

Yenidoğanlarda Doğum Sonrası Solunum Sıkıntısı ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki

Birgül Say ©
Mehmet Yekta Öncel ©
Nurdan Uraş ©

Association of Vitamin D Deficiency with Postnatal Respiratory Distress in Newborns

Öz

Amaç: Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), yaşamın ilk üç gününde düzelen, erken neonatal dönemde solunum sıkıntısının en yaygın nedenlerinden biridir. Çalışmanın amacı, serum 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) seviyesinin YGT ve YGT dışı solunum sıkıntısı nedenleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde prospektif, vaka-kontrol olarak planlandı. Çalışma grubu 36 gestasyonel haftadan büyük ve doğumdan hemen sonra solunum sıkıntısı gelişen 58 hastayı kapsamaktadır. Hastaların doğumdan hemen sonra serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ölçüldü ve klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları ile değerlendirilerek tanıları konuldu.

Bulgular: Çalışma popülasyonunda toplam 58 (34 erkek, 24 kız) yenidoğan vardı. Solunum sıkıntısı olan 36 hastadan 24 (%66)'ünde YGT, 12 (%34)'inde ise YGT dışı (neonatal pnömoni, pnömotoraks ve mekonyum aspirasyon sendromu) tespit edilmiştir. 31 (%53.4) yenidoğanın serum 25(OH)D seviyeleri ≤ 5 ng/mL (grup 1), 17 olgunun (%29.3) 25(OH)D seviyeleri 5-15 ng/mL arasında (grup 2), 10 olgunun (% 17.2) 25(OH)D seviyeleri > 15 ng/ mL idi (grup 3).

Sonuç: Sonuç olarak, bebeklerde serum D vitamini yetersizliğinin YGT ve YGT dışı solunum sıkıntısı nedenleri için risk oluşturmadığı görüldü. 25(OH)D vitamini düzeyinin doğum sonrası dönemde solunum sıkıntısı ile ilişkisi olup olmadığını kanıtlamak için iyi tasarlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Solunum sıkıntısı, yenidoğan, 25 (OH) D vitamini eksikliği

ABSTRACT

Objective: Transient tachypnea of newborn (TTN) is one of the most prevalent cause of respiratory distress which resolves within the first three days of life. The aim of this study was to investigate the effects of serum 25 hydroxy vitamin D (25 (OH) D) levels on the causes of TTN and non-TTN.

Methods: This case-control study was conducted in neonatal intensive care unit of the Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital in Turkey. We enrolled 58 neonates with gestational age of ≥ 36 weeks who developed respiratory distress soon after birth. Serum 25 (OH) D levels were measured immediately after birth of the neonate and clinical, laboratory and radiological findings were evaluated and diagnosed.

Results: The study population included a total of 58 (34 boys, 24 girls) newborns. Among the 36 patients with respiratory distress, 24 (66%) of them had TTN, 12 (34%) of them had non-TTN respiratory distress (neonatal pneumonia, pneumothorax and meconium aspiration syndrome). Of these infants, 31 (53.4%) had cord blood 25 (OH) D levels ≤ 5 ng/mL (Group 1), 17 (29.3%) had 25 (OH) D levels 5-15 ng/mL Group 2), and 10 (17.2%) had 25 (OH) D levels >15 ng/mL (Group 3).

Conclusion: As a result, it was observed that in children, serum vitamin D deficiency did not a risk for TTN and non-TTN respiratory distress. Well designed studies are needed to prove whether the level of 25 (OH) D vitamin is associated with respiratory distress during the postnatal period.

Keywords: Respiratory distress, newborn, 25 (OH) D vitamin deficiencies

Alındığı tarih: 04.07.2018

Kabul tarihi: 15.10.2018

Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Birgül Say

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli
Derince Eğitim Araştırma Hastanesi,
Neonatoloji Bölümü,
Kocaeli, Türkiye

✉ birgullivasay@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-7785-6777

M.Y. Öncel 0000-0003-0760-0773

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

N. Uraş 0000-0003-3382-7226

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Zekai Tahir Burak
Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi,
Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Yenidoğanların yaklaşık %1'inde solunum sıkıntısı görülmekte ve bunların da %4,0 ile %5,7 kadarını yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) kalanını da mekon-

yum aspirasyon sendromu, pnömoni, sepsis, pnömotoraks gibi diğer nedenler oluşturmaktadır. Term bebeklerde solunum sıkıntısı risk faktörleri arasında; sezaryen doğum, zamanından önce doğum, koriyoamnionit, erkek cinsiyet, sepsis, düşük apgar, diyabe-



© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

tik anne bebeği ve D vitamini eksikliği yer almaktadır (1-3). Vitamin D kalsiyum, fosfor metabolizması üzerine önemli etkilerinin yanında antiinflamatuvar ve antienfektif özellikleri de olan steroid yapıda bir hormondur (4). Son yıllarda yapılan hayvan ve laboratuvar çalışmalarında akciğerin büyümesi ve maturasyonu üzerinde vitamin D nin önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda gebelikte ve erken bebeklik döneminde vitamin D eksikliğinin iskelet sistemi dışında birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına da zemin hazırladığı bildirilmiştir (5). Gebelik döneminde maternal D vitamini eksikliğinin neonatal kalsiyum metabolizması dışında hücre siklusu, hücre farklılaşması, apoptozis ve immün modülasyon üzerinde önemli etkileri vardır (6). İnsan akciğer fibroblastlarında vitamin D reseptörlerinin gösterilmesi, akciğer parankiminde yüksek düzeyde kalbindin-vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein- bulunması, D vitamini fetal akciğerin olgunlaşması sırasında sakküler ve alveolar evrede önemli rol oynadığını ve vitamin D'nin akciğer kompliyansı üzerinde önemli etkilerinin olduğunu destekleyen göstergelerdir (7). Bununla birlikte, fetal rat akciğerleri üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D'nin alveoler tip 2 hücrelerinde bulunan sürfaktan lipid ve protein sentezi ve sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (8,9).

Bu çalışmadaki amacımız, serum 25(OH)D düzeyinin yenidoğan geçici takipnesi (YGT), YGT dışı diğer solunum sıkıntısı nedenleri arasında olan neonatal pnömoni, mekonyum aspirasyonu, pnömotoraks için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif olgu kontrol çalışması, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Hastanesinde, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) yapıldı. Veriler, 1 Nisan 2013 ile 1 Kasım 2013 tarihleri arasında prospektif olarak toplanmıştır. Çalışma, yerel Etik Kurul tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya 36 haftanın üstünde gebelik haftasında olup, solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 58 bebek alındı. Klinik ve/veya histolojik koryoamniyonit, ebeveyn rızasının

reddi, laboratuvar verilerinin eksikliği ve önemli konjenital anormallere sahip olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Serum 25(OH)D düzeyi, doğumdan sonra bebeğin olası resüsitasyonundan sorumlu olmayan deneyimli bir hemşire tarafından alındı. Elde edilen 2 mL kan Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu. Mikropipetlerle elde edilen serumlar steril plastik depolama tüplerine konuldu ve hemolizli serumlar çıkarıldı. Işıktan korunan taze serum örnekleri, biyokimya laboratuvarında 25(OH)D seviyesi için analiz edildi. 25(OH)D seviyesi, kompetitif immunoassayler (RIA, enzyme immunoassay, chemiluminescent immunoassay, Elecsys; Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplandı. Gebelik yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, apgar skorları, doğum şekli, prenatal risk faktörleri dahil bebeklerin ve annelerinin özellikleri kaydedildi. 25 (OH) D düzeylerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Bu gruplandırmaya göre; ciddi D vitamini eksikliği (grup 1)=25 (OH) D konsantrasyonu <5 ng/mL; D vitamini yetersizliği (grup 2)= 25 (OH) D konsantrasyonu 5-15 ng/mL; D vitamini yeterliliği (grup 3)= 25 (OH) D konsantrasyonu ≥15 ng/mL olarak tanımlandı (10).

YGT tanısı, Rawlings ve Smith kriterlerine göre; doğumu izleyen ilk 6 saat içinde takipne (60 solunum/dk. değerini aşan solunum hızı), en az 12 saat boyunca takipnenin devamlılığı; en az bir göğüs radyografisinde belirgin santral vasküler işaretler, genişlemiş interlobar fissürler, simetrik perihiler konjesyon, diyafragma kubbelerinin düzleşmesi veya anteroposterior çapın artması ile hiperaerasyon ve bilinen diğer solunum sıkıntısı yapabilecek nedenlerin (mekonyum aspirasyonu, solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, konjenital kalp hastalıkları) ve solunumla ilgili olmayan rahatsızlıkların (hipokalsemi, inatçı hipoglisemi, polisitemi) dışlanması ile konuldu (11).

