

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

SOLUNUM SIKINTISI İLE YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE
YATAN HASTALARDAKİ VİTAMİN D DÜZEYİ, MATERNAL VİTAMİN D
DÜZEYİ, VİTAMİN D GEN POLİMORFİZMİ İLE SOLUNUM SIKINTISI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Fatma GÜVEN ŞANVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR

ZONGULDAK

2019

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

SOLUNUM SIKINTISI İLE YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE
YATAN HASTALARDAKİ VİTAMİN D DÜZEYİ, MATERNAL VİTAMİN D
DÜZEYİ, VİTAMİN D GEN POLİMORFİZMİ İLE SOLUNUM SIKINTISI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Fatma GÜVEN ŞANVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Solunum Sıkıntısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalardaki Vitamin D Düzeyi, Maternal Vitamin D Düzeyi, Vitamin Gen Polimorfizmi ile Solunum Sıkıntısı Arasındaki İlişki

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Fatma GÜVEN

Tez Savunma Tarihi : 29/08/2018

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Cumhuri AYDEMİR

Prof.Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Cumhuri AYDEMİR

Üye


Doç.Dr. İbrahim Murat HİRFANOĞLU

Üye




TEŞEKKÜR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ başta olmak üzere Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN, Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK ve Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK hocalarıma,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, yardımcı olan, benden anlayışını ve sabrını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR'e,

Tezimin biyokimyasal sonuçlarını almamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Murat CAN, tezimin genetik sonuçlarını almamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Ahmet DURSUN, Uzman Dr. Güneş ÇAKMAK GENÇ ve Arş. Gör. Dr. Ayça ÇELİKMAKAS ve tezimin istatistiksel çalışmasında bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman sevgilerini yanımda hissettiğim, her şartta beni destekleyen, beni bugünlere getiren sevgili anne ve babama, fikirleri ile her zaman bana yol gösteren, varlığı ile güven veren değerli abim ve biricik kardeşime,

Bu süreçte sabırla yanımda duran sevgili eşim Çağrı Şanver' e teşekkür ederim.

Dr. Fatma GÜVEN ŞANVER

ZONGULDAK, 2019

ÖZET

Fatma GÜVEN ŞANVER, Solunum Sıkıntısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalardaki Vitamin D Düzeyi, Maternal Vitamin D Düzeyi, Vitamin D Gen Polimorfizmi İle Solunum Sıkıntısı Arasındaki İlişki, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Giriş ve Amaç: D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup çok az miktarda besinlerde bulunur, asıl kaynağı güneş ışığı ile ciltte sentezdir. D vitamininin gebelikte ve erken çocukluk döneminde, yaşamın ilerleyen dönemlerinde bazı hastalıklara karşı koruduğu gösterilmiştir. Kordon kanındaki serum 25(OH) vitamin D düzeyi annenin serum düzeyinin %50-60'ı kadardır. Bu nedenle annenin serum D vitamini düzeyinin düşük olması erken bebeklik dönemindeki vitamin D eksiklik ya da yetersizliği için en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir. Vitamin D'nin en aktif formu serum 1,25 (OH) 2 vitamin D, vitamin D reseptörü (VDR) yoluyla hedef dokular üzerindeki etkisini göstermektedir. Birçok doku VDR içerir ve bu reseptör geninin insanda çeşitli polimorfik formları bulunmaktadır. Fok I, Bsm I, Apa I ve Taq I en çok tanımlanan uzun parçalı polimorfizmlerdir. Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizmasının yanında kardiyovasküler, immün sistem, solunum sistemi ve daha pek çok sisteme etkisi açısından araştırmalar yapılmış olmasına rağmen; gebelik sırasında ve sonrasında anneye ve bebeğe olan etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda serum 25(OH) vitamin D düzeyinin ve gen polimorfizmlerinin (Fok I ve Taq I) yenidoğanda solunum sistemi hastalıkları ile olan ilişkilerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızın hasta grubu Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Mart 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında solunum sıkıntısı nedeni ile yatışı yapılan; doğum haftası 34-42 hafta arasında olan hastalar ile annelerinden oluşturuldu. Kontrol grubu ise 34-42 gebelik haftasında (GH) doğan sağlıklı yenidoğanlar ile annelerinden oluşturuldu. Tüm olguların demografik özellikleri, doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, erken doğum nedeni, doğumda müdahale olup olmadığı, prenatal bilgileri, tekli/çoğul gebelik durumu, antenatal steroid uygulanma durumu, annenin gebelikte kullandığı rutin ilaçlar, solunum sıkıntısı nedenleri; yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), Respiratuvar Distress Sendromu

(RDS), konjenital pnömoni, Bronkopulmoner Displazi (BPD), sürfaktan uygulama durumu, ek komplikasyon, Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS), hava kaçağı sendromları, pnömotoraks gibi durumların varlığı sorgulandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm annelere imzalı onamları alınarak anket uygulandı; yaşları, eğitim durumu, gebelikte ilaç kullanımı, multivitamin, güneş kremi kullanımı, başörtüsü durumu, ikamet edilen konut tipi sorgulandı.

Bulgular: Çalışmamıza 67 hasta yenidoğan ve anneleri ile 67 kontrol yenidoğan ve annelerinden olmak üzere toplam 268 birey dahil edildi. Alınan hasta ve kontrol yenidoğan grupların %50,8 (n=68)'i kız, %49,2 (n=66)'si ise erkek olarak saptandı (p>0,05). Çalışmaya alınan grupların gestasyonel hafta ortalamaları hasta grupta 36,0±1,6 hafta, kontrol grupta ise 36,9±1,4 hafta olarak bulundu (p>0,05). Hasta grubun doğum kilosu ortalaması 2774,8±563 gram, kontrol grubun doğum kilosu ortalaması ise 2828,0±550 gram olarak bulundu (p>0,05). Hasta ve kontrol grubu tüm yenidoğanların vitamin D düzeyleri incelendiğinde; hasta yenidoğanların vitamin D düzey ortalaması 15,8±8,8 ng/ml, kontrol yenidoğanların vitamin D düzey ortalaması 17,2±6,6 ng/ml saptandı (p>0,05). Çalışmaya alınan annelerde ise hasta grubu annelerin vitamin D düzey ortalaması 13,01±7,7 ng/ml, kontrol grubu annelerin vitamin D düzey ortalaması 16,6±7,2 ng/ml bulundu (p>0,05). Hasta yenidoğanların vitamin D düzeyleri ile solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki incelendi. RDS, TTN, konjenital pnömoni ile yenidoğan yoğun bakıma yatışı yapılan yenidoğanların vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Genetik değerlendirme hasta ve kontrol yenidoğanlarda çalışıldı. Genetik değerlendirme aşamalarında kontrol gruptan 2 yenidoğanın DNA izolasyonundan sonuç alınamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak genetik değerlendirmede çalışmamıza 67 hasta ve 65 kontrol olmak üzere toplam 132 yenidoğan dahil edildi. Vitamin D Reseptörü Fok I polimorfizmlerinin FF, Ff, ff genotiplerinden ff genotipi çalışma grubumuzda saptanmadı. Vitamin D Reseptörü Fok I polimorfizmlerinden FF, Ff genotipleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Vitamin D Reseptörü Taq I polimorfizmi hasta grubunda 67, kontrol grubunda 65 yenidoğanda çalışıldı. Vitamin D Reseptörü Taq I polimorfizmlerinden CC, CT, TT genotipleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan yenidoğanlarda bakılan her iki gen polimorfizminin de vitamin D düzeyi ile arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Vitamin D Reseptörü Taq I ve Fok I polimorfizmlerinin hasta yenidoğanlardaki solunum sistemi hastalıkları (TTN, RDS, Konjenital Pnömoni) ile arasındaki ilişki araştırıldı. Her iki gen polimorfizmi ile RDS, konjenital pnömoni, TTN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Ülkemizde doğurganlık yaş grubundaki kadınlardaki D vitamini eksikliğinin %80 oranında olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda maternal ve yenidoğan vitamin D düzeyleri ile yenidoğan solunum sistemi hastalıkları (TTN, RDS, Konjenital Pnömoni) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Genetik polimorfizmler açısından çalışmamızın sonuçlarında Fok I ve Taq I gen polimorfizmleri ile TTN, RDS, Konjenital Pnömoni arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Gelecekte daha geniş popülasyonlar üzerinde yapılacak olan çalışmalar ile VDR gen polimorfizmlerinin solunum sistemi hastalıkları ve daha pek çok sistem hastalıkları patogenezindeki rolünün daha net olarak anlaşılması beklenilebilir ve gebelerin takiplerinin daha sık aralıklarla yapılması, sağlık bakanlığı destek programı kapsamında verilen vitamin D desteğinin daha efektif uygulandığından emin olunması ile hem annelerin hem yenidoğanların postpartum dönemde vitamin D eksikliğine bağlı oluşabilecek sorunlarının azaltılması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Vitamin D, TTN, RDS, Konjenital Pnömoni, Vitamin D Eksikliği, Vitamin D Gen Polimorfizmi.

ABSTRACT

Fatma GÜVEN ŞANVER, Relationship Between Vitamin D Levels, Maternal Vitamin D Levels, Vitamin D Gene Polymorphism, and Respiratory Distress Causes in Patients Receiving Respiratory Distress Treatment in Neonatal Intensive Care Unit, Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics, Proficiency Thesis, Zonguldak, 2019.

Introduction and Aim: Vitamin D is a fat-soluble vitamin found in a few nutrients. The main source for the Vitamin D is its synthesis in the skin on exposure to sunlight. Vitamin D protects against certain diseases during pregnancy, early childhood and the other periods of life. The serum 25 (OH) vitamin D level in cord blood is 50%–60% of the mother's serum level. Therefore, mothers' low serum vitamin D levels are considered as the most significant risk factor for vitamin D deficiency or insufficiency in early infancy. Serum 1.25 (OH) 2 vitamin D is the most active form of vitamin D, and it exhibits its effect via vitamin D receptor (VDR) on target tissues. Many tissues contain VDR, and this receptor gene has various polymorphic forms in humans. Fok I, Bsm I, Apa I, and Taq I are the most-defined long-fragmented polymorphisms. Although vitamin D has been investigated in terms of its effect on cardiovascular, immune, respiratory, and many other systems besides calcium and bone metabolism, studies on its effect on the mother and the baby during and after pregnancy are ongoing. This study aimed to determine the serum 25 (OH) vitamin D level and gene polymorphisms (Fok I and Taq I) in the neonates and the relationship between respiratory diseases and respiratory morbidities.

Materials and Methods: The patient group comprised 67 newborns at 34–42 weeks gestation admitted to Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital Neonatal Intensive Care Unit between March and August 2018 due to respiratory distress, and their mothers. The control group consisted of 67 healthy newborns at 34–42 weeks gestation (GH) and their mothers. Demographic characteristics, birth week, birth weight, type of delivery, cause of premature birth, probable intervention at birth, prenatal information, single/multiple pregnancy status, antenatal steroid application status, routine drugs used by the mother during pregnancy, causes of respiratory

distress of all cases, and the presence of conditions such as transient tachypnea of the newborn (TTN), respiratory distress syndrome (RDS), congenital pneumonia, bronchopulmonary dysplasia (BPD), surfactant application status, additional complication, meconium aspiration syndrome, air-leakage syndromes, and pneumothorax were investigated. A questionnaire was administered to all mothers in the patient and control groups after obtaining their informed consent. Age, educational status, drugs used during pregnancy, usage of sunscreen and multivitamin, headscarf usage, and type of residence were also investigated.

Results: 50.8% (n = 68) of the newborns in the patient and control groups were female and 49.2% (n = 66) were male ($p > 0.05$). The gestational week averages were 36.0 ± 1.6 weeks in the patient group and 36.9 ± 1.4 weeks in the control group ($p > 0.05$). The mean birth weight of the newborns in the patient and control groups was 2774.8 ± 563 g and 2828.0 ± 550 g, respectively ($p > 0.05$). The mean vitamin D level of the newborns in the patient and control groups was 15.8 ± 8.8 ng/mL and 17.2 ± 6.6 ng/mL, respectively ($p > 0.05$). The mean vitamin D level of the mothers in the patient and control groups was 13.01 ± 7.7 ng/mL and 16.6 ± 7.2 ng/mL, respectively ($p > 0.05$). The relationship between vitamin D levels and respiratory morbidities of newborns was investigated. No statistically significant relationship among RDS, TTN, congenital pneumonia, and vitamin D levels of newborns admitted to the neonatal intensive care unit was found ($p > 0.05$).

The genetic evaluation was performed in newborns and controls. In the genetic evaluation stages, two newborns from the control group were excluded from the study due to the lack of DNA isolation. As a result, a total of 132 newborns (67 in patient and 65 in control group) were included in the genetic evaluation in this study. The ff genotype of VDR Fok I polymorphism was not detected in this study group. No statistically significant difference in FF and Ff genotypes of VDR Fok I polymorphisms was found between the patient and control groups ($p > 0.05$).

VDR Taq I polymorphism was studied with 67 neonatal patients in the patient group and 65 neonates in the control group. No statistically significant difference in CC, CT, and TT genotypes of VDR Taq I polymorphisms was found between the patient and control groups ($p > 0.05$). No relationship between vitamin D levels and the gene polymorphism of neonates was found in this study ($p > 0.05$).

The relationship of VDR Taq I and Fok I polymorphisms with respiratory morbidity in newborns was investigated. No statistically significant relationship was found between both gene polymorphisms, and RDS, congenital pneumonia and TTN ($p > 0.05$).

Discussion and Conclusion: Vitamin D deficiency in women of fertility age has been reported to be 80% in Turkey. No statistically significant relationship was found between the maternal and neonatal vitamin D levels and neonatal respiratory morbidity in the present study. No significant relationship was found between Fok I and Taq I gene polymorphisms and respiratory morbidities in terms of genetic polymorphisms. Future studies with larger populations would allow a clearer understanding of the role of VDR gene polymorphisms in the pathogenesis of respiratory system diseases and many other systemic diseases. Moreover, the vitamin D support provided within the scope of health ministry support program can be applied more effectively with more frequent follow-up of pregnant women. In addition, the problems that might occur due to vitamin D deficiency in the postpartum period of mothers and neonates can be reduced.

Key words: Neonatal, Vitamin D, TTN, RDS, Congenital Pneumonia, Vitamin D Deficiency, Vitamin D Gene Polymorphism.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR.....	xii
TABLO DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiv
GRAFİK DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Preterm Yenidoğanlarda Sık Görülen Solunum Sıkıntısı Nedenleri.....	3
2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu.....	3
2.2.2. Konjenital Pnömoni.....	4
2.2.3. Apne.....	5
2.2.4. Bronkopulmoner displazi (BPD).....	5
2.3. Term ve Geç Preterm Yenidoğanlarda Sık Görülen Solunum Sıkıntısı Nedenleri... ..	7
2.3.1. Minimal Respiratuar Hastalık (MRH).....	7
2.3.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (TTN).....	7
2.3.3. Pulmoner Hava Kaçakları.....	8
2.3.4. Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT).....	9
2.3.5. Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS).....	10
2.4. Vitamin D.....	11
2.4.1. Vitamin D Metabolizması.....	13
2.4.2. Vitamin D Reseptörü.....	15
2.4.3. Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi.....	17
2.5. Vitamin D Etkileri.....	19
2.5.1. Vitamin D ve Kemik.....	19
2.6. Vitamin D İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	19
2.6.1. Vitamin D ve İmmün Sistem.....	19

2.6.2. Vitamin D ve Enfeksiyonlar	20
2.6.3. Vitamin D ve Solunum Sistemi	20
2.6.4. Vitamin D ve Diabet	21
2.7. Vitamin D Düzeyleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması	24
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.2. Laboratuvar Yöntemleri	25
3.2.1. Biyokimyasal Değerlendirme	25
3.2.2. Genetik Değerlendirme	25
3.2.2.1. Periferik kandan DNA Elde Edilmesi	25
3.2.2.2. PCR İle İlgili Gen Bölgesinin Amplifikasyonu	26
3.2.2.2.1. FOK I (rs2228570) (C/T) Gen Polimorfizmi	26
3.2.2.2.2. TAQ I (rs731236) Gen Polimorfizmi	27
3.3. İstatistiksel Analiz	28
3.4. Maddi Destek ve Onay	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	70
Ek 1: Etik Kurul Onayı	70

KISALTMALAR

- ACOG** : American College of Obstetricians and Gynecologists
APP : Amerikan Pediatri Akademisi
BEÜN : Bülent Ecevit Üniversitesi
BPD : Bronkopulmoner Displazi
CPAP : Sürekli pozitif havayolu basıncı
CPR : Cardiopulmoner Resütitasyon
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GBS : Grup B streptokok
GH : Gebelik haftası
İUBG : İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK : İntraventriküler Kanama
LGA : Large Gestational Age
MAS : Mekonyum Aspirasyon Sendromu
MRH : Minimal Respiratuar Hastalık
NCPAP : Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NEK : Nekrotizan Enterokolit
NICHD : National Institute of Child Health and Human Development
NIH : Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
PBV : Pozitif basınçlı ventilasyon
PPHT : Persistan pulmoner hipertansiyon
RDS : Respiratuar Distres Sendromu
ROP : Prematüre Retinopatisi
RSV : Respiratuar Sinsiyal Virus
RXR : Retinoid X reseptör
SGA : Small for Gestational Age
TFUS : Transfontanel ultrasonografi
TTN : Yenidoğan Geçici Takipnesi
USG : Ultrasonografi
VDR : Vitamin D Reseptörü

