 g preterm, 36'sı (%21,3) ≥ 1800 g preterm ve 129'u (%76,3) term olarak tanımlanmıştır. Her iki preterm alt grubunda hipokalsemik bebeklerin oranları sırasıyla %0,8 ve %3,7'dir. Term bebeklerin ise %11'inin hipokalsemik olduğu görülmüştür. Bu bulgular, hasta grubunun büyük ölçüde term bebeklerden oluştuğunu ve bu dağılım farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p=0,001$).

Doğum ağırlıklarına göre yapılan sınıflamada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,071$). Doğum persentillerine bakıldığında ise, çalışmada değerlendirilen hipokalsemik bebeklerin gebelik haftasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük doğma eğiliminde oldukları görülmüştür ($p=0,001$).

Hipokalsemik bebeklerin cinsiyet dağılımı, 46 (%27,2) kız ve 123 (%72,8) erkek olarak bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen tüm bebekler arasında hipokalsemi tanısı alanların oranı kızlarda %3,9, erkeklerde ise %8,3'tür. Hasta grubunda erkek cinsiyet oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$). Doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,063$). Vajinal ve sezaryen doğum oranları her iki grupta benzer dağılım göstermektedir.

Total parenteral nütrisyon desteği alan ve almayan bebeklerin hipokalsemi dağılımına ilişkin veriler Tablo 6'da sunulmuştur. Çalışmada değerlendirilen tüm bebeklerin 521'ine (%19,5) TPN desteği verilmiştir. Bu bebeklerin yalnızca 4'ünde (%0,8) hipokalsemi görülürken, 517'sinde (%99,2) kalsiyum düzeyi gebelik haftasına göre normal olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, TPN desteği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bu bulgu, i.v. kalsiyum içeren TPN desteğinin hipokalsemi gelişimini önlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun TPN Desteği Açısından Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Hasta (n=169)	Kontrol (n=2498)	<i>p-değeri</i>
TPN alma durumuna göre sınıflama n (%)	TPN alan	4 (0,8)	517 (99,2)	,001*
	TPN almayan	165 (7,7)	1981 (92,3)	

TPN:Total Parenteral Nutrition (Total Parenteral Nütrisyon).

*Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen 2667 bebeğin annelerine ait yaş ortalaması $29,2 \pm 5,8$ yıl olarak hesaplanmıştır. Tüm grupta ileri anne yaşı oranı %19,7'dir. Hasta grubunda anne yaşı ortalaması $30,2 \pm 5,5$ yıl olup, bu değer kontrol grubuna göre ($29,1 \pm 5,8$ yıl) yaklaşık 1,1 yıl daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$). Hipokalsemik bebeklerin yalnızca 41'inin (%24,3) annesinde ileri anne yaşı saptanmıştır. Bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,122$).

Maternal diyabet varlığı, çalışmada değerlendirilen tüm bebeklerin %6'sında saptanmıştır. Hipokalsemik bebeklerin yalnızca 13'ünün (%7,7) annesinde diyabet mevcuttur. Gruplar arasında maternal diyabet varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,350$). Bu bulgulara ait detaylı dağılım Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Maternal Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=169)	Kontrol (n=2498)	p-değeri
Anne yaşı (yıl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	30,2 $\pm$ 5,5 29 (14-46)	29,1 $\pm$ 5,8 29 (14-50)	,013*
İleri anne yaşı n (%)	41 (7,8)	484 (92,2)	,122**
Maternal diyabet n (%)	13 (8,1)	148 (91,9)	,350**

*Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar ölçümleriyle, elektrolit ve metabolik bozukluklarının dağılımı ve karşılaştırması sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9'da sunulmuştur. Hasta grubunun serum total kalsiyum düzeyinin ortalaması $6,6 \pm 0,6$ mg/dl, düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin ortalaması ise $7,2 \pm 0,5$ mg/dl'dir. Bu değerler kontrol grubunda sırasıyla $9,2 \pm 0,9$ ve $9,7 \pm 0,8$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (her ikisi için de $p=0,001$). Beklenildiği üzere, hipokalsemik bebeklerden oluşan hasta grubunun serum total ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Serum fosfor düzeyi hasta grubunda ortalama $7 \pm 1,3$ mg/dl, kontrol grubunda ise $5,9 \pm 1,4$ mg/dl'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p=0,001$), hipokalsemik bebeklerin fosfor düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. Bu farklılık, bozukluk düzeyine de yansımıştır. Hiperfosfatemisi oranı hasta grubunda %27,9 olarak bulunmuş ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Serum magnezyum düzeyi hasta grubunda ortalama $1,7 \pm 0,3$ mg/dl iken, kontrol grubunda $1,9 \pm 0,3$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olup ($p=0,001$), hipokalsemik bebeklerde magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Bu durum,

hipomagnezemi sıklığının artışıyla da doğrulanmıştır. Hipomagnezemi oranı, hasta grubunda (%20,5) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$).

Hasta grubunda serum albümin düzeyi ortalama $3,3 \pm 0,4$ g/dl iken, kontrol grubunda $3,4 \pm 0,4$ g/dl'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Hipokalsemik bebeklerde albümin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür. Benzer şekilde, hipoalbüminemi oranı da %9,1 ile kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Serum ALP düzeyi hasta grubunda ortalama $187,2 \pm 71,1$ IU/L, kontrol grubunda ise $202,1 \pm 84,4$ IU/L'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,025$) ve hipokalsemik bebeklerde ALP düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Öte yandan, ALP yüksekliği oranı hasta grubunda %5,7 olup, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgu, hasta grubunda ortalamayı düşüren çok sayıda düşük değer yanında, bazı bebeklerde belirgin yüksek değerlerin de bulunduğunu düşündürmektedir.

Hasta grubunda serum glikoz düzeyi ortalama $80,9 \pm 26,4$ mg/dl iken, kontrol grubunda bu değer ortalama $80,8 \pm 31,3$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,959$). Bununla birlikte, hipoglisemi oranı (%6,6), hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Çalışmada D vitamini düzeyi hasta grubunda 67 bebekte (%39,6), kontrol grubunda ise yalnızca 35 bebekte (%1,4) değerlendirilmiştir. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ortalama $17,1 \pm 13,7$ ng/ml iken, kontrol grubunda $19,4 \pm 14,9$ ng/ml'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,448$). Ancak hem D vitamini yetersizliği (%73,7) hem de eksikliği (%71,1) oranları, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (her ikisi için de $p=0,001$).

Benzer şekilde, PTH düzeyi hasta grubunda 45 bebekte (%26,6), kontrol grubunda ise yalnızca 19 bebekte (%0,8) değerlendirilmiştir. Hasta grubunda ortalama PTH düzeyi $58,1 \pm 36,5$ pg/ml iken, kontrol grubunda $71,5 \pm 55$ pg/ml'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,258$). Hipoparatiroidi açısından bakıldığında da gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,386$).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=169)	Kontrol (n=2498)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	6,6 $\pm$ 0,6 6,7 (4,6-7,7)	9,2 $\pm$ 0,9 9,2 (5,9-11,7)	,001*
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	7,2 $\pm$ 0,5 7,3 (5,5-7,9)	9,7 $\pm$ 0,8 9,7 (7-12,4)	,001*
Fosfor (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	7 $\pm$ 1,3 7,1 (3,2-10,3)	5,9 $\pm$ 1,4 6 (1,1-10,9)	,001*
Magnezyum (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	1,7 $\pm$ 0,3 1,7 (1-4)	1,9 $\pm$ 0,3 1,9 (1,2-4,9)	,001*
Albümin (g/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	3,3 $\pm$ 0,4 3,3 (1,6-4,1)	3,4 $\pm$ 0,4 3,4 (1,6-6,5)	,001*
ALP (IU/L) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	187,2 $\pm$ 71,1 174 (66-467)	202,1 $\pm$ 84,4 186 (42-849)	,025*
Glikoz (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	80,9 $\pm$ 26,4 78 (14-217)	80,8 $\pm$ 31,3 79 (5-355)	,959*
D vitamini (ng/ml) (n=67 / n=35) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	17,1 $\pm$ 13,7 12,6 (3,2-75,2)	19,4 $\pm$ 14,9 13,2 (3-74,7)	,448*
PTH (pg/ml) (n=45 / n=19) Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Max)	58,1 $\pm$ 36,5 53,4 (3,5-142,7)	71,5 $\pm$ 55 45,7 (5,4-187)	,258*

ALP:Alkaline Phosphatase (Alkalen Fosfataz); PTH:Parathyroid Hormone (Parathormon).

*Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

D vitamini ve PTH düzeyleri tüm bebeklerde değil, ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Elektrolit ve Metabolik Bozukluklarının Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=169)	Kontrol (n=2498)	p-değeri
Hiperfosfatemi n (%)	38 (27,9)	98 (72,1)	,001*
Hipomagnezemi n (%)	62 (20,5)	241 (79,5)	,001*
Hipoalbuminemi n (%)	27 (9,1)	271 (90,9)	,001*
Yüksek ALP n (%)	15 (5,7)	248 (94,3)	,001*
Hipoglisemi n (%)	9 (6,6)	127 (93,4)	,001*
D vitamini yetersizliği (n=67 / n=35) n (%)	14 (73,7)	5 (26,3)	,001*
D vitamini eksikliği (n=67 / n=35) n (%)	32 (71,1)	13 (28,9)	,001*
Hipoparatiroidi (n=45 / n=19) n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	,386*

*İki oranlı Z-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

D vitamini ve PTH düzeylerine ait bozukluklar tüm bebeklerde değil, ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

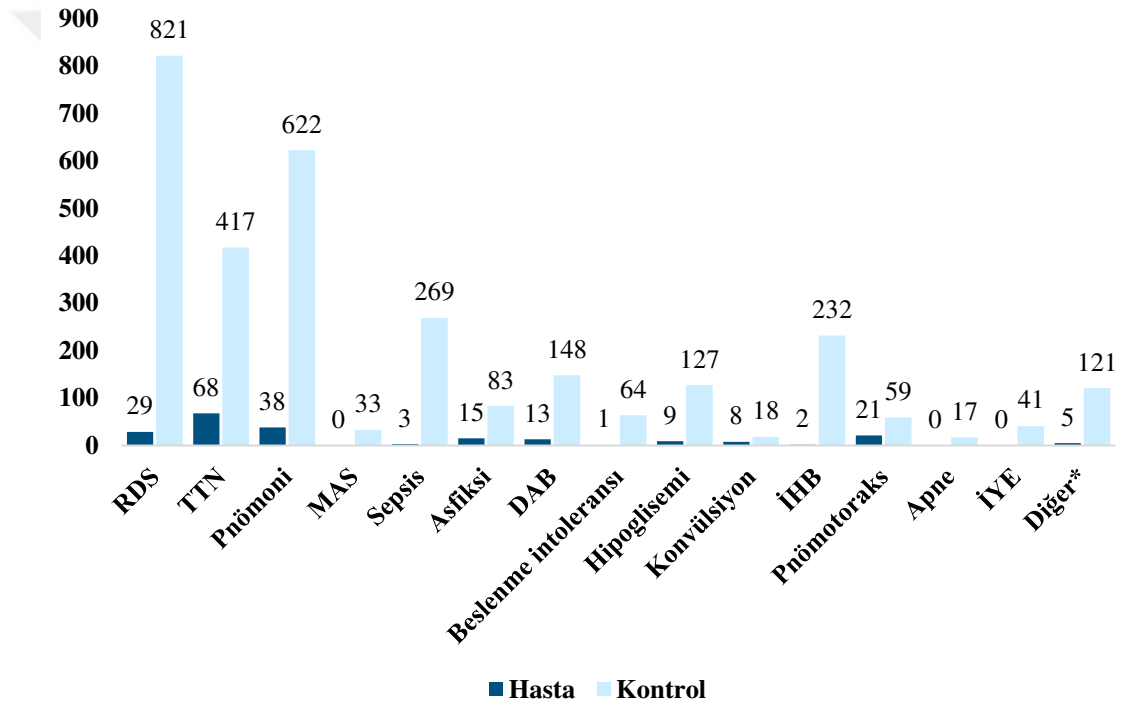
Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen 2667 bebeğin yatış tanılarının, hasta ve kontrol grubu içerisindeki dağılımı Şekil 4’te sunulmuştur. Bazı bebeklerin birden fazla tanıyla izlendiği bilindiğinden, toplam tanı sayısı bebek sayısından fazladır. Grafikte yer alan “Diğer*” kategorisi, her iki grupta da nadiren görülen tanılarının toplamını temsil etmektedir.