Doğuştan pnömoni tanısı, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan takipne, retraksiyon, siyanoz, inleme semptomları ile birlikte göğüs radyografisinde hava bronkogramları, buzlu cam görünümünün olması ve kan gazında hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg) ve asidoz (pH'nin 7,25'in altında) ve PaCO_2 'nin 60 mmHg'nin üzerinde olması ile birlikte akut faz reak-

tanlarında yükseklik veya prenatal ateş, koriyoamniotik bulgularının olması ile konuldu. Solunum sıkıntısı bulgularının 12-24 saat içinde kötüleşmesi ve mekanik ventilasyon desteğine gereksinim olması konjenital pnömoni tanısını destekleyen bulgular olarak kabul edildi ⁽¹²⁾.

MAS, mekonyum ile boyanmış amniyon sıvısı (MBAS) ile doğan bir yenidoğanda başka türlü açıklanamayan erken solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Solunum sıkıntısı, akciğer kompliansının kötü olması, hipoksemi ve hiperinflasyonu gösteren radyolojik bulgular ve düzensiz opasifikasyonlar ile karakterizedir ⁽¹³⁾.

Hastaların solunum sıkıntısının nedenine göre non-invazif ve invazif mekanik ventilasyon destek süreleri kaydedildi ve kord kanı 25 (OH) D düzeyi ile ilişkisine bakıldı.

İstatistik

Veriler SPSS ver kullanılarak analiz edildi. 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD). Tanımlayıcı istatistikler,

normal dağılıma sahip sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma, normal olmayan dağılımlı sürekli veriler için medyan ve çeyrekler arası değerler ve nicel veriler için frekanslar ve yüzdeler olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklar, kalitatif veriler için ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma döneminde 58 term bebek değerlendirildi. Çalışma popülasyonunda toplam 58 (34 erkek, 24 kız) olgu vardı. 31 (%53,4) olgunun 25 (OH) D seviyeleri ≤ 5 ng / mL (grup 1), 17 olgunun (%29,3) 25 (OH) D seviyeleri 5-15 ng/mL arasında (grup 2), 10 olgunun (%17,2) 25 (OH) D seviyeleri > 15 ng/mL olarak bulundu (grup 3). Maternal demografik özellikler, antropometrik parametreler ve perinatal komorbiditeler, tüm grupların bazal özellikleri açısından incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). 25 (OH) D vitamini düzeyi ve YGT, doğuştan pnömoni,

Tablo 1. Annelerin ve bebeklerin temel demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=31) 25-OHD3 < 5 ng/ml	Grup 2 (n=17) 25-OHD3 5-15 ng/ml	Grup 3 (n=10) 25OHD3 > 15 ng/ml	p
Anne yaşı (yıl), ortalama \pm SD	27,8 \pm 5,7	28,5 \pm 4,9	30,3 \pm 5	0,47
Sezaryen, n(%)	25 (52,1)	15 (31,3)	13 (16,7)	0,83
Gestasyonel, hafta, ortalama \pm SD	37,2 \pm 0,68	37,6 \pm 1,29	37,7 \pm 1,33	0,61
Doğum ağırlığı, g, ortalama \pm SD	2683 \pm 403	2847 \pm 584	2910 \pm 609	0,36
Annede hipertansiyon, n(%)	1 (50)	1 (50)	-	0,65
Annede kolestaz, n(%)	1 (100)	-	-	0,53
Preeklampsi, n(%)	-	1 (100)	-	0,30
İntrauterin büyüme geriliği, n(%)	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	0,10
Gestasyonel diyabet, n(%)	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0,53
Gebelikte sigara kullanımı, n(%)	-	2 (100)	-	0,08
Polihidramnios, n(%)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	0,58
Oligohidramnios, n(%)	1 (50)	-	1 (50)	0,31
Hastanede yatış süresi, ortalama \pm SD	14,1 \pm 14,7	11,66 \pm 9,6	11,55 \pm 8,6	0,74

Tablo 2. Bebeklerin solunumsal morbiditeleri ve kord kanı 25 (OH) D vitamin düzeyi arasındaki ilişki.

	25 (OH) D kord vitamin düzeyleri			p
	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=10)	
Pnömotoraks, n (%)	-	1 (100)	-	0,32
Neonatal pnömoni, n (%)	3 (75)	1 (25)	-	0,43
Yenidoğan geçici takipnesi (YGT), n (%)	11 (45,8)	9 (37,5)	4 (16,7)	0,59
Mekonyum aspirasyonu (MAS), n (%)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	0,44

Tablo 3. Term bebeklerin solunumsal destek süreleri.