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “ National Institute of Health ” (NIH) tarafından belirlenen BPD tanı kriterleri.....	6
Tablo 2: 25 (OH) vitamin D düzeyine göre D vitamin durumu	23
Tablo 3: Çalışmaya Alınan Yenidoğanların Cinsiyete Göre Dağılımı	29
Tablo 4: Çalışmaya Alınan Olguların Doğum Haftalarına Göre Dağılımı	30
Tablo 5: Çalışmaya Alınan Olguların Doğum Kilo Ortalaması.....	30
Tablo 6: Hasta grubunda solunum sıkıntısı nedenleri ve komplikasyonlar	31
Tablo 7: Yenidoğan Gruplarının Vitamin D Düzeyi.....	32
Tablo 8: Anne Gruplarının Vitamin D Düzeyi	32
Tablo 9: Hasta Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri	35
Tablo 10: Kontrol Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri ...	36
Tablo 11: Hasta Annelerin Gebelik Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri.....	37
Tablo 12: Kontrol Annelerin Gebelik Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri	37
Tablo 13: Yenidoğan Vitamin D Düzeyi ve Solunum sistemi hastalıkları.....	38
Tablo 14: Gruplar Arasında Fok I Polimorfizminin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 15: Gruplar Arasında Taq I Polimorfizminin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 16: Hasta Yenidoğanda Fok I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki	39
Tablo 17: Kontrol Yenidoğanda Fok I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki	39
Tablo 18: Hasta Yenidoğanda Taq I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki	40
Tablo 19: Kontrol Yenidoğanda Taq I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki	40
Tablo 20: Fok I polimorfizmi ve solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki	41
Tablo 21: Taq I polimorfizmi ve solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki	41

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Geç preterm ve erken term bebeğin tanımı.....	2
Şekil 2: Vitamin D metabolizması	15
Şekil 3: Vitamin D reseptörü.....	16
Şekil 4: VDR geni sitogenetik lokusu	16
Şekil 5: Vitamin D reseptör geni ve polimorfizmi	18
Şekil 6: FOK I Gen Polimorfizmi, DNA markırı (1), Ff genotipi (2), FF genotipi	27
Şekil 7: TAQ I Gen Polimorfizmi, DNA markırı (1), CC genotipi (2), TT genotipi (3), CT genotipi (4).....	28

GRAFİK DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 1: Yenidoğan Vitamin D Düzey Dağılımı	33
Grafik 2: Hasta-Kontrol Yenidoğanların Vitamin D Düzey Dağılımı.....	33
Grafik 3: Anne Vitamin D Düzey Dağılımı.....	34
Grafik 4: Hasta-Kontrol Annelerin Vitamin D Düzey Dağılımı	35
Grafik 5: Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D Düzey Dağılımları ..	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

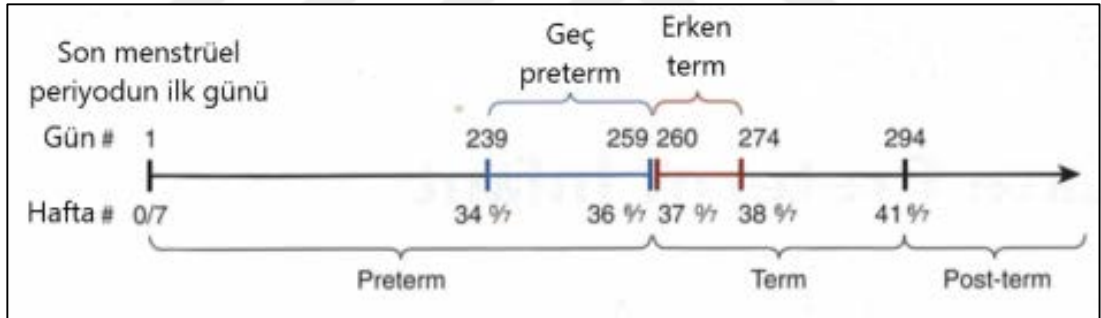
Vitamin D yağda çözünen bir vitamin olup çok az miktarda besinlerde bulunur, asıl kaynağı güneş ışığı ile ciltte sentezdir. Diyetle alınan veya deride sentezlenen vitamin D inaktif formdadır; enzimatik bazı yollar ile aktif metabolitlerine dönüşür. Vitamin D vücutta kalsiyum ve fosfat homeostazisini düzenler ve kemik mineralizasyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Vitamin D gebelikte ve erken çocukluk döneminde, yaşamın ilerleyen dönemlerinde bazı hastalıklara karşı koruduğu gösterilmiştir. Erken bebeklik döneminde vitamin D kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Bu sebeple yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25(OH) vitamin D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (1). Kordon kanındaki serum 25(OH) vitamin D düzeyi annenin düzeyinin %50-60'ı kadardır (2,3). Bu nedenle erken bebeklik dönemindeki vitamin D eksiklik ya da yetersizliği için en önemli risk faktörünün annenin vitamin D düzeyi olduğu düşünülmektedir.

Vitamin D'nin en aktif formu serum 1,25(OH)₂ vitamin D, vitamin D reseptörü (VDR) yoluyla hedef dokular üzerindeki etkisini gösterir. Birçok doku VDR içerir ve bu reseptör geninin insanda çeşitli polimorfik formları bulunmaktadır. Fok I, Bsm I, Apa I ve Taq I en çok tanımlanan uzun parçalı polimorfizmlerdir. Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizmasının yanında kardiyovasküler, immün sistem, solunum sistemi ve daha pek çok sisteme etkisi açısından araştırmalar yapılmış olmasına rağmen; gebelik sırasında ve sonrasında anneye bebeğe olan etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamıza hasta grubu olarak, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine Mart 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında solunum sıkıntısı (RDS, TTN, minimal respiratuar hastalık, konjenital pnömoni gibi) nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan, doğum haftası 34-42 hafta arasında olan hastalar ile anneleri, kontrol grubu olarak ise doğum haftası 34-42 hafta arasında olan sağlıklı yenidoğanlar ile anneleri dahil edilmiştir. Çalışmamızda serum 25(OH) vitamin D düzeyinin ve gen polimorfizmlerinin (Fok I ve Taq I) yenidoğanda solunum sistemi hastalıkları ve solunumsal morbiditeler ile olan ilişkilerini tespit etmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Normal gebelik süresi menstruasyonun ilk gününden itibaren 280 gün veya 40 hafta olarak tanımlanır. Bu süre 39 ve 42 hafta arasında olabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından prematüre yenidoğanlar, yaşayabilirlik sınırı olan 22 hafta üzerinde ve 37 hafta altındaki bebekler olarak tanımlanmıştır (4,5). 37. gebelik haftasını doldurmadan doğan yenidoğanlar “prematüre” olarak, 37 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlar “term” olarak sınıflandırılmaktadır (6). 2005 yılındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve 2007 yılındaki Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) verilerine göre prematüre bebekler gebelik haftasına göre geç preterm; 34 (0/7) ile 36 (6/7) hafta arası, orta derecede preterm; 32 (0/7) ile 33 (6/7) hafta arası ve ileri preterm; 32 (0/7) hafta altı olmak üzere 3 sınıfta incelenmektedir (7).



Şekil 1: Geç preterm ve erken term bebeğin tanımı (8)

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) preterm doğumlar son yıllarda %30'dan fazla artmıştır. Preterm doğumların %70'ini 34-36. gebelik haftalarında doğan geç prematüre bebekler oluşturmaktadır (9).

Ülkemizde de geç preterm ve erken term doğum oranları artış göstermektedir. İndüklenen doğumların ve sezaryan ile doğum oranlarının artmasının geç prematüre doğum için etkili olduğu düşünülmektedir (10). Yine yardımcı üreme tekniği ile olan gebeliklerin artması, annenin sezaryanı tercih etmesi ve anne yaşının erken ve geç olması prematüre doğum artışında rol oynamaktadır (11,12).

Geç prematüre bebeklerde term bebeklere oranla RDS, hipoglisemi, ısı düzensizlikleri, sepsis, sarılık, intraventriküler kanamalar ve beslenme sorunları daha fazla görülmektedir (13, 14).

Erken term yenidoğanlarda term yenidoğanlara oranla solunum problemleri, hipoglisemi, sepsis, hiperbilirubinemi, yeniden hastaneye yatış, ileri dönemde nörolojik problemler ve ölüm oranları daha fazla bulunmuştur (15-20).

2.2. Preterm Yenidoğanlarda Sık Görülen Solunum Sıkıntısı Nedenleri

2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu

Prematürite yenidoğanlardaki mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir. Respiratuar Distress Sendromu sürfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatür olması nedeni ile gelişen bir solunum sistemi hastalığıdır. Hiyalen membran hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artmaktadır (21). Sürfaktan, %90 lipid, %10 proteinden oluşan bir fosfolipid karışımıdır ve görevi alveollerin yüzey gerilimini azaltmak ve bu şekilde alveollerin açık kalmasını sağlamaktır. Sürfaktan eksikliği, sürfaktan sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamış olması veya tip II pnömositlerin (sürfaktanı üreten hücreler) işlev bozukluğu nedeni ile olmaktadır. Respiratuar Distress Sendromunda sürfaktan eksikliğine bağlı atelektaziler, ventilasyon-perfüzyon dengesinde bozukluklar ve buna bağlı gaz değişiminde bozulma görülmektedir. Solunum sıkıntısı bu şekilde oluşmaktadır. Klinik olarak postnatal ilk 4-6 saatte ortaya çıkan takipne, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, siyanoz, ekspiratuar hırıltı, inlemeler, saturasyonlarda düşüklük ile bulgu verir. Akciğer grafisinde görülen tipik yaygın retiküloganüler görünüm, buzlu cam görünümü ve hava bronkogamları ile tanı konulmaktadır. Ayrıca akciğerlerin havalanmasında azalma ve yaygın atelektaziler gözlenmektedir (22,23).

Bebeğin endojen sürfaktan üretiminin artması, spontan diürezin gerçekleşmesi, pulmoner ödemin azalması, akciğerlerin gaz alışverişinin düzelmesi ve oksijen ihtiyacının azalması ile iyileşme gözlemlenmiş olur. Eğer komplikasyon gelişmez ise hastalarda 3-5 gün içinde klinik düzelme beklenmektedir (24).

Respiratuvar Distress Sendromu riskini artıran faktörlerden en önemlisi prematürite olmakla birlikte, ailesel yatkınlık, perinatal asfiksi, erkek cinsiyet, beyaz ırk, bebeğin ikinci ikiz eşi olarak doğması, sezaryen ile doğum, annede diyabetes mellitus varlığı, gebelikte intrahepatik kolestaz gelişmiş olması diğer risk faktörleridir (24,25). Yapılan çalışmalarda antenatal steroid uygulamasının ve postnatal sürfaktan kullanımının artması ve mekanik ventilasyon tekniklerindeki yeni gelişmelerle RDS'ye bağlı mortalitenin ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir (26). Respiratuvar Distress Sendromunda tedavinin amacı solunum yetersizliğini kontrol altına almaktır. Genel olarak yaklaşım kardiyovasküler ve nutrisyonel destek, hipotermimin, hipoksi, hiperkarbi ve asidozun önlenmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi şeklinde olmakla birlikte tedavinin temelini eksik olan sürfaktanın yerine konması oluşturmaktadır. Ayrıca yeterli ventilasyon ve oksijenizasyonun sağlanması için sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) da önerilmektedir (22, 27). Respiratuvar Distress Sendromu ve buna bağlı uygulanan sürfaktan ve mekanik ventilasyona bağlı gelişen komplikasyonlardan pnömotoraks, pulmoner hemoraji, pnömoni, intraventriküler kanama (İVK), sepsis, BPD ve prematüre retinopatisi (ROP) en önemli ve en ciddi olanlarıdır (28).

2.2.2. Konjenital Pnömoni

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir yenidoğan enfeksiyonu olan pnömoni erken yada geç başlangıçlı olabilir. Erken başlangıçlı pnömoni için erken membran rüptürü, annede koryoamniyonit varlığı, erken doğum, fetal taşikardi ve annede intrapartum ateş; geç pnömoni içinse mekanik ventilasyon, havayollarında anomali, uzamış hastane yatışı ve mide içeriğinin aspirasyonu risk faktörleridir (29).

Erken pnömoni enfekte olan amniyon sıvısının aspirasyonuna ya da mikroorganizmanın transplasental geçişine bağlı olarak gelişebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde en önemli etken Grup B streptokok (GBS) enfeksiyonu olup GBS pnömonisi akciğer grafisinde RDS benzeri görüntü vermektedir. Erken pnömoninin diğer etkenleri E. coli, S. aureus, S. pneumoniae ve Klebsiella suşları'dır. Ayrıca viral (herpes simpleks virüs) ve mantar (kandida suşları) enfeksiyonları pnömoni nedeni olabilmektedir (30).

Geç yenidoğan pnömonisinde özgül olmayan belirtilerin yanı sıra ventilatöre bağımlı bebekte ventilatör ayarlarının ve oksijen gereksinimin artması, trakeal sekresyonların artması ya da pürülan, koyu nitelik kazanmasıdır. Hastanede yatan bebeklerde etkenler S. aureus, S. pneumoniae ve S. pyogenes gibi geç başlangıçlı sepsis etkenleridir. Bunların yanısıra viral enfeksiyonlar (RSV), mantar enfeksiyonları (kandida suşları) etken olabilmektedir (31).

Pnömoni düşünülen bebekte tanı için trakeal aspirattan gram boyama, kültür ve akciğer grafisi yardımcı olabilir. Pnömoniye özgül belirti ve bulgunun olmaması nedeni ile yenidoğan bir bebekte ani başlangıçlı solunum sıkıntısı ya da var olan solunum sıkıntısının artması pnömoni ve/veya sepsis düşündürmelidir(29,31).

2.2.3. Apne

Yenidoğanlarda bir sorun olmaksızın 10-15 saniye solunum durması gözlenebilmektedir. Prematüre apnesi 20 saniyeden daha uzun bir süre veya 20 saniyeden daha az olan ve siyanoz, belirgin solukluk, hipotoni veya bradikardi ile ilişkili solunum durması olarak tanımlanmıştır (32).

Geç preterm bebeklerde de zaman zaman apne görülebilmektedir. Geç preterm bebeklerde, term bebeklere oranla apne görülme insidansı 3-4 kat artmıştır (33). Solunum sorunlarını önlemeye yönelik olarak ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından 39 hafta öncesi endikasyon dışı indüklenmiş doğum ve planlı sezaryen önerilmemektedir (34). Preterm doğum öncesinde uygulanan antenatal steroid, solunum problemleri başta olmak üzere postnatal yenidoğan morbiditelerini azaltmaktadır (35).

2.2.4. Bronkopulmoner displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi <32 gebelik haftasında doğanlar için postkonsepsiyonel 36. haftada, \geq 32 gebelik haftasında doğanlar içinse doğum sonrası 28. günde veya taburcu edilirken (hangisi daha erken ise) ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır (36). Neonatoloji alanındaki ilerlemeler nedeni ile düşük gebelik

haftası ve doğum ağırlığındaki bebeklerin yaşam oranlarının artması sonucunda BPD sıklığında da artış gözlenmeye başlamıştır (37).

2001 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health” (NIH) tarafından belirlenen tanı kriterleri aşağıda, Tablo 1’de belirtildiği gibidir (38).

Tablo 1: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “ National Institute of Health ” (NIH) tarafından belirlenen BPD tanı kriterleri

(Tanı zamanı: En az 28 gün %21’den fazla oksijen gereksinimine ek olarak)	Gebelik yaşı <32 hafta Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburculuk	Gebelik yaşı ≥32 hafta Postnatal yaş 28-56. Günde veya taburculuk
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken <%30 oksijen gereksiniminin olması	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken <%30 oksijen gereksiniminin olması
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken ≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP)	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken ≥ %30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP)

Bronkopulmoner displazi için en önemli risk faktörü düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı hızla artmaktadır (36). Diğer önemli risk faktörleri; hiperoksi/hipoksi (oksidan stres), antioksidan sistemlerin yetersizliği, mekanik ventilasyon (baro/volutravma), bronşiyal drenajın yetersizliği, enfeksiyona bağlı zedelenme, sürfaktan eksikliği, pulmoner ödem ve genetik faktörlerdir. Bu risk faktörlerinin etkisi ile akciğerlerde akut hasar oluşmakta, fizyolojik ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (39, 40).

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde akciğerlerde doku hasarlanması görülecektir, akciğerlerin normale göre ağırlığı fazla ve renkleri koyudur, amfizematöz alveoller ve kistik alanlar, atelektazik bölgeler, bronşiyal mukozada kalınlaşma, epitelyal metaplazi, interstisyel ödem, fibrozis görülür (41).

Tedavide oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımı, kalori desteği, bronkodilatatörler ve kortikosteroidler kullanılmaktadır (39, 42). Oksijen ve mekanik ventilatör desteği akciğer hasarlanmasının azaltılması açısından önemli bir tedavi şeklidir. Bronkopulmoner displazi patogenezinde pulmoner ödem ve sıvı yüklenmesi nedeni ile sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımı önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi ventilasyon süresini kısaltmakta, oksijen gereksinimini azaltmakta ve akciğer kompliyansını artırmaktadır. Bronkodilatasyon için albuterol ve ipratropium bromid tedavide yaygın kullanılmakta olup hava yolu direncini azaltarak etki etmektedir (39, 41, 43). Yüksek doz A vitamini kullanımı da tedavide önerilmektedir (39). Bronkopulmoner displazi gelişimin önlemede nazik ventilasyon, postnatal steroid, A vitamini ve kafein etkinliği kanıtlanmış yöntemlerdir (44). Ayrıca antenatal steroid ve sürfaktan kullanımında faydalı olduğu bilinmektedir. Sürfaktan kullanımı ile BPD sıklığı azalmıştır şeklinde bilinmekle birlikte yapılan çalışmalarda sürfaktan kullanımı sonrası BPD sıklığında anlamlı düşüş olmadığı tespit edilmiştir, bunun nedeninin klinik olarak daha kritik infantların yaşatılabilmesi olduğu düşünülmektedir (45, 46).

2.3. Term ve Geç Preterm Yenidoğanlarda Sık Görülen Solunum Sıkıntısı Nedenleri

2.3.1. Minimal Respiratuar Hastalık (MRH)

Minimal respiratuar hastalık 4 saatten az süren geçici solunum sıkıntısı (inleme, takipne, hafif çekilmeler) olarak tanımlanmaktadır. Term veya geç preterm bebeklerin sorunudur. Etiyolojide hipotermi, hafif asidoz, hafif asfiksi ve amniyon sıvısının temizlenmesindeki gecikme suçlanmaktadır. Tanı genellikle retrospektif olarak konulmaktadır. Bu bebekler çoğunlukla 12 saatte asemptomatik hale gelmektedir (47).