Hasta ve kontrol grubunda sık görülen klinik tanılarının istatistiksel dağılımı ve karşılaştırması ise Tablo 10’da detaylandırılmıştır. Bazı tanılar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Respiratuvar distres sendromu (RDS, Respiratory Distress Syndrome), sepsis ve indirekt hiperbilirubinemi (İHB, Indirect Hyperbilirubinemia) tanıları, hipokalsemik bebeklerde anlamlı düzeyde

daha düşük oranlarda izlenmiştir (her biri için $p=0,001$). Kliniğimizde RDS tanısı alan bebeklerin yalnızca %3,4'ü, sepsis gelişenlerin %1,1'i ve İHB tanısı olanların %0,9'u hipokalsemiktir. Buna karşılık, yenidoğanın geçici takipnesi (TTN, Transient Tachypnea of the Newborn), asfiksi, konvülsiyon ve pnömotoraks tanıları, hipokalsemik bebeklerde anlamlı düzeyde daha sık izlenmiştir (her biri için $p=0,001$). Kliniğimizde TTN tanısı alan bebeklerin %14'ü, perinatal asfiksi öyküsü olanların %15,3'ü, konvülsiyon geçirenlerin %30,8'i ve pnömotoraks gelişenlerin %26,3'ü hipokalsemiktir.

Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yatış Tanılarının Dağılımı



RDS:Respiratory Distress Syndrome (Respiratuvar Distres Sendromu); TTN:Transient Tachypnea of the Newborn (Yenidoğanın Geçici Takipnesi); MAS:Meconium Aspiration Syndrome (Mekonyum Aspirasyon Sendromu); DAB:Diyabetik Anne Bebeği; İHB:Indirect Hyperbilirubinemia (İndirekt Hiperbilirubinemi); İYE:İdrar Yolu Enfeksiyonu.

Diğer* kategorisi, hasta ve kontrol gruplarında nadir görülen tanıların toplamını ifade etmektedir.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda Sık Görülen Klinik Tanıların Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=169) (%)	Kontrol (n=2498) (%)	p-değeri
RDS n	29 (17,2)	821 (32,9)	,001*
TTN n	68 (40,2)	417 (16,7)	,001*
Pnömoni n	38 (22,5)	622 (24,9)	,481*
MAS n	0 (0)	33 (1,3)	,133*
Sepsis n	3 (1,8)	269 (10,8)	,001*
Asfiksi n	15 (8,9)	83 (3,3)	,001*
DAB n	13 (7,7)	148 (5,9)	,350*
Beslenme intoleransı n	1 (0,6)	64 (2,6)	,108*
Hipoglisemi n	9 (5,3)	127 (5,1)	,890*
Konvülsiyon n	8 (4,7)	18 (0,7)	,001*
İHB n	2 (1,2)	232 (9,3)	,001*
Pnömotoraks n	21 (12,4)	59 (2,4)	,001*

*Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Yüzdelere sütuna göre verilmiştir. Bazı bebeklerin birden fazla tanıyla izlendiği bilindiğinden sütun yüzdesi toplamı %100'ü aşabilir.

Hasta grubunun tedaviyle ilişkili özellikleri Tablo 11'de özetlenmiştir. Çalışmada hipokalsemi tanısıyla takip edilen 169 bebeğin hipokalsemi tespit zamanı ortalama $4 \pm 2,3$ postnatal gün, medyanı ise 4. gündür. Bu bulgu, hipokalseminin genellikle yaşamın ilk haftasında ortaya çıktığını göstermektedir. Hipokalsemi tipi

açısından değerlendirildiğinde, bebeklerin %36,7'si erken, %63,3'ü geç neonatal hipokalsemi olarak sınıflandırılmıştır.

Hipokalsemiye yönelik tedavi başlanan bebeklerin oranı %90,5 olup, yalnızca %9,5'i tedavi verilmeden izlenmiştir. Tedavi şekline göre dağılım incelendiğinde, %62,7'sine oral, %37,3'üne ise i.v. kalsiyum tedavisi uygulandığı görülmüştür. Tedavi alan bebeklerde ortalama tedavi süresi $2,7 \pm 1,6$ gündür. Tedavi süresi 72 saatten kısa olanlar kısa dönem, 3 gün ve üzeri olanlar ise uzun dönem tedavi olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre bebeklerin %71,9'u kısa dönem, %28,1'i ise uzun dönem tedavi gereksinimi göstermiştir.

Kontrol kalsiyum ölçüm zamanı ortalama $7 \pm 3,1$ postnatal gün, kontrol serum total kalsiyum düzeyi ise ortalama $9,2 \pm 1,1$ mg/dl olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, uygulanan tedavinin hipokalsemik bebeklerde kalsiyum düzeylerini normalize etmede etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tedavi verilmeyen bazı bebeklerde de takip sürecinde kalsiyum düzeyinin normale döndüğü gözlenmiştir.

Tedavi uygulanan 153 bebekten 63'ü (%41,2), kalsiyum düzeyleri normale döndükten sonra tedavisiz olarak izlenmiştir. Bu bebeklerde, tedavi sonlandırıldıktan ortalama $6,1 \pm 4,6$ gün sonra kontrol amaçlı serum total kalsiyum düzeyi yeniden değerlendirilmiş ve bu ölçümde ortalama değer $9,9 \pm 0,8$ mg/dl olarak saptanmıştır.

Elde edilen bu bulgular, yenidoğan döneminde hipokalseminin genellikle geç başlangıçlı, çoğunlukla oral tedaviyle kısa sürede kontrol altına alınabilen bir durum olduğunu düşündürmektedir. Ancak bazı bebeklerde i.v. ve daha uzun süreli tedavi gereksinimi olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Tablo 11. Hasta Grubunun Tedavi Özelliklerinin ve Tedavi Sonrası Klinik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler		Hasta
Hipokalsemi zamanı (postnatal gün) (n=169)		
Ortalama $\pm$ SS		4 $\pm$ 2,3
Medyan (Min-Max)		4 (1-21)
Hipokalsemi tipi (n=169) n (%)	Erken	62 (36,7)
	Geç	107 (63,3)
Tedavi (n=169) n (%)	Yok	16 (9,5)
	Var	153 (90,5)
Tedavi gün sayısı (n=153)		
Ortalama $\pm$ SS		2,7 $\pm$ 1,6
Medyan (Min-Max)		2 (0-9)
Tedavi şekli (n=153) n (%)	Oral	96 (62,7)
	i.v.	57 (37,3)
Tedavi süresi (n=153) n (%)	Kısa dönem	110 (71,9)
	Uzun dönem	43 (28,1)
Kontrol kalsiyum zamanı (postnatal gün) (n=169)		
Ortalama $\pm$ SS		7 $\pm$ 3,1
Medyan (Min-Max)		7 (3-30)
Kontrol kalsiyum (mg/dl) (n=169)		
Ortalama $\pm$ SS		9,2 $\pm$ 1,1
Medyan (Min-Max)		8,9 (8-14,4)
Tedavisiz zaman (gün) (n=63)		
Ortalama $\pm$ SS		6,1 $\pm$ 4,6
Medyan (Min-Max)		5 (1-26)
Tedavisiz zaman sonrası kalsiyum (mg/dl) (n=63)		
Ortalama $\pm$ SS		9,9 $\pm$ 0,8
Medyan (Min-Max)		9,7 (8,1-11,8)

i.v.:Intravenosus (İntravenöz).

Tedavi şekli ve süresi, tedavi verilen 153 hasta üzerinden; tedavisiz zaman ve tedavisiz zaman sonrası kalsiyum düzeyleri ise tedavi sonrası takip edilen 63 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. Bu nedenle her değişken için örneklem sayısı ayrıca belirtilmiştir.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan hipokalsemik bebeklerin, preterm olma durumuna göre klinik bulguları ve tedavi özellikleri Tablo 12’de karşılaştırmalı olarak

sunulmuştur. Bu karşılaştırma, preterm doğum öyküsünün hipokalsemi şiddeti, ortaya çıkış zamanı, tipi ve tedavi gereksinimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Preterm hipokalsemik bebeklerde, serum total kalsiyum düzeyi ortalama $6 \pm 0,5$ mg/dl iken; term hipokalsemik bebeklerde bu değer $6,8 \pm 0,5$ mg/dl'dir. Benzer şekilde, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi preterm grupta $6,6 \pm 0,3$ mg/dl, term grupta ise $7,4 \pm 0,4$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Her iki parametre açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her ikisi için de $p=0,001$). Bu durum, preterm bebeklerde hipokalseminin daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir.

Hipokalsemi tespit zamanı, preterm grupta ortalama $4,3 \pm 1,9$ postnatal gün, term grupta ise ortalama $4 \pm 2,4$ postnatal gün olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,456$). Hipokalsemi tipi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,079$). Preterm bebeklerin %25'inde erken, %75'inde geç neonatal hipokalsemi mevcutken; term bebeklerde bu oranlar sırasıyla %40,3 ve %59,7'dir.

Preterm ve term bebekler tedavi şekli açısından da benzer özellikler göstermektedir. Oral tedavi oranı pretermelerde %62,5, termlerde %58,9; i.v. tedavi oranı ise sırasıyla %37,5 ve %41,1'dir ($p=0,826$). Bu sonuç, hipokalseminin şiddetindeki farklılara rağmen tedavi yaklaşımının preterm doğum öyküsünden bağımsız olarak şekillendiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, tedavi süresi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Uzun dönem tedavi gereksinimi preterm bebeklerde %37,2 iken, term bebeklerde bu oran %21'dir ($p=0,015$). Bu bulgu, preterm bebeklerde hipokalseminin daha uzun sürede kontrol altına alınabildiğini desteklemektedir.

Tablo 12. Hasta Grubunun Preterm Olmasına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Preterm (n=40)	Term (n=129)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama $\pm$ SS		6 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,5	,001*
Medyan (Min-Max)		6,1 (4,6-6,7)	6,9 (5,1-7,7)	
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama $\pm$ SS		6,6 $\pm$ 0,3	7,4 $\pm$ 0,4	,001*
Medyan (Min-Max)		6,7 (5,9-6,9)	7,5 (5,5-7,9)	
Hipokalsemi zamanı (postnatal gün)				
Ortalama $\pm$ SS		4,3 $\pm$ 1,9	4 $\pm$ 2,4	,456*
Medyan (Min-Max)		4 (2-12)	4 (1-21)	
Hipokalsemi tipi n (%)	Erken	10 (16,1)	52 (83,9)	,079**
	Geç	30 (28)	77 (72)	
Tedavi şekli (n=38 / n=115) n (%)	Oral	24 (25)	72 (75)	,826**
	i.v.	14 (24,6)	43 (75,4)	
Tedavi süresi (n=38 / n=115) n (%)	Kısa dönem	22 (20)	88 (80)	,015**
	Uzun dönem	16 (37,2)	27 (62,8)	

* Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Tedavi şekli ve süresi, sadece tedavi uygulanan preterm ve term bebekler üzerinden ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan hipokalsemik bebeklerin, maternal diyabet öyküsüne göre klinik bulguları ve tedavi özellikleri Tablo 13'te karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Bu karşılaştırma, maternal diyabet varlığının hipokalsemi şiddeti, ortaya çıkış zamanı, tipi ve tedavi gereksinimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Diyabetik anne bebeği (DAB) olan hipokalsemik bebeklerde serum total kalsiyum düzeyi $6,3 \pm 0,6$ mg/dl, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ise $6,8 \pm 0,4$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, annesi diyabetik olmayan bebeklerde sırasıyla $6,7 \pm 0,6$ mg/dl ve $7,3 \pm 0,5$ mg/dl'dir. Her iki parametre açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,003$). Bu bulgular, maternal diyabetin

hipokalsemi üzerindeki patofizyolojisiyle uyumlu şekilde, hipokalseminin şiddetini artırabileceğini düşündürmektedir.

Hipokalsemi tespit zamanı DAB grubunda ortalama $4,8 \pm 2,7$ postnatal gün, diğer grupta ise $4 \pm 2,3$ postnatal gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,236$). Hipokalsemi tipinin dağılımı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,289$). Diyabetik anne bebeği olanların %23,1'inde erken, %76,9'unda geç neonatal hipokalsemi saptanırken; DAB olmayanlarda bu oranlar sırasıyla %37,8 ve %62,2'dir.