	25 (OH) D vitamin düzeyleri			p
	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=10)	
Entübe MV süresi (gün)	0 (0-7)	0 (0-2)	-	0,49
Nazal CPAP (gün)	0 (0-2)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,62
Serbest O ₂ süresi	2 (1-60)	2 (1-60)	2 (1-2)	0,72

median (min-max)

MV: mekanik ventilasyon

CPAP: Continious Positive Airway Pressure

pnömotoraks, MAS arasındaki ilişki değerlendirildi. Grup 1'deki 31 olgunun 3'ünde (%10) doğuştan pnömoni, 11'inde (%35) YGT, 4'ünde (%13) MAS geliştiği saptandı. Grup 2'deki 17 olgunun 1'ine (%5) doğuştan pnömoni, 9'una (%53) YGT, 1'ine (%5) MAS, 1 (%5)'ine de pnömotoraks; Grup 3'te 10 olgunun 4'üne (%40) YGT, 2'sine de (%20) MAS tanısı konuldu. Serum vitamin D düzeyleri ve YGT, doğuştan pnömoni, MAS, pnömotoraks ilişkili solunum sıkıntısı tanıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Table 2). Gruplar arasında invaziv ve invaziv olmayan mekanik ventilatör destek süreleri açısından fark yoktu (Tablo 3). Doğuştan pnömoni tanısı ile izlenen 4 hastadan 1'sinin ortalama 7 gün, 3'ünün 2 gün entübe olarak mekanik ventilatörde izlendiği ve bu hastaların hepsinin serum 25 (OH) D düzeyinin 5 ng/mL'nin altında olduğu görüldü.

TARTIŞMA

YGT, etiopatogenezindeki esas mekanizma, fetal akciğer sıvısının gecikmiş rezorpsiyonudur. Epitelyal sodyum kanallarının immatür olması fetal alveoler sıvısının rezorpsiyonunun yetersiz olmasına neden olmaktadır ⁽¹⁴⁾. Aynı zamanda vitamin D eksikliği ile epitelyal sodyum kanal ekspresyonunun azalması arasında ilişkili olabileceği konusunda birkaç görüş vardır ⁽¹⁾. Çalışmamızda, serum D vitamini düzeyi ile YGT arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, YGT oranı grup 1'de %45,8, grup 2'de %37,5, grup 3'te ise %16,7 olarak bulundu. Konca ve ark.'nın ⁽¹⁾ yapmış oldukları bir çalışmada, 51 YGT tanısı almış term bebek ile 59 sağlıklı term bebeğin 25 (OH) D seviyesi karşılaştırıl-

mış. YGT'li grupta vitamin D düzeyi 5,8±3,5 kontrol grubunda ise 8,7±4 ng/ml bulunmuştur. YGT tanısı ile izlenen grupta 25 (OH) D düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, YGT tanısı ile izlenen grupta D vit düzeyi 9,7±10,2 iken, YGT olmayan grupta ise 7,2±5,5 olarak bulundu (p>0,05). Omran ve ark.'nın ⁽¹⁵⁾ yapmış oldukları bir çalışmada ise, maternal ve neonatal dönemdeki düşük serum D vit düzeyinin YGT gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, YGT tanısı ile izlenen hastaların serum 25 (OH) D düzeylerinin 15,05±4,71 iken, kontrol grubunun da 29,08±5,41 (p=0,0001) oranında olduğu görülmüştür.

Literatürde yenidoğanlarda D vitamini eksikliği ile YGT gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır ⁽¹⁾. Tedavi süresi uzamış YGT de sürfaktan yetersizliği veya disfonksiyonunun göz önünde bulundurulmasını gerektiğini savunan yazarlar da vardır ^(16,17). Vitamin D eksikliği, akciğer yapısında değişiklikler ile birlikte sürfaktan üretiminde bozulmaya da neden olabilir ⁽¹⁸⁾. Machado ve ark.'nın ⁽¹⁷⁾ yapmış oldukları bir çalışmada, YGT tanılı bebeklerde, sürfaktan fonksiyonunun azalması ile birlikte "lamellar body" hücre sayısının da düşük olduğu, YGT de solunum sıkıntısının beklenenden uzun sürmesinin sürfaktan anormallikleri ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.

Yenidoğanlarda tüm solunum sıkıntısı nedenlerinin %40'ından fazlasını YGT oluştururken YGT dışı en sık görülen solunum sıkıntısı nedenlerini pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömotoraks, pulmoner arteriyel hipertansiyon, hipoksik iskemik ensefaloopati oluşturmaktadır ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda, solunum

sıkıntısı olan 36 hastadan 24 (%66)'ünde YGT, 12 (%34)'sinde ise neonatal pnömoni, pnömotoraks ve MAS belirlenmiştir.