2.3.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (TTN)

Yaş akciğer, selim respiratuar distres, tip II respiratuar distres olarak da bilinen TTN term yenidoğanlarda solunum sıkıntısı oluşturan başlıca nedenlerdendir. Fetal

akciğer sıvısının yeterli oranda ve hızda atılamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (48). Doğumu izleyen ilk saatlerde takipnenin ortaya çıkması, hastada septik görünümünün olmaması, takipneye rağmen desatürasyonun görülmemesi, sepsise yardımcı laboratuvar bulguların normal olması, akciğer grafisinde havalanma artışı, diyafram düzleşmesi, bronkovasküler görünümde artış, fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü gibi radyolojik bulguların bulunması, genellikle %40'ın altındaki oksijen tedavisine kısa sürede cevap vermesi ile tanı konulmaktadır (49). Ancak bazı olgularda semptomların uzayabildiği ve daha ciddi seyrettiği de bilinmektedir (48, 50).

2.3.3. Pulmoner Hava Kaçakları

Havanın akciğerden ekstra alveoler aralığa geçmesi durumuna pulmoner hava kaçağı denilmektedir. Pulmoner hava kaçağı sendromları olarak adlandırılan hastalık grubunu pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum ve pulmoner intersitisyel amfizem oluşturmaktadır. Pulmoner hava kaçaklarından; dengesiz alveoler ventilasyon ve hava tutulması nedeniyle alveollerin aşırı derecede gerilmesi ve rüptürü sorumlu tutulmaktadır (51).

Pnömotoraks akciğerde parietal ve visseral plevra arasındaki boşluğa hava kaçağının olması ve buna sekonder akciğerin kollaps olması ile ortaya çıkan tablodur. En sık görülen pulmoner hava kaçağı sendromu pnömotoraktır. Yenidoğan döneminde hayatın diğer dönemlerine göre çok daha sık görülmektedir ve sıklıkla ilk 3 gün içinde ortaya çıkmaktadır (52). Risk faktörleri; prematürite, solunum yetersizlikleri, akciğer anomalileri, mekanik ventilasyon ve resüsitasyon gibi durumlardır (53). Pnömotoraks gelişimini önlemek amaçlı ventilatör ayarlamalarının titizlikle yapılması (düşük basınç, kısa inspirasyon zamanı, yüksek hız ve makul soluk sonu pozitif basınç ayarları) ve permisif hiperkapni uygulaması gibi yaklaşımlar başarılı olmaktadır. Ayrıca sürfaktan kullanımının yaygınlaşması ile pnömotoraks olgularında azalma olduğu bildirilmektedir (52,54). Tüm yenidoğanlarda %1-2 sıklığında pnömotoraks görülmesine rağmen olguların sadece %10'unda semptom gözlenmektedir (55). Asemptomatik olgularda etkilenen tarafta hiperrezonans ve azalmış solunum sesleri duyulması ve takipne dışında bulgu

saptanmazken semptomatik olgularda bu bulgulara ek olarak ciddi solunum sıkıntısı, siyanoz, irritabilite, apne görülebilmektedir. Klinik çok hafif seyredebileceği gibi aniden kötüleşip ağır bir solunum sıkıntısı gelişebilmektedir (56).

Pnömotoraksın kesin tanısı akciğer grafisi ile konulmaktadır. Etkilenen tarafta akciğer kollabedir. Radyolojik tetkikin gecikmesi durumunda ve acil durumlarda, kuvvetli bir fiber optik ışık kaynağı ile transilluminasyon yapılması tanıda yardımcıdır (52). Tek taraflı ve %15-20'den az yer kaplayan pnömotoraks varlığında klinik takip ve oksijen tedavisi yeterli olurken yine tek taraflı ancak %20'den fazla yer kaplayan ve klinikte kötüleşme gözlenen pnömotoraks varlığında göğüs tüpü takılarak kapalı su altı drenajı yapılması gerekmektedir. Ventilator cihazı gereksinimi de doğabilmektedir. Gerekli aralıklar ile akciğer grafileri çekilerek takibi yapılır, iyileşme olduğu yönünde karar verilir ise tüp çekilir. Tansiyon pnömotoraks ise acil bir durumdur, acilen iğne aspirasyonu ve/veya toraks tüp drenajı yapılması uygundur (53, 56).

2.3.4. Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)

Persistan pulmoner hipertansiyon postnatal dönemde azalması gereken pulmoner vasküler direncin azalmamasına, fetal dolaşımın hala devam etmesine, foramen ovaleden ve duktus arteriozusan sağdan sola şantın devam etmesine bağlı ortaya çıkan, pulmoner kan akımının sistemik dolaşıma geçmesi ile oluşan sistemik arteriyel hipoksi ile karakterize tablodur (57). Persistan pulmoner hipertansiyon altta yatan nedene göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır, akut nedenlerde kendi aralarında geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olanlar şeklinde ayrılmaktadır. Akut geri dönüşümlü PPHT nedenleri; RDS, TTN, pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), konjenital diyafragma hernisi, maternal diyabet, polisitemi, hipoksi, atrioventriküler malformasyon, pulmoner vazoreaktivite, antenatal selektif serotonin geri alım inhibitörlerine ve nonsteroidal antiinflamatuvara maruziyet iken geri dönüşümsüz olanlar konjenital bazı akciğer patolojileri, alveolar kapiller displazi, pulmoner interstisyel lenfanjektazi ve sürfaktan protein eksikliğidir. Kronik PPHT nedenleri ise BPD, konjenital diyafragma hernisi, atrial septal defekt,

ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus, genetik anomaliler şeklindedir (58,59).

Hastalığın tanısında altın standart yöntem ekokardiyografi (EKO)'dir (59). Kardiak üfürüm, siyanoz, uzamış kapiller dolum zamanı, metabolik asidoz ve laktat düzeyinde artış gözlelenebilmektedir (60). Tanıya yardımcı diğer yöntemler ise arterio-alveolar oksijen farkının belirlenmesi ($(7 \times \text{FiO}_2) - (\text{PO}_2 + \text{PCO}_2) > 250 \text{ mmHg}$ 'den fazla saptanırsa bu durum PPHT lehinedir), CPAP testi (CPAP ile %100 O₂ verildiğinde PO₂ artışı <20 mmHg ise PPHT lehinedir), hiperventilasyon testi (entübe hastada %100 FiO₂ verilerek 5-10 dakika 60'civarında ventilasyon yaptırıldığında PO₂'de <20 mmHg'lık artış saptanması PPHT lehinedir) ve kan gazında preduktal-postduktal PO₂ farkının karşılaştırılması şeklindedir. PPHT'da preduktal-postduktal oksijen saturasyonu farkına bakıldığında preduktalde %10'dan yüksektir. Preduktal alınan kan gazı ile postduktal kan gazı arasındaki PO₂ farkının 20mmHg'dan fazla saptanması duktustan sağdan sola şant olduğunu gösteren bir değerdir (59,61). Tedavide genel yaklaşım; primer altta yatan hastalığın tedavisi, hastanın oksijenizasyonun ve ventilasyonun sağlanması şeklindedir. Uygun solunum desteğinin verilmesi, inotropik destek, sedasyon ve analjezi, spesifik pulmoner vazodilatör ve gerekirse ekstrakorporyal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulanmalıdır. Etkinliği kanıtlanmış, onaylı tek pulmoner vazodilatör inhale nitrik oksit (İNO)'tir (62,63). İn hale nitrik oksit bulunamadığında sildenafil kullanımının klinikte önemli yan etki oluşturmadan mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (64).

2.3.5. Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS)

Sağlıklı zamanında doğan bir yenidoğanda mekonyum çıkışı ilk 24-48 saatler arasında gerçekleşmektedir. Doğum öncesi mekonyum çıkışı, tartışmalı olmakla birlikte bebeklerde fetomaternal stresin bir işareti olarak kabul edilir (65). Mekonyum aspirasyon sendromu tanım olarak mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile doğan yenidoğanlarda başka bir nedene bağlanamayan solunum sıkıntısı sendromu olarak tanımlanmaktadır. Daha çok term ve posttermlerin bir sorunu olup oksidatif stres sürecinden geçen yenidoğanlarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksinimini arttıran morbiditesi oldukça yüksek bir sorundur (66). Fetal hipoksik iskemik stres

sonucu intestinal peristaltizmle mekonyum çıkışınının gerçekleşmesi, amniyotik sıvının mekonyum ile kontaminasyonu ve yenidoğanın gasping yapması sonucu akciğerlerine bu amnion sıvınının nüfuz etmesi ile ortaya çıkan bir inflamatuvar süreçtir. Zamanında farkedilememesi halinde mortalitesi oldukça yüksektir (67). Mekonyum intrauterin dönemde steril olup tükürük, mide, pankreas, intestinal sekresyonlar, mukus, safra, safra asitleri, hücrel artıklar, lanugo tüyleri, fetal kan içeriğinden oluşmaktadır. Postnatal dönemde bakteriler steril kolona inokule olmaya başlar. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda %23 oranında mekonyumun steril olmadığı bildirilmektedir (68). Günümüzde MAS'ın patofizyolojisi ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen intrauterin veya antenatal dönemde başlayan inflamatuvar süreci kontrol altına alacak, mortalite ve morbiditeyi azaltacak tedaviler konusundaki çalışmalar halen sürmektedir (69).

Tüm doğumların yaklaşık %8-15'inde amniyotik sıvı mekonyum ile kontamine iken bu bebeklerin ancak %5-10'unda MAS gelişmektedir (70). Pretermelerde bildirilen sıklığı %5,1 iken, termlerde %16,5, posttermelerde %27,1'dir. Bu sıklık bebeğin gebelik haftası (GH) ile doğrusal olarak artmaktadır. Gebelik yaşı ilerledikçe fetusun mekonyum çıkarma olasılığı artarken, 31. GH'nın altında nadirdir. Postmatürite (GH>42), gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, hipoksi, preeklampsi, annenin kronik hipertansiyonu, sigara içimi, solunum veya kardiyovasküler sistem hastalıklarının MAS riskini arttırdığı görülmüştür (71).

2.4. Vitamin D

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan, spesifik enzimatik reaksiyonların kofaktörü olarak etki eden moleküller olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde reseptör aracılığı etki göstermesi ve bu etkisinin "feedback" mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı prohormon olarak değerlendirilmektedir (72-76).

Yağda çözünen bir vitamin olan vitamin D, çok az miktarda besinlerde bulunur. Vitamin D'nin asıl kaynağı güneş ışığı ile ciltte sentezdir. Vücudumuz vitamin D ihtiyacının, %90'ını güneş ışığı yoluyla alırken, yalnızca %10'u

besinlerden karşılanmaktadır. Besin kaynakları; uskumru, somon ve sardalya gibi yağlı balıklar, et, süt, yumurta sarısıdır. Ayrıca, haftada 3-4 gün, günde en az 15 dakika gün ışığı, D vitamini ihtiyacını karşılamak için gerekmektedir (77).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre ABD’de adölesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterlidir ve çocukların %61’inde vitamin D yetersizliği mevcuttur (78).

Ülkemizde doğurganlık yaş grubundaki kadınlardaki vitamin D eksikliğinin %80 oranında olduğu bildirilmiştir (76). Yine, yapılan bir çalışmada gebe kadınların %27’sinde, kord kanında ise %64 oranında vitamin D eksikliği saptanmıştır (80).

Gebelikte alınan vitamin D takviyesinin bebeklerde astım ve hışıltı sıklığını azalttığı bildirilmesiyle vitamin D’nin intrauterin dönemdeki akciğer üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde vitamin D ile RDS’nin ilişkili olduğu görülmüştür (81-83).

Yine, Yeni Zelanda’da kord kanındaki vitamin D düzeyinin değerlendirildiği bir kohort çalışması neticesinde, serum 25(OH) vitamin D düzeyi 10 ng/ml altındaki bebeklerde, 30 ng/ml ve üzerinde olan bebeklere göre solunum yolu enfeksiyonlarının 2,04 kat, diğer sistem enfeksiyonlarının 2,36 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (84).

Bebeklerde anne sütü, plasental geçiş ve güneş ışığı aracılığı ile deride gerçekleşen sentez, vitamin D kaynaklarını oluşturmaktadır (85). Doğum sonrası ilk sekiz hafta anne ile bebeğin vitamin D düzeylerinin benzer olduğu, ilerleyen zamanlarda güneş ışığının daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (86-88). Kordon kanındaki serum 25(OH) vitamin D düzeyi annenin düzeyinin %50-60’ı kadardır (88,89). Bu nedenle erken bebeklik dönemindeki vitamin D eksiklik ya da yetersizliği için en önemli risk faktörünün annenin vitamin D düzeyi olduğu düşünülmektedir.

Şubat 2016’da yayınlanan uzlaşma raporundan önce vitamin D düzeyinin normal değerleri ile ilgili çeşitli görüşler bulunmakla beraber, dünya çapında çok düşük değerlerin bildirilmesindeki artış neticesinde yayınlanan uzlaşma raporunda; serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml üzerinde olması “yeterlilik”, 12-20 ng/ml olması “yetersizlik”, 12 ng/ml altında olması “eksiklik” olarak tanımlanmıştır (90). Ancak serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin 20-30 ng/ml

olması durumunda da parathormon (PTH) değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir ve bu durum “göreceli vitamin D eksikliği” olarak değerlendirilmiştir (91). Hiperkalsemi ve PTH düzeylerinin baskılanması ile birlikte vitamin D düzeylerinin 100 ng/ml üzerinde olması da “vitamin D toksisitesi” olarak tanımlanmıştır (90).

Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre günlük vitamin D ihtiyacı bebekler için 400 ünedir. Anne sütündeki vitamin D’nin yetersiz olması nedeniyle sadece anne sütü alan bebeklerin günlük 400 ünite vitamin D almaları önerilmektedir. Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocuklara yaz aylarında günlük 400 ünite, kış aylarında günlük 800 ünite vitamin D almalarını, hamilelere ve emziren annelere de günlük 2000 ünite vitamin D almalarını önermektedir (92).

2.4.1. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Vitamin D kaynakları:

- 1) Bitkisel kaynaklı vitamin D (D2: ergokalsiferol)
- 2) Hayvansal kaynaklı vitamin D (D3: kolekalsiferol)
- 3) Sentez ile üretilen vitamin D (güneş ışınları ile).

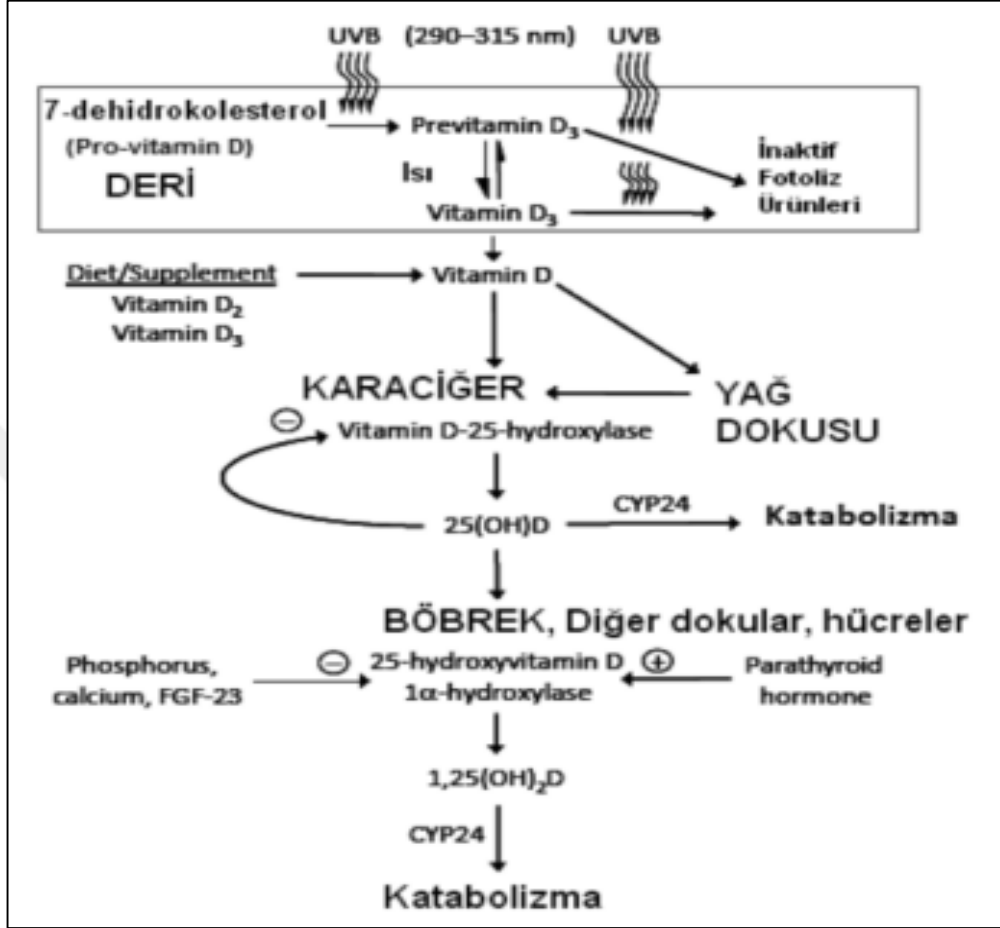
Normal koşullarda insan vücudunda bulunan vitamin D’nin %90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D’ye daha sonra vücut ısısı ile hızla vitamin D’ye dönüşür. Aynı zamanda güneş ışınları vitamin D’yi parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma ile güneşlenme vitamin D toksisitesine yol açabilmektedir (93). Vitamin D, Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)’e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenerek aktif form olan serum 1,25 (OH)₂ vitamin D’ye dönüşür. Bu nedenle karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda vitamin D eksikliği oluşabilmektedir. 25-hidroksilasyonun %90’ı karaciğerde, %10’u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda gerçekleşmektedir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu,

prostat, kolon ve makrofajlarda serum 25(OH) vitamin D'nin, serum 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir (94). Serum 25(OH) vitamin D düzeyi doku vitamin D durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle vitamin D eksikliğini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. Serum 25(OH) vitamin D, vitamin D'nin dolaşımdaki major formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Serum 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılmaz. Vitamin D bağlayıcı protein alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar. Vitamin D'nin katabolize olma yolu 24 hidroksilasyondur (hem karaciğer hem böbrekte). 24,25(OH)₂ vitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. Serum 1,25(OH)₂ vitamin D ise 24 hidroksilasyonla "calcitroikaside" dönüşür ve safra yolu ile atılmaktadır (95).