Tedavi şekli açısından gruplar benzer özellik göstermektedir. Diyabetik anne bebeklerinde %69,2 oranında oral, %30,8 oranında i.v. tedavi uygulanırken; DAB olmayan grupta bu oranlar sırasıyla %61,5 ve %38,5'tir ($p=0,395$). Benzer şekilde, tedavi süresi açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,644$). Kısa dönem tedavi DAB grubunda %92,3, diğer grupta %65,4 oranında uygulanmıştır. Uzun dönem tedavi oranları ise sırasıyla %7,7 ve %34,6'dır. Bu doğrultuda, DAB grubunda kısa süreli tedavi oranı daha yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Tablo 13. Hasta Grubunun Maternal Diyabet Varlığına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Maternal Diyabet + (n=13)	Maternal Diyabet - (n=156)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama ± SS		6,3 ± 0,6	6,7 ± 0,6	,042*
Medyan (Min-Max)		6,3 (5,4-7,3)	6,8 (4,6-7,7)	
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama ± SS		6,8 ± 0,4	7,3 ± 0,5	,003*
Medyan (Min-Max)		6,7 (6,2-7,5)	7,4 (5,5-7,9)	
Hipokalsemi zamanı (postnatal gün)				
Ortalama ± SS		4,8 ± 2,7	4 ± 2,3	,236*
Medyan (Min-Max)		4 (2-11)	4 (1-21)	
Hipokalsemi tipi n (%)	Erken	3 (4,8)	59 (95,2)	,289**
	Geç	10 (9,3)	97 (90,7)	
Tedavi şekli (n=12 / n=141) n (%)	Oral	9 (9,4)	87 (90,6)	,395**
	i.v.	3 (5,3)	54 (94,7)	
Tedavi süresi (n=12 / n=141) n (%)	Kısa dönem	8 (7,3)	102 (92,7)	,644**
	Uzun dönem	4 (9,3)	39 (90,7)	

* Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Tedavi şekli ve süresi, sadece tedavi uygulanan hastalar üzerinden ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan hipokalsemik bebeklerin, asfiksi varlığına göre klinik bulguları ve tedavi özellikleri Tablo 14'te karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Bu karşılaştırma, perinatal asfiksi öyküsünün hipokalsemi şiddeti, ortaya çıkış zamanı, tipi ve tedavi gereksinimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Asfiksi geçiren hipokalsemik bebeklerde serum total kalsiyum düzeyi ortalama $7,1 \pm 0,6$ mg/dl iken, diğer hipokalsemik bebeklerde bu değer $6,6 \pm 0,6$ mg/dl'dir. Benzer şekilde, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi asfiksi geçiren grupta $7,5 \pm 0,4$ mg/dl, geçirmeyen grupta ise $7,2 \pm 0,5$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Her iki parametre açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve

p=0,027). Bu bulgu, beklenenin aksine, çalışmada değerlendirilen ve perinatal asfiksi öyküsü olan bebeklerde hipokalseminin daha hafif seyrettiğini göstermektedir.

Hipokalsemi tespit zamanı, asfiksi grubunda ortalama $3,9 \pm 1,3$ postnatal gün, diğer grupta ise ortalama $4,1 \pm 2,4$ postnatal gün olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,768). Hipokalsemi tipi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,780). Asfiksi geçiren bebeklerin %40'ında erken, %60'ında geç neonatal hipokalsemi mevcutken; geçirmeyen bebeklerde bu oranlar sırasıyla %36,4 ve %63,6'dır.

Tedavi şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,020). Asfiksi grubunda bebeklerin %93,3'üne oral tedavi uygulanırken, yalnızca %6,7'sine i.v. tedavi verilmiştir. Buna karşılık, diğer grupta oral tedavi oranı %58,9, i.v. tedavi oranı ise %41,1'dir. Bu farkın, asfiksi geçiren bebeklerde hipokalseminin daha hafif seyretmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavi süresi açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,082). Asfiksi geçirenlerde kısa dönem tedavi oranı %91,8, uzun dönem tedavi oranı %8,2 iken geçirmeyenlerde bu oranlar sırasıyla %72,7 ve %27,3'tür. Bu durum, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da asfiksi öyküsü olan bebeklerde tedavinin daha kısa sürede tamamlandığını göstermektedir.

Tablo 14. Hasta Grubunda Asfiksi Varlığına Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Asfiksi + (n=15)	Asfiksi - (n=154)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama ± SS		7,1 ± 0,6	6,6 ± 0,6	,002*
Medyan (Min-Max)		7,1 (5,9-7,7)	6,6 (4,6-7,6)	
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama ± SS		7,5 ± 0,4	7,2 ± 0,5	,027*
Medyan (Min-Max)		7,7 (6,6-7,9)	7,3 (5,5-7,9)	
Hipokalsemi zamanı (postnatal gün)				
Ortalama ± SS		3,9 ± 1,3	4,1 ± 2,4	,768*
Medyan (Min-Max)		4 (2-6)	4 (1-21)	
Hipokalsemi tipi n (%)	Erken	6 (9,7)	56 (90,3)	,780**
	Geç	9 (8,4)	98 (91,6)	
Tedavi şekli (n=10 / n=143) n (%)	Oral	9 (9,4)	87 (90,6)	,020**
	i.v.	1 (1,8)	56 (98,2)	
Tedavi süresi (n=10 / n=143) n (%)	Kısa dönem	9 (8,2)	101 (91,8)	,082**
	Uzun dönem	1 (2,3)	42 (97,7)	

* Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Tedavi şekli ve süresi, sadece tedavi uygulanan hastalar üzerinden ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan hipokalsemik bebeklerin, sepsis varlığına göre klinik bulguları ve tedavi özellikleri Tablo 15'te karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Bu değerlendirme, sepsis tanısının hipokalsemi şiddeti, ortaya çıkış zamanı, tipi ve tedavi gereksinimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Sepsis tanısı alan hipokalsemik bebeklerde serum total kalsiyum düzeyi ortalama $6,7 \pm 0,7$ mg/dl, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ise $7,2 \pm 0,4$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, sepsis tanısı almayan grupta sırasıyla $6,6 \pm 0,6$ mg/dl ve $7,2 \pm 0,5$ mg/dl'dir. Ancak her iki parametre açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,858$ ve $p=0,993$).

Hipokalsemi tespit zamanı da gruplar arasında benzerlik göstermektedir. Sepsisli bebeklerde hipokalsemi tanısı ortalama $4,3 \pm 2,5$ postnatal günde, diğer grupta ise ortalama $4 \pm 2,3$ postnatal günde konulmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,823$). Hipokalsemi tipi açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0,903$). Sepsis tanısı alan bebeklerin %33,3'ünde erken, %66,7'sinde geç neonatal hipokalsemi görülürken sepsis tanısı almayan grupta bu oranlar sırasıyla %36,7 ve %63,3'tür.

Tedavi şekline bakıldığında yine benzer bir dağılım söz konusudur. Sepsisli bebeklerin %66,7'sine oral, %33,3'üne i.v. tedavi uygulanırken diğer grupta bu oranlar sırasıyla %62,8 ve %37,2 şeklindedir ($p=0,984$). Tedavi süresi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,749$). Sepsisli bebeklerin %66,7'si kısa dönem, %33,3'ü uzun dönem tedavi almıştır.

Yapılan istatistiksel analizler, sepsis varlığının hipokalsemik bebeklerde incelenen klinik bulgular ve tedavi özellikleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak sepsis tanısı alan hipokalsemik bebek sayısının yalnızca üç olması, bu sonuçların yorumlanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle elde edilen bulgular ışığında sepsisin hipokalsemiye etkisi olmadığı yönünde kesin bir çıkarımda bulunmak mümkün değildir.

Tablo 15. Hasta Grubunda Sepsis Görülmesine Göre Klinik Bulguların ve Tedavi Özelliklerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

Değişkenler		Sepsis + (n=3)	Sepsis - (n=166)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama $\pm$ SS		6,7 $\pm$ 0,7	6,6 $\pm$ 0,6	,858*
Medyan (Min-Max)		7 (5,9-7,2)	6,7 (4,6-7,7)	
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)				
Ortalama $\pm$ SS		7,2 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,5	,993*
Medyan (Min-Max)		7,4 (6,8-7,5)	7,3 (5,5-7,9)	
Hipokalsemi zamanı (postnatal gün)				
Ortalama $\pm$ SS		4,3 $\pm$ 2,5	4 $\pm$ 2,3	,823*
Medyan (Min-Max)		4 (2-7)	4 (1-21)	
Hipokalsemi tipi n (%)	Erken	1 (1,6)	61 (98,4)	,903**
	Geç	2 (1,9)	105 (98,1)	
Tedavi şekli (n=3 / n=150) n (%)	Oral	2 (2,1)	94 (97,9)	,984**
	i.v.	1 (1,8)	56 (98,2)	
Tedavi süresi (n=3 / n=150) n (%)	Kısa dönem	2 (1,9)	108 (98,1)	,749**
	Uzun dönem	1 (2,3)	42 (97,7)	

* Bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri.

Tedavi şekli ve süresi, sadece tedavi uygulanan hastalar üzerinden ilgili satırda sırasıyla belirtilen alt örneklemelerde değerlendirilmiştir.

Yüzdelere satıra göre verilmiştir.

Tablo 16a. Neonatal Hipokalsemi Gelişimi Etkileyen Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi

Değişkenler	<i>p-değeri</i>	OR	%95 GA	
			Alt	Üst
Preterm-Term	,001*	4,47	3,11	6,43
LBW-ELBW	,258*	0,48	0,14	1,71
SGA-LGA	,996*	-	-	-
Erkek-Kız	,001*	2,27	1,61	3,21
Sezaryen-Vajinal doğum	,063*	0,72	0,5	1,02
TPN (Alan-Almayan)	,001*	0,05	0,01	0,19
İleri Anne Yaşı (Var-Yok)	,066*	1,4	0,98	2,01
RDS (Var-Yok)	,001*	0,45	0,31	0,68
TTN (Var-Yok)	,001*	3,47	2,51	4,78
Pnömoni (Var-Yok)	,667*	0,92	0,64	1,33
Sepsis (Var-Yok)	,001*	0,42	0,27	0,67
Asfiksi (Var-Yok)	,001*	3,9	2,79	5,46
DAB (Var-Yok)	,021*	1,87	1,1	3,16
Konvülsiyon (Var-Yok)	,001*	17,51	10,08	30,41
İHB (Var-Yok)	,133*	0,29	0,06	1,45
Pnömotoraks (Var-Yok)	,001*	9,93	5,6	17,6

OR:Odds Ratio (Odds Oranı); %95 GA:%95 Güven Aralığı.

Bağımlı değişken:Hipokalsemi; Kriter:Son kategori.

Model açıklaması: -2 Log Likelihood:923,07; Cox & Snell R²:0,119; Nagelkerke R²:0,315.

*Tekli Lojistik Regresyon Backward Wald Analizi.

Tablo 16b. Neonatal Hipokalsemi Gelişimi Etkileyen Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi

Değişkenler	<i>p</i> -değeri	OR	%95 GA	
			Alt	Üst
Preterm-Term	,001*	6,39	4,15	9,84
Erkek-Kız	,001*	1,94	1,33	2,84
TPN (Alan-Almayan)	,001*	0,11	0,04	0,3
RDS (Var-Yok)	,023*	0,49	0,27	0,9
TTN (Var-Yok)	,059*	1,58	0,98	2,54
Sepsis (Var-Yok)	,001*	0,34	0,18	0,66
Asfiksi (Var-Yok)	,002*	2,13	1,32	3,41
DAB (Var-Yok)	,300*	0,71	0,38	1,35
Konvülsiyon (Var-Yok)	,001*	7,87	3,94	15,7
Pnömotoraks (Var-Yok)	,007*	2,61	1,3	5,27

Bağımlı değişken:Hipokalsemi; Kriter:Son kategori.

Model açıklaması: -2 Log Likelihood:140,96; Cox & Snell R²:0,146; Nagelkerke R²:0,215.

*Çoklu Lojistik Regresyon Backward Wald Analizi.

Çalışmada, neonatal hipokalsemi gelişimini etkileyebilecek olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. İlk olarak, her bir değişkenin hipokalsemiyle olan ilişkisinin tek başına değerlendirilmesi amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, ardından anlamlı bulunan ya da klinik olarak önemli kabul edilen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Her iki modelde de bağımlı değişken hipokalsemi varlığı ya da yokluğu olarak tanımlanmıştır. Analiz sonuçlarında p değeri, Odds oranı (OR, Odds Ratio) ve %95 güven aralığı (%95 GA) raporlanmıştır. Her değişken için referans kategori, son kategori olarak belirlenmiştir. Modelin uyumuna ve açıklayıcılığına ilişkin değerlendirmelerde Cox & Snell R² ve Nagelkerke R² değerleri kullanılmıştır.

Hipokalsemi gelişimine etki eden olası risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinin tek değişkenli sonuçları Tablo 16a'da sunulmuştur. Bu analizde demografik ve klinik parametrelerin her biri, hipokalsemi gelişimi üzerindeki etkisi açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Demografik parametrelerde elde edilen sonuçlara göre, preterm doğum öyküsü hipokalsemi gelişimi açısından güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0,001).

Preterm bebeklerde hipokalsemi gelişme olasılığı, term bebeklere göre yaklaşık 4,5 kat daha yüksektir (OR=4,47, %95 GA:3,11-6,43). Erkek cinsiyetin de hipokalsemiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür (p=0,001). Erkek bebeklerde hipokalsemi gelişme olasılığı, kızlara kıyasla yaklaşık 2,3 kat daha fazladır (OR=2,27, %95 GA:1,61-3,21).

Total parenteral nütrisyon desteğinin etkisine bakıldığında, bu desteği alan bebeklerde hipokalsemi gelişme riskinin %95 oranında azaldığı saptanmıştır (p=0,001, OR=0,05, %95 GA:0,01-0,19). Bu durum, i.v. kalsiyum içeren TPN desteğinin hipokalsemiyi önlemede etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Klinik parametrelerde elde edilen sonuçlara göre, solunumsal klinik tanılar incelendiğinde; RDS varlığında hipokalsemi gelişme riskinin %55 oranında azaldığı saptanmıştır (p=0,001, OR=0,45, %95 GA:0,31-0,68). Öte yandan, TTN varlığında hipokalsemi riski yaklaşık 3,5 kat daha yüksektir (p=0,001, OR=3,47, %95 GA:2,51-4,78). Benzer şekilde, pnömotoraks gelişen bebeklerde bu riskin yaklaşık 9,9 kat arttığı görülmüştür (p=0,001, OR=9,93, %95 GA:5,6-17,6).

Sepsis tanısı alan bebeklerde hipokalsemi riski, sepsis tanısı almayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0,001). Bu riskin %58 oranında azaldığı saptanmıştır (OR=0,42, %95 GA:0,27-0,67). Diyabetik anne bebeklerinde hipokalsemi gelişme riski yaklaşık 1,9 kat artarken (p=0,021, OR=1,87, %95 GA:1,1-3,16), asfiksi geçiren bebeklerde bu risk artışı 3,9 kat olarak saptanmıştır (p=0,001, OR=3,9, %95 GA:2,79-5,46). Konvülsiyon gelişen bebeklerde ise hipokalsemi riski yaklaşık 17,5 kat daha yüksektir (p=0,001, OR=17,51, %95 GA:10,08-30,41).

Klinik parametrelerden elde edilen sonuçların bazıları beklenenin tersine bulunmuştur. Bu durum, ilgili değişkenlerin yalnızca bireysel etkilerini yansıttıkları ve diğer risk faktörlerinin model dışı bırakıldığı bu analiz yönteminin sınırlılıklarıyla açıklanabilir.

Modelin açıklayıcılık gücü Cox & Snell $R^2=0,119$ ve Nagelkerke $R^2=0,315$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, modelde yer alan değişkenlerin hipokalsemi gelişimindeki varyansın yaklaşık %11,9 ile %31,5'ini açıkladığını göstermektedir. Pediatrik hasta grubunu içeren klinik çalışmalarda %20'nin üzerindeki R^2 değerleri genellikle yeterli düzeyde kabul edilmekte olup, elde edilen bu değer, modelin orta düzeyde güvenilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Hipokalsemi gelişimine etki eden olası risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinin çok değişkenli sonuçları ise Tablo 16b’de sunulmuştur. Bu analizde, her bir değişkenin hipokalsemi üzerindeki etkisi, diğer değişkenlerin sabit tutulduğu bir model çerçevesinde değerlendirilmiş ve böylece parametrelerin hipokalsemiye olan bağımsız etkisi ortaya konmuştur.

Demografik parametrelerde elde edilen sonuçlara göre preterm doğum öyküsü, hipokalsemi için en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiştir. Preterm bebeklerde hipokalsemi gelişme olasılığı, term bebeklere göre yaklaşık 6,4 kat daha yüksektir ($p=0,001$, $OR=6,39$, %95 GA:4,15-9,84). Cinsiyetin etkisi de bu analizde anlamlılığını korumuştur. Erkek bebeklerde hipokalsemi gelişme olasılığı, kızlara kıyasla yaklaşık 1,9 kat daha fazladır ($p=0,001$, $OR=1,94$, %95 GA:1,33-2,84).

Total parenteral nütrisyon desteğinin hipokalsemiye karşı koruyuculuğu da bu modeldeki analizle doğrulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre TPN desteğinin hipokalsemi gelişme riskini %89 oranında azalttığı tespit edilmiştir ($p=0,001$, $OR=0,11$, %95 GA:0,04-0,3).

Solunumsal klinik tanımlar açısından bakıldığında, tek değişkenli analizde RDS açısından elde edilen ters yönlü ilişkinin çok değişkenli analizde de sürdüğü görülmüştür. Bu doğrultuda RDS varlığında hipokalsemi gelişme riskinin %51 oranında azaldığı saptanmıştır ($p=0,023$, $OR=0,49$, %95 GA:0,27-0,9). Ayrıca, TTN tanısı alan bebeklerde elde edilen risk artışı bu analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Pnömotoraks gelişen bebeklerde ise hipokalsemi gelişme riski yaklaşık 2,6 kat daha yüksektir ($p=0,007$, $OR=2,61$, %95 GA:1,3-5,27).

Sepsis tanısı alan bebeklerde hipokalsemi riskinin %66 oranında azaldığı görülmüştür ($p=0,001$, $OR=0,34$, %95 GA:0,18-0,66). Diyabetik anne bebeklerinin etkisi bu modelde ortadan kalkarken, asfiksi geçiren bebeklerin hipokalsemi gelişimi açısından riski artırdığı saptanmıştır. Asfiksi geçiren bebeklerde bu risk artışı yaklaşık 2,1 kat daha yüksektir ($p=0,002$, $OR=2,13$, %95 GA:1,32-3,41). Konvülsiyon gelişen bebeklerde ise hipokalsemi riski yaklaşık 7,9 kat artmıştır ($p=0,001$, $OR=7,87$, %95 GA:3,94-15,7).

Klinik bulgular açısından beklenenin tersi yönündeki sonuçlar, çok değişkenli analizde tüm değişkenlerin eş zamanlı değerlendirilmesinden kaynaklanabileceği gibi,

bazı klinik etkileşimler ve izlem farklılıklarıyla da ilişkili olabilir. Bulguların yorumlanmasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok değişkenli modelin açıklayıcılık gücü, Cox & Snell $R^2=0,146$ ve Nagelkerke $R^2=0,215$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, modelde yer alan değişkenlerin hipokalsemi gelişimindeki varyansın yaklaşık %14,6 ile %21,5'ini açıkladığını göstermektedir. Sonuç olarak, bu modelin de kabul edilebilir orta düzeyde bir güvenilirlik taşıdığı düşünülmektedir.



5. TARTIŞMA

Neonatal hipokalsemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan elektrolit bozukluklarından biridir. Çoğu olguda asemptomatik seyretmekle birlikte, semptom verdiğinde genellikle nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Klinik açıdan en dikkat edilmesi gereken bulgusu konvülsiyonlardır. Ancak konvülsiyon görülse bile, uygun ve zamanında müdahaleyle nöromotor prognoz genellikle iyidir. Bu nedenle hipokalseminin erken tanınması ve gerekirse tedavi edilmesi, olası komplikasyonların önlenmesi ve sekelsiz iyileşme sürecinin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu amaç doğrultusunda yaptığımız çalışmada, 2019-2023 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen bebeklerde hipokalsemi sıklığı %6,3 olarak saptanmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Candaş G. ve Doğan D.'nin 2024 yılında Türkiye'de yaptığı tek merkezli bir çalışmada, neonatal endokrin bozuklukların %25,1'ini hipokalseminin oluşturduğu rapor edilmiştir (143). Bu yüksek oran; çalışmanın yalnızca endokrin bozuklukları içeren özel bir popülasyonu kapsamamasından kaynaklanabilir. Öte yandan, Hindistan'da Saha D. ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif bir çalışmada hipokalsemi sıklığı %16,3 olarak bulunmuştur (144). Bu tür farklılıklar; hasta profili, tanı kriterleri, izlem protokolleri ve klinik uygulamalardaki değişkenliklerle açıklanabilir. Elde ettiğimiz %6,3'lük oran, genel yenidoğan popülasyonunda hipokalseminin hâlâ izlemde göz ardı edilmemesi gereken, önemli bir klinik durum olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hipokalsemik bebeklerin çoğunluğunu (%76,3) term olanlar oluşturmuştur. Tüm term bebekler arasında hipokalsemi sıklığı ise %11 olarak belirlenmiştir. Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflamada (LBW-VLBW-ELBW), hipokalsemi oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre persentil dağılımı incelendiğinde, hipokalsemik bebeklerin LGA doğma eğiliminde oldukları görülmüştür.

Literatürde bu durumu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Saha D. ve arkadaşlarının çalışmasında, hipokalsemik bebeklerin %50'sinden fazlasının doğum ağırlığı 2500 g'ın üzerinde olan term bebekler olduğu bildirilmiştir (144). Zyambo

E.'nin Zambiya'da yaptığı çalışmada, term bebeklerde hipokalsemi sıklığı %26,4 olarak bulunmuştur (145). Kenya'da Bandika V.L. ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif bir çalışmada ise, stabil seyreden term LGA bebeklerde hipokalsemi oranı %7,9 olarak bulunmuş ve bu oranın doğum ağırlığı 4500 g üzerine çıktığında %30'a kadar yükseldiği belirtilmiştir (146). Bu bulgular, artan doğum ağırlığının da hipokalsemi riskini artırabileceğine işaret etmektedir.

Bununla birlikte hipokalseminin, SGA ya da AGA bebeklerde daha sık görüldüğü bazı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Bhavya M. ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında, hipokalsemi oranı AGA grubunda daha yüksek, LGA grubunda ise daha düşük bildirilmiştir (147). Benzer şekilde, Saha P. ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında da hipokalseminin SGA grubunda %35,7, AGA grubunda %57,2, LGA grubunda ise yalnızca %7,1 oranında görüldüğü belirtilmiştir (148). Bu farklı sonuçlar; doğum ağırlığına göre persentil sınıflamasının, hipokalsemi riskini belirlemede tek başına yeterli olmadığını ve eşlik eden diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Öte yandan, hipokalseminin özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görüldüğünü bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Candaş G. ve Doğan D.'nin çalışmasında, erken neonatal hipokalsemili bebeklerin %63,2'sinde preterm doğum öyküsü olduğu belirtilmiştir (143). Nawaz R. ve arkadaşlarının yürüttüğü bir diğer çalışmada ise, VLBW olan 75 preterm %50,7'sinde hipokalsemi saptanmıştır (149). Literatürde daha önce yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin, Tsang R.C. ve arkadaşlarının 1973 yılında yaptığı çalışmada, VLBW pretermelerde hipokalseminin daha sık görüldüğü, bunun ise PTH yanıtındaki gecikmeye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (17). Venkataraman P.S. ve arkadaşlarının 1986 yılındaki çalışmasında ise, hipokalseminin bu grupta daha sık görüldüğü, daha erken başladığı ve tedaviye dirençli seyredebileceği bildirilmiştir (18).

Çalışmamızda, hipokalsemik bebeklerin LGA doğma eğiliminde olmaları; LGA bebeklerde maternal diyabet, fetal hiperinsülinemi, doğum travması ve postnatal metabolik adaptasyon problemleri gibi faktörlerin hipokalsemi gelişimine zemin hazırlayabileceği göz önünde bulundurulduğunda, fizyopatolojik açıdan anlamlı kabul edilebilir. Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflamada hipokalsemi oranları açısından

anlamli bir fark saptanamamis olmasi ise, hipokalsemik grupta 14 LBW, 3 ELBW bebek bulunmasi ve VLBW grubunda hic hasta yer almamasi nedeniyle, bu alt gruplarda yeterli istatistiksel guce ulasilamamis olmasiyla aciklanabilir. Ayrica, klinigimizde, 1800 g alti dogum ağırlıklı bebeklere rutin olarak baslanan ve i.v. kalsiyum iceren TPN desteği de preterm ya da duşuk dogum ağırlıklı bebeklerde hipokalsemi insidansını azaltmış olabilir. Sonuç olarak, hipokalsemi riskinin yalnızca preterm ya da duşuk dogum ağırlıklı bebeklerle sınırlı kalmadığı; term, AGA ve LGA gruplarının da dikkatli izlenmesi gerektiği bir kez daha ortaya konmuştur.

Çalışmamızda hipokalsemik bebeklerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkeklerin oranı anlamli duzeyde daha yuşsek bulunmuştur. Ancak literatürde, cinsiyetin hipokalsemi gelişimine etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalardan yalnızca Nawaz R. ve arkadaşları, kız ve erkek bebekler arasında, hipokalsemi insidansı açısından anlamli bir fark saptamadıklarını belirtmiştir (149). Diğer çalışmalarda ise bu konuya doğrudan yer verilmemiştir. Bizim alışmamızda erkeklerin hasta grubunda daha sık yer alması, popülasyon dağılımının doğal bir yansıması olabilir. Cinsiyetin hipokalsemi üzerindeki olası etkisinin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemlili ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu duşünülmektedir.

Literatürde dogum şeklinin hipokalsemi gelişimine etkisi konusunda da net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çoğu çalışmada bu konu doğrudan ele alınmamış ya da anlamli bir ilişki gösterilememiştir. Bizim alışmamızda da vajinal dogum ile sezaryen dogum arasında hipokalsemi sıklığı açısından anlamli bir fark saptanamamıştır. Ancak bazı fizyopatolojik çalışmalarda, dogum eylemi olmaksızın gerçekleşen elektif sezaryenlerde, bebeklerin kordon kanı kalsiyum duzeylerinin daha duşuk, PTH duzeylerinin ise daha yuşsek olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Bagnoli F. ve arkadaşlarının 1993 yılındaki çalışmasında, dogum eylemi yaşamadan elektif sezaryenle doğan bebeklerde kord kanı kalsiyum duzeylerinin daha duşuk olduğu ve bu durumun yenidoğan döneminde hipokalsemi riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, fizyolojik fetal kalsiyum artışının dogum eylemi başlamadan hemen önce ya da dogum sırasında gerçekleştiği, elektif sezaryenle doğan bebeklerde ise bu adaptasyonun sağlanamadığı ifade edilmiştir (150). Bu bulgulara rağmen dogum

şeklinin, hipokalsemi gelişimi üzerindeki etkisini net olarak ortaya koyabilmek için daha güncel ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, i.v. kalsiyum içeren TPN desteği alan bebeklerde hipokalsemi insidansının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, postnatal dönemde mineral desteği sağlanan bebeklerde kalsiyum düzeylerinin daha dengeli seyredebileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç hem ulusal hem de uluslararası rehberlerle desteklenmektedir. Bu doğrultuda, TND'nin 2024 yılında güncellediği preterm bebeklerin enteral beslenmesine yönelik rehberinde, pretermelerde kemik mineralizasyonunu sağlamak ve hipokalsemi gelişimini önlemek amacıyla parenteral beslenmenin erken döneminde kalsiyum ve fosfor takviyesine başlanması önerilmekte ve bu öneri B düzeyinde kanıt niteliği taşımaktadır (151). Benzer şekilde, Johns Hopkins All Children's Hospital tarafından 2025 yılında yayımlanan protokolda de pretermelerde postnatal dönemde kalsiyum düzeyinde görülen ani düşüşler; PTH'ya yetersiz yanıt, artmış kalsitonin düzeyleri ve yetersiz kalsiyum alımıyla ilişkilendirilmiştir. Aynı protokolda, TPN solüsyonlarına eklenen %10'luk kalsiyum glukonatin hipokalseminin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu da vurgulanmıştır (152). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, i.v. kalsiyum içeren TPN desteğinin hipokalsemi gelişimini önlemede klinik açıdan koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Guo C. ve arkadaşları, in vitro fertilizasyon (IVF, In Vitro Fertilization) yöntemiyle doğan preterm ikiz bebeklerle spontan yolla doğan preterm ikizleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, IVF grubunda anne yaşı ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve bu grupta hipokalsemi insidansının da arttığını bildirmiştir (153). Bu bulgu, artan anne yaşının metabolik komplikasyon riskini artırabileceğini ve özellikle fetal dönemde maternal-fetal kalsiyum dengesinin daha hassas hale gelebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, çalışmamızda da hipokalsemik grubun anne yaşı ortalaması, kontrol grubuna göre yaklaşık 1,1 yıl daha yüksek bulunmuş ve bu fark anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, 35 yaş ve üzeri olarak tanımlanan ileri anne yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, IVF yöntemi dışındaki gebeliklerde de anne yaşının hipokalsemi açısından potansiyel bir risk faktörü olabileceğine işaret etse de, yalnızca ileri yaş sınırına ulaşmanın bu riski belirlemede tek başına yeterli olmadığını da

göstermektedir. Öte yandan, Regev A. ve arkadaşlarının çalışmasında anne yaşıyla neonatal endokrin bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (154). Bu çelişkili bulgular, anne yaşıyla hipokalsemi arasındaki ilişkinin hâlâ netlik kazanmadığını ve sonuçların gebelik şekli, perinatal yönetim ve eşlik eden maternal hastalıklar gibi birçok faktörle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hipokalsemi genellikle izole bir bozukluk olmayıp, çoğu zaman diğer elektrolit ve metabolik bozukluklarla birlikte seyretmektedir. Çalışmamızda, hipokalsemik 169 bebeğin 38'inde (%22,5) hiperfosfatemisi, 62'sinde (%36,7) hipomagnezemi tespit edilmiştir. Serum ALP düzeyleri incelendiğinde, yüksek değerlerin (%5,7) kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Glikoz metabolizması açısından değerlendirildiğinde ise, hipoglisemi oranının (%6,6) hipokalsemik bebeklerde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular, literatürde yer alan çalışmalarla da büyük ölçüde örtüşmektedir. Song B.J. ve arkadaşlarının 2016 yılında Kore'de yaptığı bir çalışmada, hipokalsemik bebeklerin %91,2'sinde hiperfosfatemisi tanımlanmıştır. Ayrıca serum kalsiyum ve magnezyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş ve bu durum, hipomagnezemiye bağlı PTH yetersizliğiyle açıklanmıştır (155). Benzer şekilde, Cho W.I. ve arkadaşları da hiperfosfatemisi varlığına dikkat çekmiş, iyonize kalsiyum düzeylerinin serum magnezyum ve PTH düzeyleriyle pozitif, fosfor ve ALP düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiğini vurgulamıştır (156). Seymen K.G. ve arkadaşları ise, serum fosfor düzeylerinin genellikle normal ya da yüksek seyrettiğini raporlamıştır (157).

Hipomagnezemi, PTH salınımını baskılayarak hipokalsemiye zemin hazırlayan önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu ilişki, Candaş G. ve Doğan D. (143), Thomas T.C. (22) ve Donner J.R. (158) gibi farklı araştırmacıların çalışmalarıyla da desteklenmektedir.

Glikoz metabolizması açısından da, benzer bir etkileşimden söz edilebilir. Bandika V.L. ve arkadaşları, hipokalsemi ve hipoglisemi arasında anlamlı bir paralellik saptamıştır. Özellikle doğum ağırlığı 4250 g'ın üzerinde olan bebeklerde, hipokalsemi riskinin 6 kat, hipoglisemi riskinin ise 3 kat arttığını bildirmiştir (146).

D vitamini düzeyleri incelendiğinde, çalışmamızda bu açıdan tetkik edilen 67 hipokalsemik bebeğin 14'ünde (%20,9) yetersizlik, 32'sinde (%47,8) eksiklik saptanmıştır. Benzer şekilde, PTH düzeyi açısından tetkik edilen 45 hipokalsemik bebeğin 2'sinde de (%4,4) hipoparatiroidi olduğu görülmüştür. Ancak literatür, D vitamini ile serum kalsiyum düzeyleri arasında her zaman anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Örneğin, Song B.J. (155) ve Cho W.I. (156), iyonize kalsiyum ile D vitamini düzeyleri arasında sınırda bir ilişki saptarken; serum total kalsiyum düzeyleriyle anlamlı bir bağ kuramamıştır. Seymen K.G. (157) ve Maghbooli Z. (159) gibi araştırmacılar ise D vitamini eksikliği tespit edilen bebeklerin çoğunda beklenenin aksine PTH düzeylerinin düşük olduğunu bildirmiştir. Bu durum, yenidoğan döneminde PTH ekseninin geç olgunlaşması ya da geç yanıt vermesiyle açıklanabilir.

Saha D. ve arkadaşlarının çalışmasında, hipokalsemiye eşlik eden en yaygın klinik durumlar arasında RDS, İHB ve abdominal distansiyon yer almıştır (144). Cho W.I. ve arkadaşlarının çalışmasında ise hipokalsemi; TTN, asfiksi ve İHB gibi klinik tanılarla birlikte saptanmıştır (156). Bu bulgular, hipokalseminin eşlik eden sistemik patolojilerle beraber değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Zyambo E., hipokalsemik bebeklerin %50'sinin irritabilite, hipotonisite ve konvülsiyon gibi nörolojik semptomlarla başvurduğunu bildirmiş; özellikle antiepileptik tedaviye yanıt vermeyen konvülsiyonlarda hipokalseminin mutlaka dışlanması gerektiğini vurgulamıştır (145). Literatürde ayrıca hipokalseminin, ağır sistemik hastalık tablolarında prognozu olumsuz yönde etkileyebilecek önemli bir elektrolit bozukluğu olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Singh V. ve arkadaşlarının şok nedeniyle takip edilen bebekler üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada, ciddi hipokalsemisi olan bebeklerin iyileşme oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (160).

Çalışmamızda ise, hipokalsemik bebeklerde TTN, asfiksi, konvülsiyon ve pnömotoraks tanılarının kontrol grubuna göre daha sık izlendiği saptanmıştır. Buna karşın, RDS, sepsis ve İHB gibi bazı klinik tanıların hipokalsemik grupta daha düşük oranlarda görülmesi; bu patolojilerin genellikle pretermelerde daha yaygın olması ve bizim hipokalsemik grubumuzun çoğunluğunu term bebeklerin oluşturmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hipokalsemi tanı zamanı ortalama $4 \pm 2,3$ postnatal gün olarak belirlenmiştir. Tanı alan bebeklerin %36,7'si erken, %63,3'ü ise geç neonatal hipokalsemi olarak sınıflandırılmıştır. Bu bulgu, hipokalseminin genellikle yaşamın ilk haftasında ortaya çıktığını ve geç başlangıçlı formun daha yaygın olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, Song B.J. ve arkadaşlarının çalışmasında, hipokalsemi olgularının %80,8'inin geç başlangıçlı olduğu bildirilmiş ve bu grupta ortalama tanı yaşı 6,3 gün olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada, geç neonatal hipokalseminin formula mamayla ilişkili fosfor yüklenmesi gibi faktörlerden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (155). Saha D. ve arkadaşlarının çalışmasında da geç başlangıçlı hipokalsemi oranı (%57,1) erken başlangıçlı forma göre daha yüksek bulunmuştur (144). Buna karşın, Cho W.I. ve arkadaşlarının hipokalsemik term bebeklerle yaptığı çalışmada, olguların %54,7'si erken, %45,3'ü geç başlangıçlı olarak tanımlanmıştır. Erken neonatal hipokalsemi ortalama 3. günde gelişirken, geç neonatal hipokalsemi ortalama 6. günde ortaya çıkmıştır (156). Candaş G. ve Doğan D.'nin çalışmasında da hipokalsemik bebeklerin %89'unun erken başlangıçlı formda olduğu rapor edilmiştir (143). Bu farklılıkların çalışmalarda esas alınan hasta profilleri, tanı koyma zamanlarındaki farklılıklar ve klinik yaklaşımlarla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, tedaviyle ilgili elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, hipokalsemik bebeklerin %90,5'ine tedavi başlandığı, bu bebeklerin %62,7'sine oral, %37,3'üne ise i.v. kalsiyum tedavisi uygulandığı görülmüştür. Uygulanan tedavilerin ortalama süresi $2,7 \pm 1,6$ gün olup, bebeklerin %71,9'una kısa süreli, %28,1'ine ise uzun süreli tedavi verildiği saptanmıştır. Bu bulgular, neonatal hipokalseminin genellikle kısa süreli müdahalelerle kontrol altına alınabildiğini düşündürmektedir.

Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Örneğin Song B.J. ve arkadaşları, i.v. kalsiyum tedavisi uygulanan tüm hipokalsemik bebeklerde başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir (155). Cho W.I. ve arkadaşlarının çalışmasında ise semptomatik olgularda tedavi süresinin daha uzun olduğu ancak prognozun genellikle iyi seyrettiği vurgulanmıştır (156). Donner J.R. ve arkadaşlarının, damar yolu açılmayan hipokalsemik yenidoğan olgusu da enteral bolus ve sürekli kalsiyum takviyesiyle başarılı şekilde tedavi edilmiştir (158). Bu yaklaşım, damar yolu problemi olan bebeklerde alternatif tedavi modeli olarak dikkat çekmektedir. Buna karşın, Zyambo

E.'nin çalışmasında ise konvülsiyon geçiren hipokalsemik bebeklerde yalnızca i.v. kalsiyum glukonat tedavisine yanıt alındığı ve tedavi başarısında zamanlamanın belirleyici rol oynadığı ifade edilmiştir (145).

Tedavi sonrası kontrol amacıyla bakılan serum total kalsiyum düzeyinin ortalama $9,2 \pm 1,1$ mg/dl olduğu görülmüştür. Kalsiyum düzeyleri normale döndükten sonra, tedavi sonlandırılıp izleme alınan ve bu süreçte yeniden değerlendirilen 63 bebekte ise ortalama serum total kalsiyum düzeyi $9,9 \pm 0,8$ mg/dl olarak saptanmıştır. Bu bulgular, gerek oral gerekse i.v. tedavinin hipokalsemik bebeklerde kalsiyum düzeylerini normalize etmede etkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, tedavi verilmeyenlerde de kalsiyum düzeylerinin kendiliğinden normale dönmesi, özellikle asemptomatik olgularda klinik izlemin de etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu yaklaşımın hangi olgularda yeterli olabileceğini netleştirmek için daha detaylı risk sınıflandırmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda neonatal hipokalsemi gelişimi üzerinde etkili olabilecek klinik durumların değerlendirilebilmesi amacıyla preterm doğum öyküsü, maternal diyabet, perinatal asfiksi ve sepsis gibi belirleyici değişkenlere göre alt grup analizleri yapılmıştır. Bu analizler sonucunda, preterm doğum öyküsünün hipokalsemi şiddetini artıran bir unsur olduğu, ancak tedavi yaklaşımının preterm olmaktan bağımsız şekillendiği görülmüştür. Bununla birlikte pretermelerde, hipokalsemi daha ağır seyretmiş ve daha uzun süreli tedavi gereksinimine yol açmıştır. Bu bulgular, Candaş G. ve Doğan D.'nin erken neonatal hipokalseminin en sık nedenlerinden biri olarak preterm doğumu göstermesiyle uyumludur (143).

Benzer şekilde, maternal diyabet varlığının da hipokalsemi şiddetini artırdığı saptanmıştır. Bu durum, literatürle de desteklenmektedir. Örneğin, Karabayır N. ve arkadaşlarının çalışmasında term diyabetik anne bebeklerinin %24,4'ünde hipokalsemi bildirilmiştir (161). Yiğit Ö. ve arkadaşları ise, diyabetik anne bebeklerinde hipokalsemi sıklığını tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde %50, gestasyonel diyabetlilerde %4,8 olarak saptamış ve tüm çalışma grubunda bu oranı %14,5 olarak raporlamıştır (162). Bu bulgular, fetal hiperinsülineminin neonatal hipokalsemi gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, Behboudi-Gandevani S. ve arkadaşlarının 2021 yılındaki meta-analizinde, gestasyonel diyabet

tedavisinin kordon kanı C-peptid düzeylerini düşürdüğü ve böylece hiperinsülineminin baskılanabildiği gösterilmiştir (163).

Perinatal asfiksi açısından değerlendirildiğinde ise, çalışmamızda, beklenenin aksine asfiksi öyküsü olan bebeklerde hipokalseminin daha hafif seyrettiği, bu grupta oral tedavi oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve tedavi süresinin daha kısa sürdüğü gösterilmiştir. Oysa literatürde asfiksinin hipokalsemi gelişimi üzerindeki etkisi sıklıkla vurgulanmaktadır. Örneğin, Shakya A. ve arkadaşları, doğumdan sonraki ilk saat içinde değerlendirilen tüm asfiksili bebeklerde hipokalsemi saptandığını belirtmiştir (111). Benzer şekilde, Rai S. ve arkadaşlarının çalışmasında da perinatal asfiksi geçiren bebeklerde hipokalsemi sıklığının anlamlı düzeyde arttığı ve bu durumun neonatal prognozu olumsuz etkileyebileceği ifade edilmiştir (164). Ayrıca, Jajoo D. ve arkadaşları, perinatal asfiksinin serum total kalsiyum düzeylerinde düşüşe neden olduğunu ve bunun konvülsiyonlarla ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (165). Asfiksiyle birlikte PTH ekseninin baskılanabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Schedewie H.K. ve arkadaşlarının çalışmasında, PTH yanıtının özellikle asfiksili bebeklerde yetersiz olduğu gösterilmiştir (166). Bu farklılığın çalışmamızdaki asfiksili bebeklerin klinik olarak daha stabil seyretmesi, hipokalseminin çoğunlukla geç neonatal dönemde saptanması ve tanı ile tedavi süreçlerinin erken başlatılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, asfiksinin şiddet düzeyine dair detaylı bir sınıflandırmanın yapılmamış olması da bu sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Sepsis açısından yapılan alt grup karşılaştırmalarında ise hipokalseminin şiddeti ve tedavi süresi üzerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Oysa Candaş G. ve Doğan D., sepsisi erken neonatal hipokalseminin önemli nedenlerinden biri olarak bildirmiştir (143). Bu farklılığın çalışma grubumuzdaki sepsisli bebeklerin sayıca az olması ya da sepsisin daha çok pretermelerde yoğunlaşmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, neonatal hipokalsemiye etki eden olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde elde edilen bazı sonuçlar literatürle örtüşürken, bazıları beklenenin aksine ilişkiler ortaya koymuştur.

Preterm doğum öyküsü, her iki analiz modelinde de hipokalsemi açısından en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur. Preterm bebeklerde hipokalsemi gelişme olasılığı, termlere göre 6 kattan fazla artmıştır. Bu bulgu, pretermelerde hipokalseminin patofizyolojisinde yer alan düşük kalsiyum rezervi, PTH yanıtındaki gecikme, artmış renal kalsiyum atılımı ve enteral kalsiyum emiliminde yetersizlik gibi mekanizmalarla açıklanmakta ve literatürdeki verilerle büyük ölçüde örtüşmektedir (17-18, 143, 149).

Cinsiyet açısından elde edilen sonuçlar dikkat çekicidir. Erkek bebeklerde hipokalsemi riskinin kızlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olması hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunmuştur. Literatürde bu konuda sınırlı veri bulunmaktadır. Nawaz R. ve arkadaşlarının çalışmasında, cinsiyetle hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememişken (149), Kim H.S. ve arkadaşlarının erken neonatal hipokalsemiye ilişkin çok değişkenli regresyon analizinde erkek cinsiyetin anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (167). Cinsiyetin etkisinin değişken sonuçlar göstermesi, genetik, hormonal yanıtlar ve klinik izlem farklılıkları gibi çok sayıda etkenle açıklanabilir.

Çalışmamızda TPN desteği, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde hipokalsemiye karşı anlamlı düzeyde koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur. Bu desteği alan bebeklerde, hipokalsemi gelişme riskinin yaklaşık %90 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, TPN solüsyonlarına eklenen i.v. kalsiyum desteğinin, hipokalsemi gelişimini önlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, TPN'nin hipokalsemi üzerine koruyucu etkisini net biçimde ortaya koyan bir çalışma bulunmamakla birlikte, özellikle pretermelerde mineral dengesini sağlamaya yönelik katkısı vurgulanmaktadır.

Klinik tanıları açısından da dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir. Solunumsal klinik tanımlara bakıldığında, RDS, TTN ve pnömotoraksın hipokalsemiyle olan ilişkileri bazı açılardan beklenenin tersine bulunmuştur. Örneğin, RDS varlığı hipokalsemi gelişimini azaltıcı yönde etkili olmuş, TTN'nin etkisi ise çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Pnömotoraks tanısı, önemli bir risk artırıcı olarak saptanmıştır. Söz konusu tanımlarla hipokalsemi gelişimi arasındaki ilişkinin, hasta grubunun klinik stabilitesi, izlem ve tedavi farklılıkları gibi birçok faktörle birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, regresyon analizinde

değişkenler birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmekte ve her bir değişkenin etkisi, diğerlerinin etkisinin sabit tutulduğu varsayımıyla hesaplanmaktadır. Bu nedenle güçlü risk faktörlerinin etkisi modelde kontrol altına alınmışken, solunumsal klinik tanıların kendilerine ait bağımsız etkilerinin beklenmeyen sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu durumun daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla yeniden ele alınması, konunun aydınlatılması açısından değerli olacaktır.

Sepsis, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli modellerde hipokalsemiyle ters yönde ilişkili bulunmuştur. Sepsis tanısı alan bebeklerde hipokalsemi gelişme riski, sepsis tanısı almayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu, sepsisin PTH salınımını ve doku düzeyinde kalsiyum dengesini bozduğu yönündeki literatür bilgisiyle tam olarak örtüşmemektedir (143). Ancak çalışmamızda sepsisli hipokalsemik bebek sayısının düşük olması ve bu durumun istatistiksel gücü sınırlaması, bu ters yönlü ilişkinin nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca, sepsis tanısı alan bebeklerde klinik izlem ve destek tedavilerinin daha erken dönemde başlatılması, elektrolit bozukluklarının henüz gelişmeden önlenmesine katkı sağlamış olabilir. Elde edilen sonuçların mevcut hasta profili, tedavi protokolleri ve örneklem dağılımı göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Diyabetik anne bebeği olmanın hipokalsemi gelişimi üzerindeki etkisi, tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunmuş; bu bebeklerde hipokalsemi gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı saptanmıştır. Ancak, çok değişkenli modelde bu ilişki istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir. Bu durum, maternal diyabetin etkisinin preterm doğum öyküsü, doğum ağırlığı ve eşlik eden diğer klinik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmadığını düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında ise, Karabayır N. ve arkadaşlarının çalışmasında, 82 term diyabetik anne bebeğinin %24,4'ünde hipokalsemi saptanmıştır (161). Bu bulgu, DAB grubunda hipokalsemi sıklığının göz ardı edilemeyecek düzeyde olduğunu ve maternal diyabetin neonatal hipokalsemi için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkinin sıklıkla eşlik eden preterm doğum öyküsü, makrozomi, hipoglisemi ve beslenme intoleransı gibi diğer faktörlerle iç içe geçmesi, çok değişkenli modellerde bağımsız etkisini saptamayı güçleştirebilir. Çalışmamızda elde edilen sonuç da bu yorumla örtüşmekte olup daha büyük örneklemli çalışmalara duyulan ihtiyacı işaret etmektedir.

Perinatal asfiksi öyküsü açısından elde edilen sonuçlar literatürle desteklenmektedir. Her iki modelde de asfiksi geçiren bebeklerde hipokalsemi riski anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, Shakya A., Rai S. ve Jajoo D. gibi araştırmacıların çalışmalarında da perinatal asfiksinin hipokalsemi gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (111, 164-165).

Sonuçlarımıza göre, konvülsiyon gelişen bebeklerde hipokalsemi riski yaklaşık 8 kat artmıştır. Bu bulgu, hipokalseminin nörolojik bulgularından biri olan konvülsiyonla yakın ilişkisini doğrular niteliktedir. Nitekim, Zyambo E.'nin çalışmasında da hipokalsemik yenidoğanların %50'sinin nörolojik semptomlarla başvurduğu bildirilmiştir (145). Ancak, çalışmamızda konvülsiyon görülmeyen bebeklerde de hipokalsemiye sık rastlanması; hipokalseminin sinsi seyredebileceğini ve özellikle riskli bebeklerde erken laboratuvar taramaların önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız, neonatal hipokalsemi gelişimini etkileyen çok sayıda klinik ve laboratuvar parametreyi çok değişkenli modellerle değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olma özelliği taşımaktadır. Literatürde bu alanda yapılan çalışmaların çoğu tanımlayıcı ya da karşılaştırmalı nitelikte olup, regresyon analizine dayalı kapsamlı veri sunan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Nawaz R. ve arkadaşlarının çalışmasındaki regresyon analizinde gebelik haftasıyla hipokalsemi gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir (149). Kim H.S. ve arkadaşlarının çalışmasındaki regresyon analizinde, erkek cinsiyet, hiperfosfatemi ve hipermağnezemiyle hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı bir bağ olduğu tespit edilmiştir (167). Regev A. ve arkadaşlarının yaptıkları regresyon analizinde ise, doğrudan hipokalsemiden bahsedilmese bile, erkek cinsiyet ve hipogliseminin neonatal endokrin bozukluklarla anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (154).

Elde ettiğimiz sonuçlar, bazı beklenmedik bulgulara rağmen, neonatal hipokalseminin etiopatogenezinin çok boyutlu bir bakış açısıyla değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymakta ve aynı zamanda daha geniş örneklemle yapılacak ileri düzey çalışmalara da yol göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1.Çalışmamızda, 2667 yenidoğanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve neonatal hipokalsemi sıklığı %6,3 olarak saptanmıştır.

2.Hipokalsemik bebeklerin ortalama gebelik haftası ($37,1 \pm 2,4$ hafta) ve doğum ağırlığı ($3211,4 \pm 676,6$ g), kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için de $p=0,001$).

3.Hipokalsemik bebeklerin %76,3'ü term olarak tanımlanmış ve tüm term bebekler içinde hipokalsemi oranı %11 olarak belirlenmiştir ($p=0,001$).

4.Doğum ağırlıklarına göre yapılan sınıflamada (LBW-VLBW-ELBW) gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak doğum persentillerine göre değerlendirildiğinde, LGA doğum oranı hipokalsemik grupta daha yüksektir ($p=0,001$).

5.Erkek cinsiyet oranı hipokalsemik grupta %72,8 olarak saptanmış ve anlamlı düzeyde daha sık izlenmiştir ($p=0,001$).

6.Total parenteral nütrisyon desteği verilen 521 bebeğin yalnızca 4'ünde (%0,8) hipokalsemi gelişmiş olup, TPN'nin hipokalsemiye karşı koruyucu etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

7.Hipokalsemik grupta anne yaşı ortalaması, kontrol grubuna göre yaklaşık 1,1 yıl daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$). Ancak ileri anne yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

8.Hipokalsemik bebeklerin %7,7'sinin annesinde diyabet öyküsü mevcuttur. Maternal diyabet varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

9.Hipokalsemik grupta, serum total kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, beklenildiği üzere daha düşüktür (her ikisi için de $p=0,001$).

10.Hiperfosfatemisi (%27,9), hipomagnezemi (%20,5), hipoalbüminemi (%9,1), ALP yüksekliği (%5,7) ve hipoglisemi (%6,6) oranları hipokalsemik bebeklerde, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır (her biri için $p=0,001$).

11.D vitamini yetersizliği (%73,7) ve eksikliği (%71,1) oranları hipokalsemik grupta anlamlı düzeyde daha yüksektir (her ikisi için de $p=0,001$). Ancak hipoparatiroidi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

12.Klinik tanılara bakıldığında; TTN, asfiksi, konvülsiyon ve pnömotoraks tanıları hipokalsemik bebeklerde daha sık; RDS, sepsis ve İHB tanıları ise daha nadir izlenmiştir (her biri için $p=0,001$).

13.Hipokalseminin büyük oranda (%63,3) geç neonatal dönemde ortaya çıktığı, çoğunlukla oral tedaviyle (%62,7) ve kısa dönemde (%71,9) düzeldiği görülmüştür.

14.Preterm hipokalsemik bebeklerde kalsiyum düzeyleri term bebeklere göre daha düşük olup, tedavi süresi daha uzundur (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,015$).

15.Diyabetik anne bebeği olan hipokalsemik bebeklerin serum total ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, diğer hipokalsemik bebeklere göre anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,003$).

16.Perinatal asfiksi öyküsü bulunan hipokalsemik bebeklerin serum total ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, diğer hipokalsemik bebeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,002$ ve $p=0,027$).

17.Asfiksi geçiren hipokalsemik bebeklerin oral tedavi oranı, diğer hipokalsemik bebeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,020$).

18.Sepsis varlığının, hipokalsemik bebeklerde incelenen klinik bulgular ve tedavi özellikleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

19.Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, preterm doğum ($p=0,001$, OR=6,39), erkek cinsiyet ($p=0,001$, OR=1,94), asfiksi ($p=0,002$, OR=2,13), konvülsiyon ($p=0,001$, OR=7,87) ve pnömotoraks ($p=0,007$, OR=2,6), hipokalsemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Buna karşın, RDS varlığı ($p=0,023$, OR=0,49), sepsis gelişmesi ($p=0,001$, OR=0,34) ve TPN desteği ($p=0,001$, OR=0,11), hipokalsemiye karşı koruyucu etkide bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Bronner F, Pansu D. Calcium homeostasis: mechanisms and implications. *J Bone Miner Res.* 2022;37(5):1201-10.
2. Thakker RV. Calcium-sensing receptor and disorders of calcium metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;98(2):145-58.
3. Carafoli E. Calcium signaling in muscle contraction: a review of recent findings. *J Physiol.* 2024;602(3):465-80.
4. Berridge MJ. Neuronal calcium signaling: insights into synaptic plasticity and transmission. *Trends Neurosci.* 2023;46(7):621-35.
5. Rannels SR. The role of calcium in coagulation and thrombosis. *Blood.* 2024;133(10):2010-25.
6. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11. baskı. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007.
7. Venkataraman PS, Tsang RT. Calcium, magnesium and phosphorus in the nutrition of the newborn. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:439-47.
8. Noe DA. Neonatal hypocalcemia and related conditions. *Clin Lab Med.* 1981;1:227-38.
9. Canbaz M, Vural P. *Biyokimya.* 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013.
10. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Calcium: fact sheet for health professionals. 2020. Erişim: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>
11. Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:15233.
12. Rubin LP, Posillico JT, Anast CS, Brown EM. Circulating levels of biologically active and immunoreactive intact parathyroid hormone in human newborns. *Pediatr Res.* 1991;29:201.
13. Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child.* 1988;142:516.

14. Wandrup J, Kroner J, Pryds O, Kastrup KW. Age-related reference values for ionized calcium in the first week of life in premature and full-term neonates. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988;48:255.
15. Gallo S, Comeau K, Sharma A. Redefining normal bone and mineral clinical biochemistry reference intervals for healthy infants in Canada. *Clin Biochem*. 2014;47:27.
16. Marcdante KJ, Kliegman RM, Schuh AM. Assessment of the mother, fetus and newborn. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 9. baskı. Philadelphia: Elsevier; 2023. s. 227-46.
17. 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.
18. Venkataraman PS, Tsang RC, Steichen JJ. Early neonatal hypocalcemia in extremely preterm infants. High incidence, early onset, and refractoriness to supraphysiologic doses of calcitriol. *Am J Dis Child*. 1986;140:1004.
19. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe T.O. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. *J Reprod Med*. 1995;40:209.
20. Kramer MS, Olivier M, McLean FH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics*. 1990;86:707.
21. Namgung R, Tsang RC. Perinatal calcium and phosphorus metabolism. İçinde: Oh W, Guignard JP, Baumgart S, editörler. Polin RA, danışman editör. *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: Neonatology Questions and Controversies*. 3. baskı. Philadelphia: Elsevier; 2019. s. 65-84.
22. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics*. 2012;129:e1461-7.
23. Yildiz EP, Tatli B, Ekici B, Eraslan E, Aydinli N, Caliskan M, Ozmen M. Evaluation of etiologic prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol*. 2012;47:186-92.

- 24.Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Hastalıklar ve bozukluklar - yenidoğan konvülsiyonları. İçinde: Çoban A, İnce Z, çeviri editörleri. Lange Neonatoloji. 7. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017. s. 857-64.
- 25.Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California, 1998-2002. J Pediatr. 2009;154(1):24-8.
- 26.Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Neurodevelopmental outcomes in neonates with seizures: a numerical score of background encephalography to help prognosticate. J Child Neurol. 2010;25(8):961-8.
- 27.Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. Pediatrics. 2009;124(4):e580-7.
- 28.Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geisel JP. Calcium-sensing receptor 20 years later. Am J Physiol. 2014;307:C221.
- 29.Bauer DC. Clinical practice, calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med. 2013;369:1537.
- 30.Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. J Clin Invest. 2014;124:466.
- 31.Bringhurst R, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Washington, DC; 2006. s. 76-83.
- 32.Bringhurst FR. Regulation of calcium and phosphate homeostasis. İçinde: DeGroot LJ, Jameson JL, editörler. Endocrinology. 4. baskı. Philadelphia: Saunders; 2001. s. 1029-52.
- 33.Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. İçinde: Aydoğan S, çeviri editörü. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. 13. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. s. 1003-5.
- 34.Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010. s. 197-209.
- 35.Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann J. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. İçinde: American Society for Bone and Mineral Research. 2006. 13. bölüm. s. 76-80.

- 36.Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg HM. Parathyroid hormone molecular biology. İçinde: Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, editörler. Principles of Bone Biology. 4. baskı. San Diego: Elsevier; 2019. 1. cilt. s. 575.
- 37.Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56:572.
- 38.Diaz R, El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Regulation of parathyroid function. İçinde: Fray GGS, editör. Handbook of Physiology. Section 7: The Endocrine System. New York: Oxford University Press; 1999.
- 39.Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol. 2011;22:216.
- 40.Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res. 1976;33:249.
- 41.Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med. 1995;333:234.
- 42.Mannstadt M. Parathyroid hormone secretion and action. UpToDate. 2025.
- 43.Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. J Clin Invest. 1992;90:749.
- 44.Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. Gen Comp Endocrinol. 2008;156:1.
- 45.Broadus AE, Horst RL, Lang R, et al. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 1980;302:421.
- 46.Sooy K, Kohut J, Christakos S. The role of calbindin and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2000;9:341-7.
- 47.Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Molecular mechanism of active Ca^{2+} reabsorption in the distal nephron. Annu Rev Physiol. 2002;64:529-49.
- 48.Yu ASL. Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. İçinde: Brenner BM, editör. The Kidney. 7. baskı. Philadelphia: Saunders; 2004. s. 535-72.
- 49.Liu ES, Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis. Pediatr Endocrinol. 2024.

- 50.Kumar A, Khrame D. CASR, CLDN14, ALPL & SLC34A1 genes are associated with the risk of nephrolithiasis in Egyptian children. *Kidney Int Rep.* 2025.
- 51.Weaver CM. Calcium and magnesium requirements of children and adolescents and peak bone mass. *Nutrition.* 2000;16:314-6.
- 52.Vieira IRS, Conte-Junior CA. Dietary bioactive compounds and human health: the role of bioavailability. *Nutrients.* 2024.
- 53.Thammayon N, Wongdee K, et al. Calcium transport across intestinal epithelia depends on voltage-gated sodium channels and endocannabinoid system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025.
- 54.Stork E, Ekeberg D, Devle HM, et al. In vitro digestion of high-fat commercial dairy products: detailed analysis of lipid classes. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2025.
- 55.Muñoz-Torres M, et al. Non-classical effects of FGF23: molecular and clinical features. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 30;25(9).
- 56.Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism: effects on 1,25(OH)₂ vitamin D and FGF23 levels. *J Endocrinol Invest.* 2025 Jan;48(1):91-8.
- 57.Jakubowska-Pietkiewicz E. Calcium-phosphate metabolism – selected disorders in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2025.
- 58.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. İçinde: Akçay T, çeviri editörü. 17. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. s. 208-20.
- 59.Şimşek E, Kocabay K. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum homeostazisi. *T Klin Pediatri.* 2002;11:211-20.
- 60.Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Erişim: <https://www.nap.edu/catalog/13050/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d>
- 61.Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann JJ. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. İçinde: Favus MJ, editör. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Washington, DC; 2006. s. 76-83.
- 62.World Health Organization (WHO). Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. 2. baskı. Geneva: WHO; 2004. s. 69-74.

- 63.Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(4):207-17.
- 64.Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(11):657-65.
- 65.Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(6):F1170-82.
- 66.Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104.
- 67.Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):545-54.
- 68.Zhang S, Yang M, Xia X, Gu Q, Gao Q. Ecological differentiation among nitrous oxide reducers enhances temperature effects on riverine N₂O emissions. *Wiley Online Library.* 2025.
- 69.Chevrier D, Gautam S, Scheffel A. Nanobeam-scanning X-ray fluorescence microscopy reveals the elemental composition of dense intracellular bodies in biomineralizing coccolithophores. *RSC Publishing.* 2025.
- 70.Benner MC, Manga VR, Prince BS, Ziurys LM. Microstructural analysis of phosphorus (P)-bearing assemblages in type 3 chondrites: implications for P condensation and processing in the early solar nebula. *Elsevier.* 2025.
- 71.Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(3):136-48.
- 72.Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):603-8.
- 73.Kovacs CS, Manley NR, Moseley JM, Martin TJ, Kronenberg HM. Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. *J Clin Invest.* 2001;107(8):1007-15.
- 74.Arima K, Hines ER, Kiela PR, Drees JB, Collins JF, Ghishan FK. Glucocorticoid regulation and glycosylation of mouse intestinal type IIb Na-P(i) cotransporter during ontogeny. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(2):G426-34.
- 75.Xu H, Uno JK, Inouye M, Xu L, Drees JB, Collins JF, et al. Regulation of intestinal NaPi-IIb cotransporter gene expression by estrogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285(6):G1317-24.

- 76.Xu H, Collins JF, Bai L, Kiela PR, Ghishan FK. Regulation of the human sodium-phosphate cotransporter NaP(i)-IIb gene promoter by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(3):C628-36.
- 77.Lacka K. Vitamin D-related genes and thyroid cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 7;23(21).
- 78.Megahed F. Association between BMI and vitamin D receptor gene expression. *Sci Rep*. 2023 Oct 17;13(1):17696.
- 79.Tang PK. Fibroblast growth factor 23 - A review with particular reference to the physiology and pathophysiology of phosphate homeostasis. *Vet J*. 2025 Feb;309:106271.
- 80.Krzystanek E. Does systematic use of small doses of vitamin D have anti-inflammatory effects? *Nutrients*. 2025 Jan 19;17(2).
- 81.Önal H. Fosfat metabolizması. *Çocuk Dergisi*. 2019;19(3):105-15.
- 82.Pravst I. Vitamin D intake in Slovenian adolescents, adults, and the elderly population. *Nutrients*. 2021;13(10).
- 83.Fulgoni VL 3rd. Contribution of beef to key nutrient intakes in American adults: an updated analysis with NHANES 2011-2018. *Nutr Res*. 2022;105:105-12.
- 84.Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):519-30.
- 85.Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1986;30(5):753-9.
- 86.T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara: 2016.
- 87.Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:666-74.
- 88.Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):199-204.
- 89.Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

- 90.Arve-Butler S, Moorman CD. A comprehensive overview of tolerogenic vaccine adjuvants and their modes of action.Front Immunol. 2024.
- 91.Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jan;175:177-89.
- 92.Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:125-35.
- 93.Lin R. Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity. Biomed Res Int. 2016;2016:1-5.
- 94.Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408.
- 95.Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha Jr AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. Nutrition. 2019;60:66-9.
- 96.Lin X, Meng X, Song Z. Vitamin D and alopecia treat: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. Am J Transl Res. 2019;11(9):5285-300.
- 97.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
- 98.Abrams GD, Feldman D, Safran MR. Effects of vitamin D on skeletal muscle and athletic performance. J Am Acad Orthop Surg. 2018;26(8):278-85.
- 99.Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1080-6.
- 100.Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. Hormones (Athens). 2016;15(4):471-8.
- 101.Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752-8.

- 102.Razzaque MS. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;180:81-6.
- 103.Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the athlete: current perspectives and new challenges. *Sports Med.* 2018;48(1):3-26.
- 104.Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60.
- 105.Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-5.
- 106.Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:394-415.
- 107.T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2023 Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2023.
- 108.Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Güran T. Bebeklerde D vitamini eksikliği ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatr J.* 2023;14(3):98-104.
- 109.Büyükgebiz A, Gönc N, Darendeliler F. Türkiye'de pediatrik endokrinoloji perspektifinden D vitamini desteği önerileri. *J Türk Pediatr Assoc.* 2024;52(2):34-40.
- 110.Atabek ME, Pirgon O. Çocuklarda hipokalsemiye yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2006;2(10):91-100.
- 111.Shakya A, et al. Prevalence of electrolyte disturbances in perinatal asphyxia: a prospective study. *Ital J Pediatr.* 2018 May 21;44(1):56.
- 112.Loughead JL, Mimouni F, Tsang RC, et al. A role for Mg in neonatal parathyroid gland function. *Am J Coll Nutr.* 1991;10:123-6.
- 113.Kooh SW, Binet A. Partial hypoparathyroidism. A variant of transient congenital hypoparathyroidism. *Am J Dis Child.* 1991;145:877-80.
- 114.Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcemic and hypocalcemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:129-48.

- 115.Minagawa M, Yasuda T, Kobayashi Y, Niimi H. Transient pseudohypoparathyroidism of the neonate. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:151-5.
- 116.Ayan MT, Özdemir M, Haskul İ. Gebelikte D vitamini kullanımının bebeklerin kordon kanındaki vitamin D düzeyine etkisi. *Unika Sag Bil Derg.* 2023;3(3):566-7.
- 117.T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi. 2011. Erişim: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>
- 118.Schanler RJ, Smith LG Jr, Burns PA. Effects of long-term maternal intravenous magnesium sulfate therapy on neonatal calcium metabolism and bone mineral content. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43:236-41.
- 119.Vermillion SA, Hassell KL, Lacy TN, Eldredge DM. Postnatal adaptation of calcium metabolism in term and preterm neonates. *Clin Pediatr (Phila).* 2024;63(3):190-8.
- 120.Hassan GM, Patel VR, Parthasarathy S. The role of phosphorus in neonatal calcium homeostasis and its impact on hypocalcemia. *J Clin Neonatol.* 2024;11(2):102-10.
- 121.Miller MA, Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal hypocalcemia: Diagnosis, treatment, and prevention strategies. *Pediatr Clin North Am.* 2024;71(3):365-80.
- 122.Sharma P, Varshney N, Gupta K. Hypocalcemia in infants of diabetic mothers: Pathophysiology and clinical implications. *J Perinatol.* 2024;44(1):73-9.
- 123.Rosen CJ, Abrams SA, Allen L. Impact of infant formula composition on neonatal calcium-phosphorus metabolism. *J Nutr.* 2024;154(2):412-22.
- 124.Abrams SA, Tiosano D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in the neonate. İçinde: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editörler. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* 11. baskı. Philadelphia: Elsevier; 2020. s. 1611-42.
- 125.Bhatia J, Aggarwal R, Kumar S. Electrocardiographic changes in neonatal hypocalcemia: QT prolongation and arrhythmic risk. *Indian J Pediatr.* 2024;91(1):18-24.

- 126.Choudhury S, Mandal PK, Das B. Hypoxic ischemic encephalopathy and neonatal hypocalcemia: Pathophysiological correlation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(6):782-9.
- 127.Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2010;77(10):1123-8.
- 128.Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Lindemans J, Sauer PJ. Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). II: Effects on mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:42-7.
- 129.Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr.* 1993;122:269-75.
- 130.Cho YH, Tchan M, Roy B, et al. Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2012;160:345-8.
- 131.T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türk Neonatoloji Derneği. Temel Yenidoğan Bakımı Kitabı. 2. baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2019.
- 132.Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics.* 2004;114(5):1362-4.
- 133.World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th revision (ICD-10). Geneva: WHO; 2016.
- 134.Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
- 135.FIGO. International Federation of Obstetrics and Gynecology; 1958. Erişim adresi: <https://www.figo.org/>
- 136.Cesur Y. Normal kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizması. İçinde: Çocuk Endokrinolojisi. Bölüm 18.1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s. 533.
- 137.Kemper AR, Maisels MJ, Newman TB. Clarifying the role of serum albumin in hyperbilirubinemia management. *Hosp Pediatr.* 2025.

- 138.Lo SF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. İçinde: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editörler. Nelson Textbook of Pediatrics. 20. baskı. Philadelphia: Elsevier; 2015. s. 3464–73.
- 139.Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575–9.
- 140.Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ*. 1988;297(6659):1304–8.
- 141.Satar M. Neonatal hipoglisemi ve hiperglisemi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi*. 2004;2(7):Yenidoğan Acilleri Özel Sayısı.
- 142.Hochberg Z. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. 3. baskı. Haifa: Karger; 2017. s. 68–9.
- 143.Candas G, Dogan D. Patterns of Endocrine Disorders in a Neonatal Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective and Descriptive Study. *Iran J Pediatr*. 2024;34(3):e143358. Erişim: <https://brieflands.com/articles/ijp-143358>
- 144.Saha D, Dasgupta A, Mandal R, Das S, Pal S. Incidence and Etiological Profile of Hypocalcemia in Neonatal Intensive Care Unit: A Hospital-Based Observational Study in Eastern India. *Indian J Child Health*. 2023;10(4):327–31.
- 145.Zyambo E. Clinical Presentation and Outcome of Neonatal Hypocalcemia at the University Teaching Hospital, Lusaka (yüksek lisans tezi). Lusaka: University of Zambia; 2016.
- 146.Bandika VL, Were FN, Simiyu ED, Oyatsi DP. Profile of Neonatal Hypocalcemia Among Neonates Admitted with Seizures at Kenyatta National Hospital. *Afr Health Sci*. 2014;14(3):510-516. doi:10.4314/ahs.v14i3.3
- 147.Bhavya M, Sunil K, Vasundhara S. Study of Neonatal Hypocalcemia in a Tertiary Care Centre. *Int J Contemp Pediatr*. 2018;5(4):1443-1446.
- 148.Saha P, Ghosh TK, Saha D, Chatterjee TK. Study of Serum Calcium and Related Parameters in Term and Preterm Neonates with Hypocalcemia. *Int J Contemp Pediatr*. 2021;8(7):1165-1171.
- 149.Nawaz R, Hussain S, Khushdil A, Ghafoor T, Akram S, Tanveer S. Hypocalcemia Among Preterm and Very Low Birth Weight Neonates in a Tertiary Care Neonatal Unit. *Pak Armed Forces Med J*. 2020;70(1):195-200.

150. Bagnoli F, Tomasini B, Casucci M, Badii S, Falorni A, Castellucci G. Role of Delivery in Calcium Homeostasis in Full-Term Newborns. *Biol Neonate*. 1993;64(3-4):163-168. doi:10.1159/000243996
151. Türk Neonatoloji Derneği. Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Rehberi. Editörler: Kültürsay N., Bilgen H.S., Türkyılmaz C., Altuncu E. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri. Son güncelleme: 2024. Erişim: <http://www.neonatoloji.org>
152. Freysdottir D, Hosey A, Gilbert M, Charlton M, Brooks S. Parenteral Nutrition for the Preterm Neonate: Clinical Pathway. Johns Hopkins All Children's Hospital. 7 Ocak 2025.
153. Guo C, Li S, Wang J, Wu Y. The Clinical Characteristics Differences Between IVF Twins and Naturally Conceived Twins with Preterm Infants. *Medicine*. 2025;104(21). Erişim: <https://journals.lww.com>
154. Regev A, Srour R, Mangel L, Mandel D, Herzlich J. The Clinical Value of Capillary Blood Cartridge-Based Testing in Neonatal Jitteriness: A Re-Evaluation of the Diagnostic Approach. *Children*. 2025;12(4):510. Erişim: <https://www.mdpi.com>
155. Song BJ, Kim HS, Kim WD. Causes and Clinical Features of Transient Hypocalcemia in Newborn: A Single Center Study. *Neonatal Med*. 2016;23(3):137-142. doi:10.5385/nm.2016.23.3.137
156. Cho WI, Yu HW, Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI. Clinical and Laboratory Characteristics of Neonatal Hypocalcemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(2):86-91. doi:10.6065/apem.2015.20.2.86
157. Seymen-Karabulut G, Günlemez A, Gökalp AS, et al. Late Neonatal Hypocalcemia Due to Vitamin D Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(4):384-390. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0197
158. Donner JR, Ganta A, Polikoff L, Snelling L, Serrano-Gonzalez M. A Case of Severe Neonatal Hypocalcemia Treated with Continuous Enteral Calcium. *AACE Clin Case Rep*. 2023;9(3):85-88.
159. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:1.

- 160.Singh V, Gupta M, Choudhary D, Sharma D, Sharma A. Electrolyte Imbalance and Outcomes of Neonatal Shock in NICU: A Prospective Observational Study. *J Clin Neonatol*. 2021;10(2):71-77.
- 161.Karabayır N, Atalay C, Adal E, Önal H. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. *JOPP Derg*. 2011;3(3):139-146.
- 162.Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G. Diyabetik Anne Çocuklarında Metabolik Komplikasyonlar. *SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Dergisi*. 2004;2(2):75-78.
- 163.Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH, Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:640004. doi:10.3389/fendo.2021.640004
- 164.Rai S, Bhatiyani KK, Kaur S. Effect of Birth Asphyxia on Serum Calcium and Glucose Level: A Prospective Study. *Int J Sci Stud*. 2015;3(7):3-6.
- 165.Jajoo D, Kumar A, Shankar R, Bhargava V. Effect of Birth Asphyxia on Serum Calcium Levels in Neonates. *Indian J Pediatr*. 1995;62(4):455-459.
- 166.Schedewie HK, Odell WD, Fisher DA, Krutzik SR, Dodge M, Cousins L, Fiser WP. Parathormone and Perinatal Calcium Homeostasis. *Pediatr Res*. 1979;13(1):1-6.
- 167.Kim HS, Lee YH, Shin JY, Park SY, Kim JY, Kim SH. Factors Associated with Early Onset Hypocalcemia: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Int*. 2025;67(1):e15849. Erişim: <https://doi.org/10.1111/ped.15849>

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 27/12/2023
TOPLANTI NO : 2023/25

KARARLAR :

5- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hipokalsemi Olgularının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Zonguldak BEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLUU/ ZONGULDAK,
Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65