Karatekin ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ yapmış olduğu bir olgu-kontrol çalışmasında, alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma yatırılan yenidoğan bebeklerde 25 (OH) D düzeyinin aynı yaş grubunda sağlıklı bebeklere göre anlamlı olarak düşük olduğu, ayrıca annelerinin de D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Vitamin D'nin, katheridin gibi antimikrobiyal peptitlerin üretiminde doğrudan bir rolü vardır, böylece enfeksiyonları önlemedeki rolü açıklanabilir. Bronşiyal epitel 25 (OH) D3'ü lokal aktif 1,25 (OH) 2 D3'e dönüştürebilir, bu da inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini azaltır ve antimikrobiyal peptitlerin sentezini arttırır ⁽¹⁸⁾. Dinlen ve ark.'nın ⁽²⁰⁾ akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan term bebeklere yönelik yapmış oldukları bir çalışmada ise, 60 bebeğin 43'ünde 25 (OH) D seviyesi ortalama 9,5 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 15,5 ng/mL olarak bulunmuştur. Türkiye'den yapılan bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu insidansının serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml'den düşük olduğunda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir.

Günümüzde D vitamini eksikliğinin neonatal dönemdeki solunumsal morbiditeler için risk faktörü olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda, literatürden farklı olarak D vitamini eksikliği ile solunum sıkıntısı arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Düşük D vitamini düzeyinin yenidoğan dönemdeki solunum sıkıntısı ile ilişkisi olup olmadığını kanıtlamak için iyi tasarlanmış yeni çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızın kısıtlamalarından biri annelerin gebelik sırasında vitamin D seviyelerinin ölçülememesidir. İkinci kısıtlamamız ise olgu sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmekle birlikte, erken yenidoğan dönemdeki solunum sıkıntısı nedenleri ile kord kanı D vitamini düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Gelecekte geniş olgu serileri ile yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Konca C, Kahramaner Z, Bulbul M, Erdemir A, Tekin M, Ercan S et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and TTN. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;81(6):397-401. <https://doi.org/10.1159/000358521>
2. Mohamed Hegazy A, Mohamed Shinkar D, Refaat Mohamed N, Abdalla Gaber H. Association between serum 25 (OH) vitamin D level at birth and respiratory morbidities among preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(20):2649-55. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1350162>
3. Tiwari S, Kumar R, Singla S, Dudeja A, Nangia S, Saili A. Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(8):800-2. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1099-3>
4. Yanık S, Keskinrüzgar A, Aras HA, Çetiner S. Vitamin D'nin Biyolojik Önemi Ve Dış Hekimliği İle Olan İlişkisi. *Atatürk Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2015; 25(1).
5. Akkoyun H, Bayramoglu M, Ekin S, & Çelebi F. D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2013; 9(3).
6. Kabaran, S, Ayaz, A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. *Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2013;70(2):103-112.
7. Yeşiltepe MG, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:87-98.
8. Tsao PN, Wei SC, Chou HC, Su YN, Chen CY, Hsieh FJ. and Hsieh WS. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2005;39:461. <https://doi.org/10.1002/ppul.20205>
9. Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E. and Leung D. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125:995. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.008>
10. 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. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1894>
11. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn: an analysis of neonatal and obstetric risk factors. *American Journal of Diseases of Children*. 1984;138:869-71. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140470067022>
12. Davies Pamela A, Aherne W. Congenital pneumonia. *Archives of disease in childhood*, 1962;37(196):59.
13. Bacsık Robert D. Meconium aspiration syndrome. *Pediatric Clinics of North America*. 1977;24(3):463-79. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)33457-5](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)33457-5)
14. Yurdakok M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? *Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine*. 2010;23(3):24-6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.507971>
15. Omran, A, Mousa H, Abdalla MO, Zekry O. Maternal and neonatal vitamin D deficiency and transient tachypnea of the newborn in full term neonates. *Journal of Perinatal Medicine* 2017; 12-21.
16. James DK, Chiswick ML, Harkes A, Williams M, Hallworth J.

- Non-specificity of surfactant deficiency in neonatal respiratory disorders. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1635-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6431.1635>
17. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr*. 2011;159:750-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.023>
 18. Singh G, Sood R, Narang Singh G, Brar Kaur H, Bagga Kaur A. Association of serum vitamin D levels and transient tachypnea of newborn: a case control study. *International journal of contemporary pediatrics* 2017 May;4(3):827-31.
 19. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European Journal Clinical Nutrition*. 2009;63(4):473-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960>
 20. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumuş N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine*. 2016;29(6):928-32. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1023710>