Vitamin D'nin en önemli fonksiyonlarından biri barsaklardan kalsiyum emilimini arttırmasıdır. Parathormon, kalsiyum ve fosfor böbrekte 1- α hidroksilaz aktivitesini kontrol etmektedir. Hipokalsemi, PTH artışı ve hipofosfatemi renal 1- α hidroksilaz enzim aktivasyonu ile aktif D vitamini sentezini artırırken, hiperkalsemi ve aktif D vitamininin kendisi 1- α hidroksilaz enzimini inhibe ederek aktif D vitamini sentezini baskılayıcı etki göstermektedir. Osteoblastlardan salgılanan ve fosfat metabolizmasında önemli rolü olan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) 1- α hidroksilaz enzimini baskılayarak 24-hidroksilaz aktivitesini arttırarak aktif vitamin D sentezini azaltmaktadır (Şekil 2) (96,97,98).

Vitamin D'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif vitamin D sayesinde gerçekleşir ve bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya direkt olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen genellikle geçici olan iyonların (Ca, Cl) trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitesini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). Vitamin D'ye ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif vitamin D' nin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0,8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif vitamin D'nin hücreSEL büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşma, apoptoz, membran transportu, hücreSEL

metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (99,100).

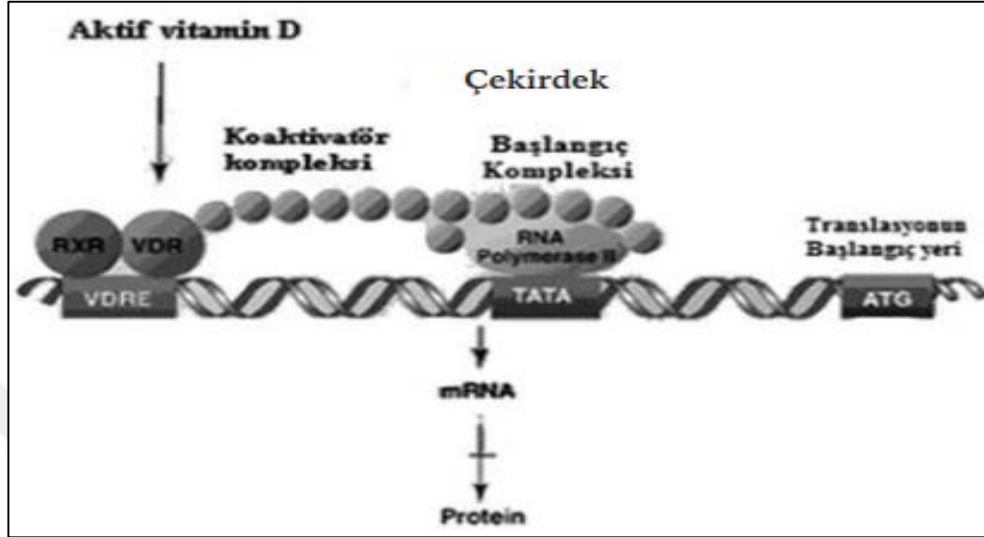


Şekil 2: Vitamin D metabolizması

2.4.2. Vitamin D Reseptörü

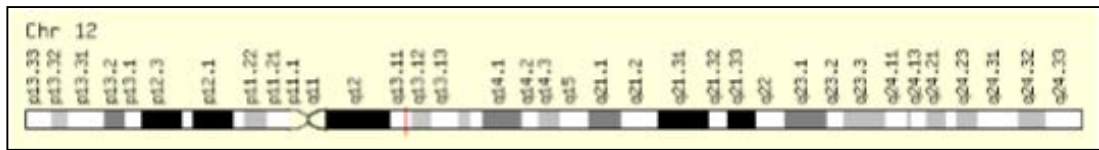
Vitamin D reseptörü steroid, tiroid hormon ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını katettikten sonra her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir ligand bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Vitamin D reseptör geninin hedef gende eksprese olabilmesi için Retinoik asit X Reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı

(vitamin D responsive element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25(OH)₂ vitamin D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Vitamin D'nin etki mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir (101).



Şekil 3: Vitamin D reseptörü

Vitamin D reseptör geni 12. Kromozomun uzun kolunda (12q13-14 bölgesinde) bulunur. Sitoplazma membranında ve nükleuste bulunan kalsitriol bağlayan reseptörü kodlar. On bir ekzonu vardır ve ekzon 7-8-9 un kodladığı kısım kalsitriol'ü bağlar.



Şekil 4: VDR geni sitogenetik lokusu (102)

Ekson 1A, 5' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4-9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlamaktadır (103).

Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti (aa), 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb'lik kodlama yapmayan lider diziyi ve 3' translasyonu yapılmayan 3,2 kb'lik bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir. VDR

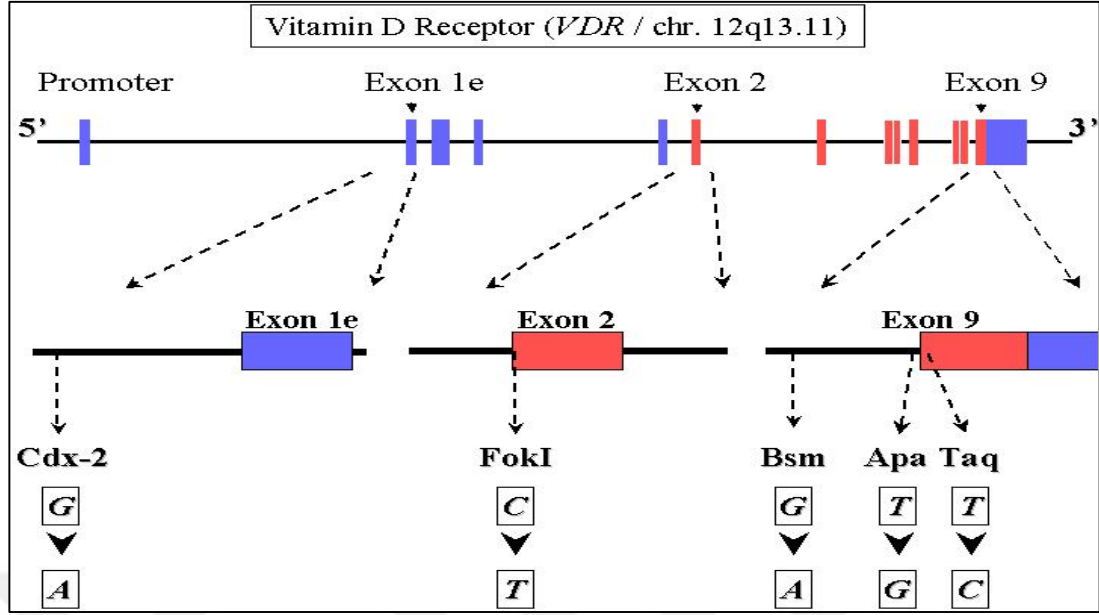
proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kilo Dalton)'dur (104).

Vitamin D reseptörü geni klonlanmış ve insanlardaki çeşitli genetik varyantları tanımlanmıştır. Vitamin D reseptörü geninde çeşitlilik BsmI, ApaI, TaqI ve FokI tarafından tanınabilen bölgeleri dahil olmak üzere ve genin 5'sonunda bir poly (A) bölgesi tanımlanmıştır (105-109).

2.4.3. Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Deoksiribo nükleik asit (DNA) molekülü üzerinde bulunan ve herhangi bir ürünün sentezi için gerekli bilgiyi içeren spesifik nükleotid bölgesine gen adı verilmektedir. Aynı türün bireylerinde belli bir lokus için birçok farklı alelin bulunmasına "DNA polimorfizmi" denilmektedir. Populasyonda %1 veya daha fazla sıklıkta görülen DNA dizi alternatifleri polimorfizm olarak, %1'den daha az sıklıkta görülenler ise mutasyon olarak değerlendirilmektedir. İnsan genom dizilimi çalışmaları, birbirleri ile bağlantısı olmayan insanların genomunda DNA'nın %99,9'luk kısmının benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır (110). Bir gen veya kromozomun bir toplumda iki veya daha fazla, sık rastlanan alellerinin varlığına polimorfizm denir. Alel sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm artmaktadır (111).

Polimorfizmler belirli hastalıklara olan genetik eğilimlerin aydınlatılmasında önemli rol almaktadır (112). Vitamin D reseptörü molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (111, 115). Vitamin D reseptörü geni üzerindeki çalışmalarda birçok polimorfizm tariflenmiştir. Fakat üzerinde sıklıkla çalışılanlar Fok, Bsm, Apa ve Taq polimorfizmleridir (Şekil 5).



Şekil 5: Vitamin D reseptör geni ve polimorfizmi (116)

Bu bölgelere adını veren restriksiyon enzimleri ile yapılan polimorfizm analizleridir (117). Fok I (rs2228570) polimorfizmi ekson 2'de Apa ve Bsm ekson 8 ve 9 arasındaki intron bölgesinde, TaqI (rs731236) polimorfizmi ekson 9 bölgesinde yer almaktadır (112, 117). Fok I polimorfizmi VDR geninin "translation initiation" bölgesinde T-C nükleotid değişimi (ATG/ACG) sonucu VDR proteininin fonksiyonunu olası değiştirebilen bir yapısal değişikliğe neden olur ve 3 aminoasit daha uzun bir VDR proteini ile sonuçlanmaktadır. 3 aminoasit daha uzun VDR proteinine "F"aleli, kısa olanını ise "f"aleli olarak belirtilmektedir (111, 118). Taq polimorfizmi VDR geninin 3'ucunda kodon 352'de (ATC/ATT) C-T nükleotid değişimine neden olmaktadır (117,120). Kesim durumuna göre bireylerin genotipi homozigotlar için tt, aa, bb, ff veya TT, AA, BB, FF ve heterozigotlar için Tt, Aa, Bb ve Ff olarak gösterilmektedir. İntronik dizideki değişimler protein ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde bu polimorfizmler ile hastalıklar arasında ilişki hakkında birçok çalışma mevcuttur (121).

2.5. Vitamin D Etkileri

2.5.1. Vitamin D ve Kemik

Aktif vitamin D'nin temel görevi bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini oluşturmaktır. Vitamin D olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilmektedir. Aktif vitamin D, VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (122). Organizmada serum 25(OH) vitamin D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda, PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmaktadır. Aynı zamanda böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak serum 1,25(OH)₂ vitamin D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda vitamin D kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir (123). Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif vitamin D ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets, vitamin D ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesini bağırsaktan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır (124,138). Parathormon normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive etmektedir. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılmaktadır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırmaktadır (139).

2.6. Vitamin D İskelet Sistemi Dışı Etkileri

2.6.1. Vitamin D ve İmmün Sistem

Vitamin D aktif metaboliti olan serum 1,25(OH)₂ vitamin D kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Son dönemde 1-alfa hidroksilaz enziminin ve VDR'nin diğer doku sistemlerinde özellikle immün sistem

hücrelerinde saptanması biyolojik etkilerinin daha da kapsamlı olduğunu göstermektedir (140). Çeşitli otoimmün-inflamatuar hastalıkların vitamin D eksikliği ile birlikte saptanması vitamin D'nin klinik önemine işaret etmektedir. İnate immün sistemde antibakterisidal yönde etkileri gözlenirken, adaptif immünitede antiinflamatuvar, supresif ve Th2 yönünde bir etki gözlenmektedir. Bu yönüyle çeşitli otoimmün-inflamatuar hastalıklarda ve enfeksiyonlarda, kanser profilaksisi ve tedavisinde kullanılabileceği yönünde veriler toplanmaktadır (141, 142).

2.6.2. Vitamin D ve Enfeksiyonlar

Vitamin D'nin bilinen klasik fonksiyonlarına ilaveten son yıllarda konak savunmasında, inflamasyonda ve bağışıklığın düzenlenmesinde farklı süreçleri modüle ettiği bildirilmiştir (143,145). Vitamin D ligandlarının doğal öldürücü (natural killer) hücrelerinin ve makrofajların fagositik aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından tetiklenen ve makrofajlar tarafından üretilen bir antimikrobiyal peptid olan cathelicidin üretimini arttırmaktadır (146). Vitamin D ayrıca hipertansiyon, kas işlevleri, otoimmün hastalıklar ve kanser hastalığı ile ilişkilidir.

2.6.3. Vitamin D ve Solunum Sistemi

Astım görülme sıklığı özellikle çocukluk çağında artmaktadır. Astım ve solunum sistemi enfeksiyonları ile vitamin D arasındaki ilişki son yıllarda etkin bir şekilde tartışılmaktadır. Astım ve solunum sistemi hastalıklarının gelişiminde vitamin D'nin önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Özellikle vitamin D'nin immünmodulator özelliği nedeniyle astım ve solunum sisteminin diğer hastalıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (147,148). Vitamin D'nin astımlı hastalarda inflamasyon şiddeti, akciğer fonksiyonu, tedavi cevabı ve atak sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (149-153). Astım kontrolü açısından yapılan çalışmada; düşük vitamin D düzeyi ile astım atak nedeniyle acil servise başvuru ve sık hastaneye yatış arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (149).

2.6.4. Vitamin D ve Diabet

Serum 1, 25(OH)₂ vitamin D beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, zararlı immün hasardan koruduğu ve hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı konusunda farklı gözlemler mevcuttur (154). Beta hücre hasarı başladıktan sonra verilen aktif vitamin D elde edilen veriler olumlu olmamakla beraber, birçok retrospektif çalışmada yaşamın erken döneminde verilen vitamin D desteğinin sonraki yıllarda Tip 1 diyabet gelişime riskini azaltıcı yönünde etki gösterdiğini tespit etmiştir (154-156). Hyponen ve ark. (155) günlük 2000 IU D vitamini desteği verilen süt çocuklarında Tip 1 DM gelişme riski önemli oranda azalmıştır. Stene ve ark. (156, 157) tarafından yapılan iki çalışmada yaşamın ilk yılında vitamin D'den zengin balık yağı desteğinin daha sonraki yıllarda tip 1 diyabet gelişme riskinde azalmayla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Avrupa Birliği tarafından desteklenen 'Diyabet Epidemiyolojisi ve Önlenmesi için organize edilen çalışma' (Concernedaction on the Epidemiology and Prevention of Diabetes) yaşamın erken döneminde vitamin D desteği verilen çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riskinde %33 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (158). Dört ayrı vaka-kontrol ve bir kesit çalışmasının meta-analizini yapan bir raporda ise süt çocukluğu döneminde vitamin D desteği verilen çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %29 oranında azaldığını göstermişlerdir (159). Bu çalışma ayrıca bir doz-cevap etkisi de göstermiş olup daha yüksek doz vitamin D desteğinin daha düşük tip 1 diyabet riskiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabet için en önemli risk faktörü obezite olarak kabul edilmektedir. Ancak gerek kilo vermek ve gerekse de idamesi çok güçtür. Bu nedenle tip 2 diyabetten primer korunma için modifiye edilmesi kolay olan risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasına ihtiyaç vardır. Obezitenin ise vitamin D eksikliğiyle birlikteliği sıktır (160,161). Tip 2 diyabetin başlangıç evrelerinde artan insülin direncine cevap olarak insülin yapımı artmaktadır. Böylece kan şekeri düzeyi dengelenmeye çalışılır ama hastalık ilerledikçe beta hücre kitlesinde de azalma ortaya çıkmaktadır. Toplum çalışmaları ise vitamin D kalsiyumun beta hücre fonksiyonunu destelemekte önemli olduğunu göstermiştir. Geniş bir kesit çalışması olan National Health and Nutrition Examination Survey, serum 25(OH) vitamin D seviyesi ve insülin direnci arasındaki negatif korelasyonu tespit etmiştir (162).

2.7. Vitamin D Düzeyleri

Vitamin D'nin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak serum 1,25(OH)₂ vitamin D ve serum 25(OH) vitamin D olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH) vitamin D yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan vitamin D kısımları ayırt edilememektedir (142,163-166). Vitamin D'nin biyolojik olarak aktif şekli serum 1,25(OH)₂ vitamin D yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunmaktadır. Serum 25(OH) vitamin D seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen serum 1,25(OH)₂ vitamin D değerleri etkilenmemektedir (167). Biyolojik olarak aktif form olan serum 1,25(OH)₂ vitamin D ölçümü vitamin D düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve dolaşan kan düzeyi serum 25(OH) vitamin D'ye göre 1000 kat daha düşüktür.

Günümüzde normal serum vitamin D düzeyi denildiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetteki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum 25(OH) vitamin D düzeyi anlaşılır. Bu düzeye “eşik değer” denir (168).

Şubat 2016 da yayımlanan uzlaşma raporundan önce vitamin D düzeyinin normal değerleri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttu. Dünya çapında çok düşük değerlerin bildirilmesindeki artış neticesinde yayımlanan uzlaşma raporunda; serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml üzerinde olması “yeterlilik”, 12-20 ng/ml olması “yetersizlik”, 12 ng/ml altında olması “eksiklik” olarak tanımlanmıştır (90).

Amerikan Pediatri Akademisinin sınıflaması ise serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 5 ng/ml ve altında olmasını ağır eksiklik, 15 ng/ml ve altında olmasını eksiklik, 15-20 ng/ml arasını yetersizlik, 20-100 ng/ml arasını uzlaşma raporundaki gibi yeterlilik olarak sınıflandırmıştır (169).

Tablo 2: 25 (OH) vitamin D düzeyine göre D vitamin durumu (169)

Vitamin D durumu	25 (OH) D düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D düzeyi (nmol/l)
Ağır eksiklik	≤ 5	$\leq 12,5$
Eksiklik	≤ 15	$\leq 37,5$
Yetersizlik	15-20	37,5-50
Yeterlilik	20-100	50-250
Fazlalık	>100	>250
İnoksikasyon	>150	>375



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmamızda hasta grubu olarak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine Mart 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında solunum sıkıntısı ile yatışı yapılan; doğum haftası 34-40 hafta arasında olan hastalar ile anneleri ve kontrol grubu olarak 34-40 hafta arasında olan sağlıklı yenidoğanlar ile anneleri dahil edildi. Çalışmamıza 67 hasta yenidoğan ve annesi ile 67 kontrol yenidoğan ve annesi alındı. Hasta yakınlarına ayrıntılı bilgilendirme yapılarak çalışmaya katılım onamı alındı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- Doğum haftası 34-40 hafta arasında olma
- 2- Hasta grubu olarak solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışının olması
- 3- Kontrol grubu olarak anne yanında rutin takipli olması ve/veya solunumsal patoloji olmaması
- 4- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve yazılı aydınlatılmış onam vermesi

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Doğumsal metabolik ve/veya kardiyak hastalık
- 2- Perinatal Asfiksi
- 3- Dismorfik görünüm ve/veya genetik hastalık
- 4- Diafragma hernisi/konjenital akciğer malformasyonları
- 5- Ailenin gönüllü onam vermemesi

Doğum öncesi ve sonrası vitamin D düzeyini etkileyebileceği düşünülen faktörler, annelere anket yapılarak bir forma kaydedildi. Bu formda çalışmaya alınan

annelerin yaşı, eğitim durumu, beslenme özellikleri, gebelikte kullandığı ilaçlar, örtünme şekli ve kronik hastalık durumu öğrenildi.

3.2. Laboratuvar Yöntemleri

3.2.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Araştırmaya katılan bebeklerden ve annelerden 25(OH)D vitamini düzeyi için yaklaşık 3 cc biyokimya tüpüne kan numunesi alınarak aynı gün biyokimya laboratuvarında plazması ayrılarak -20 °C de saklandı. Serum vitamin D düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemle Roche e-601 (Roche, Tokyo, Japan) cihazında çalışıldı. Roche elecsys Vitamin D total II testi yarışmalı immunoassay prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde 25 hidroksi D3 vitamini ve 25 hidroksi D 2 vitaminini bağlamak için yakalama proteini olarak rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı bir protein (VDBP) kullanılmaktadır. 24,25 dihidroksi D vitamini ile çapraz reaktivite spesifik bir monoklonal antikor ile bloke edilir. Elektrokemiluminesans yöntem ile yapılan ölçümün alt sınırı 3 µg/l, ölçüm aralığı 3-100 ng/ml'dir. Metodun iki farklı seviye örnek için intra-assay ve inter-assay CV'leri sırasıyla %5.8, %7.2 (15.9 ng/ml) ve %4.2, %5.0 (29.4 ng/ml) olarak bulunmuştur.

3.2.2. Genetik Değerlendirme

3.2.2.1. Periferik kandan DNA Elde Edilmesi

Hasta ve kontrollerden tam kan tüpüne 2 cc kan alındı ve DNA, SNPure Spin DNA İzolasyon Kiti kullanılarak elde edildi. Kit içinde bulunan ve 1.5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 µl kan üzerine; 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklendi ve bu karışım 10 saniye vorteksledikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edildi. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklendi ve HiBind® DNA spin kolona aktarıldı. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüj edildikten sonra,

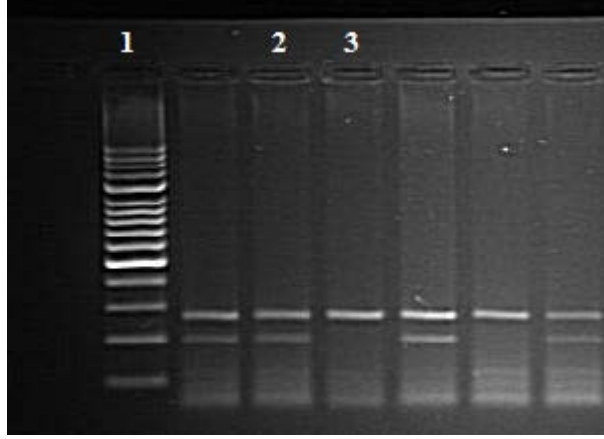
alttaki tüp atılarak yeni tüp kondu ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edildi. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl WashBuffer eklendi ve 1 dakika santrifüj edildi. WashBuffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70°C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl ElutionBuffer eklendi. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl ElutionBuffer eklendi ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüj edildi. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarıldı ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edildi.

3.2.2.2. PCR İle İlgili Gen Bölgesinin Amplifikasyonu

3.2.2.2.1. FOK I (rs2228570) (C/T) Gen Polimorfizmi

Kromozom 12q13.11 lokasyonundak T bazının yerine C bazının geçmesi ile oluşan rs2228570 polimorfizmi çalışıldı. Araştırılmakta olan gen bölgesi F: 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3' ve R: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TCC CTC -3' primer çiftleri kullanılarak amplifiye edildi (ThermoFisher S.). Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 1.5pmol, 30 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 80 mmol/L KCl, 1.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.6 mmol/µL, 4 unit Taq DNA polimeraz (Bioron, cat. no: 101005) ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanıldı, "the MWG primusthermalcyclus-Primus 96 PCR system" cihazı ile 94°C'de 4 dakikalık ilk denatürasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denatürasyon, 61°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 60 saniye uzama ve döngüden sonra 72°C'de 7 dakika uzama sağlandı; 265 bp ürün elde edildi. Amplifiye edilen ürünler %1,5'lik agaroz jelde koşturularak bant boyları görüntüledi.

PCR sonrası elde edilen 265 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü %3'lük agaroz jel elektroforezi ile görüntüledikten sonra 4 ünite Fok-1enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütülerek; FF genotipi için 16265 bp, Ff genotipi için 265,196 ve 69 bp ff genotipi için 196 ve 69 bp boylarında bantlar elde edildi.

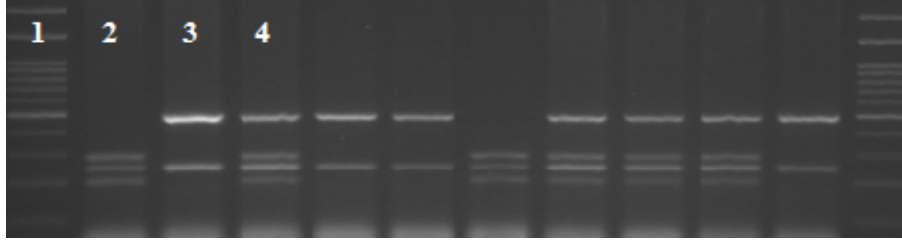


Şekil 6: FOK I Gen Polimorfizmi, DNA markırı (1), Ff genotipi (2), FF genotipi (3)

3.2.2.2.2. TAQ I (rs731236) Gen Polimorfizmi

Kromozom 12q13.11 lokasyonundaki T bazının yerine G bazının geçmesi ile oluşan rs731236 polimorfizmi çalışıldı. Araştırılmakta olan gen bölgesi 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3' (F) ve 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTCA-3' (R) primer çiftleri kullanılarak amplifiye edildi (Thermo Fisher S.). Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 1.5 mol, 30 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 80 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.6 mmol/µL, 4 unitTaq DNA polimeraz (Bioron, cat. no: 101005) ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanıldı, "the MWG primusthermalcyclus-Primus 96 PCR system" cihazı ile 95°C'de 5 dakikalık ilk denatürasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 60 saniye denatürasyon, 66°C'de 60 saniye bağlanma ve 72°C'de 60 saniye uzama ve döngüden sonra 72°C'de 7 dakika uzama sağlandı; 740 bp ürün elde edildi. Amplifiye edilen ürünler %1,5'lik agaroz jelde koşturularak bant boyları görüntülendi.

PCR sonrası elde edilen 740 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü %3'lük agaroz jel elektroforezi ile görüntüledikten sonra 4 ünite Taq-1enzimi ile kesilmesi için 16 saat 65°C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütülerek; TT aleli, TT genotipi için 495,245 bp, Tt aleli, CT genotipi için 495,245,205 ve 290 bp, tt aleli, CC genotipi için 290,245 ve 205 bp boylarında bantlar elde edildi.



Şekil 7: TAQ I Gen Polimorfizmi, DNA markırı (1), CC genotipi (2), TT genotipi (3), CT genotipi (4)

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi; 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ve Yates ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Maddi Destek ve Onay

Araştırma Mart 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Ocak 2018'de onaylandı (Etik kurul protokol no: 2018-07-03/01, Ek-1) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: 2018-98790617-01).

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubu olarak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine Mart 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında solunum sıkıntısı nedeniyle yatışı yapılan; doğum haftası 34-40 hafta arasında olan hastalar ile anneleri ve kontrol grubu olarak 34-40 hafta arasında olan sağlıklı yenidoğanlar ile anneleri dahil edildi.

Çalışmamıza biyokimyasal değerlendirme için 67 hasta yenidoğan ve annesi ile 67 kontrol yenidoğan ve annesi olmak üzere toplam 268 birey alındı. Genetik değerlendirme için yalnız hasta ve kontrol yenidoğanlar alındı. Genetik değerlendirme aşamalarında kontrol gruptan 2 hastanın DNA izolasyonundan sonuç alınmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak genetik değerlendirmede çalışmamıza 67 hasta yenidoğan ve 65 kontrol yenidoğan olmak üzere toplam 132 bebek dahil edildi.

Alınan hasta ve kontrol yenidoğan grupların %50,8 (n=68)'i kız, %49,2 (n=66)'si ise erkek olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Yenidoğanların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Grup (%)		p>0,05
	Hasta	Kontrol	
Kız	33 (49,3%)	35 (%52,2)	
Erkek	34 (%50,7)	32 (%47,8)	
Toplam	67 (%100)	67 (%100)	

Çalışmaya alınan grupların gestasyonel hafta ortalamaları hasta grupta $36,0\pm 1,6$ hafta, kontrol grupta ise $36,9\pm 1,4$ hafta olarak bulundu. Hasta grubun ve kontrol gruptaki yenidoğanların haftalara göre sınıflandırıldığında her iki grup içinde 34-36 hafta arasında 36 yenidoğan, 37 hafta ve üzerinde 31 yenidoğan saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Olguların Doğum Haftalarına Göre Dağılımı

Doğum Haftası	Grup (%)		p>0,05
	Hasta	Kontrol	
34-36 hafta	36 (%53,7)	36 (%53,7)	
≥37 hafta	31 (%46,3)	31 (%46,3)	
Toplam	67 (%100)	67 (%100)	

Hasta grubun doğum kilosu ortalaması 2774,8±563 gram, kontrol grubun doğum kilosu ortalaması ise 2828,0±550 gram olarak bulundu. Doğum kilolarına göre hasta ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmadı(p>0,05).

Tablo 5: Çalışmaya Alınan Olguların Doğum Kilo Ortalaması

	Doğum kilosu		p>0,05
	Hasta yenidoğan	Kontrol yenidoğan	
Minimum (gr)	1840	2000	
Maksimum (gr)	4300	4100	
Ortalama (ort±std) (gr)	2774,8± 563	2828,0± 550	

Hasta grupta doğum esnasında %20,9 (n=14) hastanın PBV ihtiyacının olduğu, %6 (n=4) hastanın entübasyon gerektirdiği görüldü, %3 (n=2) hastanın profilaktik surfaktan ihtiyacının olduğu görüldü. Hasta grup bebeklerin %14,9'u (n=10) RDS nedeniyle, %59,7'si (n=40) TTN ve (n=17) %25,3'ü pnömoni nedeniyle takip edildi. Çalışmadaki hasta grup bebeklerin %3'ünde (n=2) pnömotoraks gelişirken, %6'sında (n=4) atelektazi geliştiği gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta grubunda solunum sıkıntısı nedenleri ve komplikasyonlar

	VAR	YOK
Ventilasyon	14 (%20,9)	53 (%79,1)
Entübasyon	4 (%6)	63 (%94)
Profilaktik Sürfaktan	2 (%3)	65 (%97)
BPD	1 (%1,5)	66 (%98,5)
Atelektazi	4 (%6)	63 (%94)
Pnömotoraks	2 (%3)	65 (%97)
TTN	40 (%59,7)	27 (%41,3)
RDS	10 (%14,9)	57 (%85,1)
Pnömoni	17 (%25,3)	50 (%74,7)

Annelere anket yapılarak; bir forma kaydedildi. Bu formda çalışmaya alınan annelerin yaşı, eğitim durumu, gelir düzeyi, ikamet edilen konut tipi, gebelikte kullandığı ilaçlar, multivitamin kullanımı, başörtüsü durumu, güneş kremi kullanımı ve kronik hastalık durumu sorgulandı. Çalışmaya alınan annelerin %22,4'ü (n=30) 18-25 yaş arasında, %57,5'i (n=77) 25-35 yaş arasında, %20,1'i (n=27) 35 yaş ve üzeri idi, eğitim düzeyleri %20,9'u (n=28) ilköğretim, %45,5'i(n=61) lise, %33,6'sı (n=45) üniversite mezunu idi. Gelir düzeylerine bakıldığında %6'sının (n=8) 800-1500 TL, %44,8'inin (n=60) 1500-3000 TL, %49,3'ünün (n=66) ise 3000 ve üzerinde gelirinin olduğu görüldü. Annelerin %41'inin (n=55) gebelikte multivitamin desteği aldığı, %59'unun (n=79) almadığı, %29,1'inin (n=39) ise önceden vitamin D eksikliği nedeniyle ilaç kullanım öyküsünün olduğu gözlemlendi. Çalışmaya alınan annelerin %35,1'inin (n=47) başörtüsü kullanımı varken, %64,9'unun (n=87) kullanmadığı, %26,1 (n=35) annenin güneş koruyucu kremi kullandığı, %73,9 (n=99) annenin ise güneş koruyucu krem kullanmadığı gözlemlendi. Anket sonuçlarına göre başörtüsü kullanımı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (p=0,06), diğer anket sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Bebek ve anne grupları ayrı ayrı incelendiğinde; hasta yenidoğanların vitamin D düzeylerinde ortalama değer $15,8 \pm 8,8$ ng/ml saptandı. Kontrol yenidoğanlarda ise ortalama değer $17,2 \pm 6,6$ ng/ml idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hasta annelerin vitamin D düzeyi ortalaması değeri ise $13,0 \pm 7,7$ ng/ml saptanırken, kontrol anne grubunda ortalama vitamin D düzeyi 16,6

$\pm 7,2$ ng/ml idi. Hasta anne ve kontrol anne vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$) (Tablo 7,8). Hasta yenidoğan ve anneleri ile kontrol yenidoğan ve annelerinin vitamin D düzeyleri birbirleriyle korelasyon göstermekteydi.

Tablo 7: Yenidoğan Gruplarının Vitamin D Düzeyi

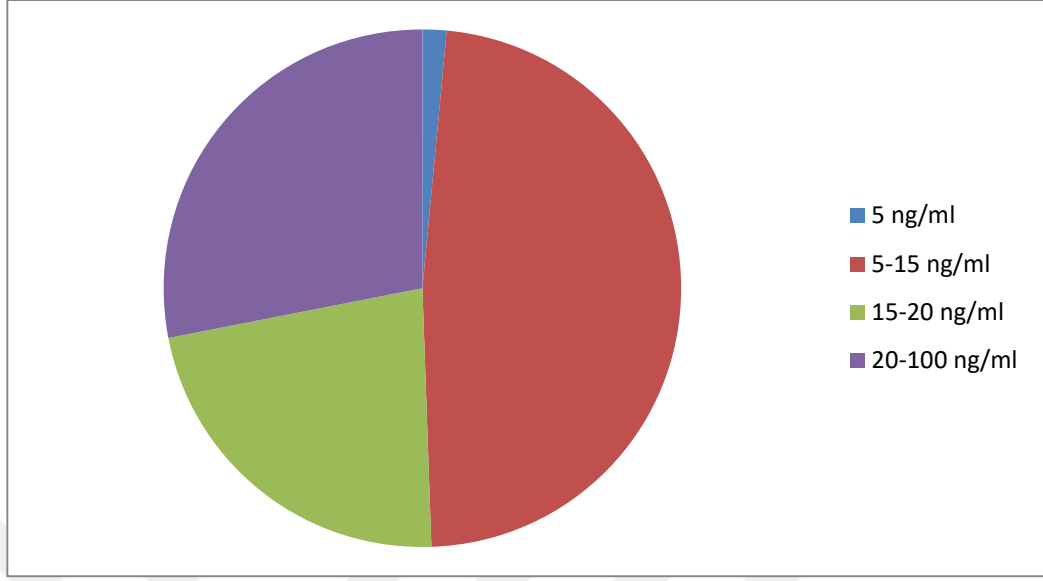
	Vitamin D Düzeyi		
	Hasta yenidoğan	Kontrol yenidoğan	
Minimum (ng/ml)	3	7,79	p>0,05
Maksimum (ng/ml)	49,24	37,0	
Ortalama (ort \pm std) (ng/ml)	15,8 \pm 8,8	17,2 \pm 6,6	

Tablo 8: Anne Gruplarının Vitamin D Düzeyi

	Vitamin D Düzeyi		
	Hasta anne	Kontrol anne	
Minimum (ng/ml)	3	6,3	p=0,005
Maksimum (ng/ml)	41,9	39,9	
Ortalama (ort \pm std) (ng/ml)	13,0 \pm 7,7	16,6 \pm 7,2	

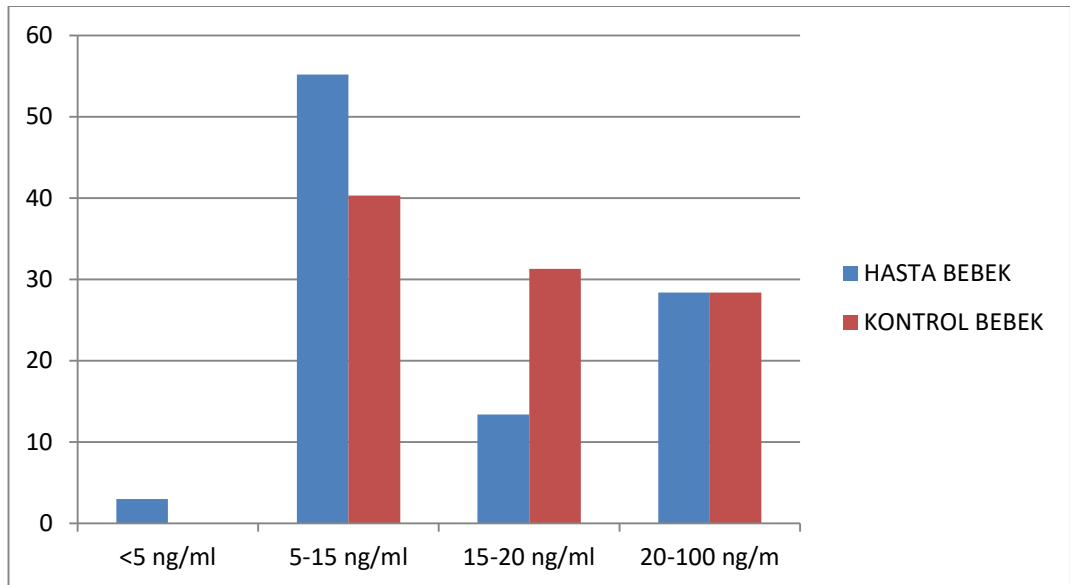
Hasta ve kontrol 134 yenidoğanın; 2'sinde (%1,5) ağır eksiklik, 64'ünde (%47,8) eksiklik, 30'unda (%22,4) yetersizlik, 38'inde (%28,4) yeterlilik düzeyinde saptandı.

Grafik 1: Yenidoğan Vitamin D Düzey Dağılımı



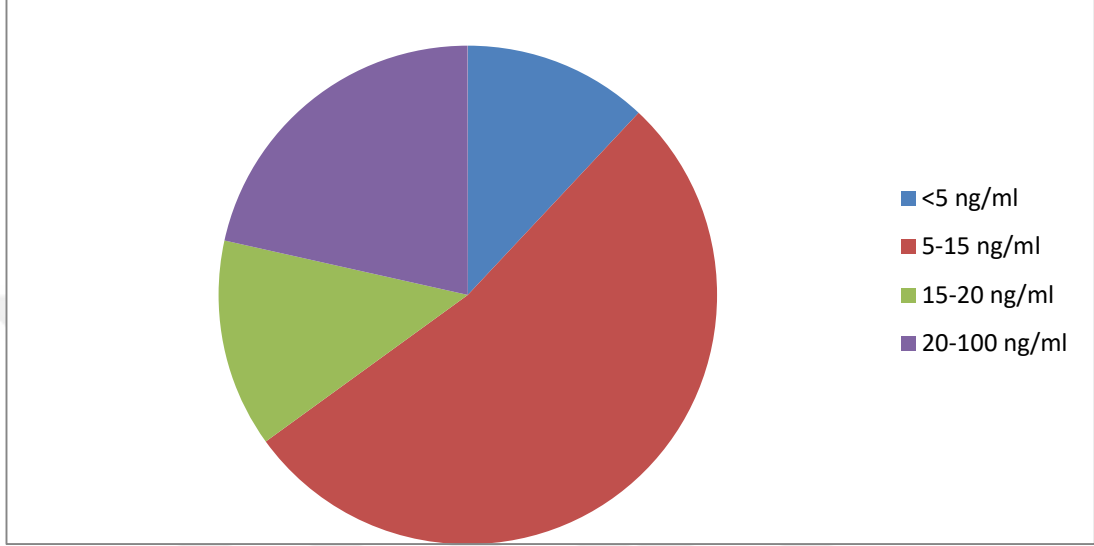
Hasta ve kontrol tüm yenidoğanların vitamin D düzeyi ayrı ayrı incelendiğinde, 67 hasta grup bebeğin; 2'sinde (%3) ağır eksiklik, 37'sinde (%55,2) eksiklik, 9'unda (%13,4) yetersizlik, 19'unda (%28,4) yeterlilik düzeyinde saptandı. 67 kontrol grup bebek de ise ağır eksiklik saptanmazken, 27'sinde (%40,3) eksiklik, 21'inde (%31,3) yetersizlik ve 19'unda (%28,4) yeterlilik düzeyinde saptandı. Bu iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 2: Hasta-Kontrol Yenidoğanların Vitamin D Düzey Dağılımı



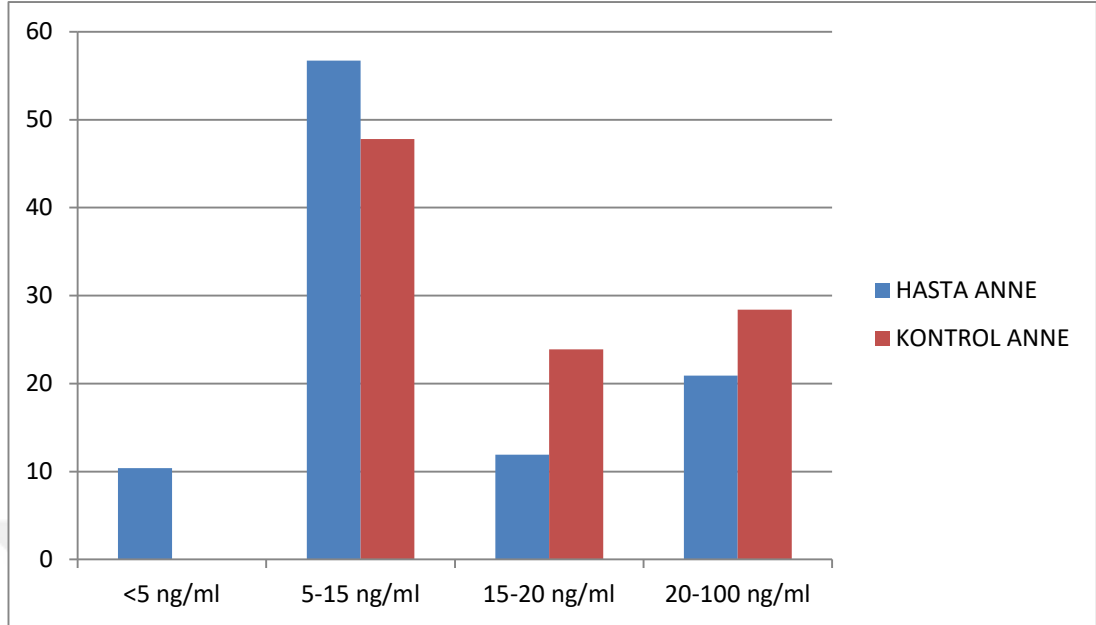
Hasta ve kontrol 134 annenin; 7'sinde (%5,2) ağır eksiklik, 70'inde (%52,2) eksiklik, 24'ünde (%17,9) yetersizlik, 33'ünde (%24,6) yeterlilik seviyesinde vitamin D saptandı.

Grafik 3: Anne Vitamin D Düzey Dağılımı



Hasta grubu ve kontrol grubu tüm annelerin vitamin D düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde; hasta grubundaki 67 annenin 7'sinde (%10,4) ağır eksiklik, 38'inde (%56,7) eksiklik, 8'inde (%11,9) yetersizlik, 14'ünde (%20,9) ise yeterlilik düzeyinde saptandı. Kontrol grubundaki 67 annede ise ağır eksiklik saptanmazken, 32'sinde (%47,8) eksiklik, 16'sında (%23,9) yetersizlik ve 19'unda (%28,4) yeterlilik düzeyinde saptandı. Hasta ve kontrol anne grupları arasında vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$).

Grafik 4: Hasta-Kontrol Annelerin Vitamin D Düzey Dağılımı



Yenidoğanların doğum haftalarına göre vitamin D düzeyine bakıldığında hasta grupta 34-36 hafta arasındaki yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması $15,9 \pm 8,8$ ng/ml, 37 hafta üzerindeki yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması ise $15,7 \pm 8,8$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grup yenidoğanların doğum haftalarına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Hasta Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri

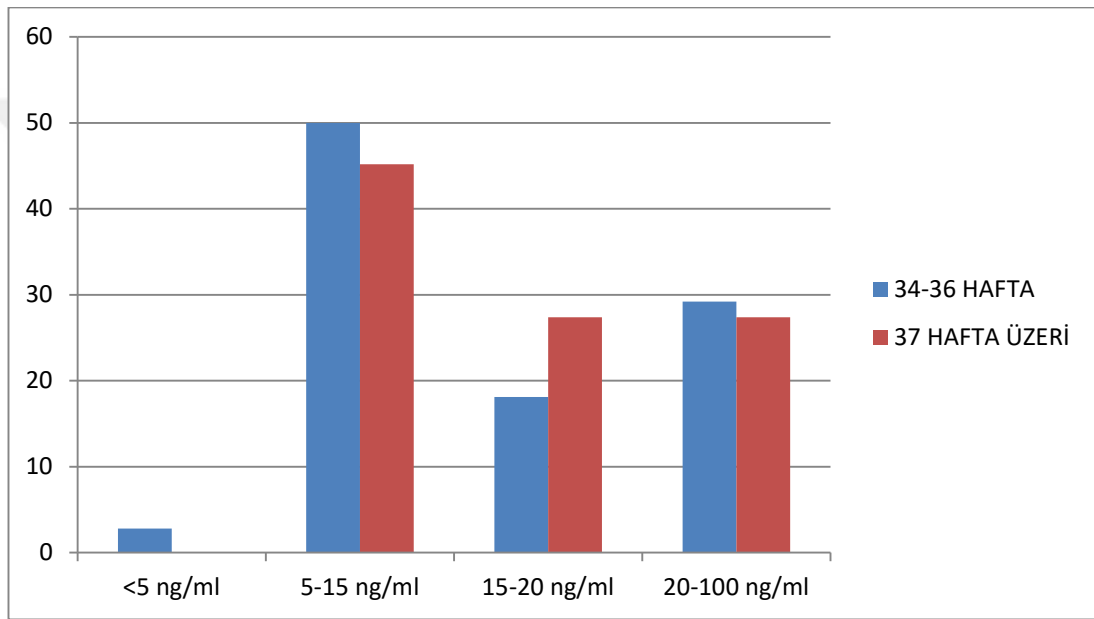
	Vitamin D Düzeyi		p>0,05
	34-36 Hafta	37+ Hafta	
Minimum (ng/ml)	3	5,15	
Maksimum (ng/ml)	37,9	49,2	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	$15,9 \pm 8,8$	$15,7 \pm 8,8$ ng/ml	

Kontrol grupta ise 34-36 hafta arasındaki yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması $17,4 \pm 7,7$ ng/ml, 37 hafta üzerindeki yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması ise $16,8 \pm 5,2$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grup yenidoğanların doğum haftalarına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Kontrol Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri

	Vitamin D Düzeyi		p>0,05
	34-36 Hafta	37+ Hafta	
Minimum (ng/ml)	8,58	7,79	
Maksimum (ng/ml)	37	28,5	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	17,4 ± 7,7	16,8 ± 5,2	

Grafik 5: Yenidoğanların Doğum Haftalarına göre Vitamin D Düzey Dağılımları



Annelerin gebelik haftalarına göre vitamin D düzeyine bakıldığında hasta grupta ise 34-36 gebelik haftası arasındaki annelerin vitamin D düzeyi $12,8 \pm 7,3$ ng/ml, 37 gebelik haftası üzerindeki annelerin vitamin D düzeyi ortalaması ise $13,1 \pm 8,2$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grup annelerin doğum haftalarına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11: Hasta Annelerin Gebelik Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri

	Vitamin D Düzeyi		p>0,05
	34-36 Hafta	37+ Hafta	
Minimum (ng/ml)	3	3	
Maksimum (ng/ml)	31,3	41,9	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	12,8 ± 7,3	13,1 ± 8,2	

Kontrol grup annelerin ise 34-36 gebelik haftası arasındakilerin vitamin D düzeyi ortalaması $16,6 \pm 7,5$ ng/ml, 37 gebelik haftası üzerindeki vitamin D düzeyi ortalaması ise $16,7 \pm 6,9$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grup annelerin doğum haftalarına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12: Kontrol Annelerin Gebelik Haftalarına göre Vitamin D düzeyleri

	Vitamin D Düzeyi		p>0,05
	34-36 Hafta	37+ Hafta	
Minimum (ng/ml)	6,33	7,44	
Maksimum (ng/ml)	39,9	32,8	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	16,6 ± 7,5	16,7 ± 6,9	

Hasta yenidoğanların vitamin D düzeyleri ile solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki incelendi. RDS, TTN ve konjenital pnömoni ile yenidoğanların vitamin D düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Yenidoğan Vitamin D Düzeyi ve Solunum sistemi hastalıkları

	RDS	KONJENİTAL PNOMONİ	TTN
n	10	17	40
Minimum (ng/ml)	4,77	4,72	3
Maksimum (ng/ml)	37,7	37,9	49,2
Ortalama (ort±std)(ng/ml)	16,5 ± 9	16,0 ± 8,7	15,1 ± 8,4

Genetik değerlendirme yalnız hasta ve kontrol yenidoğanlarda çalışıldı. Genetik değerlendirme aşamalarında kontrol gruptan 2 hastanın DNA izolasyonundan sonuç alınamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak genetik değerlendirmede çalışmamıza 67 hasta yenidoğan ve 65 kontrol yenidoğan olmak üzere toplam 132 bebek dahil edildi.

VDR Fok I polimorfizmlerinden FF, Ff, ff genotiplerinden ff genotipi çalışma grubumuzda saptanmadı. FF, Ff genotipleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 14: Gruplar Arasında Fok I Polimorfizminin Karşılaştırılması

	Hasta (n=67) (%)	Kontrol (n=65) (%)	$p > 0,05$
FF	37 (%55,2)	40 (%61,5)	
Ff	30 (%44,8)	25 (%38,5)	

VDR Taq I polimorfizmi hasta grubunda 67, kontrol grubunda 65 yenidoğanda çalışıldı. VDR Taq I polimorfizmlerinden CC, CT, TT genotipleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 15: Gruplar Arasında Taq I Polimorfizminin Karşılaştırılması

	Hasta (n=67) (%)	Kontrol (n=65) (%)	$p > 0,05$
CC	12 (%17,9)	13(%20,0)	
CT	35 (%52,2)	26(%40,0)	
TT	20 (%29,9)	26(%40,0)	

Hasta grup bebeklerin FF genotipine sahip 37 hasta olduğu ve bu bebeklerin vitamin D düzeyi ortalaması $17,4 \pm 9,4$ ng/ml olduğu, Ff genotipine sahip 30 hastanın ise vitamin D düzey ortalaması $13,9 \pm 7,6$ ng/ml olduğu saptandı. Bu iki grupta polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 16: Hasta Yenidoğanda Fok I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

	Vitamin D Düzeyi		p >0,05
	FF	Ff	
Minimum (ng/ml)	5,27	3	
Maksimum (ng/ml)	49,2	33,8	
Ortalama (ort±std)(ng/ml)	$17,4 \pm 9,4$	$13,9 \pm 7,6$	

Kontrol grupta ise FF genotipine sahip 40 yenidoğan olduğu ve bu yenidoğanların vitamin D düzeyleri ortalamasının $18,2 \pm 7,2$ ng/ml olduğu, Ff genotipine sahip 25 yenidoğanın vitamin D düzey ortalaması ise $15,7 \pm 5,6$ ng/ml olduğu görüldü. Bu iki grupta da polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 17: Kontrol Yenidoğanda Fok I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

	Vitamin D Düzeyi		p >0,05
	FF	Ff	
Minimum (ng/ml)	8,67	7,79	
Maksimum (ng/ml)	37	30,7	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	$18,2 \pm 7,2$	$15,7 \pm 5,6$	

Hasta grup yenidoğanların CC genotipine sahip 12 hasta olduğu ve bu yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması $13,7 \pm 7$ ng/ml olduğu, CT genotipine sahip 35 hasta olduğu vitamin D düzey ortalamasının $13,0 \pm 7,3$ ng/ml olduğu, TT genotipine sahip 20 hastanın ise vitamin D düzey ortalamasının $14,7 \pm 11,6$ ng/ml olduğu saptandı. Bu üç grupta polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 18: Hasta Yenidoğanda Taq I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

	Vitamin D Düzeyi			p >0,05
	CC	CT	TT	
Minimum (ng/ml)	5,27	3	5,27	
Maksimum (ng/ml)	27,9	33,2	49,24	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	13,7 ± 7	13,0 ± 7,3	14,7±11,6	

Kontrol grupta CC genotipine sahip 13 yenidoğan olduğu ve bu yenidoğanların vitamin D düzeyi ortalaması $17,8 \pm 7,5$ ng/ml olduğu, CT genotipine sahip 26 yenidoğan olduğu vitamin D düzey ortalamasının $14,4 \pm 4,7$ ng/ml olduğu, TT genotipine sahip 26 yenidoğanın ise vitamin D düzey ortalamasının $17,3 \pm 7,4$ ng/ml olduğu saptandı. Bu üç grupta polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 19: Kontrol Yenidoğanda Taq I polimorfizmi ve serum 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

	Vitamin D Düzeyi			p >0,05
	CC	CT	TT	
Minimum (ng/ml)	8,58	7,79	8,81	
Maksimum (ng/ml)	34,5	23,4	37	
Ortalama (ort±std) (ng/ml)	$17,8 \pm 7,5$	$14,4 \pm 4,7$	$17,3 \pm 7,4$	

VDR Taq I ve Fok I polimorfizmlerinin yenidoğanlardaki solunum sistemi hastalıkları ile arasındaki ilişki araştırıldı. Fok I polimorfizmi ile RDS, konjenital pnömoni, TTN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 20: Fok I polimorfizmi ve solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki

	RDS		KONJENİTAL PNÖMONİ		TTN		p>0,05
	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	
Ff	5 (%50)	25 (%43,9)	9 (%52,9)	21 (%42)	16 (%40)	14 (%51,9)	
FF	5 (%50)	32 (%56,1)	8 (%47,1)	29 (%58)	24 (%60)	13 (%48,1)	

VDR Taq I polimorfizmi ile TTN, konjenital pnömoni ve RDS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21: Taq I polimorfizmi ve solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki

	RDS		KONJENİTAL PNÖMONİ		TTN		p>0,05
	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	
CC	1 (%10)	11 (%19,3)	1 (%5,9)	11 (%22,0)	10 (%25,0)	2 (%7,4)	
CT	7 (%70)	28 (%49,1)	10 (%58,8)	25 (%50,0)	18 (%45,0)	17 (%63,0)	
TT	2 (%20)	18 (%31,6)	6 (%35,3)	14 (%28,0)	12 (%30,0)	8 (%29,6)	

5. TARTIŞMA

Vitamin D maternal faktörlerden ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Gebelikte ve erken çocukluk döneminde vitamin D desteğinin yaşamın ilerleyen döneminde bazı hastalıklara karşı koruduğu gösterilmiştir. Erken bebeklik döneminde vitamin D kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25(OH) D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (170). Anne kanı ile anne sütü vitamin D düzeyleri arasında ilişki olduğu da gözönüne alınırsa, erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik vitamin D yetersizliği açısından önemli bir risk faktörünü, maternal vitamin D yetersizliği oluşturmaktadır.

Araştırmalar dünyanın çeşitli bölgelerinde bebeklerde D vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğunu göstermiştir. Fransa'dan Zeghoud ve ark. (171) çalışmasında bebeklerin %63,7' sinin doğumda vitamin D düzeyi 30 ng/ml altındadır. Avustralya'dan yapılan Bowyer ve ark. (172) çalışmasında bebeklerin %11'inin kord kanında vitamin D düzeyi <10 ng/ml, %29'unun ise 10-20 ng/ml olarak saptanmıştır. İran'dan yapılan Maghbooli ve ark. (173) bebeklerin %94'ünde kord kanında bakılan vitamin D düzeyi <14 ng/ml'dir. Sachan ve arkadaşları Kuzey Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 117 kord kanında vitamin D düzeyini ortalama 8.4±5.7 ng/ml bulmuşlar ve yenidoğanların %95,7'sinde vitamin D hipovitaminozu saptamışlardır (174). Ülkemizde Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan 60 preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada bebeklerin kordon kanındaki vitamin D düzeyinin istenilen seviye olan 20 ng/ml'nin üzerinde sadece 12 (%20) bebek olduğu, 48 (%80) bebeğin kordon kanı vitamin düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olduğu saptanmıştır (175). Çalışmamıza alınan 134 yenidoğanın sonuçlarının literatürler ile benzer olduğu görüldü. Çalışmamızdaki yenidoğanların 2'sinin (%1,5) ağır eksik, 64'ünün (%47,8) eksik, 30'unun (%22,4) yetersiz ve sadece 38'inin (%28,4) yeterli düzeyde olduğu saptandı.

Vitamin D'nin yıl boyu güneş alan ülkelerde bile eksikliği bildirilmektedir. Gebeler vitamin D eksikliği için özellikle risk altındadır. Gellert ve ark. (176) gebelerde vitamin D eksikliğinin gebe olmayan kadınlara göre 2,7 kat daha yüksek

olduğunu bildirmişlerdir. Kılıçaslan ve ark. (177) term doğan 100 bebek ve anneyi dahil ettikleri çalışmada annede vitamin D eksikliğinin bebekte vitamin D eksikliği gelişmesini 2,7 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Üstüner ve ark. (178) kış aylarında hamileliğini geçiren 3. trimestirdeki 79 gebede yaptığı çalışmada ortalama serum 25 (OH) D düzeyini 11.95 ± 7.20 ng / ml ve gebe kadınlarda ağır D vitamini eksikliği prevalansını %45,6 olarak saptamışlardır. Benzer olarak Pehlivan ve ark. (179) çalışmasında gebelerin D vitamini düzeyleri 10.3-17.5 ng/ml arasında saptanmıştır. Hindistan'da Marwaha ve ark. (180) yaptığı çalışmanın sonuçları da bu sonuçları desteklemektedir. Bizim çalışmamıza alınan 134 annenin serum vitamin D düzeyinin yapılan diğer çalışma sonuçları ile benzer şekilde düşük olduğu görüldü. Çalışmamızdaki annelerin 7'sinin (%5,2) ağır eksik, 70'inin (%52,2) eksik, 24'ünün (%17,9) yetersiz, 33'ünün (%24,6) ise yeterli seviyede olduğu saptandı. Hasta anne ve kontrol anne vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda bulduğumuz anne ve bebek vitamin D düzeyleri yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Yunanistan'da yapılan başka bir çalışmada, doğum eylemi sırasında 123 gebede ve bebekten kord kanı alınmış, anne ve bebek 25(OH)D düzeyleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (181). Bu çalışmada vitamin D eksikliği için "cut-off" değeri <10 ng/ml olarak alınmıştır, annelerin %19,5'inde, yenidoğanların %8,1'inde hipovitaminoz D saptanmıştır; bu sonuçlar bizim sonuçlarımıza yakındır. Buradan Türkiye ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde bile perinatal dönemde güneş ışınlarının vitamin D ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz olduğu sonucu çıkarabilir. Çalışmamızı yaptığımız mart-ağustos ayları vitamin D sentezi açısından uygun olmasına rağmen, Zonguldak ilinin bölge olarak Batı Karadenizde yer alması, bölgenin güneşli gün sayısının az olması vitamin D düzeylerinin literatürlere benzer şekilde düşük çıkmasına neden olabilir.

2011 yılında Halıcıoğlu ve ark. (182) tarafından İzmir' de ilkbahar döneminde 37 gebelik haftası ve sonrasında doğan 258 anne ve bebeğinde yapılan çalışmada; maternal D vitamini eksikliği insidansı %90,3 olarak saptanmıştır. Yine, Erol ve ark. (183) tarafından 44 gebe kadın ile yapılan çalışmada serum 25 (OH) D vitamini düzeylerine bakılmış ve tamamında maternal D vitamini eksikliği saptanmıştır. Son olarak 2014 yılında Ankara' da sağlıklı, ≥ 37 gestasyon haftasındaki 99 gebe ile

yapılan bir çalışmada, gebelerin %62,6' sında maternal D vitamini eksikliği, %18,2' sinde maternal D vitamini yetersizliği saptanmıştır (184). Ataseven ve ark. (185) Ocak 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında 29-35. gebelik haftasında doğmuş 152 bebekte vitamin D'nin RDS üzerindeki etkisi araştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %64'ünde ciddi, %33'ünde orta, %3'ünde hafif vitamin D eksikliği saptanmıştır. Bebeklerin hiçbirinde normal vitamin D düzeyi gösterilememiştir. Trakya üniversitesinde (186) yapılan ileri derecede preterm ve annelerinin vitamin D düzeyi ve suplemantasyonu çalışmasında; D vitamini yetersizliği hem ileri derecede preterm hem de term yenidoğanların annelerinde oldukça yüksek oranda (%90 ve %96 sırasıyla) iken eksiklik oranı sırasıyla %16 ve %12 olarak bulundu. İleri derecede preterm yenidoğanlarda % 80, termlerde % 84 oranında D vitamini yetersizliği, eksiklik oranları ise sırasıyla %46 ve %60 olarak saptandı. Çalışmamızda yenidoğanların doğum haftalarına göre vitamin D düzeyine bakıldığında 34-36 hafta arasındaki 72 yenidoğanın 2'sinin (%2,7) ağır eksik, 36'sının (%50) eksik, 13'ünün (%18,1) yetersiz, 21'inin (%29,2) ise yeterli seviyede olduğu saptandı. Geriye kalan 37 hafta ve üzeri 62 yenidoğanda ağır eksiklik saptanmazken, 28'inin (%45,2) eksik, 17'sinin (%27,4) yetersiz, 17'sinin (%27,4) ise yeterli seviyede olduğu saptandı. Çalışmamızda annelerin gebelik haftalarına göre vitamin D düzeyine bakıldığında 34-36 hafta arasındaki 72 annenin 5'inin (%6,9) ağır eksik, 38'sinin (%52,7) eksik, 12'sinin (%16,7) yetersiz, 17'sinin (%23,7) ise yeterli seviyede olduğu saptandı. Geriye kalan 37 hafta ve üzeri 62 annenin 2'sinin (%3,2) ağır eksik, 32'sinin (%51,6) eksik, 12'sinin (%19,4) yetersiz, 16'sının (%25,8) ise yeterli seviyede olduğu saptandı.

Londra'da yapılan bir çalışmada gebelikteki vitamin D durumunu belirlemek, günlük ve tek doz vitamin D desteğinin etkilerini araştırmak için Hindistanlı, Ortadoğulu, siyah ve beyaz ırktan 27. gebelik haftasındaki 180 gebe üç tedavi grubuna ayrılmış; birinci gruba tek doz oral 200,000 IU vitamin D, ikinci gruba doğuma kadar günlük 800 IU vitamin D verilmiş, üçüncü gruba ise tedavi verilmemiştir. Sonuçta, vitamin D desteği verilen gruplarda maternal 25(OH)D düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamış, kord düzeyleri de anlamlı olarak vitamin D desteği ile artmıştır. Sonuçta tek veya günlük doz tedavinin 25(OH)D düzeylerini anlamlı olarak iyileştirdiği gözlenmiştir (187).

Dünyanın farklı yerlerinden yapılan kohort çalışmalarda gebelik boyunca vitamin D yetersizliği %16-98 arasında bildirilmiştir. Bu büyük farkın sebebi mevsimsel değişiklikler, enlem farkı, destek tedavi politikası, etnik ve kültürel farklar olabilir. Beyaz ırkın yaşadığı ülkelerden yapılan çalışmalarda bu oran %16-77 arasında değişirken, Afrika'da %68-96, İspanya'da %31-81 ve Arap kadınlarında %46-100 arasında değişmektedir (188). Yine giyim şeklide vitamin D düzeyini etkilemektedir. Çalışmamızda da baş örtüsü kullanımı ile anne vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması bu ilişkiyi desteklemektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı genelge ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 IU/gün vitamin D3 replasmanına başlanmıştır. Fakat gebelerin antenatal takipleri konusunda verilerimizin yeterli olmaması, gebelikte sağlık bakanlığının önerdiği profilaktik vitamin D desteğinin efektif alıp almadıklarını bilememekteyiz. Bu noktada ayrıntılı çalışmalar yapıp, gerekirse profilaktik verilen vitamin D desteğinin artırılması yönünde önerilerde bulunulabilir. Hollis ve ark. (189) 2011 yılındaki değerlendirmesinde gebelikte vitamin D düzeyinin 40-60 ng/ml olması gerektiğini ve bu düzeylerin sağlanabilmesi için vitamin D ihtiyacının 4000 IU/gün olduğunu bildirmiştir. Vitamin D eksikliği olan anneden doğan bebeklerde hem yenidoğan döneminde, hem çocukluk yaşlarında ciddi sağlık sorunları olması nedeniyle özellikle gebelik döneminde vitamin D düzeyleri yakın takip edilip eksiklikler tedavi edilmeli; normal olanlara profilaktik destek verilmelidir.

Literatürde D vitamini ile akciğer problemleri arasındaki ilişkiyi araştıran klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde Rehan ve ark. (190) akciğer adenokarsinom hücreleri ile yaptıkları çalışmada alveolar tip II hücreleri üzerinde $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün metabolizmasını ve $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bir metaboliti olan $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-epi-D}_3$ 'ün etkilerini incelemiştir. Alveolar tip II hücrelerinde $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-epi-D}_3$ 'ün üretildiğini ve sürfaktan fosfolipid sentezini stimüle ettiğini, sürfaktan SP-B mRNA gen ekspresyonunu artırdığını ve sürfaktan SP-B protein sentezini artırdığını göstermişlerdir. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-epi-D}_3$ 'ün akciğer gelişimi ve fonksiyonunda önemli rol oynadığı görüşünü ortaya koymuşlardır. D vitamini eksikliği ile alt solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışmadan biri olan Karatekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise alt solunum

yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 25 yenidoğan bebeğin serum 25-OH vit D düzeylerinin sağlıklı kontrollerine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gösterilmiştir (191). Aynı zamanda D vitamini eksikliğinde üst solunum yolu enfeksiyonu ve tüberküloz riskinin arttığı, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün (FEV1) azaldığı gösterilmiştir (192). Konca ve ark. (193) yaptıkları çalışmada, TTN gelişen 51 yenidoğan ile 59 sağlıklı yenidoğan 25(OH)D3 düzeyleri açısından kıyaslanmış ve TTN gelişen bebeklerde 25(OH)D3 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kısa süre önce yapılan iki çalışmanın sonuçlarına göre ise prematüre yenidoğanlarda vitamin D eksikliği ile RDS arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (185,194).

Bizim çalışmamıza RDS, TTN ve konjenital pnömoni nedenleri ile yenidoğan yoğun bakıma yatışı yapılan 67 yenidoğan dahil edildi. RDS nedeniyle takip edilen 10 hastanın vitamin D düzeyi ortalaması $16,5 \pm 9$ ng/ml, pnömoni nedeniyle takip edilen 17 hastanın vitamin D düzeyi ortalaması $16,0 \pm 8,7$ ng/ml, TTN nedeniyle takip edilen 40 hastanın vitamin D düzeyi ortalaması $15,1 \pm 8,4$ ng/ml olarak saptandı. Hastaların yenidoğan yoğun bakıma yatış nedenleri ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Son yıllarda VDR gen polimorfizmi ile RDS, preterm doğum ve bazı enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 2017 yılında Rosenfield ve ark. (195) 146 preterm ve 229 term bebekle yaptıkları vitamin D gen polimorfizm çalışmasında maternal ve fetal VDR polimorfizmlerinin preterm doğum ile ilişkisini göstermişlerdir. Yine Lauren ve ark. (196) VDR polimorfizmi olan Fok I' in İsraili nüfusun spontan idiopatik preterm doğumla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma yapmıştır.

Ülkemizden Köroğlu ve ark. (197) VDR gen polimorfizmleri ile BPD ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, VDR Fok I polimorfizminin BPD için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren bulgular saptamışlardır, fakat çalışmanın sonucunda farklı popülasyonlarda daha fazla araştırmayı gerektirdiği sonucuna varmışlardır. Sadece preterm doğum ve/veya RDS, BPD ile arasındaki ilişki dışında vitamin D'nin önemli bir immün modülatör olduğunu ve eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığını arttırabileceğini destekler nitelikte çalışmalar da mevcuttur. Janssen ve ark. (198) VDR'deki tek gen polimorfizmleri ile RSV'ye

bağlı bronşiolit arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise VDR Fok I ve Taq I polimorfizmlerinin RDS, Konjenital Pnömoni, TTN ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Roth ve ark. (199) 2 yaş altı bronşiolitli ve sağlıklı çocuklarda serum vitamin D düzeyleri arasında fark saptamamış, fakat VDR gen polimorfizmleri çalışıldığında Fok I ve Taq I polimorfizmleri ile alt solunum yolu enfeksiyonu, özellikle de bronşiolit arasında ilişki saptanmış olup, “ff” aleline sahip olanların “FF” aleline sahip olanlara göre 7 kez daha sık bronşiolit geçirdiklerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile Fok I ve Taq I polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta grup yenidoğanlarda FF genotipine sahip 37 hastanın içerisinde ağır eksik hasta olmadığı, 20 hastada (%54) eksik, 4 hastada (%10,8) yetersiz, 13 hastada (%35) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Ff genotipine sahip 30 hastanın içerisinde 2 hastada (%6,6) ağır eksik, 17 hastada (%56,8) eksik, 5 hastada (%16,6) yetersiz, 6 hastada (%20) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Bu iki grupta polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kontrol grupta ise FF genotipine sahip 40 yenidoğan içerisinde ağır eksik yenidoğan olmadığı, 14 yenidoğanda (%35) eksik, 13 yenidoğanda (%32,5) yetersiz, 13 yenidoğanda (%32,5) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Ff genotipine sahip 25 yenidoğanın içerisinde ağır eksik yenidoğan olmadığı, 12 yenidoğanda (%48) eksik, 7 yenidoğanda (%28) yetersiz, 6 yenidoğanda (%24) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Bu iki grupta da polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Her iki grupta da FF aleline sahip olan olguların vitamin D düzeyinin Ff aleline sahip olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü ama bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Hasta grup yenidoğanların CC genotipine sahip 12 hastanın içerisinde ağır eksik hasta olmadığı, 8 hastada (%66,7) eksik, 1 hastada (%8,3) yetersiz, 3 hastada (%25) ise yeterli düzeyde olduğu, CT genotipine sahip 35 hastanın içerisinde 2 hastada (%5,8) ağır eksik, 19 hastada (%54,2) eksik, 6 hastada (%17,1) yetersiz, 8 hastada (%22,9) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı olduğu, TT genotipine sahip 20 hastanın içerisinde ağır eksik hasta olmadığı, 10 hastada (%50) eksik, 2 hastada (%10) yetersiz, 8 hastada (%40) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Bu üç grupta

polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kontrol grupta CC genotipine sahip 13 yenidoğan içerisinde ağır eksik yenidoğan olmadığı, 2 yenidoğanda (%15,4) eksik, 6 yenidoğanda (%46,2) yetersiz, 5 yenidoğanda (%38,4) ise yeterli düzeyde olduğu, CT genotipine sahip 26 yenidoğan içerisinde ağır eksik yenidoğan olmadığı, 13 yenidoğanda (%50) eksik, 8 yenidoğanda (%30,7) yetersiz, 5 yenidoğanda (%19,3) ise yeterli düzeyde olduğu, TT genotipine sahip 26 yenidoğan içerisinde ağır eksik hasta olmadığı, 11 yenidoğanda (%42,2) eksik, 6 yenidoğanda (%23,2) yetersiz, 9 yenidoğanda (%34,6) ise yeterli düzeyde olduğu saptandı. Bu üç grupta polimorfizmler ve vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmamızdaki serum vitamin D düzeyleri yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzer şekilde düşük bulunmuştur. Vitamin D gen polimorfizlerinin ise yapılan çalışmaların aksine yenidoğanın solunum sistemi hastalıkları (RDS, pnömoni, TTN) ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Güncel veriler vitamin D eksikliğinin ciddiye alınması gereken sonuçlar ortaya çıkarabilecek önemli bir sorun olduğunu düşündürmektedir. Fetusun antenatal vitamin D kaynağı anne olduğundan bunu önlemek için gebelikte rutin olarak vitamin D profilaksisi önerilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı gebelerin 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 IU/gün vitamin D3 replasmanı önermektedir. Gebelerin antenatal takipleri noktasında verilerimiz yeterli olmadığı için gebelikte sağlık bakanlığının önerdiği profilaktik D vitamini desteğinin efektif alınıp alınmadığını bilmiyoruz. Bu noktada ayrıntılı çalışmalar yapıp, gerekirse profilaktik verilen vitamin D desteğinin artırılması yönünde önerilerde bulunulabilir. Neonatal ve maternal vitamin D eksikliğinin morbidite üzerine etkilerinin incelendiği daha ileri araştırmalarla, daha çok etnik grubu içeren daha geniş popülasyonlar üzerinde yapılacak olan polimorfizm çalışmaları ile vitamin D eksikliğine bağlı oluşabilecek sorunların azaltılması sağlanabilir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol yenidoğan gruplarının vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. Hasta ve kontrol anne grupları arasında vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
3. Yenidoğanların ve annelerin doğum haftalarına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
4. Anket sonuçlarına göre yalnızca başörtüsü kullanımı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, diğer anket sonuçlarında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. Hasta yenidoğanların vitamin D düzeyleri ile RDS, TTN, konjenital pnömoni ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
6. VDR Fok I polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
7. VDR Taq I polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
8. VDR Taq I ve Fok I polimorfizmlerinin hasta yenidoğanlardaki solunum sistemi hastalıkları ile arasındaki ilişki incelendi. Her iki gen polimorfizmi ile RDS, konjenital pnömoni, TTN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast fed infants. *J Pediatr*. 1985 Sep; 107(3): 372–6.
2. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H. et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1466-74
3. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca²⁺ sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002; 143: 1467-1474
4. S.Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S, editors. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among “healthy, ” late preterm newborns. *Seminars in perinatology*; 2006: Elsevier.
5. Kliegman R, Stoll B. The HighRisk Infant. In: Kliegman R, Behrman R, St. Geme J, Schoen N, Stanton B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 ed. W. B. Saunders Company: Philadelphia; 2011.
6. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelikler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatrici*. 4. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 367-85.
7. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. “Late-preterm” infants: a population at risk. *Pediatrics*. United States; 2007;120:1390–1401.
8. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clinics in perinatology*. 2008;35(2):325-41.
9. Ananth CV, Friedman AM, GyamfiBannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clinics in perinatology*. 2013;40(4):601-10.

10. Thilo EH, Rosenberg AA. *Pediatri Tanı ve Tedavi. Yenidoğan Bebek.* 20 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 41.
11. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Maternal and child health journal.* 2009;13(2):164-75.
12. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *American Journal of Epidemiology.* 1995;142(5):504-14.
13. S.Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of latepreterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* 2008;121(2):223-32.
14. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of nearterm infants. *Pediatrics.* 2004;114(2):372-6.
15. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008;199(4):367. e1-. e8.
16. Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, Bruckner TA, Washington AE, Caughey AB. Perinatal outcomes in lowrisk term pregnancies: do they differ by week of gestation *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008;47(4):330- 3.
17. Gouyon JB, Vintejou A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C, et al. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34–41 weeks of gestation. *International journal of epidemiology.* 2010;39(3):769-76.
18. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2010;304(4):419.
19. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstetrics & Gynecology.* 2009;114(2, Part 1):253-60.

20. Ramachandrappa A, Lucky J. The Late Preterm Infant. In: R. J. M, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff And Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases Of The Fetus And Infant. 1. 20 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 577-89.
21. Hasan Ö, Erdeve Ö, Karadağ A. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfektan Tedavi Rehberi, 2014.
22. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. Am Fam Physician. United States; 2007;76:987–994.
23. Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: Past, present, and future. *Pediatr. Neonatol.* 2013. page 228–234.
24. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev . American Academy of Pediatrics*; 2014;35:417–429.
25. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev. England*; 2013;14:27–29.
26. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271:26–32.
27. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care.* 2003;48:279-86-7.
28. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn: an international exploration. *J Pediatr. Elsevier*; 1960;57:905–921.
29. Speer ME, Garcia Pratz JA, Kim MS. Neonatal pneumonia. www.uptodate.com (erişim: 12. 12. 2013).
30. Nissen M.D. Congenital and Neonatal Pneumonia, *Paediatr Respir Rev.* 2007 Sep;8(3):195-203. Epub 2007 Sep 6.
31. Barnett E, Klein J. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:278-296

32. De Paoli AG., Cochrane Database Syst Rev.2010 Dec 8; Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. Henderson-Smart DJ1,
33. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! American journal of perinatology. 2008;25(02):075-8.
34. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 404 April 2008. Late-preterm infants. Obstetrics and gynecology. 2008;111(4):1029.
35. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000065
36. Davis MJ RW. Chronic lung disease. Avery GB, Fletcher AM, MacDonald MG, eds Neonatol Pathophysiol Manag Newborn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. page 509–531.
37. Akar S. Bronkopulmoner Displazi Tedavisinde Sistemik Steroid Kullanımı. 2015;80–83.
38. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, et al. Bronchopulmonary dysplasia: a review. Arch Gynecol Obstet. Germany; 2013;288:325–333.
39. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. United States; 2001. page 1723–1729.
40. Northway WHJ. Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. Pediatr Pulmonol. United States; 2001;Suppl 23:5–7.
41. Bancalari E. Neonatal Chronic Lung Disease. In: Fanaroff A, Martin R, editors. Perinat Med. St. Louis; 2002. page 1057–1070.
42. Erdal Taşkın, Ferda Özlü, Kenan Özcan, Mahmet Satar, Hacer Yapıcıoğlu NN. Bronkopulmoner Displazi’de Yeni Gelişmeler. FÜ Sağ Bil Derg. 2008;22:245–253.
43. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. Semin Fetal Neonatal Med. Netherlands; 2009;14:383–390.

44. Sarıcı D, Sarıcı SÜ. Prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı: Tanı ve tedavide güncel bilgiler. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg.* 2013;56:38–42.
45. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* United States; 2002;41:77–85.
46. Society AA of P and CP. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health.* Canada; 2002;7:20–46.
47. Ovalı F. Yenidoğanın geçici taşipnesi. Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 297-8.
48. Hansen T, Corbet A. Disorders of the transition. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds): *Avery's diseases of newborn.* 7 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company;1998. 613- 5
49. Tarcan A, Gürakan B, Cındık N. Yenidoğanın geçici takipnesinin uzamasını etkileyen faktörler. *X Ulusal Neontoloji Kongresi Özet Kitabı;* 26-30 Mart 2000, 46.
50. Halliday HL, McClure G, Reid MM. Transient tachypnoea of the newborn: two distinct clinical entities? *Arch Dis Child* 1981;56:322-5.
51. Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, et al. Evaluation of Neonatal Pneumothorax. *J Int Med Res.* 2011;39:2436–2440.
52. Ovalı F. Hava Kaçağı Sendomları. *Neonatoloji.* 2000. page 299–303.
53. Narlı N. Hava Kaçakları. *Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg.* 2013;9:44–51.
54. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:167–172.
55. Stoll B, Dudell G. Respiratory tract disorders. *Nelson Textb Pediatr* 18th Ed. 2007. page 750–752.

56. Thomas NH, Anthony C, Alfred L, et al. Principles of respiratory monitoring and therapy. Avery's Dis newborn 8th ed. 2005. page 662–663.
57. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M. Persistan Pulmoner Hipertansiyon. Güncel Pediatri Derg. 2006;4.
58. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MK. Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
59. Bendapudi P, Rao GG, Geenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev. England; 2015;16:157–161.
60. McConnell ME, Elixson EM. The neonate with suspected congenital heart disease. Crit Care Nurs Q. United States; 2002;25:17–25.
61. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, et al. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. England; 1995;72:F184-7.
62. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J Pediatr. United States; 2002;140:306–310.
63. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane database Syst Rev. England; 2017;1:CD000399.
64. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst. Rev. 2017.
65. Van Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. Early Hum Dev 2009; 85: 617-20.

66. Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB: A population-based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37 and 43 weeks of gestation. *Int J Pediatr* 2012; 321545.
67. Khazardoost S, Hantoushzadeh S, Khooshideh M, Borna M. Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid. *J Obstet Gynecol* 2007; 577-579.
68. Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin JC, Berry SH, Stevenson M, Okpapi A, Munro MJ, Hold GL. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. 2015: 28;10(7).
69. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;14;12.
70. Karatekin G, Kesim Dönmez M, Nuhoglu A. Risk factors for meconium aspiration syndrome. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* 1999:295-297.
71. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol* 2009; 29: 497-503.
72. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
73. Yetgin S, Özsoylu Ş, Ruacan Ş, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr*; 114(2):213-7, 1989.
74. Özsoylu Ş, Hanioglu N. Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr*; 19(3-4):89-96, 1977.
75. Özsoylu Ş. Hormonal effects of cholecalciferol. *New Medical Journal*; 2:3-6, 1986. 64

76. Özsoylu Ş. How longc holecalciferolcalled vitamin D. J Pediatr GastroenterolNutr; 7(2):303, 1988.
77. Rakel RE, Rakel DP. RakelTextbook of Family Medicine, 8th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011;822.
78. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunol Allergy Clin N Am 2010; 30: 397-409.
79. Ozkan B. Nutritionalrickets. J ClinRes Pediatr Endocrinol 2010; 2(4):137-43.
80. Ergur AT, Merih Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D Deficiency in Turkish Mothersand Their Neonatesand in Women of Reproductive Age. J ClinRes Pediatr Endocrinol 2009;1(6):266-9.
81. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is a associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatrics 2011;127:e1513-20.
82. Weiss ST, Litonjua AA. The inutero effects of maternal vitamin D deficiency: how it results in asthma and other chronic diseases. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1286-7.
83. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007;85:853-9.
84. Camargo CAJr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. Pediatrics 2011;127:e180-7.
85. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. Journal of Nutrition 2005; 135: 279-282
86. Agarwal N, Faridi MMA, Aggarwal A, Singh O. Vitamin D status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. Acta Paediatrica 2010; 99: 1671- 1674

87. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173–17
88. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H. et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1466-74
89. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca²⁺ sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002; 143: 1467-1474
90. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker ML, Thacher TD et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:394-415.
91. Gür EB, Turan GA, Tatar S, Gökdoğan A et al. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15:149-55.
92. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003. (erişim tarihi mart 2011)
93. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-272.
94. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet*; 357: 4-6, 2001.
95. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*; 29: 664-673, 2004.
96. BouillonR, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Rev* 2008;29:726-76
97. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. www.uptodate.com. Updated December 2012

98. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl):1706S–1709S.
99. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92:62-4
100. Nobel Tıp Kitabevleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diabet Derneği 1994-Çocuk endokrinolojisi; bölüm 18. 3, sayfa 574-575
101. MacDonald PN BT, Tokumaru H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. *Steroids* 2001;66(3-5):171-176
102. URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VDR&search=VDR+Gene>
103. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(Suppl A):A1-5
104. Issa LL LG. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm res* 1997; 47.
105. Morrison, NA., Yeoman, R., Kelly, PJ., Eisman, JA. (1992). Contribution of transacting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6665–6669.
106. Miyamoto, K., Kesterson, RA., Yamamoto, H., Taketani, Y., Nishiwaki, E., Tatsumi, S., Inoue, Y., Morita, K., Takeda, E., Pike, JW. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol. Endocrinol.* 11, 1165–1179.
107. Faraco, JH., Morrison, NA., Baker, A., Shine, J., Frossard, PM. (1989). ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res.* 17: 2150.

108. Saijo, T. , Naito, E., ITO, M., Takeda, E., Hashimoto, T., Kuroda, Y. (1991). Therapeutic effect of sodium dichloroacetate on visual and auditory hallucinations in a patient with Melas. *Neuropediatrics*. 22: 166–167.
109. Ingles, SA., Haile, RW., Henderson, BE., Kolonel, LN., Nakaichi, G., Shi, CY., YU, MC., Ross, RK. , Coetzee, GA. (1997). Strength of linkage disequilibrium between two vitamin D receptor markers in five ethnic groups: implications for association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 93–98.
110. Lander, ES., Linton, LM., Birren, B., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409: 860-921.
111. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338(2):143-56.
112. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
113. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1998;240(4854):889-95.
114. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamanoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsuni S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11(8):1165-79
115. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47(12):451-75.
116. Vitamin D reseptör geni ve polimorfizmi (<http://www.genomos.eu/>)
117. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):203-17.

118. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996;11(12):1850-55.
119. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of Fok I variants. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1691-9.
120. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197(1-2):15-21.
121. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chi Acta* 2006;371(1-2):1-12.
122. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
123. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
124. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005;34:367-72.
125. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008;1(3):158-170.
126. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.
127. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-2072.
128. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;4:137-143.

129. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
130. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29(12):664-73.
131. Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2011.
132. Mac Donald PN BT, Tokumar H, Dowd D R, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. Steroids 2001;66(3-5):171-176.
133. Issa LL LG. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. Inflamm res 1997; 47.
134. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin d receptor gene and calcium metabolism. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 259-265.
135. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. Mol Endocrinol 1997;11:1165-1179.
136. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(Suppl A):A1-56.
137. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of fulllength cDNA encoding human vitamin D receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:3294-3298.
138. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1994; 367:284-287.

139. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1691-1699.
140. DiRosa M, Malaguar nera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology*; 134(2):123-39, 2011.
141. Lagis hetty V, LiuNQ, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity. *Mol Cell Endocrinol*; 347 (1-2):97-105, 2011.
142. Holic MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*; 357(3):266-81, 2007.
143. Strader J, Kasal P. Evaluation of phagocytosis in rickets. *Acta Paediatr Scand*; 59(3):288-92, 1970.
144. Bar-Shavit Z, Noff D, Edelstein S, Meyer M, Shibolet S, Goldman R. 1, 25 dihydroxy vitamin D3 and the regulation of macrophage funcyion. *Calcif Tissue Int* 33(6):673-6, 1981.
145. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 181(7):699-704, 2010.
146. Adams JS. Vitamin D as a defensin. *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 6(4):344-6, 2006.
147. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*; 122(2):398-417, 2008.
148. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*; 169(4): 384-90, 2009.

149. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*; 126(1):52-8, 2010.
150. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*; 125(5):995-1000, 2010.
151. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration*; 81(6):469-75, 2011.
152. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res*; 3(4): 251-5, 2011.
153. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children. *Int Arch Allergy Immunol*; 157(2):168-175, 2011.
154. Takiishi T, Gysemans C, Boullion R, et al. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:419-446.
155. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
156. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000;43:1093-1098.
157. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.

158. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42:51-54.
159. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-517.
160. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-197.
161. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.
162. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004 Dec; 27(12): 2813-2818.
163. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41
164. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-2072.
165. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;4:137-143.
166. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
167. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689-96.

168. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;53:99-119.
169. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417
170. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985 Sep; 107(3): 372–6.
171. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 771.
172. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 372-7.
173. Maghbooli, Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR et al. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7: 1.
174. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060- 1064..
175. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Preterm Bebeklerde Kord Kanı Vitamin D Düzeyinin Bronkopulmoner Displazi Ve Diğer Neonatal Morbiditeler Üzerine Etkisi, Dr. Elif Koç Uzmanlık Tezi, Sivas 2015.
176. Gellert S, Ströhle A, Bitterlich N, Hahn A. Higher prevalence of vitamin D deficiency German pregnant women compared to nonpregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(1):43-51.


177. Kılıcaslan AÖ, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;25:1-8.
178. Ustuner I, Keskin HL, Tas EE, Neselioglu S, Sengul O, et al. Maternal serum 25 (OH) D levels in the third trimester of pregnancy during the winter season. (2011) *J Matern Fetal Neonatal Med*. 24 (12):1421-6.].
179. Pehlivan I, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-20.
180. Marwaha RK, Tandon N, Chopra S, Agarwal N, Garg MK, et al. (2011) Vitamin D status in pregnant Indian women across trimesters and different seasons and its correlation with neonatal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Br J Nutr Nov*. 106 (9): 1383-9].
181. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J. Low vitamin D status in mother–newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 337-342.
182. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Pediatr Perinatol Epidemiol* 2012;26:53–60.
183. Erol M, Isman FK, Kucur M, Hacibekiroğlu M. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars* 2007;42:29-32.
184. Gür G, Abacı A, Köksoy AY, Anık A, Çatlı G, Kışlal FM et al. Incidence of maternal vitamin D deficiency in a region of Ankara, Turkey: preliminary study. *Turk J Med Sci* 2014:616-23
185. Ataseven F, Aygün C, Bedir A, Küçüköyük Ş. Is Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Respiratory Distress Syndrome? *Int J Vitam Nutr Res* 2013; 83: 232-7

186. İleri Derecede Preterm Yenidoğanlar Ve Annelerinde Vitamin D Eksikliği Ve Suplementasyonun Etkileri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, (Uzmanlık Tezi) Dr. İlay Kübra YÜCEL
187. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 685-690.
188. Galtren-Sorensen M, Andersen LB, Sperling L, Christesen HT. Maternal 25hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 633-640.
189. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 18(6):371-5, 2011
190. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1Alpha, 25dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2002;76(1):46–56.
191. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63(4):473–7.
192. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):20–5.
193. Konca C, Kahramaner Z, Bulbul M, Erdemir A, Tekin M, Ercan S, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and TTN. *Horm Res Paediatr* 2014;81(6):397-401)
194. Fettah ND, Zenciroğlu A, Dilli D, Beken S, Okumuş N. Is higher 25-hydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants? *Am J Perinatol* 2015;32(3):247-50.

195. Talya Rosenfeld, Hagit Salem, Gheona Altarescu, Sorina Grisaru-Granovsky, Aharon Tevet, Ruth Birk, Maternal–fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth, Received: 12 April 2017/Accepted: 29 May 2017 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017
196. Lauren Manzon, Gheona Altarescu, Aharon Tevet, Michael S. Schimmel, Deborah Elstein, Arnon Samueloff, Sorina Grisaru-Granovsky, Vitamin D receptor polymorphism FokI, is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population, Received 31 December 2013 Received in revised form 27 February 2014 Accepted 5 March 20
197. Ozge Altun Koroglu, Huseyin Onay, Bilin Cakmak, Betul Bilgin, Mehmet Yalaz, Seckin Tunc, Ferda Ozkinay and Nilgun Kultursay, association of vitamin d receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia, 2014 International Pediatric Research Foundation, Inc, Volume 76 | Number 2 | August 2014
198. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, van 't Slot R, Wijmenga C, Goeman JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007;196(6):826-34.
199. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 03/01/2018
TOPLANTI NO : 2018/01

KARARLAR :

8- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-07-03/01 Protokol no'lu "Solunum Sıkıntısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalardaki Vitamin D Düzeyi , Maternal Vitamin D Düzeyi, Vitamin D Gen Polimorfizmi ile Solunum Sıkıntısı Arasındaki İlişki" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı