



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN 34.
GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRELERDE
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE NEONATAL MORBİDİTELER
ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem Güngör

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN 34.
GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRELERDE
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE NEONATAL MORBİDİTELER
ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem Güngör

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gökhan Büyükkale

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dr. Gizem Güngör

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık tezi yazma sürecimde destekçim olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Gökhan Büyükkale'ye,

Eğitimime ve çalışmama ilgi ve katkıları ile destek olan, uzmanlık eğitim sürecinde beraber olduğum saygıdeğer hocalarıma, uzmanlarımıza, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım uzman hekim olmuş arkadaşlarım da dahil olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, eşkıdemlerime, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte anlayış göstererek her türlü desteği sağlayan, hiçbir fedakârlığı esirgemeyerek her zaman yanımda yer alan, hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda duran saygıdeğer anneme, babama ve beni hep motive eden kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Gizem Güngör

ÖZET

Amaç: Yenidoğanda iskelet sistemi, immün sistem ve nöromusküler gelişim üzerine D vitaminin önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda inflamatuvar mekanizmada düzenleyici rolü olduğu da düşünülmektedir. Nekrotizan Enterokolit (NEK) gelişen, 36. gestasyon haftasından küçük prematüre yenidoğanlarda maternal/neonatal D vitamini düzeylerinin NEK gelişmeyen yenidoğanlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlardan Bronkopulmoner Displazi gelişen ve gelişmeyenlerde maternal/neonatal D vitamini düzeyi arasında farklılık saptanmıştır. Fetal akciğer gelişiminde D vitamini düzeyinin belirgin etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda prematüre doğum öyküsü olup Respiratuvar Distres Sendromu olan yenidoğan bebeklerin D vitamini düzeyi oldukça düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda öncelikle tek merkezli olarak İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2020 tarihleri arasında tedavi alan 34. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerin serum D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak yenidoğan morbiditelerinin gelişimini öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2020 tarihleri arasında tedavi alan ve kriterlerimize uyan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. 10.08.2023 tarihinde KAEK/2023.08.106 sayılı etik onay alındı. Hastaların demografik verileri fizik muayene, tetkik, konsültasyon ve görüntüleme sonuçları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir. İstatistik analizlerin tamamı R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya 270 hasta (145 (%54) erkek, 125 (%46) kadın) dahil edildi. Hastaların, gestasyonel hafta ortalaması $30,7 \pm 3,0$, ortancası 31,9 (28,6-33,1) idi. 61 (%23) hastada BPD, 77 (%29) hastada ROP, 36 (%13) hastada NEK, 106 (%39) hastada EKO'da PDA, 77 (%29) hastada İVK, 9 (%3,3) hastada PNA ve 151 (%56) hastada sepsis

atağı görüldü. Hastaların sepsis atağında CRP değeri ortalaması $36,4 \pm 53,9$ mg/L idi. Hastaların hastanede kalış süresi ortalaması $38,4 \pm 35,9$ gündü. Hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 20 ± 12 ng/mL, ortancası 18 (12-27) ng/mL idi. 49 (%18) hastada D vitamini eksikliği, 103 (%38) hastada D vitamini yetersizliği, 118 (%44) hastada D vitamini normaldi. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre D vitamini düzeyi ile yalnızca sepsis atağında CRP değeri arasında anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.57$, $p=0.006$). Çalışmamızda, BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç: Yenidoğanlarda D vitamini eksikliği önlenebilir ve tedavi edilebilir bir durum olduğu halde ülkemizde çok yaygın olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu nedenle, D vitamini düzeylerinin daha spesifik olarak değerlendirilmesi ve etkilenen faktörlerin araştırılması için yeni ve geniş kapsamlı prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlık personelinin bu konuda daha özenli ve dikkatli olması sağlıklı nesillerin gelişmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, morbidite, D vitamini

Retrospective evaluation of the relationship between vitamin d levels and neonatal morbidities in prematures born before the 34th week of gestation followed in the newborn intensive care unit.

ABSTRACT

Aim: It is known that vitamin D has an important effect on skeletal system, immune system and neuromuscular development in the newborn. It is also thought to have a regulatory role in the inflammatory mechanism. Maternal/neonatal vitamin D levels were found to be lower in premature newborns younger than 36 weeks of gestation who developed Necrotizing Enterocolitis (NEC) compared to newborns who did not develop NEC. Less than 32 weeks of gestation, a difference was found between maternal/neonatal vitamin D levels in newborns with and without Bronchopulmonary Dysplasia. It is known that vitamin D level has a significant effect on fetal lung development. At the same time, vitamin D level was found to be quite low in newborn babies with a history of premature birth and Respiratory Distress Syndrome.

In our study, we will first compare the serum vitamin D levels of premature infants born before the 34th gestational week who received treatment in the Neonatal Intensive Care Unit of Istanbul Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 2018 and 2020 in a single center and evaluate whether it can be used as an indicator predicting the development of neonatal morbidities.

Material and Methods: Patients who received treatment in the Neonatal Intensive Care Unit of Istanbul Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 2018 and 2020 and who met our criteria were included in the study. On 10.08.2023, ethical approval numbered KAEK/2023.08.106 was obtained. Demographic data, physical examination, examination, consultation and imaging results of the patients were obtained retrospectively from patient files and hospital information management system. All statistical analyses were performed with R software (version 4.2.0)

Results: The study included 270 patients (145 (54%) males and 125 (46%) females). The mean gestational week was 30.7 ± 3.0 and the median was 31.9 (28.6-33.1). 61 (23%) patients had BPD, 77 (29%) had ROP, 36 (13%) had NEC, 106 (39%) had PDA

on ECHO, 77 (29%) had IVH, 9 (3.3%) had PNA and 151 (56%) had sepsis. The mean CRP value in the sepsis episode was 36.4 ± 53.9 mg/L. The mean duration of hospitalization was 38.4 ± 35.9 days. The mean vitamin D level was 20 ± 12 ng/mL and the median was 18 (12-27) ng/mL. 49 (18%) patients had vitamin D deficiency, 103 (38%) had vitamin D insufficiency and 118 (44%) had normal vitamin D levels. The relationship between serum vitamin D levels and various parameters in patients <25 gestational weeks was analyzed. Accordingly, a significant negative moderate correlation was found between vitamin D level and CRP value only in sepsis attack ($r=-0.57$, $p=0.006$). In our study, the differences between the presence of BPD, ROP, NEC, PDA, IVH, PNA and vitamin D deficiency, insufficiency and normal groups were not statistically significant.

Conclusion: In conclusion, although vitamin D deficiency in newborns is a preventable and treatable condition, it was shown to be very common in our study. Therefore, new and large prospective controlled studies are needed to evaluate vitamin D levels more specifically and to investigate the influencing factors. Healthcare professionals being more careful and meticulous in this regard is important for the development of healthy generations.

Key words: Prematurity, morbidity, vitamin D

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR.....	2
2.2. D VİTAMİNİ.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	15
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ.....	15
3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ	15
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	15
3.5. ETİK ONAM	16
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR	17
6. TARTIŞMA.....	59
6.1. SINIR VE KISITLAMALAR	65
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR	67

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SAT: Annenin son adet tarihi

BPD: Bronkopulmoner displazi

BT: Bilgisayar Tomografi

CRP: C-reaktif proteini

İVK: İntraventriküler kanama

MR: Manyetik Rezonans

NEK: Nekrotizan enterokolit

NIH: National Institutes of Health

PNA: Perinatal asfiksi

ROP: Prematüre retinopatisi

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

C/S: Sezaryen

USG: Ultrason

UVB: Ultraviyole B

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

1,25(OH)D: 1,25-dihidroksivitamin D

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye’deki yenidoğan merkezlerinde yıllara göre mortalite (%) (24).....	5
Tablo 2. NEK’in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri) (30)	7
Tablo 3. ROP gelişiminde başlıca risk faktörleri (49)	9
Tablo 4. Tüm hastaların demografik özellikleri	18
Tablo 5. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	20
Tablo 6. Tüm hastalarda serum D vitamini düzeyi ve tanıları.....	22
Tablo 7. Gestasyonel haftalara göre hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin kıyaslanması.....	28
Tablo 8. Gestasyonel haftalara göre hastaların serum D vitamini düzeylerinin kıyaslaması	31
Tablo 9. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması	32
Tablo 10. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki.....	35
Tablo 11. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması	37
Tablo 12. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması	39
Tablo 13. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki.....	42
Tablo 14. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması	43
Tablo 15. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması	46
Tablo 16. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki.....	49
Tablo 17. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması	50
Tablo 18. ≥32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması	53
Tablo 19. ≥32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 20. ≥32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması	57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yeni Ballard Skorlaması (8)	3
Şekil 2. D vitamin metabolizması (65)	12



1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini; yağda eriyen vitamin olup endojen olarak da sentezlenebildiği için hormon sınıfına giren bir çeşit steroldür. Kemik, fosfor ve kalsiyum metabolizmasında potansiyel etkisi olmakla beraber kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yenidoğanda iskelet sistemi, immün sistem ve nöromusküler gelişim üzerine D vitaminin önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda inflamatuvar mekanizmada düzenleyici rolü olduğu da düşünülmektedir (1,2). Nekrotizan Enterokolit (NEK) gelişen, 36. gestasyon haftasından küçük prematüre yenidoğanlarda maternal/neonatal D vitamini düzeylerinin NEK gelişmeyen yenidoğanlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (2). 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlardan Bronkopulmoner Displazi (BPD) gelişen ve gelişmeyenlerde maternal/neonatal D vitamini düzeyi arasında farklılık saptanmıştır (3). Fetal akciğer gelişiminde D vitamini düzeyinin belirgin etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda prematüre doğum öyküsü olup Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) olan yenidoğan bebeklerin D vitamini düzeyi oldukça düşük saptanmıştır (4).

Çalışmamızda öncelikle tek merkezli olarak İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2020 tarihleri arasında tedavi alan 34. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerin serum D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak yenidoğan morbiditelerinin gelişimini öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Annenin son adet tarihinden (SAT) itibaren doğuma kadar geçen süreye göre gebelik süresi hesaplanmaktadır. Normal bir gebelik süresi 37-42 hafta arasında değişebilmektedir ve bu süreyi tamamlayarak doğan bebeklere, term ya da miadında doğan bebekler denilmektedir. Postterm veya postmatür doğum 42. gestasyon haftasından sonra, preterm veya prematüre doğum ise 37. gebelik haftasından önce doğum olarak tanımlanmaktadır. Preterm yenidoğanlarda, hem morbidite ve mortalite riskinin hesaplanması hem de araştırmaların ve sağlık politikalarının planlanması için daha belirleyici bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (The National Institutes of Health (NIH)) SAT'a göre 32 0/7-33 6/7 hafta arasını orta derecede prematürelilik, 34 0/7-36 6/7 hafta arasını ise geç prematürelilik olarak tanımlamıştır. Gestasyon yaşı 22 ile 32 hafta arası olan yenidoğanlar, ileri preterm olarak isimlendirilir (5-7).

Prenatal dönemde takipsiz olan gebelerin ve SAT'ı tam olarak bilinmiyorsa yenidoğanın gestasyonel yaşının belirlenmesi için doğum sonrası fiziksel gelişme ve nörolojik kriterlerini içeren skorlama sistemleri kullanılabilmektedir. Bu skorlama sistemlerinden en çok kullanılanları Saint-Anne Dargassies, Amiel-Tison, Dubowitz, Eregie ve Ballard skorlamalarıdır (8-11). Yine de bu skorlamalara rağmen gestasyonel yaşın doğru olarak belirlenmesi zordur. Ballard skorlamasına (hata payı 2 hafta $\pm$ 4 hafta) göre bu evrede fetal ultrasonografi ile saptanan gebelik yaşı tayininin gerçeği daha iyi yansıttığı bilinmektedir (12). Ballard ve arkadaşları, kendi skorlama sistemlerini 1991 yılında genişleterek güncelleştirmişlerdir (8). Elde edilen skorun karşısına gelen rakam o bebeğin gebelik haftasını gösterir (Şekil 1).

Literatürde prematüre bebekleri sınıflandırmak için gebelik yaşı haricinde kullanılan diğer bir ölçüm doğum ağırlığıdır. 2500 gram altındaki yenidoğanlar düşük doğum ağırlığı, 1500 g altındakiler çok düşük doğum ağırlığı ve 1000 g altındakiler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı olarak gruplanmaktadır (13, 14).

Neuromuscular Maturity

	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square Window (wrist)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Arm Recoil		180°	140°-180°	110°-140°	90°-110°	<90°	
Popliteal Angle	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Scarf Sign							
Heel to Ear							

Physical Maturity

	sticky friable transparent	gelatinous red, translucent	smooth pink, visible veins	superficial peeling &/or rash, few veins	cracking pale areas rare veins	parchment deep cracking no vessels	leathery cracked wrinkled
Skin							
Lanugo	none	sparse	abundant	thinning	bald areas	mostly bald	
Plantar Surface	heel-toe 40-50mm: -1 <40mm: -2	>50mm no crease	faint red marks	anterior transverse crease only	creases ant. 2/3	creases over entire sole	
Breast	imperceptible	barely perceptible	flat areola no bud	stippled areola 1-2mm bud	raised areola 3-4mm bud	full areola 5-10mm bud	
Eye/Ear	lids fused loosely: -1 tightly: -2	lids open pinna flat stays folded	sl. curved pinna; soft; slow recoil	well-curved pinna; soft but ready recoil	formed & firm instant recoil	thick cartilage ear stiff	
Genitals male	scrotum flat, smooth	scrotum empty faint rugae	testes in upper canal rare rugae	testes descending few rugae	testes down good rugae	testes pendulous deep rugae	
Genitals female	clitoris prominent labia flat	prominent clitoris small labia minora	prominent clitoris enlarging minora	majora & minora equally prominent	majora large minora small	majora cover clitoris & minora	

Maturity Rating

score	weeks
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Şekil 1. Yeni Ballard Skorlaması (8)

Son yıllarda çoğu ülkede artış gösteren prematüre doğumların çoğu spontan olurken, yaklaşık 1/3'ü tıbbi nedenlerle gerçekleşmektedir. Neonatolojideki ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmelerdeki hızlı ve olumlu gelişmelere rağmen preterm yenidoğanlar halen term yenidoğanlar göre çok daha risklidir. Annede hipertansiyon, koryoamniyonit,

erken membran rüptürü, erken dönem kanamaları olması, çoğul gebelikler, anne yaşı, konjenital anomali varlığı, önceki prematüre doğumlar ve gebelikler arasının kısa olması (<12 ay) prematüre doğumlar için önemli risk faktörleridir (7, 15, 16). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 2022 yılında canlı doğan bebek sayısı 1 milyon 35 bin 795 olup %3,2'si çoğul doğum olarak gerçekleşmiştir (17). Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki artışın da etkisiyle çoğul gebeliklerde ve geç prematüre doğumlarda yaklaşık % 30 civarında artışlara yol açmıştır (7). Tüm doğumların % 11,1'ini prematüre doğumlar oluşturmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda orta ve geç prematüre doğum oranları diğer tüm doğumlar arasında % 4,4 - 10 arasında saptanmıştır (7, 13, 18). Her yıl yaklaşık 15 milyon bebek erken doğmaktadır ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak her yıl yaklaşık 1 milyon bebek hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2022 yılında dünya genelinde 2,3 milyon çocuk yaşamının ilk 20 gününde öldü. Her gün yaklaşık 6500 yenidoğan ölümü yaşanıyor ve bu da 5 yaş altı tüm çocuk ölümlerinin %47'sini oluşturmaktadır. Ülkemizde 2017 yılındaki bebek ölümlerinin %64,4'ünün yenidoğan döneminde olduğu, bu dönemdeki ölümlerin %13,2'sinin ilk gün ve %42,6'sının ilk haftada gerçekleştiği belirtilmiştir. Yenidoğan kayıplarının %35'ini oluşturan prematürite ve bununla ilişkili komplikasyonlar ise en sık ve başlıca ölüm nedenlerindendir (13, 19-22). Term doğumlara göre preterm doğumlardan sonra doğum sonu komplikasyonlar artmaktadır. Doğum sonrası canlandırma oranı prematüre yenidoğanlarda daha fazladır (23). Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada doğum kilosu ve haftası arttıkça mortalite oranının azaldığı görülmüştür (Tablo 1) (24). Hipoglisemi, sepsis, sarılık, apne, ısı düzensizlikleri, ventrikül içi kanamalar, solunum ve beslenme sorunları ile sonunda ölüm olabilecek komplikasyonlar, miadında doğan yenidoğanlara göre yedi kat daha fazla görülmektedir (7, 25, 26).

Prenatal, obstetrik ve yenidoğan bakımındaki gelişmeler prematüre yenidoğanların yaşama oranlarını artırmıştır (27). Her ne kadar yaşam şansları gelişmekte olan ülkelere artmış olsa da, morbidite oranı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (28). Gebelik haftası küçüldükçe, prematürite ilişkili riskler artmaktadır. Sıklıkla NEK, İVK, ROP, RDS, BPD, beslenme güçlükleri ve sepsis gibi prematüre ile ilişkili morbiditeler gelişmektedir (13).

Tablo 1. Türkiye’deki yenidoğan merkezlerinde yıllara göre mortalite (%) (24)

Yıl Merkez sayısı Hasta sayısı	2002 23 9793	2003 25 12214	2004 26 12453	2005 28 12671	2006 29 15773	2007 31 15773	2008 32 19699	2009 35 17443	2010 37 21952	2011 44 33568	2012 49 35679	2013 50 39128
22-24	74.3	84.4	77.2	82.2	79.3	80.6	83.9	75.2	74.9	61.5	67.1	73.5
25-26	58.6	54.0	49.5	53.1	52.1	59.4	48.8	47.2	47.1	37.5	38.0	37.7
27-28	36.1	30.2	28.1	34.1	29.5	29.0	27.8	29.5	23.8	20.2	18.8	19.0
29-30	16.2	21.3	16.8	15.0	13.2	14.3	16.3	16.2	14.6	13.0	9.9	12.2
31-32	12.0	10.1	8.5	10.5	8.0	8.5	7.4	7.1	5.9	7.5	7.4	8.8
33-34	4.6	6.6	5.5	4.7	4.5	6.0	4.8	3.4	3.1	4.4	4.3	5.4
35-36	4.7	4.1	3.4	4.0	3.5	4.2	4.3	3.5	3.1	3.2	4.7	3.9
37-42	4.5	3.2	3.2	3.2	3.8	2.9	3.2	3.1	2.4	2.8	3.2	3.1
>42	5.9	16.4	11.5	6.8	15.9	2.3	17.2	3.7	2.8	16	8.4	7.0
<500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.2	79.2	88.2
500-749	-	74.5*	75.2*	81.5*	80.9*	79.1*	79.9*	62.4*	65.9*	52.8	59.3	53.4
750-999	53.9**	34.3	35.6	47.2	41.5	42.0	39.1	35.7	36.0	27.6	25.1	25.4
1000-1249	-	24.2	18.2	21.6	21.6	18.5	22.6	18.2	14.3	13.4	12.9	14.0
1250-1499	16.1***	15.0	11.6	12.0	12.3	13.9	12.8	9.2	7.4	7.8	6.9	9.9
1500-1999	10.6	8.3	7.8	6.4	5.2	7.7	6.6	5.3	4.0	6.2	5.6	6.3
2000-2499	6.4	6.1	4.8	4.8	4.6	4.3	4.8	3.4	3.4	5.2	5.5	5.2
2500-4000	4.1	3.2	3.2	3.1	3.7	3.0	2.8	3.1	2.4	2.4	3.0	3.1
>4000	5.1	5.2	1.6	1.7	4.3	4.0	4.0	2.7	2.0	3.0	3.8	2.3

*<750 g, ** <999 g ve *** 1000-1499 g arası bebekleri kapsamaktadır.

Nekrotizan Enterokolit: NEK gelişme sıklığı yaklaşık %5-14 arasında değişmekte olup bu bebeklerin yaklaşık %25-40’ı yaşamını kaybetmektedir. NEK yüksek maliyetli bir morbiditedir ve yenidoğan harcamalarının yaklaşık %19’unu oluşturmaktadır. Sadece ABD’de NEK’e bağlı hastane yatış maliyetinin yıllık 5 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (13, 29). Prematüre bebeklerin en sık görülen gastroenteral sistem hastalığı olan ve bağırsakların tam veya kısmi iskemisi ile karakterize olan NEK, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilmesine karşın sıklıkla terminal ileum bölgesinde tutulum göstermektedir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça sıklık ve mortalite arttığı için en önemli risk faktörü prematüritedir (30, 31).

NEK patogenezi tam olarak açıklanamamış olsada, prematürelerde antioksidan ve bağışıklık sistemin zayıf olması, bağırsakların immatür ve mukoza dolaşımının yetersiz olması nedeniyle özellikle enteral beslenmeye erkenden ve hipertonic formül mamalarla başlanmasına bağlı olarak NEK gelişimi daha sık olmaktadır (30, 32, 33). Diğer etyolojik

faktörlerden olan şok, hipotermi, intrauterin büyüme geriliği, perinatal asfiksi, polistemi, kan değişimi, hipoksi, iskemi, PDA, anemi, trombositoz, umbilikal kateterizasyon, annede preeklampsi varlığı ve enfeksiyon gibi farklı nedenlerde NEK gelişiminde rol oynayabilir. NEK'in önlenmesinde beslenmenin yavaş artırılması, anne sütü ile beslenme ve enfeksiyondan korunma en önemli başlıklardır (30, 34, 35).

NEK ile sepsisin klinik bulguları çok benzerdir, bu nedenle bu iki hastalığı birbirinden ayırt etmek çok güç olduğu kadar bir o kadar da önemlidir. NEK'te klinik bulgular ve semptomlar oldukça değişken olsada, en sık görülen klinik bulgular; batin distansiyonu, beslenme intoleransı, safralı kusma ve kanlı gaitadır. NEK için klinik, intestinal ve radyolojik bulgularına göre sınıflandıran ve tedavi yaklaşımını belirten Modifiye Bell Evrelemesi (Tablo 2) kullanılır (30, 32, 36).

NEK için tanımlanmış kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide asıl amaç hastalığın ilerlemesini, bağırsak perforasyonunu ve şoku önlemektir. Enteral beslenme kesildikten sonra nazogastrik dekompresyon, intravenöz sıvı verilmesi, asit-baz ve sıvı dengesinin korunması, kültür için numuneler alındıktan sonra uygun sistemik antibiyotik uygulaması gibi destekleyici tedaviler esastır. Perforasyon, inatçı trombositopeni, röntgende tek ve sabit genişlemiş bağırsak ansının olması, karın duvarında eritem, batında palpe edilen kitle oluşması durumunda laparotomi, nekrotik bağırsak ansının rezeksiyonu ve eksternal ostomi gibi cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (32, 37).

Tablo 2. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri) (30)

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin residü Hafif distansiyon Bulantı Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif vaka	Belirgin residü Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün Üç gün boyunca kültür
Evre IIB (kesin NEK) Orta vaka	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK) Barsaklar sağlam	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK) Barsak perforasyonu	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin) Cerrahi tedavi

İntraventriküler Kanama: İVK, subependimal germinal matrikste meydana gelir. Pretermelerde sıklıkla saptanan, germinal matriks ve intraventriküler kanamalarıdır ve İVK, prematüre yenidoğanlarda görülen nörogelişimsel problemlerin en önemli sebeplerinden biridir (38, 39). İVK'nin görülme sıklığı ülkeler ve merkezler arası değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, İVK sıklığı %25,2 olarak bulunmuştur (40). Germinal matriks ve intraventriküler kanama, genellikle doğumdan sonra ilk 3-4 günde ortaya çıkmaktadır. Kanama ataklarının yarısından fazlası yaşamının ilk gününde, %5'ten azı ise 5. günden sonra nadiren gerçekleşmektedir. Germinal matriks 36. gebelik haftasından sonra atrofiye olur, bu yüzden gebelik haftası ne kadar küçükse İVK gelişme riski de o kadar fazla olmaktadır. Sıklığı; doğum ağırlığı ve gebelik haftasının artışı ile

azalma göstermektedir. Doğum tartısı 1000-1500 gram arasındaki bebeklerin %10-20'sinde görülür. Doğum ağırlığı 1000 gr altındaki bebeklerde ise görülme sıklığı %24-44 arasındadır (13, 40-42). Gebelik haftası < 26 olan prematüre bebeklerin %45'inde İVK görülmektedir (43, 44). Gestasyon yaşı < 34 hafta olan prematüre bebeklerde İVK insidansı ortalama %10-20'dir (39). İVK; prematürelerde, ventilatör tedavisi, siyahilerde, 5. dk. Apgar skoru <7 olması, kızlarda, EMR, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, RDS, PDA, trombositopeni olanlarda ve antenatal steroid uygulanmamışlarda daha sık görülmektedir (13, 38, 41).

Radyolojik olarak germinal matriks intraventriküler kanamalar dört evrede değerlendirilir. USG'ye göre İVK evrelemesinde (39):

- Evre 1: Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok veya minimal düzeyde)
- Evre 2: İVK (parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini doldurur)
- Evre 3: Ventrikül genişlemesi yapan İVK (ventrikülün >%50'sini doldurur)
- Evre 4: Periventriküler ekodansite (Evre 3'deki bulgulara ek olarak intraparakimal kanama ve/veya enfarkt)

Çoğu vaka evre 1-2 kanamalardan oluşmaktadır. Kanama genellikle rezorbe olur, başka risk faktörleri yoksa prognoz genellikle iyidir. Vakaların çoğu kendiliğinden geriler. Evre 3-4 kanamalar ise ölüm ve ya sekel riski yüksektir ve yaklaşık %60 oranında serebral palsi ve mental retardasyon ile ortaya çıkmaktadır (45).

Prematüre Retinopatisi: Erken dönemde tedavi edilip gerekli önlemler alınmazsa retina dekolmanı, görme bozukluğu ve körlükle sonuçlanabilen ve bu nedenle dünya çapında her yıl yaklaşık 50 bin bebeğin kör olmasına neden olan ROP, prematüre bebeklerin retinal kan damarlarının henüz gelişimini tamamlanmaması nedeniyle oluşan ciddi bir göz hastalığıdır (13, 46, 47). ROP'un sınıflandırılması, ICROP-3 (International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition) kriterlerine göre gerçekleştirilmektedir (48). ROP için risk faktörleri Tablo 3'de sunulmuştur (49).

Neonatolojide bilimsel ve teknolojik gelişmelerle birlikte prematüre ve düşük doğum ağırlığı yenidoğanların yaşama şanslarının artmasıyla ROP daha sık görülmektedir. ROP gelişiminde en belirgin ve bilinen risk faktörleri doğum ağırlığı ve

gestasyonel yaşı düşük olmasıdır. Ama ülkemizde “gelişmiş ülkelere kıyasla” doğum ağırlığı daha büyük ve daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP görülmeye devam etmektedir (49). ROP’un gelişim insidansı ülkeler ve merkezler arası değişiklik göstermektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ROP görülme sıklığı İran, Çin ve Güney Kore’de sırasıyla %13,1, %26 ve %34,1 olarak bildirilmiştir (50-52). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ≤ 32 haftada doğan prematüre yenidoğanlarda ROP insidansı %32,9, ileri evre ROP insidansı ise %8,2 olarak saptanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı (≤ 1500 g) pretermelerde ise ROP insidansının %42’ye, ileri evre ROP insidansının %11’e yükseldiği görülmüştür (53).

Tablo 3. ROP gelişiminde başlıca risk faktörleri (49)

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Patent duktus arteriozus, respiratuvar distres sendromu
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, kan gazında ani dalgalanmalar
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
İntrakraniyal kanama
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Postnatal tartı alımının yavaş olması
Çoğul gebelik

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi’nin 2018 önerilerine göre doğum ağırlığı ≤ 1500 g ve / veya gestasyonel yaşı ≤ 30 hafta olan tüm yenidoğanlar ile >30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 g arasında ve klinik olarak problemler olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (54). Ülkemizde ise gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı 1700 g olan tüm bebeklerin ROP için taranması önerilir. Gebelik yaşı ≥ 34 hafta veya doğum ağırlığı >1700 g olan, kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından bebeği riskli bulması durumunda preterm bebeklerin taranması uygundur (49).

ROP tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF ajanlarının intravitreal enjeksiyonu bulunmaktadır. Fakat tedavideki lazer veya anti-VEGF ajanlar retina dekolmanını her zaman önleyemeyebilir. Total ya da subtotal retina dekolmanı geliştiği durumlarda vitreoretinal cerrahi tedaviler uygulanmaktadır (49).

Respiratuar Distress Sendromu: RDS, doğum esnasında ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan solunum sıkıntısıdır. RDS, özellikle akciğer immatüritesine eşlik eden, bir fosfolipid karışımı olan ve yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlayan alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Surfactanın eksikliğinde yaygın atelektaziler meydana gelir, buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesi ve gaz değişimi bozulur (55). RDS insidansı gebelik haftasıyla ters orantılıdır ve en önemli risk faktörü ise prematüritedir (13). RDS insidansı, Hindistan, İtalya ve İsviç’te sırasıyla % 2,4, % 2,8 ve % 2,9 olarak saptanmıştır (56-58). TND’nin yayınladığı bir raporda, < 32. gestasyonel haftada doğan yenidoğanlarda RDS insidansı %70,3, surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak bildirilmiştir (59). Surfactan tedavisi RDS’li prematüre bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Profilaktik kullanımı ise antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26. gebelik haftasından küçük yada doğum salonunda stabilize etmek için entübasyon gereken pretermelerde önerilmektedir (55).

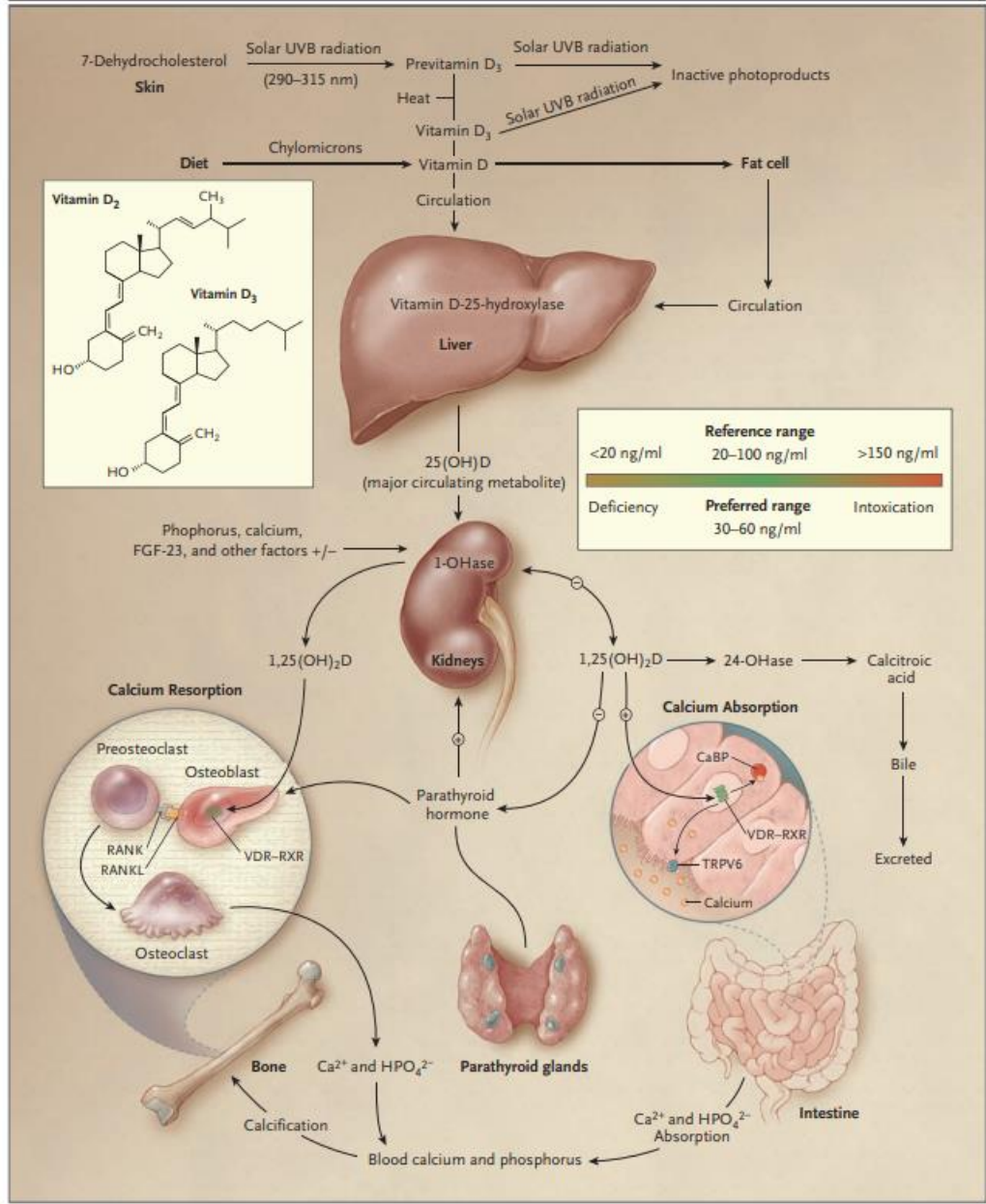
Bronkopulmoner Displazi: BPD, ciddi RDS nedeniyle yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan ve uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan prematüre yenidoğanlarda görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (60). 32. gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya doğumdan sonra 28-56. günde oksijen bağımlılığı göstermiyorlarsa hafif bronkopulmoner displazi olarak tanımlanır. Oksijen bağımlılığı gösteriyorsa ve oksijen ihtiyacı %30’un altındaysa orta şiddetli bronkopulmoner displazi, oksijen ihtiyacı sürekli burundan pozitif havayolu basıncı veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır bronkopulmoner displazi olarak tanımlanmıştır. Tedavide oksijen ve beslenme desteği, sıvı kısıtlaması, diüretikler, bronkodilatör ve steroid tedavileri ile enfeksiyonların tedavisi önerilmektedir (61, 62).

2.2. D VİTAMİNİ

Gebelikte fetüsün büyüme ve gelişimi için bazı vitaminlerin gereksinimleri artmaktadır (63). Gebelik ve erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliği hem anne hem de çocuk için çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Gebelik sırasında D vitamini durumunun, kilo alımının azalması, gebelik diyabeti, preeklampsi, enfeksiyonlar ve sezaryen gibi maternal komplikasyonlarla ilgili önemli etkileri olmasına rağmen, aslında gelişmekte olan fetüsün ve yeni doğan çocuğun genel sağlığı için daha önemli etkileri olabilir. Yenidoğanda D vitamini eksikliği hipokalsemi, düşük doğum ağırlığı, alerji, tip I diyabet, gelişim bozukluğu, kalp yetmezliği ve raşitizm ile ilişkilendirilmiştir (64). Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin bir D vitamini reseptörüne sahip olduğunun ve birçoğunun D vitamini dolaşımdaki birincil formu olan 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'yi aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)D)'ye dönüştürmek için enzimatik mekanizmaya sahip olduğunun keşfedilmesi, bu vitaminin işlevi hakkında yeni bilgiler sağlamıştır. D vitamininin yaygın kanserler, otoimmün hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok kronik hastalık riskini azaltmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (65).

D vitamini, hem deride ultraviyole B (UVB; dalga boyu, 290-315 nm) ışını etkisiyle ciltte sentezlenip üretilmekte hem de diyet ve besin takviyelerinden alınmaktadır (63, 65). Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir veya D vitamini ile takviye edilmiştir. Şekil 2'de D vitamini metabolizması özetlenmiştir (65). Diyetle alınan veya deride sentezlenen D vitamini inaktiftir ve enzimatik yollarla aktif haline dönüşür. UVB, cilde nüfuz eder ve 7-dehidrokolesterolü previtamin D3'e dönüştürür, bu da hızla D3 vitaminine dönüşür. Herhangi bir fazla previtamin D3 veya D3 vitamini yine güneş ışığı tarafından yok edildiğinden, güneş ışığına aşırı maruz kalmak D3 vitamini zehirlenmesine neden olmaz. Deriden ve diyetle alınan D vitamini, karaciğerde 25(OH)D'ye metabolize edilir, bu da hastanın D vitamini vit durumunu belirlemek için kullanılır. 25(OH)D, böbreklerde 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi tarafından aktif formu olan 1,25(OH)D'ye metabolize edilir (65, 66). 1,25(OH)2D vitamini; bağırsaktan kalsiyum Emilimini artırır, böbrekten kalsiyum atımını azaltır ve parathormon (PTH) ile birlikte kemikten kalsiyum mobilizasyonunu sağlar. 25(OH)D vitamini ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D vitamininin 1000 katı kadardır ve inaktiftir. D vitamini düzeyinin belirlenmesinde sıklıkla yarı ömrü 2-3

hafta olan serum 25(OH)D konsantrasyonları kullanılmaktadır (63). 25(OH)D düzeyi 10 ng/mL eşit veya düşük ise D vitamini eksikliği, 10- 20 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 20 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey olarak kabul edilmektedir (67).



Şekil 2. D vitamin metabolizması (65)

Düşük D vitamini durumu, yenidoğan bebekler arasında yaygındır ve daha çok ılıman enlemlerde, yenidoğanın D vitamini yalnızca maternal-fetal transferine dayandığı düşünüldüğünde, maternal D vitamini eksikliğinin önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar vardır. Düşük maternal-fetal 25(OH)D konsantrasyonlarına katkıda bulunan

çeşitli maternal risk faktörleri uzun yıllardır bildirilmiştir, ancak multi-etnik popülasyonlar için net bir model oluşturulmamıştır. Örneğin, koyu cilt pigmentasyonu ve etnik köken, düşük D vitamini durumu için yaygın risk faktörleridir. Çoğunlukla beyaz kadınlarda yapılan çalışmalar, gebelik sırasında D vitamini takviyesinin maternal serum 25(OH)D'de önemli artışlara neden olduğunu ve bunun da genellikle kordon serum 25(OH)D değerlerini iyileştirdiğini göstermiştir. Buna ek olarak, sağlık uzmanlarının D vitamini önerileri ve hamile kadınların takviyeye uyumu, anne ve bebek 25(OH)D konsantrasyonlarını olumlu yönde etkiliyor gibi görünmektedir. Buna karşılık, kış mevsimi, obezite, yaşam tarzı faktörleri (sigara) dahil olmak üzere düşük sosyoekonomik durum ve ilaç kullanımı, D vitamininin daha düşük maternal-fetal transferi için risk oluşturmaktadır (68).

D vitamini eksikliği birçok ülkede bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır ve hamile kadınlar, D vitamini eksikliği prevalansının %20 ila 40 arasında değiştiği yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır (69). 25(OH)D vitamini, ratlarda plasentaya kolay geçmektedir. Buna göre insanlarda da plasental geçişin kolay olduğu düşünülmektedir. Çünkü, kordon kanının 25(OH)D vitamini konsantrasyonları maternal konsantrasyonlara eşit ya da %20 daha düşüktür. Sağlıklı İrlandalı annelerden oluşan bir kohort çalışmada, yaklaşık %25'inde D vitamini eksikliği riski olduğu ve kordon 25(OH)D seviyeleri annedeki seviyelerin yaklaşık üçte ikisi kadar olduğu ve düzeltici önlem alınmadığı takdirde yeni doğan bebeklerin %63'ü eksiklik riskiyle karşı karşıya kaldığı bildirilmiştir. Maternal D vitamini yetersizliği, yalnız anneyi değil fetüsü ve doğum sonrasında gelişiminin kritik ve erken döneminde olan yenidoğanı da önemli derecede etkilemektedir. Maternal D vitamini yetersizliği kısa ve uzun vadede preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme geriliği, astım ve premature doğum gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (63, 70). Yapılan araştırmalarda, fetüsün immünolojik fonksiyonlarının gelişiminde D vitamininin kritik rol oynadığını gösterilmektedir (71). D vitaminin 1.000'den fazla gen üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ve son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu artık hormon olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Bilinen bir immünomodülatör olan D vitamininin tolerojenik dendritik hücreleri indüklediği gösterilmiştir (72). Bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği, yaşamın ilerleyen dönemlerinde tip 1 diyabet ve atopi gibi otoimmün hastalıklar gibi iskelet dışı kronik hastalıklar için bir risk faktörü olabilir, ancak bugüne kadarki

kanıtlar kesin değildir. D vitamini, doğuştan gelen bağışıklık sistemi için önemli olduğundan yenidoğan sepsisinde de etkileri olabilir (73).

Son çalışmalar, D vitamininin, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde geniş düzenleyici etkileri olan, bağışıklık fonksiyonu ve inflamasyonun önemli bir modülatörü olduğunu göstermektedir (2). Fetüsün kendisi D vitamini üretmez, ancak anneden D vitamini alır. Çok düşük doğum ağırlıklı bir bebeğin gebelik yaşı kısadır, bu da anneden alınan D vitamini azalmasına, yetersiz beslenme desteğine ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında güneş ışığına yetersiz maruz kalmaya neden olur. D vitamini eksikliği yaygındır ve yenidoğan morbiditeleri ve ölüm olasılığını artırır. D vitamini eksikliği ile sepsis, NEK, RDS ve BPD gibi preterm bebek hastalıkları arasındaki ilişki araştırılmaktadır (74). Nguyen ve ark.'na göre D vitamini, mezenkimal hücreler ve alveolar epitel hücreleri arasındaki etkileşimlerde rol oynamakta ve fetal akciğerin olgunlaşmasında görev almaktadır. Tip II alveolar hücreler D vitamini reseptörünü eksprese eder ve D vitamini yanıt olarak sürfaktanların sentezi ve salgılanmasında rol oynar (75). Bağırsakta D vitamini reseptörü, hücre çoğalmasının, farklılaşmasının ve apoptozun indüklenmesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (76). Erken doğmuş bebeklerde anne/yenidoğan D vitamini düzeyleri ile NEK gelişimi arasında bir ilişki olduğunu öne sürülmüştür (2). Son zamanlarda, dolaşımdaki düşük 25(OH)D vitamini seviyelerinin bulaşıcı hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu iyice ortaya konmuştur. 25(OH)D vitamini bağışıklık sistemini güçlendirme mekanizması karmaşık olmasına rağmen, epitel hücrelerinde, nötrofillerde ve makrofajlarda antimikrobiyal peptidleri indükleyerek doğuştan gelen bağışıklık sisteminin optimal fonksiyonlarında önemli bir role sahip olabilir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2020 tarihleri arasında tedavi alan yenidoğanlar dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

Çalışmamıza İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2020 tarihleri arasında tedavi alan ve kriterlerimize uyan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi.

Kontrol Grubu: Çalışmamız retrospektif olup çalışmamızda serum D vitamini düzeyi normal aralıktaki olan 34. gestasyon haftasından önce doğan prematüreler kontrol grubu olarak ele alınacaktır.

3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Dosya bilgilerinde eksiklikler bulunması
- Gebelik yaşı 34 haftadan büyük olan yenidoğanlar
- Taburculuk öncesi eksitus olan hastalar
- Majör anomalisi olan yenidoğanlar (doğumsal malformasyon, kromozomal hastalık, konjenital kardiyak hastalıklar)

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Hastaların demografik verileri fizik muayene, tetkik, konsültasyon ve görüntüleme sonuçları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Çalışmamızda aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilen parametreler geriye dönük olarak incelendi:

- Gestasyonel yaş (hafta) ve doğum ağırlığı (gram)
- Cinsiyet
- Doğum şekli (Vajinal yolla/ Sezaryen (C/S))
- Antenatal steroid tedavisi
- Fizik muayene bulguları
- Tedavi şekli ve başlanma süresi
- İleri düzey solunum desteği (Mekanik ventilasyon)
- Hastane yatış süresi
- Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
- Morbidite ve mortaliteyi etkileyen sekonder hastalıklar (ROP, BPD, NEK, RDS, Sepsis, perinatal asfiksi (PNA), İVK)
- Akraba evliliği
- Annede olan risk faktörleri
- Görüntüleme verileri (Ultrason (US), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Bilgisayar Tomografi (BT))

25(OH)D düzeylerini; eksiklik (≤ 10 ng/mL), yetersizlik (10-20 ng/mL) ve normal (>20 ng/mL) olarak 3 grupta değerlendirdik.

3.5. ETİK ONAM

Çalışmanın uygun olduğuna dair, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.08.2023 tarihinde KAEK/2023.08.106 sayılı etik onay alındı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik analizlerin tamamı R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile gerçekleştirildi (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, available online: <http://www.r-project.org/>). İstatistik analizlerde, gtsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketleri kullanıldı (78, 79). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram

grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (25.-75. çeyrekler) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlandı. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile sunuldu. Sürekli veriler Mann Whitney U testi, bağımsız gruplarda t-testi, Kruskal-Wallis testi ve tek yönlü varyans analizi ile analiz edildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon Spearman ve Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 270 hasta (145 (%54) erkek, 125 (%46) kadın) dahil edildi. Hastaların, gestasyonel hafta ortalaması $30,7 \pm 3,0$, ortancası 31,9 (28,6-33,1) idi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tüm hastaların demografik özellikleri

	Tüm Hastalar
Özellikler	N = 270
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	145 (54)
Kadın	125 (46)
Gestasyonel hafta	
Ortalama $\pm$ ss	30,7 $\pm$ 3,0
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	31,9 (28,6-33,1)
Gestasyonel hafta, n (%)	
<25 gh	21 (7,8)
25-28+6 gh	48 (18)
29-31+6 gh	71 (26)
≥ 32 gh	130 (48)
Doğum ağırlığı, g	
Ortalama $\pm$ ss	1561,9 $\pm$ 532,8
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	1580,0 (1200,0-1937,5)
Doğum şekli, n (%)	
NSD	59 (22)
C/S	211 (78)
Anne yaşı	
Ortalama $\pm$ ss	29,0 $\pm$ 6,5
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	28,0 (24,0-34,0)
Akraba evliliği, n (%)	50 (19)

Hastaların Apgar 1.dk ortalaması $5,3 \pm 2,0$, Apgar 5.dk ortalaması $7,5 \pm 1,8$ idi. 130 (%48) hastanın antenatal steroid öyküsü yoktu. 213 (%79) hastaya mekanik ventilasyon uygulandı. Bu hastaların mekanik ventilasyon süresi ortalaması $14,4 \pm 22,0$ gün, ortancası 6,0 (2,0-13,0) gündü. 78 (%29) hastada surfaktan ihtiyacı görüldü. 61 (%23) hastada BPD, 77 (%29) hastada ROP, 36 (%13) hastada NEK, 106 (%39) hastada

EKO'da PDA, 77 (%29) hastada İVK, 9 (%3,3) hastada PNA ve 151 (%56) hastada sepsis atağı görüldü. Hastaların sepsis atağında C-reaktif proteini (CRP) değeri ortalaması $36,4 \pm 53,9$ mg/L idi. Hastaların hastanede kalış süresi ortalaması $38,4 \pm 35,9$ gündü (Tablo 5).

Hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 20 ± 12 ng/mL, ortancası 18 (12-27) ng/mL idi. 49 (%18) hastada D vitamini eksikliği, 103 (%38) hastada D vitamini yetersizliği, 118 (%44) hastada D vitamini normaldi (Tablo 6).



Tablo 5. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tüm Hastalar
Özellikler	N = 270
Apgar 1.dk	
Ortalama $\pm$ ss	5,3 $\pm$ 2,0
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	6,0 (4,0-7,0)
Apgar 5.dk	
Ortalama $\pm$ ss	7,5 $\pm$ 1,8
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	8,0 (7,0-9,0)
Antenatal steroid, n (%)	
Yok	130 (48)
1 doz	35 (13)
2 doz	105 (39)
Mekanik ventilasyon, n (%)	213 (79)
Mekanik ventilasyon süresi, gün	
Ortalama $\pm$ ss	14,4 $\pm$ 22,0
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	6,0 (2,0-13,0)
Surfaktan ihtiyacı, n (%)	78 (29)
BPD, n (%)	61 (23)
BPD şiddeti, n (%)	
Hafif	9 (15)
Orta	24 (39)
Ağır	28 (46)
ROP, n (%)	77 (29)
Anti-VEGF, n (%)	15 (19)
Lazer tedavisi, n (%)	14 (18)
NEK, n (%)	36 (13)
NEK nedeniyle cerrahi, n (%)	13 (36)
EKO'da PDA, n (%)	106 (39)

Tablo 5. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tüm Hastalar
Özellikler	N = 270
PDA kapatma tedavisi, n (%)	63 (23)
İVK evresi, n (%)	
0	193 (71)
1	39 (14)
2	19 (7)
3	10 (3,7)
4	9 (3,3)
İVK evresi ≥ 2, n (%)	39 (14)
PNA, n (%)	9 (3,3)
Beyin MR tetkiki, n (%)	26 (9,6)
Beyin MR'da asfiksi, n (%)	2 (7,7)
Annede EMR, n (%)	42 (16)
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği, n (%)	16 (5,9)
Sepsis atağı, n (%)	151 (56)
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	
Ortalama $\pm$ ss	36,4 $\pm$ 53,9
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	18,1 (8,0-45,6)
Kan kültüründe üreme, n (%)	64 (24)
Mantar enfeksiyonu, n (%)	14 (5,2)
İdrar kültüründe üreme, n (%)	35 (13)
TAK kültüründe üreme, n (%)	32 (12)
Hastanede kalış süresi, gün	
Ortalama $\pm$ ss	38,4 $\pm$ 35,9
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	24,0 (11,0-51,0)
WBC, $10^3/\text{mm}^3$	
Ortalama $\pm$ ss	12,4 $\pm$ 9,1

Tablo 5. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tüm Hastalar
Özellikler	N = 270
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	10,2 (7,3-14,2)
WBC > 20000 hücre/mm³, n (%)	30 (11)
Nötrofil, 10³/mm³	
Ortalama ± ss	6,8 ± 6,9
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	4,9 (2,9-8,5)
Lenfosit, 10³/mm³	
Ortalama ± ss	3,8 ± 1,9
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	3,5 (2,6-4,6)
Lenfosit < 5000 hücre/mm³, n (%)	213 (79)
Platelet, 10³/mm³	
Ortalama ± ss	241,2 ± 74,0
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	231,5 (195,0-288,0)
Platelet < 150000 hücre/mm³, n (%)	27 (10)

Tablo 6. Tüm hastalarda serum D vitamini düzeyi ve tanıları

	Tüm Hastalar
Özellikler	N = 270
D vitamini düzeyi, ng/mL	
Ortalama ± ss	20 ± 12
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	18 (12-27)
Tanı, n (%)	
D vitamini eksikliği	49 (18)
D vitamini yetersizliği	103 (38)
D vitamini normal	118 (44)

Tablo 7’de gestasyonel haftalara göre hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri kıyaslanmıştır. <25 gh olan 12 (%57) hastanın cinsiyeti erkek, 9 (%43) hastanın kadın; 25-28+6 gh arası olan 21 (%44) hastanın cinsiyeti erkek, 27 (%56) hastanın kadın; 29-31+6 gh arası olan 48 (%68) hastanın cinsiyeti erkek, 23 (%32) hastanın kadın; ≥ 32 gh arası olan 64 (%49) hastanın cinsiyeti erkek, 66 (%51) hastanın kadındı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.035$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. <25 gh olan hastaların doğum ağırlığı ortalaması 689 ± 98 g, 25-28+6 gh arası olan hastaların $1,045 \pm 242$ g, 29-31+6 gh arası olan hastaların $1,499 \pm 324$ g, ≥ 32 gh arası olan hastaların $1,928 \pm 389$ g idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 gh ikilisi hariç tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). <25 gh olan 11 (%52) hastanın doğum şekli NSD, 10 (%48) hastanın C/S; 25-28+6 gh arası olan 9 (%19) hastanın doğum şekli NSD, 39 (%81) hastanın C/S; 29-31+6 gh arası olan 13 (%18) hastanın doğum şekli NSD, 58 (%82) hastanın C/S; ≥ 32 gh arası olan 26 (%20) hastanın doğum şekli NSD, 104 (%80) hastanın C/S idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.013$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.018$, $p=0.009$, $p=0.009$). <25 gh olan hastaların Apgar 1.dk ortancası 3.00 (2.00-3.00), 25-28+6 gh arası olan hastaların 4.00 (3.00-6.00), 29-31+6 gh arası olan hastaların 6.00 (3.50-7.00), ≥ 32 gh arası olan hastaların 6.00 (6.00-7.00) idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan hastaların Apgar 5.dk ortancası 5.00 (4.00-5.00), 25-28+6 gh arası olan hastaların 7.00 (6.00-8.00), 29-31+6 gh arası olan hastaların 8.00 (6.50-9.00), ≥ 32 gh arası olan hastaların 9.00 (8.00-9.00) idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan 21 (%100) hastaya mekanik ventilasyon yapılırken, 25-28+6 gh arası olan 45 (%94) hastaya, 29-31+6 gh arası olan 63 (%89) hastaya, ≥ 32 gh arası olan 84 (%65) hastaya yapıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda ≥ 32 gh ile <25, 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.001$). <25 gh olan hastaların mekanik ventilasyon süresi ortancası 53 (42-81) gün, 25-28+6 gh arası olan hastaların 11 (7-30) gün, 29-31+6 gh arası olan hastaların 5 (2-10) gün, ≥ 32 gh arası olan hastaların 2 (1-5) gündü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı

($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). <25 gh olan 20 (%95) hastanın surfaktan ihtiyacı varken, 25-28+6 gh arası olan 22 (%46) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 25 (%35) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 11 (%8.5) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda 25-28+6 gh ile 29-31+6 gh ikilisi hariç tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). <25 gh olan 20 (%95) hastanın BPD öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 27 (%56) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 12 (%17) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 2 (%1.5) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). BPD öyküsüne sahip <25 gh olan 0 (%0) hastanın BPD şiddeti hafif, 1 (%5.0) hastanın orta, 19 (%95) hastanın ağır; 25-28+6 gh arası olan 3 (%11) hastanın BPD şiddeti hafif, 16 (%59) hastanın orta, 8 (%30) hastanın ağır; 29-31+6 gh arası olan 5 (%42) hastanın BPD şiddeti hafif, 6 (%50) hastanın orta, 1 (%8.3) hastanın ağır; ≥ 32 gh arası olan 1 (%50) hastanın BPD şiddeti hafif, 1 (%50) hastanın orta, 0 (%0) hastanın ağırdı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$, $p<0.001$). <25 gh olan 21 (%100) hastanın ROP öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 32 (%67) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 19 (%27) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 5 (%3.8) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). ROP öyküsüne sahip <25 gh olan 10 (%48) hasta anti-VEGF tedavisi alırken, 25-28+6 gh arası olan 4 (%12) hasta, 29-31+6 gh arası olan 1 (%5.3) hasta, ≥ 32 gh arası olan 0 (%0) hasta aldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.003$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.046$, $p=0.023$). ROP öyküsüne sahip <25 gh olan 10 (%48) hasta lazer tedavisi alırken, 25-28+6 gh arası olan 3 (%9.4) hasta, 29-31+6 gh arası olan 1 (%5.3) hasta, ≥ 32 gh arası olan 0 (%0) hasta aldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.016$, $p=0.020$). <25 gh olan 15 (%71) hastanın NEK öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 9 (%19) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 7 (%9.9) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 5 (%3.8) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında ve 25-28+6 gh ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). <25 gh olan 19 (%90)

hastada EKO'da PDA gözlenirken, 25-28+6 gh arası olan 35 (%73) hastada, 29-31+6 gh arası olan 29 (%41) hastada, ≥ 32 gh arası olan 23 (%18) hastada gözlemlendi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 gh ikilisi hariç tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). <25 gh olan 15 (%71) hasta PDA kapatma tedavisi alırken, 25-28+6 gh arası olan 25 (%52) hasta, 29-31+6 gh arası olan 16 (%23) hasta, ≥ 32 gh arası olan 7 (%5.4) hasta aldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 gh ikilisi hariç tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). <25 gh olan 4 (%19) hastanın İVK evresi 0, 6 (%29) hastanın 1, 4 (%19) hastanın 2, 4 (%19) hastanın 3, 3 (%14) hastanın 4; 25-28+6 gh arası olan 22 (%46) hastanın İVK evresi 0, 11 (%23) hastanın 1, 7 (%15) hastanın 2, 4 (%8.3) hastanın 3, 4 (%8.3) hastanın 4; 29-31+6 gh arası olan 53 (%75) hastanın İVK evresi 0 11 (%15) hastanın 1, 5 (%7.0) hastanın 2, 1 (%1.4) hastanın 3, 1 (%1.4) hastanın 4; ≥ 32 gh arası olan 114 (%88) hastanın İVK evresi 0, 11 (%8.5) hastanın 1, 3 (%2.3) hastanın 2, 1 (%0.8) hastanın 3, 1 (%0.8) hastanın 4 idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.027$, $p<0.001$). <25 gh olan 11 (%52) hastanın İVK evresi 2 ve üzeriyken, 25-28+6 gh arası olan 15 (%31) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 7 (%9.9) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 6 (%4.6) hastanın İVK evresi 2 ve üzeriydi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.012$, $p<0.001$). <25 gh olan 5 (%24) hastanın beyin MR tetkiki varken, 25-28+6 gh arası olan 8 (%17) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 6 (%8.5) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 7 (%5.4) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.015$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. <25 gh olan 9 (%43) hastanın annede EMR öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 15 (%31) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 7 (%9.9) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 11 (%8.5) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.002$). <25 gh olan 21 (%100) hastada sepsis atağı görülürken, 25-28+6 gh arası olan 42 (%88) hastada, 29-31+6 gh arası olan 39 (%55) hastada, ≥ 32 gh arası olan 49 (%38) hastada görüldü ve 4

grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). <25 gh olan hastaların sepsis atağında CRP değeri ortancası 52 (30-101) mg/L, 25-28+6 gh arası olan hastaların 23 (12-49) mg/L, 29-31+6 gh arası olan hastaların 13 (8-31) mg/L, ≥ 32 gh arası olan hastaların 9 (5-20) mg/L idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında ve 25-28+6 gh ile ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). <25 gh olan 16 (%76) hastanın kan kültüründe üreme görülürken, 25-28+6 gh arası olan 23 (%48) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 13 (%18) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 12 (%9.2) hastanın görüldü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥ 32 arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). <25 gh olan 11 (%52) hastada mantar enfeksiyonu görülürken, 25-28+6 gh arası olan 2 (%4.2) hastada, 29-31+6 gh arası olan 1 (%1.4) hastada, ≥ 32 gh arası olan 0 (%0) hastada görüldü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$). <25 gh olan 12 (%57) hastanın idrar kültüründe üreme görülürken, 25-28+6 gh arası olan 12 (%25) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 8 (%11) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 3 (%2.3) hastanın görüldü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda 25-28+6 gh ile 29-31+6 gh ikilisi hariç diğer tüm ikililerde anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan 16 (%76) hastanın TAK kültüründe üreme görülürken, 25-28+6 gh arası olan 10 (%21) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 4 (%5.6) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 2 (%1.5) hastanın görüldü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda 29-31+6 gh ile ≥ 32 gh ikilisi hariç diğer tüm ikililerde anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan hastaların hastanede kalış süresi ortancası 132 (109-137) gün, 25-28+6 gh arası olan hastaların 58 (46-80) gün, 29-31+6 gh arası olan hastaların 30 (20-46) gün, ≥ 32 gh arası olan hastaların 12 (9-19) gündü ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan hastaların WBC ortancası 20 (16-25) $10^3/\text{mm}^3$, 25-28+6 gh arası olan hastaların 8 (6-14) $10^3/\text{mm}^3$, 29-31+6 gh arası olan hastaların 8 (6-11) $10^3/\text{mm}^3$, ≥ 32 gh arası olan hastaların 11 (8-14) $10^3/\text{mm}^3$ idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili

kıyaslamalarda 25-28+6 gh ile 29-31+6 gh ikilisi hariç diğer tüm ikililerde anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan 11 (%52) hastanın WBC değeri 20000 hücre/mm³ üzeriyken, 25-28+6 gh arası olan 8 (%17) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 4 (%5.6) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 7 (%5.4) hastanın WBC değeri 20000 hücre/mm³ üzeriydi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.014$, $p<0.001$, $p<0.001$). <25 gh olan hastaların nötrofil ortancası 11.3 (7.9-15.8) 10³/mm³, 25-28+6 gh arası olan hastaların 2.9 (1.6-8.7) 10³/mm³, 29-31+6 gh arası olan hastaların 3.5 (2.2-5.1) 10³/mm³, ≥ 32 gh arası olan hastaların 5.7 (3.9-8.5) 10³/mm³ idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda 25-28+6 gh ile 29-31+6 gh ikilisi hariç diğer tüm ikililerde anlamlı farklılık bulundu($p<0.05$). <25 gh olan hastaların lenfosit ortancası 5.00 (4.30-5.90) 10³/mm³, 25-28+6 gh arası olan hastaların 3.45 (2.28-4.62) 10³/mm³, 29-31+6 gh arası olan hastaların 3.30 (2.60-4.30) 10³/mm³, ≥ 32 gh arası olan hastaların 3.35 (2.60-4.47) 10³/mm³ idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). <25 gh olan 8 (%38) hastanın Lenfosit değeri 5000 hücre/mm³ altındayken, 25-28+6 gh arası olan 38 (%79) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 57 (%80) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 110 (%85) hastanın lenfosit değeri 5000 hücre/mm³ altındaydı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p=0.007$, $p=0.003$, $p<0.001$). <25 gh olan hastaların platelet ortancası 292 ± 55 10³/mm³, 25-28+6 gh arası olan hastaların 229 ± 72 10³/mm³, 29-31+6 gh arası olan hastaların 226 ± 65 10³/mm³, ≥ 32 gh arası olan hastaların 246 ± 78 10³/mm³ idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.002$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.011$).

Tablo 7. Gestasyonel haftalara göre hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin kıyaslanması

Özellikler	Gestasyonel hafta				p-değeri
	<25, N = 21 ¹	25-28+6, N = 48 ¹	29-31+6, N = 71 ¹	≥32, N = 130 ¹	
Cinsiyet					0.035²
Erkek	12 (57)	21 (44)	48 (68)	64 (49)	
Kadın	9 (43)	27 (56)	23 (32)	66 (51)	
Doğum ağırlığı, g	689 ± 98	1,045 ± 242	1,499 ± 324	1,928 ± 389	<0.001³
Doğum şekli					0.013⁴
NSD	11 (52)	9 (19)	13 (18)	26 (20)	
C/S	10 (48)	39 (81)	58 (82)	104 (80)	
Anne yaşı	28 (24-31)	26 (23-33)	29 (25-32)	29 (24-35)	0.471 ⁵
Akraba evliliği	5 (24)	9 (19)	13 (18)	23 (18)	0.895 ⁴
Apgar 1.dk	3.00 (2.00-3.00)	4.00 (3.00-6.00)	6.00 (3.50-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	<0.001⁵
Apgar 5.dk	5.00 (4.00-5.00)	7.00 (6.00-8.00)	8.00 (6.50-9.00)	9.00 (8.00-9.00)	<0.001⁵
Antenatal steroid					0.668 ⁴
Yok	12 (57)	19 (40)	31 (44)	68 (52)	
1 doz	2 (9.5)	8 (17)	11 (15)	14 (11)	
2 doz	7 (33)	21 (44)	29 (41)	48 (37)	
Mekanik ventilasyon	21 (100)	45 (94)	63 (89)	84 (65)	<0.001⁴
Mekanik ventilasyon süresi, gün	53 (42-81)	11 (7-30)	5 (2-10)	2 (1-5)	<0.001⁵
Surfaktan ihtiyacı	20 (95)	22 (46)	25 (35)	11 (8.5)	<0.001²
BPD	20 (95)	27 (56)	12 (17)	2 (1.5)	<0.001⁴
BPD şiddeti					<0.001⁴
Hafif	0 (0)	3 (11)	5 (42)	1 (50)	
Orta	1 (5.0)	16 (59)	6 (50)	1 (50)	
Ağır	19 (95)	8 (30)	1 (8.3)	0 (0)	
ROP	21 (100)	32 (67)	19 (27)	5 (3.8)	<0.001²
Anti-VEGF	10 (48)	4 (12)	1 (5.3)	0 (0)	0.003⁴
Lazer tedavisi	10 (48)	3 (9.4)	1 (5.3)	0 (0)	0.001⁴
NEK	15 (71)	9 (19)	7 (9.9)	5 (3.8)	<0.001⁴

Tablo 7. Gestasyonel haftalara göre hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin kıyaslanması

Özellikler	Gestasyonel hafta				p-değeri
	<25, N = 21 ¹	25-28+6, N = 48 ¹	29-31+6, N = 71 ¹	≥32, N = 130 ¹	
NEK nedeniyle cerrahi	6 (40)	2 (22)	3 (43)	2 (40)	0.800 ⁴
EKO'da PDA	19 (90)	35 (73)	29 (41)	23 (18)	<0.001²
PDA kapatma tedavisi	15 (71)	25 (52)	16 (23)	7 (5.4)	<0.001⁴
İVK evresi					<0.001⁶
0	4 (19)	22 (46)	53 (75)	114 (88)	
1	6 (29)	11 (23)	11 (15)	11 (8.5)	
2	4 (19)	7 (15)	5 (7.0)	3 (2.3)	
3	4 (19)	4 (8.3)	1 (1.4)	1 (0.8)	
4	3 (14)	4 (8.3)	1 (1.4)	1 (0.8)	
İVK evresi ≥ 2	11 (52)	15 (31)	7 (9.9)	6 (4.6)	<0.001⁴
PNA	3 (14)	1 (2.1)	1 (1.4)	4 (3.1)	0.069 ⁴
Beyin MR tetkiki	5 (24)	8 (17)	6 (8.5)	7 (5.4)	0.015⁴
Beyin MR'da asfiksi	0 (0)	1 (12)	0 (0)	1 (14)	>0.999 ⁴
Annede EMR	9 (43)	15 (31)	7 (9.9)	11 (8.5)	<0.001⁴
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği	0 (0)	5 (10)	5 (7.0)	6 (4.6)	0.307 ⁴
Sepsis atağı	21 (100)	42 (88)	39 (55)	49 (38)	<0.001²
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	52 (30-101)	23 (12-49)	13 (8-31)	9 (5-20)	<0.001⁵
Kan kültüründe üreme	16 (76)	23 (48)	13 (18)	12 (9.2)	<0.001⁴
Mantar enfeksiyonu	11 (52)	2 (4.2)	1 (1.4)	0 (0)	<0.001⁴
İdrar kültüründe üreme	12 (57)	12 (25)	8 (11)	3 (2.3)	<0.001⁴
TAK kültüründe üreme	16 (76)	10 (21)	4 (5.6)	2 (1.5)	<0.001⁴
Hastanede kalış süresi, gün	132 (109-137)	58 (46-80)	30 (20-46)	12 (9-19)	<0.001⁵
WBC, 10³/mm³	20 (16-25)	8 (6-14)	8 (6-11)	11 (8-14)	<0.001⁵

Tablo 7. Gestasyonel haftalara göre hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin kıyaslanması

Özellikler	Gestasyonel hafta				p-değeri
	<25, N = 21 ¹	25-28+6, N = 48 ¹	29-31+6, N = 71 ¹	≥32, N = 130 ¹	
WBC > 20000 hücre/mm³	11 (52)	8 (17)	4 (5.6)	7 (5.4)	<0.001⁴
Nötrofil, 10³/mm³	11.3 (7.9-15.8)	2.9 (1.6-8.7)	3.5 (2.2-5.1)	5.7 (3.9-8.5)	<0.001⁵
Lenfosit, 10³/mm³	5.00 (4.30-5.90)	3.45 (2.28-4.62)	3.30 (2.60-4.30)	3.35 (2.60-4.47)	<0.001⁵
Lenfosit < 5000 hücre/mm³	8 (38)	38 (79)	57 (80)	110 (85)	<0.001⁴
Platelet, 10³/mm³	292 ± 55	229 ± 72	226 ± 65	246 ± 78	0.002⁷
Platelet < 150000 hücre/mm³	0 (0)	5 (10)	8 (11)	14 (11)	0.502 ⁴

¹n(%); Ortalama ± ss; Ortanca (25-75. çeyrekler)²Pearson Ki-kare testi³Tek yönlü varyans analizi (varyansların eşitliği sağlanamadığında)⁴Fisher'in kesin testi⁵Kruskal-Wallis testi⁶Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)⁷Tek yönlü varyans analizi

Tablo 8'de gestasyonel haftalara göre hastaların D vitamini düzeyleri kıyaslanmıştır. Gestasyonel haftalara göre D vitamini düzeylerinin ortancaları karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.039). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gestasyonel haftalara göre D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği ve D vitamini normal olan hastalar karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.058).

Tablo 8. Gestasyonel haftalara göre hastaların serum D vitamini düzeylerinin kıyaslaması

Özellikler	Gestasyonel hafta				p-değeri
	$\leq 24^1$	25-28+6 ¹	29-31+6 ¹	$\geq 32^1$	
D vitamini düzeyi, ng/mL	13 (10-17)	14 (11-27)	16 (11-26)	21 (13-29)	0,039 ²
Tanı					0,058 ³
D vitamini eksikliği	5 (24)	11 (23)	15 (21)	18 (14)	
D vitamini yetersizliği	11 (52)	22 (46)	27 (38)	43 (33)	
D vitamini normal	5 (24)	15 (31)	29 (41)	69 (53)	

¹Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Kruskal-Wallis testi

³Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)

Tablo 9'da, <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini düzeyleri kıyaslanmıştır. Cinsiyeti erkek olan hastaların D vitamini ortancası 15 (13-25) ng/mL, kadın olan hastaların ortancası 10 (9-13) ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.023). Görüldüğü üzere kıyaslanan diğer parametreler için gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 9. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Cinsiyet		0.023²
Erkek	15 (13-25)	
Kadın	10 (9-13)	
Doğum şekli		0.860²
NSD	13 (10-14)	
C/S	14 (10-24)	
Akraba evliliği		0.200²
Yok	12 (10-15)	
Var	13 (13-21)	
Antenatal steroid		0.911³
Yok	13 (10-16)	
1 doz	12 (11-13)	
2 doz	13 (7-25)	
Surfaktan ihtiyacı		0.456²
Yok	10 (10-10)	
Var	13 (10-18)	
BPD		0.363²
Yok	10 (10-10)	
Var	13 (10-18)	
Anti-VEGF		0.646²
Yok	13 (12-16)	
Var	12 (10-19)	
Lazer tedavisi		0.805²
Yok	13 (12-16)	
Var	12 (10-22)	

Tablo 9. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
NEK		0.483 ²
Yok	13 (13-16)	
Var	13 (10-20)	
NEK nedeniyle cerrahi		0.443 ³
Yok	13 (10-25)	
Var	10 (10-13)	
EKO'da PDA		0.952 ²
Yok	12 (11-13)	
Var	13 (10-19)	
PDA kapatma tedavisi		0.310 ²
Yok	14 (11-19)	
Var	13 (10-16)	
İVK evresi		0.639 ³
0	10 (9-11)	
1	12 (10-22)	
2	13 (13-14)	
3	17 (12-24)	
4	14 (12-23)	
İVK evresi ≥ 2		0.169 ²
Yok	10 (10-14)	
Var	13 (13-19)	
PNA		0.801 ²
Yok	13 (10-19)	
Var	13 (11-15)	
Beyin MR tetkiki		0.385 ²
Yok	13 (10-22)	

Tablo 9. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Var	13 (5-14)	
Annede EMR		0.749 ²
Yok	13 (10-15)	
Var	13 (10-21)	
Kan kültüründe üreme		0.214 ²
Yok	14 (13-17)	
Var	12 (10-16)	
Mantar enfeksiyonu		0.916 ²
Yok	13 (10-14)	
Var	13 (10-19)	
İdrar kültüründe üreme		0.749 ²
Yok	13 (10-17)	
Var	13 (10-17)	
TAK kültüründe üreme		0.649 ²
Yok	13 (10-14)	
Var	13 (10-22)	
WBC > 20000 hücre/mm³		0.751 ²
Yok	13 (10-14)	
Var	13 (10-19)	
Lenfosit < 5000 hücre/mm³		0.586 ²
Yok	13 (10-13)	
Var	16 (11-22)	

¹Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Mann-Whitney U testi

³Kruskal-Wallis testi

Tablo 10’da <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre D vitamini düzeyi ile yalnızca sepsis atağındaki CRP değeri arasında anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki saptanmıştır($r=-0.57$, $p=0.006$).

Tablo 10. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Parametreler	D vitamini
Doğum ağırlığı	$r=0.35$ $p=0.116$
Anne yaşı	$r=-0.2$ $p=0.392$
Apgar 1. dk	$r=0.23$ $p=0.319$
Apgar 5. dk	$r=0.17$ $p=0.46$
Mekanik ventilasyon süresi	$r=0.2$ $p=0.378$
Sepsis atağındaki CRP değeri	$r=-0.57$ $p=0.006$
Hastanede kalış süresi	$r=0.049$ $p=0.833$
WBC	$r=0.054$ $p=0.818$
Platelet	$r=-0.077$ $p=0.74$
Nötrofil	$r=0.078$ $p=0.736$
Lenfosit	$r=0.016$ $p=0.946$

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 11’de, <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini tanıları kıyaslanmıştır. D vitamini eksikliği olan 1 (%20) hasta erkek, 4 (%80) hasta kadın; D vitamini yetersizliği olan 6 (%55) hasta erkek, 5 (%45) hasta kadın; D vitamini normal olan 5 (%100) hasta erkek, 0 (%0) hasta kadındı ve 3 grup arasındaki

fark anlamlıydı ($p=0.035$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. D vitamini eksikliği olan 1 (%20) hastanın doğum şekli NSD, 4 (%80) hastanın C/S; D vitamini yetersizliği olan 9 (%82) hastanın doğum şekli NSD, 2 (%18) hastanın C/S; D vitamini normal olan 1 (%20) hastanın doğum şekli NSD, 4 (%80) hastanın C/S idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.012$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. D vitamini eksikliği olan hastaların sepsis atağında CRP değeri ortancası 117 (101-325) mg/L, D vitamini yetersizliği olan hastaların ortancası 46 (33-69) mg/L, D vitamini normal olan hastaların ortancası 25 (14-49) mg/L idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.019$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda D vitamini eksikliği olanlar ile D vitamini yetersizliği ve D vitamini normal olanlar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.036$, $p=0.026$). Doğum ağırlığı, anne yaşı, akraba evliliği, Apgar 5. Dk, antenatal steroid kullanım durumu, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan kullanımı, BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı, TAK, kan ve idrar kültürlerinde üreme ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 12’de, 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini düzeyleri kıyaslanmıştır. WBC değeri 20000 hücre/mm³ üzerinde olmayan hastaların D vitamini ortancası 14 (10-20) ng/mL, üzerinde olan hastaların ortancası 29 (19-41) ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.022$). Platelet değeri 150000 hücre/mm³ altında olmayan hastaların D vitamini ortancası 15 (11-29) ng/mL, altında olan hastaların ortancası 8 (6-12) ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.043$). Görüldüğü üzere kıyaslanan diğer parametreler için gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 13’de 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre D vitamini düzeyi ile doğum ağırlığı, anne yaşı, Apgar 1.dk skoru, Apgar 5.dk skoru, mekanik ventilasyon süresi, sepsis atağında CRP değeri, hastanede kalış süresi, WBC, platelet ve lenfosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini düzeyi ile yalnızca nötrofil değeri arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 11. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 5 ¹	Yetersizlik, N = 11 ¹	Normal, N = 5 ¹	
Cinsiyet				0.035²
Erkek	1 (20)	6 (55)	5 (100)	
Kadın	4 (80)	5 (45)	0 (0)	
Doğum ağırlığı, g	700 (640-700)	690 (605-752)	800 (640-800)	0.422 ³
Doğum şekli				0.012²
NSD	1 (20)	9 (82)	1 (20)	
C/S	4 (80)	2 (18)	4 (80)	
Anne yaşı	30.0 (26.0-42.0)	25.0 (23.0-30.0)	28.0 (25.0-41.0)	0.217 ³
Akraba evliliği	0 (0)	3 (27)	2 (40)	0.527 ²
Apgar 1.dk	1.00 (1.00-3.00)	3.00 (2.00-3.00)	3.00 (2.00-3.00)	0.480 ³
Apgar 5.dk	4.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.50-6.00)	5.00 (5.00-5.00)	0.660 ³
Antenatal steroid				0.293 ²
Yok	1 (20)	8 (73)	3 (60)	
1 doz	1 (20)	1 (9.1)	0 (0)	
2 doz	3 (60)	2 (18)	2 (40)	
Mekanik ventilasyon süresi, gün	50 (42-62)	53 (42-108)	70 (50-80)	0.632 ³
Surfaktan ihtiyacı	5 (100)	10 (91)	5 (100)	>0.999 ²
BPD	4 (80)	11 (100)	5 (100)	0.476 ²
Anti-VEGF	3 (60)	4 (36)	3 (60)	0.607 ²
Lazer tedavisi	4 (80)	3 (27)	3 (60)	0.130 ²
NEK	5 (100)	6 (55)	4 (80)	0.220 ²
NEK nedeniyle cerrahi	3 (60)	2 (33)	1 (25)	0.660 ²
EKO'da PDA	5 (100)	9 (82)	5 (100)	>0.999 ²
PDA kapatma tedavisi	5 (100)	7 (64)	3 (60)	0.443 ²
İVK evresi				0.501 ⁴
0	2 (40)	2 (18)	0 (0)	
1	1 (20)	3 (27)	2 (40)	
2	0 (0)	4 (36)	0 (0)	

Tablo 11. <25 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 5 ¹	Yetersizlik, N = 11 ¹	Normal, N = 5 ¹	
3	1 (20)	1 (9.1)	2 (40)	
4	1 (20)	1 (9.1)	1 (20)	
İVK evresi ≥ 2	2 (40)	6 (55)	3 (60)	>0.999 ²
PNA	1 (20)	2 (18)	0 (0)	>0.999 ²
Beyin MR tetkiki	2 (40)	3 (27)	0 (0)	0.527 ²
Annede EMR	3 (60)	3 (27)	3 (60)	0.304 ²
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	117 (101-325)	46 (33-69)	25 (14-49)	0.019³
Kan kültüründe üreme	5 (100)	7 (64)	4 (80)	0.527 ²
Mantar enfeksiyonu	4 (80)	4 (36)	3 (60)	0.383 ²
İdrar kültüründe üreme	3 (60)	6 (55)	3 (60)	>0.999 ²
TAK kültüründe üreme	4 (80)	7 (64)	5 (100)	0.527 ²
Hastanede kalış süresi, gün	118 (113-136)	131 (106-134)	137 (136-142)	0.560 ³
WBC, 10 ³ /mm ³	20 (17-21)	16 (16-27)	20 (14-25)	0.991 ³
WBC > 20000 hücre/mm ³	3 (60)	5 (45)	3 (60)	>0.999 ²
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	11.3 (9.4-14.8)	9.4 (7.9-18.0)	11.3 (7.2-15.8)	0.979 ³
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	5.00 (3.30-7.30)	5.20 (4.90-5.90)	4.30 (4.30-5.20)	0.803 ³
Lenfosit < 5000 hücre/mm ³	2 (40)	3 (27)	3 (60)	0.611 ²
Platelet, 10 ³ /mm ³	303 (303-312)	279 (261-309)	313 (220-322)	0.835 ³

¹n(%); Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Fisher'in kesin testi

³Kruskal-Wallis testi

⁴Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)

Tablo 12. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Cinsiyet		0.909 ²
Erkek	14 (10-27)	
Kadın	14 (11-27)	
Doğum şekli		0.376 ²
NSD	12 (8-16)	
C/S	15 (11-28)	
Akraba evliliği		0.682 ²
Yok	14 (10-28)	
Var	16 (12-20)	
Antenatal steroid		0.265 ³
Yok	12 (8-20)	
1 doz	14 (12-17)	
2 doz	16 (14-30)	
Mekanik ventilasyon desteği		0.201 ²
Yok	16 (16-33)	
Var	14 (10-27)	
Surfaktan ihtiyacı		0.145 ²
Yok	16 (13-28)	
Var	12 (9-18)	
BPD		0.377 ²
Yok	16 (12-30)	
Var	14 (10-23)	
BPD şiddeti		0.244 ³
Hafif	12 (11-16)	
Orta	16 (12-28)	
Ağır	9 (7-16)	
ROP		0.844 ²
Yok	15 (12-20)	

Tablo 12. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Var	14 (10-29)	
NEK		0.492 ²
Yok	14 (12-28)	
Var	11 (10-26)	
EKO'da PDA		0.754 ²
Yok	16 (12-29)	
Var	14 (10-26)	
PDA kapatma tedavisi		0.536 ²
Yok	16 (12-27)	
Var	13 (10-27)	
İVK evresi		0.951 ³
0	16 (12-27)	
1	12 (9-23)	
2	13 (11-36)	
3	15 (10-23)	
4	14 (12-26)	
İVK evresi ≥ 2		0.991 ²
Yok	14 (11-26)	
Var	13 (10-30)	
Beyin MR tetkiki		0.668 ²
Yok	14 (11-27)	
Var	16 (12-33)	
Annede EMR		0.681 ²
Yok	14 (10-27)	
Var	15 (12-25)	
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği		0.774 ²
Yok	14 (10-29)	
Var	12 (12-20)	

Tablo 12. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Sepsis atağı		0.988 ²
Yok	14 (12-19)	
Var	15 (10-28)	
Kan kültüründe üreme		0.124 ²
Yok	13 (10-20)	
Var	16 (12-32)	
İdrar kültüründe üreme		0.125 ²
Yok	13 (10-22)	
Var	16 (14-36)	
TAK kültüründe üreme		0.304 ²
Yok	15 (11-28)	
Var	13 (8-18)	
WBC > 20000 hücre/mm³		0.022²
Yok	14 (10-20)	
Var	29 (19-41)	
Lenfosit < 5000 hücre/mm³		0.493 ²
Yok	15 (13-31)	
Var	14 (10-24)	
Platelet < 150000 hücre/mm³		0.043²
Yok	15 (11-29)	
Var	8 (6-12)	

¹Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Mann-Whitney U testi

³Kruskal-Wallis testi

Tablo 13. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Parametreler	D vitamini
Doğum ağırlığı	r=0.12 p=0.42
Anne yaşı	r=0.027 p=0.855
Apgar 1. dk	r=0.13 p=0.393
Apgar 5. dk	r=0.074 p=0.619
Mekanik ventilasyon süresi	r=-0.12 p=0.416
Sepsis atağındaki CRP değeri	r=0.033 p=0.838
Hastanede kalış süresi	r=-0.057 p=0.701
WBC	r=0.32 p=0.026
Platelet	r=0.18 p=0.23
Nötrofil	r=0.31 p=0.033
Lenfosit	r=0.28 p=0.056

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 14’de, 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini tanıları kıyaslanmıştır. WBC, nötrofil ve lenfosit değerleri ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne yaşı, akraba evliliği, Apgar 5. Dk, antenatal steroid kullanım durumu, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan kullanımı, BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı, CRP pozitifliği, TAK, kan ve idrar kültürlerinde üreme ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 14. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 11 ¹	Yetersizlik, N = 22 ¹	Normal, N = 15 ¹	
Cinsiyet				0.933 ²
Erkek	5 (45)	9 (41)	7 (47)	
Kadın	6 (55)	13 (59)	8 (53)	
Doğum ağırlığı, g	920 (855-1,200)	1,000 (870-1,172)	1,160 (965-1,238)	0.414 ³
Doğum şekli				0.722 ²
NSD	3 (27)	4 (18)	2 (13)	
C/S	8 (73)	18 (82)	13 (87)	
Anne yaşı	24.0 (21.5-33.0)	28.5 (24.2-32.8)	24.0 (23.0-34.0)	0.566 ³
Akraba evliliği	2 (18)	4 (18)	3 (20)	>0.999 ²
Apgar 1.dk	4.00 (2.50-5.00)	5.00 (4.00-5.75)	5.00 (3.00-5.50)	0.548 ³
Apgar 5.dk	6.00 (6.00-7.00)	7.00 (6.00-8.00)	6.00 (5.50-8.00)	0.495 ³
Antenatal steroid				0.209 ²
Yok	7 (64)	7 (32)	5 (33)	
1 doz	1 (9.1)	6 (27)	1 (6.7)	
2 doz	3 (27)	9 (41)	9 (60)	
Mekanik ventilasyon	11 (100)	20 (91)	14 (93)	0.790 ²
Mekanik ventilasyon süresi, gün	26 (8-34)	18 (6-30)	9 (7-23)	0.463 ³
Surfaktan ihtiyacı	7 (64)	10 (45)	5 (33)	0.309 ⁴
BPD	7 (64)	13 (59)	7 (47)	0.701 ²
BPD şiddeti				0.052 ²
Hafif	0 (0)	3 (23)	0 (0)	
Orta	2 (29)	8 (62)	6 (86)	
Ağır	5 (71)	2 (15)	1 (14)	
ROP	8 (73)	13 (59)	11 (73)	0.674 ²
Anti-VEGF	1 (12)	1 (7.7)	2 (18)	0.809 ²
Lazer tedavisi	0 (0)	1 (7.7)	2 (18)	0.596 ²
NEK	3 (27)	3 (14)	3 (20)	0.646 ²
NEK nedeniyle cerrahi	1 (33)	0 (0)	1 (33)	>0.999 ²

Tablo 14. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 11 ¹	Yetersizlik, N = 22 ¹	Normal, N = 15 ¹	
EKO'da PDA	8 (73)	17 (77)	10 (67)	0.913 ²
PDA kapatma tedavisi	7 (64)	11 (50)	7 (47)	0.669 ⁴
İVK evresi				0.992 ⁵
0	4 (36)	11 (50)	7 (47)	
1	3 (27)	5 (23)	3 (20)	
2	2 (18)	2 (9.1)	3 (20)	
3	1 (9.1)	2 (9.1)	1 (6.7)	
4	1 (9.1)	2 (9.1)	1 (6.7)	
İVK evresi ≥ 2	4 (36)	6 (27)	5 (33)	0.852 ²
PNA	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	0.229 ²
Beyin MR tetkiki	2 (18)	3 (14)	3 (20)	0.888 ²
Beyin MR'da asfiksi	0 (0)	1 (33)	0 (0)	>0.999 ²
Annede EMR	2 (18)	9 (41)	4 (27)	0.445 ²
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği	1 (9.1)	2 (9.1)	2 (13)	>0.999 ²
Sepsis atağı	11 (100)	18 (82)	13 (87)	0.450 ²
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	21 (19-70)	21 (12-31)	42 (10-49)	0.168 ³
Kan kültüründe üreme	3 (27)	10 (45)	10 (67)	0.132 ⁴
Mantar enfeksiyonu	1 (9.1)	1 (4.5)	0 (0)	0.707 ²
İdrar kültüründe üreme	1 (9.1)	6 (27)	5 (33)	0.358 ²
TAK kültüründe üreme	4 (36)	4 (18)	2 (13)	0.386 ²
Hastanede kalış süresi, gün	57 (49-78)	60 (47-80)	55 (43-76)	0.859 ³
WBC, 10³/mm³	7 (5-7)	7 (5-11)	13 (8-23)	0.022³
WBC > 20000 hücre/mm³	0 (0)	2 (9.1)	6 (40)	0.014²
Nötrofil, 10³/mm³	2.1 (1.5-2.5)	3.5 (1.4-6.8)	7.7 (2.7-15.6)	0.027³
Lenfosit, 10³/mm³	3.40 (2.35-4.35)	2.90 (2.12-4.03)	4.60 (3.55-5.45)	0.032³
Lenfosit < 5000 hücre/mm³	9 (82)	18 (82)	11 (73)	0.899 ²
Platelet, 10³/mm³	172 (144-258)	221 (198-270)	219 (173-284)	0.201 ³
Platelet < 150000 hücre/mm³	3 (27)	1 (4.5)	1 (6.7)	0.130 ²

Tablo 14. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 11 ¹	Yetersizlik, N = 22 ¹	Normal, N = 15 ¹	

¹n(%); Ortalama $\pm$ ss; Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Fisher'in kesin testi

³Kruskal-Wallis testi

⁴Pearson Ki-kare testi

⁵Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)

Tablo 15’de, 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini düzeyleri kıyaslanmıştır. Görüldüğü üzere kıyaslanan parametreler için gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 15. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Cinsiyet		0.189 ²
Erkek	18 (12-28)	
Kadın	15 (10-22)	
Doğum şekli		0.444 ²
NSD	22 (12-28)	
C/S	16 (11-25)	
Akraba evliliği		0.105 ²
Yok	18 (11-27)	
Var	13 (8-24)	
Antenatal steroid		0.829 ³
Yok	19 (13-25)	
1 doz	14 (10-31)	
2 doz	16 (11-25)	
Mekanik ventilasyon desteği		0.870 ²
Yok	19 (13-24)	
Var	16 (11-27)	
Surfaktan ihtiyacı		0.074 ²
Yok	18 (13-27)	
Var	13 (8-25)	
BPD		0.818 ²
Yok	16 (11-25)	
Var	21 (10-27)	
ROP		0.060 ²
Yok	18 (12-27)	
Var	11 (8-21)	
NEK		0.112 ²
Yok	18 (11-27)	
Var	13 (10-15)	

Tablo 15. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
EKO'da PDA		0.743 ²
Yok	16 (12-24)	
Var	18 (8-26)	
PDA kapatma tedavisi		0.184 ²
Yok	18 (12-28)	
Var	14 (9-22)	
İVK evresi ≥ 2		0.650 ²
Yok	18 (11-26)	
Var	14 (12-22)	
Beyin MR tetkiki		0.347 ²
Yok	16 (11-27)	
Var	17 (9-19)	
Annede EMR		0.407 ²
Yok	17 (11-26)	
Var	13 (7-23)	
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği		0.919 ²
Yok	16 (11-26)	
Var	19 (12-24)	
Sepsis atağı		0.470 ²
Yok	17 (10-24)	
Var	16 (11-27)	
Kan kültüründe üreme		0.592 ²
Yok	18 (11-25)	
Var	15 (7-27)	
İdrar kültüründe üreme		0.928 ²
Yok	16 (11-26)	
Var	16 (12-23)	
TAK kültüründe üreme		0.163 ²

Tablo 15. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Yok	17 (11-27)	
Var	9 (8-14)	
WBC > 20000 hücre/mm³		0.832 ²
Yok	16 (11-25)	
Var	20 (11-33)	
Lenfosit < 5000 hücre/mm³		0.272 ²
Yok	23 (13-27)	
Var	16 (11-25)	
Platelet < 150000 hücre/mm³		0.331 ²
Yok	16 (11-25)	
Var	20 (13-33)	

¹Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Mann-Whitney U testi

³Kruskal-Wallis testi

Tablo 16’da, 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre D vitamini düzeyi ile doğum ağırlığı, anne yaşı, Apgar 5.dk skoru, mekanik ventilasyon süresi, sepsis atağındaki CRP değeri, hastanede kalış süresi, WBC, platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini düzeyi ile yalnızca Apgar 1.dk skoru arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır($r=0.31$, $p=0.008$).

Tablo 16. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Parametreler	D vitamini
Doğum ağırlığı	r=-0.14 p=0.231
Anne yaşı	r=0.026 p=0.83
Apgar 1. dk	r=0.31 p=0.008
Apgar 5. dk	r=0.23 p=0.058
Mekanik ventilasyon süresi	r=-0.081 p=0.527
Sepsis atağındaki CRP değeri	r=0.21 p=0.205
Hastanede kalış süresi	r=-0.13 p=0.273
WBC	r=0.01 p=0.937
Platelet	r=-0.09 p=0.455
Nötrofil	r=-0.069 p=0.567
Lenfosit	r=0.13 p=0.269

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 17’de, 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini tanıları kıyaslanmıştır. D vitamini eksikliği olan hastaların Apgar 1.dk ortancası 6.00 (2.50-6.00), D vitamini yetersizliği olan hastaların ortancası 5.00 (3.00-6.00), D vitamini normal olan hastaların ortancası 6.00 (6.00-7.00) idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.035). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne yaşı, akraba evliliği, Apgar 5. Dk, antenatal steroid kullanım durumu, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan kullanımı, BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı, CRP pozitifliği, TAK, kan ve idrar kültürlerinde üreme ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 17. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 15 ¹	Yetersizlik, N = 27 ¹	Normal, N = 29 ¹	
Cinsiyet				0.490 ²
Erkek	9 (60)	17 (63)	22 (76)	
Kadın	6 (40)	10 (37)	7 (24)	
Doğum ağırlığı, g	1,580 (1,400-1,738)	1,540 (1,300-1,725)	1,420 (1,290-1,725)	0.544 ³
Doğum şekli				0.672 ²
NSD	2 (13)	4 (15)	7 (24)	
C/S	13 (87)	23 (85)	22 (76)	
Anne yaşı	30.0 (27.5-33.5)	28.0 (24.5-32.0)	30.0 (25.0-31.0)	0.659 ³
Akraba evliliği	4 (27)	5 (19)	4 (14)	0.573 ²
Apgar 1.dk	6.00 (2.50-6.00)	5.00 (3.00-6.00)	6.00 (6.00-7.00)	0.035³
Apgar 5.dk	8.00 (5.00-8.00)	8.00 (5.50-9.00)	8.00 (8.00-9.00)	0.119 ³
Antenatal steroid				0.959 ²
Yok	6 (40)	11 (41)	14 (48)	
1 doz	3 (20)	4 (15)	4 (14)	
2 doz	6 (40)	12 (44)	11 (38)	
Mekanik ventilasyon	13 (87)	24 (89)	26 (90)	>0.999 ²
Mekanik ventilasyon süresi, gün	7 (2-13)	4 (3-11)	5 (2-9)	0.781 ³
Surfaktan ihtiyacı	9 (60)	8 (30)	8 (28)	0.076 ⁴
BPD	3 (20)	2 (7.4)	7 (24)	0.245 ²
BPD şiddeti				0.470 ²
Hafif	1 (33)	0 (0)	4 (57)	
Orta	1 (33)	2 (100)	3 (43)	
Ağır	1 (33)	0 (0)	0 (0)	
ROP	7 (47)	6 (22)	6 (21)	0.185 ²
Anti-VEGF	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0.632 ²
Lazer tedavisi	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0.632 ²

Tablo 17. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 15 ¹	Yetersizlik, N = 27 ¹	Normal, N = 29 ¹	
NEK	1 (6.7)	5 (19)	1 (3.4)	0.140 ²
NEK nedeniyle cerrahi	1 (100)	2 (40)	0 (0)	>0.999 ²
EKO'da PDA	9 (60)	7 (26)	13 (45)	0.084 ⁴
PDA kapatma tedavisi	5 (33)	6 (22)	5 (17)	0.471 ²
İVK evresi				0.614 ⁵
0	12 (80)	18 (67)	23 (79)	
1	2 (13)	5 (19)	4 (14)	
2	0 (0)	3 (11)	2 (6.9)	
3	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	
4	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	
İVK evresi ≥ 2	1 (6.7)	4 (15)	2 (6.9)	0.590 ²
PNA	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0.592 ²
Beyin MR tetkiki	2 (13)	3 (11)	1 (3.4)	0.423 ²
Annede EMR	3 (20)	2 (7.4)	2 (6.9)	0.407 ²
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği	1 (6.7)	2 (7.4)	2 (6.9)	>0.999 ²
Sepsis atağı	7 (47)	14 (52)	18 (62)	0.573 ⁴
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	10 (8-14)	13 (5-22)	22 (9-34)	0.418 ³
Kan kültüründe üreme	4 (27)	4 (15)	5 (17)	0.622 ²
Mantar enfeksiyonu	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0.592 ²
İdrar kültüründe üreme	1 (6.7)	4 (15)	3 (10)	0.797 ²
TAK kültüründe üreme	2 (13)	1 (3.7)	1 (3.4)	0.338 ²
Hastanede kalış süresi, gün	35 (28-52)	29 (16-42)	24 (18-54)	0.251 ³
WBC, 10³/mm³	7.3 (6.2-11.4)	7.7 (6.1-9.8)	8.5 (6.7-10.8)	0.871 ³
WBC > 20000 hücre/mm³	1 (6.7)	1 (3.7)	2 (6.9)	>0.999 ²
Nötrofil, 10³/mm³	3.5 (1.8-6.5)	3.7 (2.5-5.1)	3.4 (2.1-4.3)	0.939 ³

Tablo 17. 29-31+6 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 15 ¹	Yetersizlik, N = 27 ¹	Normal, N = 29 ¹	
Lenfosit, 10³/mm³	2.90 (2.45-3.40)	3.00 (2.40-4.20)	3.60 (2.80-5.00)	0.273 ³
Lenfosit < 5000 hücre/mm³	13 (87)	23 (85)	21 (72)	0.466 ²
Platelet, 10³/mm³	229 (206-268)	217 (184-258)	228 (197-262)	0.432 ³
Platelet < 150000 hücre/mm³	1 (6.7)	3 (11)	4 (14)	0.895 ²

¹n(%); Ortalama $\pm$ ss; Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Fisher'in kesin testi

³Kruskal-Wallis testi

⁴Pearson Ki-kare testi

⁵Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)

Tablo 18'de, ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini düzeyleri kıyaslanmıştır. EKO'da PDA yok olan hastaların D vitamini ortalaması 23 ± 11 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 15 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$). PDA kapatma tedavisi yok olan hastaların D vitamini ortalaması 22 ± 10 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 12 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0.018$). Tablo 18'de görüldüğü üzere kıyaslanan diğer parametreler için gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 18. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Cinsiyet		0.166 ²
Erkek	23 $\pm$ 10	
Kadın	20 $\pm$ 10	
Doğum şekli		0.463 ²
NSD	23 $\pm$ 11	
C/S	21 $\pm$ 10	
Akraba evliliği		0.488 ²
Yok	21 $\pm$ 10	
Var	23 $\pm$ 12	
Antenatal steroid		0.398 ³
Yok	20 (13-28)	
1 doz	15 (11-22)	
2 doz	21 (14-31)	
Mekanik ventilasyon desteği		0.787 ²
Yok	22 $\pm$ 11	
Var	21 $\pm$ 10	
Surfaktan ihtiyacı		0.632 ²
Yok	21 $\pm$ 10	
Var	20 $\pm$ 12	
ROP		0.712 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	10 (10-38)	
NEK		0.438 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	24 (13-36)	
EKO'da PDA		<0.001 ²
Yok	23 $\pm$ 11	

Tablo 18. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Var	15 $\pm$ 7	
PDA kapatma tedavisi		0.018²
Yok	22 $\pm$ 10	
Var	12 $\pm$ 7	
İVK evresi ≥ 2		0.820 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	18 (12-28)	
Beyin MR tetkiki		0.483 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	20 (20-30)	
Annede EMR		0.682 ⁴
Yok	21 (13-29)	
Var	18 (14-22)	
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği		0.846 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	22 (14-30)	
Sepsis atağı		0.361 ²
Yok	22 $\pm$ 11	
Var	20 $\pm$ 10	
Kan kültüründe üreme		0.457 ⁴
Yok	21 (13-29)	
Var	18 (11-26)	
WBC > 20000 hücre/mm³		0.063 ⁴
Yok	21 (13-28)	
Var	24 (21-36)	
Lenfosit < 5000 hücre/mm³		0.462 ²
Yok	20 $\pm$ 10	

Tablo 18. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

Özellikler	D vitamini, ng/mL ¹	p-değeri
Var	22 $\pm$ 11	
Platelet < 150000 hücre/mm³		0.436 ²
Yok	21 $\pm$ 11	
Var	23 $\pm$ 9	

¹Ortalama $\pm$ ss; Ortanca (25-75. çeyrekler)

²Bağımsız gruplarda t-testi

³Kruskal-Wallis testi

⁴Mann-Whitney U testi

Tablo 19’da, ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre D vitamini düzeyi ile doğum ağırlığı, anne yaşı, Apgar 1.dk, Apgar 5.dk skoru, sepsis atağındaki CRP değeri, hastanede kalış süresi, WBC, platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini düzeyi ile yalnızca mekanik ventilasyon süresi skoru arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.26$, $p=0.019$).

Tablo 19. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Parametreler	D vitamini
Doğum ağırlığı	$r=0.066^1$ $p=0.455$
Anne yaşı	$r=0.15^1$ $p=0.092$
Apgar 1. dk	$r=-0.019^2$ $p=0.827$
Apgar 5. dk	$r=-0.08^2$ $p=0.364$
Mekanik ventilasyon süresi	$r=-0.26^2$ $p=0.019$
Sepsis atağındaki CRP değeri	$r=-0.004^2$ $p=0.978$
Hastanede kalış süresi	$r=-0.16^2$ $p=0.067$
WBC	$r=0.077^2$ $p=0.382$
Platelet	$r=-0.091^1$ $p=0.304$
Nötrofil	$r=0.064^2$ $p=0.47$
Lenfosit	$r=0.13^2$ $p=0.132$
¹ Pearson Korelasyonu	
² Spearman Korelasyonu	
(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)	

Tablo 20’de, ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre D vitamini tanıları kıyaslanmıştır. Cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne yaşı, akraba evliliği, Apgar 1.dk ve 5. Dk, antenatal steroid kullanım durumu, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan kullanımı, BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı, CRP pozitifliği, TAK, kan ve idrar kültürlerinde üreme ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 20. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			p-değeri
	Eksiklik, N = 18 ¹	Yetersizlik, N = 43 ¹	Normal, N = 69 ¹	
Cinsiyet				0.346 ²
Erkek	6 (33)	22 (51)	36 (52)	
Kadın	12 (67)	21 (49)	33 (48)	
Doğum ağırlığı, g	1,928 (1,824-2,089)	1,830 (1,640-2,100)	1,930 (1,650-2,250)	0.469 ³
Doğum şekli				0.716 ⁴
NSD	3 (17)	7 (16)	16 (23)	
C/S	15 (83)	36 (84)	53 (77)	
Anne yaşı	28 (23-35)	27 (24-36)	30 (25-35)	0.629 ³
Akraba evliliği	4 (22)	7 (16)	12 (17)	0.899 ⁴
Apgar 1.dk	6.00 (6.00-7.00)	7.00 (6.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	0.730 ³
Apgar 5.dk	8.00 (8.00-9.00)	9.00 (8.00-9.00)	9.00 (8.00-9.00)	0.692 ³
Antenatal steroid				0.596 ⁴
Yok	8 (44)	25 (58)	35 (51)	
1 doz	2 (11)	6 (14)	6 (8.7)	
2 doz	8 (44)	12 (28)	28 (41)	
Mekanik ventilasyon	11 (61)	28 (65)	45 (65)	0.945 ²
Mekanik ventilasyon süresi, gün	4.0 (2.5-6.0)	2.0 (1.8-7.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.085 ³
Surfaktan ihtiyacı	1 (5.6)	5 (12)	5 (7.2)	0.675 ⁴
BPD	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.4)	>0.999 ⁴
ROP	2 (11)	1 (2.3)	2 (2.9)	0.274 ⁴
NEK	0 (0)	2 (4.7)	3 (4.3)	>0.999 ⁴
EKO'da PDA	5 (28)	10 (23)	8 (12)	0.120 ⁴
PDA kapatma tedavisi	2 (11)	3 (7.0)	2 (2.9)	0.196 ⁴
İVK evresi				0.824 ⁵
0	16 (89)	37 (86)	61 (88)	
1	2 (11)	3 (7.0)	6 (8.7)	
2	0 (0)	1 (2.3)	2 (2.9)	
3	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	

Tablo 20. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların çeşitli özelliklerine göre serum D vitamini tanısı ile kıyaslanması

Özellikler	Tanı			
	Eksiklik, N = 18 ¹	Yetersizlik, N = 43 ¹	Normal, N = 69 ¹	p-değeri
4	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	
İVK evresi ≥ 2	1 (5.6)	3 (7.0)	2 (2.9)	0.506 ⁴
PNA	1 (5.6)	3 (7.0)	0 (0)	0.051 ⁴
Beyin MR tetkiki	1 (5.6)	2 (4.7)	4 (5.8)	>0.999 ⁴
Beyin MR'da asfiksi	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0.429 ⁴
Annede EMR	0 (0)	7 (16)	4 (5.8)	0.062 ⁴
Postnatal 24 saat CRP pozitifliği	0 (0)	3 (7.0)	3 (4.3)	0.614 ⁴
Sepsis atağı	6 (33)	21 (49)	22 (32)	0.182 ²
Sepsis atağında CRP değeri, mg/L	9 (7-17)	10 (6-18)	8 (1-21)	0.799 ³
Kan kültüründe üreme	2 (11)	6 (14)	4 (5.8)	0.306 ⁴
İdrar kültüründe üreme	1 (5.6)	1 (2.3)	1 (1.4)	0.544 ⁴
TAK kültüründe üreme	1 (5.6)	0 (0)	1 (1.4)	0.366 ⁴
Hastanede kalış süresi, gün	12 (10-15)	14 (10-24)	11 (9-18)	0.111 ³
WBC, 10 ³ /mm ³	10.0 (8.0-15.3)	11.2 (8.5-13.4)	11.5 (8.5-13.8)	0.755 ³
WBC > 20000 hücre/mm ³	0 (0)	1 (2.3)	6 (8.7)	0.244 ⁴
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	6.6 (3.8-9.3)	5.3 (3.8-7.9)	6.2 (4.0-9.1)	0.611 ³
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	2.85 (2.42-3.45)	3.80 (2.45-4.80)	3.50 (2.70-4.50)	0.168 ³
Lenfosit < 5000 hücre/mm ³	16 (89)	32 (74)	62 (90)	0.095 ⁴
Platelet, 10 ³ /mm ³	249 (203-272)	241 (206-300)	233 (188-300)	0.706 ³
Platelet < 150000 hücre/mm ³	2 (11)	1 (2.3)	11 (16)	0.062 ⁴

¹n(%); Ortalama $\pm$ ss; Ortanca (25-75. çeyrekler)²Pearson Ki-kare testi³Kruskal-Wallis testi⁴Fisher'in kesin testi⁵Fisher'in kesin testi (p-değeri 10000 örneklem ile simüle edildi)

6. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği birçok ülkede halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır ve hamile kadınlar, D vitamini eksikliği prevalansının %20 ila 40 arasında değiştiği yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır (69). Son çalışmalarda D vitamininin edinilmiş ve doğal bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde geniş düzenleyici etkileri olduğu, bağışıklık fonksiyonu ve enflamasyonun önemli bir modülatörü olduğu gösterilmiştir. D vitamini biyolojik etkilerini, böbrek, kolon mukozası ve bağışıklık hücreleri gibi kemik hücreleri dışında insan vücudunun çeşitli organ ve dokularında eksprese edilen D vitamini reseptörü aracılığıyla gösterir ve bağışıklık sisteminin tüm hücrelerinin D vitamini reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir (2, 80). 25(OH)D vitamininin, insanlarda plasental geçişinin kolay olduğu düşünülmektedir. Kordon kanının 25(OH)D vitamini konsantrasyonları maternal konsantrasyonlara eşit ya da %20 daha düşüktür. Maternal D vitamini yetersizliği, sadece anneyi değil fetüsü ve doğum sonrasında gelişiminin kritik ve erken döneminde olan yenidoğanı da önemli derecede etkilemektedir. Sağlıklı İrlandalı annelerden oluşan bir kohort çalışmada, yaklaşık %25' inde D vitamini eksikliği riski olduğu ve kordon 25(OH)D seviyeleri annedeki seviyelerin yaklaşık üçte ikisi kadar olduğu ve düzeltici önlem alınmadığı takdirde yenidoğan bebeklerin %63'ünün eksiklik riskiyle karşı karşıya kaldığı bildirilmiştir. Maternal D vitamini yetersizliği kısa ve uzun vadede olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Bunlar; preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme geriliği, astım ve prematüredir (63, 70). ABD, Avustralya, Orta Doğu ve Güney Asya'da yakın zamanda yapılan çalışmalar, gebe kadınların %26-98'inde D vitamini eksikliği, %66-100'ünde ise yetersizliği olduğunu ve genel eğilimin koyu tenli veya örtülü kadınlarda eksiklik ve yetersizlik düzeylerinin daha yüksek olduğu yönünde olduğunu göstermektedir (81). Ülkemizde yapılan araştırmalarda da gebelerde D vitamini eksikliğin sıklıkla olduğu gösterilmiştir (82-84). Anne D vitamini düzeyinin <10 ng/mL olması yenidoğan D vitamini düzeyinin düşüklüğü için en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (85). 34 gestasyonel haftanın altında doğan 80 prematüre bebek ile yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyinin >30 ng/mL üzerinde tutarak neonatal morbiditelerin azaltılabileceği vurgulanmıştır (86). Benzer şekilde bir başka çalışmada ise prematüre yenidoğanlarda D vitamini eksikliği postnatal dönemde desteklenmez ise mortalite ve morbiditeyi arttıracak belirtilmiştir (87). Ülkemizde sağlık bakanlığı

gebelere D vitamini destek programı ile gebelerin D vitamini düzeylerine bakılmaksızın 12. haftadan başlayıp doğum sonrası 6. aya kadar 1200 IU/gün D vitamini alması önermektedir (88). Bu nedenle maternal D vitamini yetersizliği olan ve D vitamini düşük olarak doğan yenidoğanlar, doğum sonrası dönemde de yetersiz D vitamini içeren anne sütü ile beslenerek D vitamini eksiklikleri daha da artabilmektedir. Bu sebepten dolayı, annelerde de D vitamini düzeylerinin takibine önem verilmesini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir kısıtlılığı, retrospektif olması nedeniyle annelerin D vitamini düzeyleri ile yenidoğanların D vitamini düzeyleri karşılaştırılamamıştır.

Maternal D vitamini düzeyleri ile prematüre doğum arasındaki ilişkiyi açıklayan bazı araştırmalar yapılmış ve eksikliği, prematüre doğum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yurtdışında yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi <20 ng/mL olan gebelerin prematüre doğum oranı, >40 ng/mL olanlara göre 3,81 kat arttığı tespit edilmiştir (89). Yapılan başka çalışmalarda da D vitamini düzeyi düşük olan gebelerde prematüre doğum oranında artış saptandığı bildirilmiştir (90, 91). Bebeklerde D vitamini düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalara bakılacak olursa Fransa'da %63,7'sinin doğumda D vitamini düzeyi 30 ng/ml altında, Avusturalya'dan yapılan bir çalışmada bebeklerin %11'inin kord kanında D vitamini düzeyi <10 ng/ml, %29'unun ise 10-20 ng/ml olarak saptandığı, İran'da ise bebeklerin %94'ünde kord kanında bakılan D vitamini düzeyi <14 ng/ml olduğu bildirilmiştir (92-94). Ülkemizde yenidoğanlarda D vitamini düzeyleri ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır. Ankara'da yapılan bir çalışmada, 0-16 yaş arası çocukların %66'sında D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında ve % 15'inde ise 15-20 ng/ml arasında bulunmuştur (95). Ataseven ve arkadaşları 29-35. gebelik haftasında doğmuş 152 bebekte D vitamininin RDS üzerindeki etkisini araştırdığı bir çalışmada, bebeklerin %64'ünde 25(OH)D düzeyleri şiddetli eksiklik (≤ 10 ng/mL), %33'ü orta düzeyde eksiklik (10 - 20 ng/mL) ve %3'ü hafif eksiklik (20-30 ng/mL) ile uyumluydu. Bebeklerin hiçbirinde normal 25(OH)D düzeyi saptanmamıştır (4). Çalışmamızda 270 prematüre bebekte, D vitamini düzeyini ortalama 20 ± 12 ng/mL saptadık. Bebeklerin %18'inde 25(OH)D düzeyleri eksiklik (≤ 10 ng/mL), %38'i yetersizlik (10-20 ng/mL) ve %44'ü normal (>20 ng/mL) ile uyumluydu. Çalışmamızda normal aralıktaki yenidoğanların bu kadar yüksek çıkması, ilk başta cut-off değerinin >20 ng/mL'den başlaması olarak düşünülse de, eksiklik ve yetersizlik saptanan yenidoğan sayısı diğer çalışmalar gibi saptanmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklere yaşamlarının ilk senesi D vitamini düzeyi bakılmadan günlük

400 IU/gün D vitamini önerilmektedir (96, 97). Gestasyonel haftalara göre D vitamini düzeylerinin ortancaları karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.039$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gestasyonel haftalara göre D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği ve D vitamini normal olan hastalar karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.058$).

Yapılan hayvan çalışmalarında, tip 2 pnömositlerde D vitamini reseptörlerinin bulunduğu ve surfaktan üretiminde rol oynadığı gösterilmiştir (75, 98). Hayvanlar üzerinde yapılan başka çalışmalarda 1,25(OH)D'nin fetal akciğer gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir (99, 100). Bu çalışmalar dışında D vitamini düzeyi ve RDS arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlıdır. BPD tanısı postnatal 28. günden sonra hem prematüre hemde term bebeklerde ek oksijen ihtiyacının devam ediyor olması ve akciğer grafisinde persistan değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. Haftada oksijen ihtiyacının halen devam ediyor olması şeklinde tanımlanabilir (101, 102). BPD sıklıkla pretermelerde ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda görülmektedir. Akciğer immatüritesi ve barotravma etiyolojide esas olarak suçlanmaktadır. Ayrıca miadında doğan bebeklerde ve mekanik ventilasyon tedavisi almayan bebeklerde de görülebilir, bu da etiyolojide ek faktörlerin sorumlu olduğunun göstergesidir (101, 103). Yapılan bir araştırmada, farelerde D vitamini eksikliği ile somatik büyümenin azalmadığı fakat akciğer kapasitesinde ve alveol sayısında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (104). 29. gestasyonel hafta altında doğan prematüre yenidoğanlar değerlendirildiği bir çalışmada D vitamini düzeyi ile BPD gelişimi arasında ilişki bulunmadığı, ama çocukluk çağında astım ve reaktif havayolu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (105). Yapılan bir başka çalışmada ise D vitamini düzeyi ile akut solunum yolu hastalığı arasında ilişki bulunmuş, D vitamini düzeyi ile BPD arasında ilişki saptanmamıştır (106). Çalışmamızda, <25 gh olan 20 (%95) hastanın BPD öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 27 (%56) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 12 (%17) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 2 (%1.5) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Ancak, BPD ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

İVK patogenezi multifaktöriyel olup, düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası en önemli risk faktörleridir (107). D vitamini düzeyi azalmasına bağlı olarak endotel disfonksiyonunda ve hipertansiyonda artış tespit edilmiştir (108). Nöronların yapı, farklılaşma ve metabolizmasında rol oynayan genler ve proteinler üzerinde D vitamininin etkinliği gösterilmiştir (109). Ülkemizden yapılan bir çalışmada İVK sıklığı, < 30 gestasyonel hafta olan yenidoğanlarda %46, doğum ağırlığı < 1.500 g olanlarda ise %51,7 oranında saptanmıştır (110). Bizim çalışmamızda 77 (%29) hastada İVK saptandı. <25 gh olan 6 (%29) hastanın İVK evresi 1, 4 (%19) hastanın 2, 4 (%19) hastanın 3, 3 (%14) hastanın 4; 25-28+6 gh arası olan 11 (%23) hastanın İVK evresi 1, 7 (%15) hastanın 2, 4 (%8.3) hastanın 3, 4 (%8.3) hastanın 4; 29-31+6 gh arası olan 11 (%15) hastanın İVK evresi 1, 5 (%7.0) hastanın 2, 1 (%1.4) hastanın 3, 1 (%1.4) hastanın 4; ≥32 gh arası olan 11 (%8.5) hastanın İVK evresi 1, 3 (%2.3) hastanın 2, 1 (%0.8) hastanın 3, 1 (%0.8) hastanın 4 idi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥32 arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0.001, p<0.001, p=0.027, p<0.001). <25 gh olan 11 (%52) hastanın İVK evresi 2 ve üzeriyken, 25-28+6 gh arası olan 15 (%31) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 7 (%9.9) hastanın, ≥32 gh arası olan 6 (%4.6) hastanın İVK evresi 2 ve üzeriydi ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 29-31+6 ve ≥32 gh arasında, 25-28+6 gh ile 29-31+6 ve ≥32 arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0.001, p<0.001, p=0.012, p<0.001). Ancak, İVK ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

D vitamini eksikliğine bağlı olarak gastrointestinal sistemde kolonik bakteriyel klirenste azalma, intestinal epitelde tight junction ekspresyonunda azalma ve Th1-bağımlı inflamasyonda artış bildirilmiştir (111, 112). NEK, preterm yenidoğanların en önemli gastrointestinal problemidir ve birçok neden etyolojik faktör olarak gösterilmektedir. Gebelik dönemi D vitamini takviyesi ile prematüre yenidoğanlarda NEK gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir. Ülkemizde 145 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada, 26 (%18) yenidoğanda NEK gelişmiş ve maternal/neonatal D vitamini düzeyleri NEK gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda 36 (%13) hastada NEK saptandı. <25 gh olan 15 (%71) hastanın NEK öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 9 (%19) hastada, 29-31+6 gh arası olan 7 (%9.9)

hastada, ≥ 32 gh arası olan 5 (%3.8) hastada vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda < 25 gh ile 25-28+6, 29-31+6 ve ≥ 32 gh arasında ve 25-28+6 gh ve ≥ 32 gh arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Çalışmamızda da görüldüğü üzere gebelik haftası en önemli risk faktörü olduğu görülmüştür. Ancak, NEK ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

PDA, pretermatürelerde sık rastlanan hastalıktır. BPD, NEK, İVK gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. PDA riski ile preterm doğum arasındaki ilişki bilinmektedir fakat PDA'nın D vitaminiyle ilişkisi konusunda veri yoktur (113). ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların EKO'da PDA yok olan hastaların D vitamini ortalaması 23 ± 11 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 15 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$). PDA kapatma tedavisi yok olan hastaların D vitamini ortalaması 22 ± 10 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 12 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0.018$). Ancak, Çalışmamızda PDA ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

ROP, önde gelen çocukluk çağı körlük nedenlerindendir. ROP patogenezi ve patogenezi etkileyebilen nedenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Neonatolojideki ilerlemelere bağlı olarak çok düşük doğum ağırlığına ve haftasına sahip bebekler yaşama şansı artmakta ve bunun sonucunda ROP görülme sıklığı giderek artmaktadır (114). Farklı çalışmalarda, ROP insidansı < 1.500 g olan pretermatürelerde % 21-55,6 olarak saptanmıştır (114-116). 34 gestasyonel haftanın altında doğan 80 pretermatüre bebek ile yapılan bir çalışmada, 400 IU/gün D vitamini alan grupta, 800 IU/gün D vitamini alan gruba göre ROP ve sepsis sıklığında artış tespit edilmiştir (86). Çalışmamızda, 77 (%29) hastada ROP saptanmıştır. < 25 gh olan 21 (%100) hastanın ROP öyküsü varken, 25-28+6 gh arası olan 32 (%67) hastanın, 29-31+6 gh arası olan 19 (%27) hastanın, ≥ 32 gh arası olan 5 (%3.8) hastanın vardı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda tüm ikililer arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). ROP öyküsüne sahip < 25 gh olan 10 (%48) hasta anti-VEGF tedavisi alırken, 25-28+6 gh arası olan 4 (%12) hasta, 29-31+6 gh arası olan 1 (%5.3) hasta, ≥ 32 gh arası olan 0 (%0) hasta aldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0.003$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda < 25 gh ile 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu ($p = 0.046$, $p = 0.023$). ROP

öyküsüne sahip <25 gh olan 10 (%48) hasta lazer tedavisi alırken, 25-28+6 gh arası olan 3 (%9.4) hasta, 29-31+6 gh arası olan 1 (%5.3) hasta, ≥ 32 gh arası olan 0 (%0) hasta aldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda <25 gh ile 25-28+6 ve 29-31+6 gh arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.016$, $p=0.020$). Ancak, ROP ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

D vitamini eksikliğin enfeksiyonlarla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamininin nötrofilleri, makrofajları, epitelyal hücrelerdeki antimikrobiyal peptitleri indükleyerek ve T hücresi çoğalmasının baskılanması dahil olmak üzere insan bağışıklığı üzerinde güçlü etkileri vardır (77, 117, 118). Yapılan bir araştırmada, D vitamin düzeyi düşük mikrogial kültürlerde; interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa üretiminin, makrofajların fagositik aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bakteriyel ajanlara karşı beyin dokusunun direncini düşürdüğü, menenjitin ve meningoensefalitin klinik seyrini olumsuz yönde etkilediği düşünülmüştür (118). Yapılan bir yurtdışı çalışmada, maternal ve neonatal D vitamini düzeylerinin kandaki sepsis belirteçleri ile ters ilişkili olduğunu gösterilmiştir. D vitamini düzeyinin yenidoğan erken sepsisi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (77). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da maternal ve neonatal vitamin D düzeyi düştükçe erken neonatal sepsis gelişme sıklığının arttığı saptanmıştır (119). Say ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada 37 gestasyonel hafta ve altındaki yenidoğanlardan D vitamini düzeylerine göre üç grup (<5 ng/mL ağır eksiklik; 5-15 ng/mL yetmezlik; >15 ng/mL yeterli) oluşturmuş ve sepsis ile D vitamin düzeyi arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (117). Çalışmamızda hastaların sepsis atağında CRP değeri ortalaması $36,4 \pm 53,9$ mg/L idi. <25 gestasyonel haftadaki hastaların D vitamini düzeyi ile yalnızca sepsis atağındaki CRP değeri arasında anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.57$, $p=0.006$). 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ancak, tüm hastaların CRP pozitifliği ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç olarak, yenidoğanlarda D vitamini eksikliği önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen çok yaygın olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu nedenle, D vitamini düzeylerinin daha spesifik olarak değerlendirilmesi ve etkilenen faktörlerin

araştırılması için yeni ve geniş kapsamlı prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlık personelinin bu konuda daha özenli ve dikkatli olması sağlıklı nesillerin gelişmesi açısından önemlidir.

6.1. SINIR VE KISITLAMALAR

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi tek merkezli olmasıdır. Retrospektif olması nedeniyle annelerin D vitamini düzeyleri ile yenidoğanların D vitamini düzeyleri karşılaştırılamamıştır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yenidoğanlarda D vitamini eksikliği önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen çok yaygın olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu nedenle, D vitamini düzeylerinin daha spesifik olarak değerlendirilebilmesi ve etkilenen faktörlerin araştırılması için yeni ve geniş kapsamlı prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlık personelinin bu konuda daha özenli ve dikkatli olması sağlıklı nesillerin gelişmesi açısından önemlidir.

1. 270 hasta (145 (%54) erkek, 125 (%46) kadın) dahil edildi. Hastaların, gestasyonel hafta ortalaması $30,7 \pm 3,0$, ortancası 31,9 (28,6-33,1) idi.
2. 213 (%79) hastaya mekanik ventilasyon uygulandı. Bu hastaların mekanik ventilasyon süresi ortalaması $14,4 \pm 22,0$ gün, ortancası 6,0 (2,0-13,0) gündü.
3. 78 (%29) hastada surfaktan ihtiyacı görüldü. 61 (%23) hastada BPD, 77 (%29) hastada ROP, 36 (%13) hastada NEK, 106 (%39) hastada EKO'da PDA, 77 (%29) hastada İVK, 9 (%3,3) hastada PNA ve 151 (%56) hastada sepsis atağı görüldü.
4. Hastaların sepsis atağında C-reaktif proteini (CRP) değeri ortalaması $36,4 \pm 53,9$ mg/L idi.
5. Hastaların hastanede kalış süresi ortalaması $38,4 \pm 35,9$ gündü.

6. Hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 20 ± 12 ng/mL, ortancası 18 (12-27) ng/mL idi. 49 (%18) hastada D vitamini eksikliği, 103 (%38) hastada D vitamini yetersizliği, 118 (%44) hastada D vitamini normaldi.
7. Gestasyonel haftalara göre D vitamini düzeylerinin ortancaları karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.039$). Ancak post-hoc ikili kıyaslamalarda herhangi bir ikili arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gestasyonel haftalara göre D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği ve D vitamini normal olan hastalar karşılaştırıldı ve 4 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.058$).
8. <25 gestasyonel haftadaki hastaların D vitamini düzeyi ile yalnızca sepsis atağındaki CRP değeri arasında anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.57$, $p=0.006$).
9. 25-28+6 gestasyonel haftadaki hastaların lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
10. ≥ 32 gestasyonel haftadaki hastaların EKO'da PDA yok olan hastaların D vitamini ortalaması 23 ± 11 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 15 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). PDA kapatma tedavisi yok olan hastaların D vitamini ortalaması 22 ± 10 ng/mL, var olan hastaların ortalaması 12 ± 7 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.018$).
11. Tüm hastaların BPD, ROP, NEK, PDA, İVK, PNA varlığı, CRP pozitifliği, TAK, kan ve idrar kültürlerinde üreme ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal olan gruplarla arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Jung JH, Kim EA, Lee SY, Moon JE, Lee EJ, Park SH. Vitamin d status and factors associated with vitamin d deficiency during the first year of life in preterm infants. *Nutrients*. 2021;13(6).
2. Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, Babayigit A, Cebeci B, Semerci SY, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Perinatol*. 2017;37(6):673-8.
3. Cetinkaya M, Cekmez F, Erener-Ercan T, Buyukkale G, Demirhan A, Aydemir G, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *J Perinatol*. 2015;35(10):813-7.
4. Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, Bedir A, Küçük Y, Küçüködük S. Is vitamin d deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(4):232-7.
5. Ersoy D, Koç BM. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir eksikliği ve demir profilaksisi kullanımı. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*. 2023;5(1):56-62.
6. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
7. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta derece ve geç prematüre bebekler ve sorunları. *İKSST Derg*. 2014;6(2):57-64.
8. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.
9. Saint-Anne Dargassies S. Neurological development in the full-term and premature neonate. *Excerpta Medica*. 1977.
10. Amiel-Tison C. Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. *Arch Dis Child*. 1968;43(227):89-93.
11. Yükselmiş U, Adal SE, Demir F, Yalçın K, Sarıtaş Ü, Türkmenoğlu Y. Gebelik yaşının tayini için usg ya da sat eşliğinde dubowitz, yeni ballard ve eregie yöntemlerinin karşılaştırması ve eregie yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2013;29(2):81-8.
12. Türk Neonatoloji Derneği (TND). Doğum salonu yönetimi rehberi 2021 Güncellemesi. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/08/Dogum-Salonu-Yonetimi-Reh-beri-2021-Guncellemesi-1.pdf>. . 2021.
13. Amantai M. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler halk sağlığı sorunudur. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021;4(2):52-63.
14. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-4.
15. Selo-Ojeme DO, Tewari R. Late pre-term (32 - 36 weeks) birth in a North London hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):624-6.
16. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009;13(2):164-75.
17. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Doğum İstatistikleri, 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2022-49673>.
18. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):601-10.

19. World Health Organization (WHO). Born Too Soon: The Global action report on preterm birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. Geneva, 2012.
20. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
21. Yiğit R, Ügücü G. Yüksek riskli yenidoğan ve bakımının tarihsel gelişimi: Dünya ve Türkiye. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2019;3(3):200-11.
22. World Health Organization (WHO) Newborn Mortality, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality#:~:text=The%20first%20month%20of%20life,decreased%20by%2044%25%20since%202000.>
23. de Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LM, Junior DC. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27(12):761-5.
24. Türk Neonatoloji Derneği (TND). Türkiye'deki yenidoğan merkezlerinde mortalite. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2014; 26: 36-55.
25. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-32.
26. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
27. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
28. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
29. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):449-59.
30. Ceylan A, Arslan Ş, Kırımı E, Öner AF. Nekrotizan enterokolit: patogenezi, tanısı, tedavisi ve yeni görüşler. *Van Tıp Dergisi*. 1998;5(3):188-93.
31. Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis -inflammation and intestinal immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8(3):248-59.
32. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(2):409-32.
33. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
34. Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*. 2002;26(5):315-21.
35. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14(14):2142-61.
36. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
37. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1991;119(4):630-8.

38. Özdemir ÖMA, Gürses M, Küçüktaşçı K, Koçyiğit A, Ergin H. Periventriküler/intraventriküler kanamalı yenidoğanlarda risk faktörleri. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi. 2015;5(3):161-6.
39. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2011;74(2):43-6.
40. Dursun M, Bülbül A, Uslu HS, Güran Ö, Zübarioğlu AU, Ünal ET, et al. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde intraventriküler kanama sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi. 2013;13(3):109-15.
41. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. Clin Perinatol. 2009;36(4):737-62.
42. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. Pediatrics. 2003;111(5 Pt 1):e590-5.
43. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;314(10):1039-51.
44. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. Pediatr Neonatol. 2015;56(1):46-52.
45. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA Pediatr. 2013;167(5):451-9.
46. AlQurashi MA. Survival rate of very low birth weight infants over a quarter century (1994-2019): A single-institution experience. J Neonatal Perinatal Med. 2021;14(2):253-60.
47. Akkawi MT, Shehadeh MM, Shams ANA, Al-Hardan DM, Omar LJ, Almahmoud OH, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in three neonatal intensive care units in Palestine. BMC Ophthalmol. 2019;19(1):189.
48. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition. Ophthalmology. 2021;128(10):e51-e68.
49. Türk Neonatoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi 2021 Güncellemesi Rehberi, 2021. https://neonatology.org.tr/uploads/content/tanı-tedavi/7_min_min.pdf.
50. Babaei H, Ansari MR, Alipour AA, Ahmadipour S, Safari-Faramani R, Vakili J. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants in Kermanshah, Iran. World Appl Sci J. 2012;18(5):600-4.
51. Wu T, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Xia B, Mu D. Retinopathy of prematurity among very low-birth-weight infants in China: Incidence and perinatal risk factors. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(2):757-63.
52. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in Korea: Incidence, treatment, and risk factors. J Korean Med Sci. 2015;30 Suppl 1(Suppl 1):S88-94.
53. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ M, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. Br J Ophthalmol. 2018;102(12):1711-6.
54. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2018;142(6).

55. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan1-tedavi/19_min.pdf.
56. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(6):773-83.
57. Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate*. 1998;74(1):7-15.
58. Nagendra K, Wilson CG, Ravichander B, Sood SM, Singh SP. Incidence and etiology of respiratory distress in newborn. *Med J Armed Forces India*. 1999;55(4):331-3.
59. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S45-S54.
60. Akdağ A, Uras N, Dilmen U. Bronkopulmoner displaziye güncel yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(3):185-92.
61. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. *Newborn Lung Project. Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(1):23-30.
62. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3.
63. Yassıbaş E, Samur G. Maternal d vitamini yetersizliğinin anne ve bebek sağlığı üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2011;39(1-2):47-57.
64. Yu X, Wang W, Wei Z, Ouyang F, Huang L, Wang X, et al. Vitamin D status and related factors in newborns in Shanghai, China. *Nutrients*. 2014;6(12):5600-10.
65. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
66. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
67. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(2):71-4.
68. Sotunde OF, Laliberte A, Weiler HA. Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review. *Nutr Res*. 2019;63:1-20.
69. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):104-13.
70. Onwuneme C, Diya B, Uduma O, McCarthy RA, Murphy N, Kilbane MT, et al. Correction of vitamin D deficiency in a cohort of newborn infants using daily 200 IU vitamin D supplementation. *Ir J Med Sci*. 2016;185(3):683-7.
71. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010;74(1):71-5.
72. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrlander C, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(5):786-94.
73. McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, Uduma O, Murray BF, Brady JJ, et al. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. *Br J Nutr*. 2013;110(1):156-63.

74. Kim I, Kim SS, Song JI, Yoon SH, Park GY, Lee YW. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants. *Korean J Pediatr.* 2019;62(5):166-72.
75. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol.* 1996;271(3 Pt 1):L392-9.
76. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5191-209.
77. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and maternal 25-OH vitamin d serum levels in neonates with early-onset sepsis. *Children.* 2017;4(37):1-9.
78. Sjoberg D, D., Whiting K, Curry M, Lavery J, A, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R Journal.* 2021;13(1):570-80.
79. Kassambara I. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0. 2021 [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>].
80. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374(2):334-8.
81. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(6):422-6.
82. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1759s-62s.
83. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-7.
84. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):520s-8s.
85. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. Anne ve kord kanında serum 25-hidroksikolekalsifrol değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1981;24(207):14.
86. Srinivasan N, Chandramathi J, Prabhu A, Ponthenkandath S. Vitamin D deficiency and morbidity among preterm infants in a developing country. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(2):499-502.
87. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:132-8.e1.
88. T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi. Erişim: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>. 2011.
89. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):137.e1-13.
90. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr.* 1986;109(2):328-34.
91. Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology.* 2014;25(2):207-14.

92. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:1.
93. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabédian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):771-8.
94. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol*. 2009;70(3):372-7.
95. Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):25-9.
96. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
97. Panichi V, Migliori M, Taccola D, Consani C, Giovannini L. Effects of calcitriol on the immune system: new possibilities in the treatment of glomerulonephritis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30(11):807-11.
98. Mendelson CR. Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:875-915.
99. Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW, Gonzales J. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;14(6):599-607.
100. Beers MF, Shuman H, Liley HG, Floros J, Gonzales LW, Yue N, et al. Surfactant protein B in human fetal lung: developmental and glucocorticoid regulation. *Pediatr Res*. 1995;38(5):668-75.
101. Gracey K, Talbot D, Lankford R, Dodge P. The changing face of bronchopulmonary dysplasia: Part 1. *Adv Neonatal Care*. 2002;2(6):327-38.
102. Türk Neonatoloji Derneği. Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 https://neonatology.org.tr/uploads/content/tanı-tedavi/18_min.pdf.
103. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics*. 2003;111(3):483-7.
104. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1336-43.
105. Joung KE, Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Michael Z, Tabatabai P, et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Perinatol*. 2016;36(10):878-82.
106. Onwuneme C, Martin F, McCarthy R, Carroll A, Segurado R, Murphy J, et al. The Association of Vitamin D Status with Acute Respiratory Morbidity in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;166(5):1175-80.e1.
107. Tarcan A, Olalı A, Tekşam M, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde periventriküler-intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalasi risk etkenlerinin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:28-32.
108. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.

109. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int.* 2000;42(3):280-4.
110. Özdemir ÖMA, Kökten YN, Alkılıç L, Yener Öztürk Ş, Adalı F. Postnatal erken dönemde kraniyal ultrasonografi incelemesi yapılan yenidoğanlarda periventriküler/intraventriküler kanama sıklığı ve risk faktörleri. *Ege Tıp Dergisi.* 2011;50(4):247-52.
111. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin d deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2708-17.
112. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):G208-16.
113. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017;140(2).
114. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, et al. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.* 2003;12(1):1-8.
115. Darlow BA. Incidence of retinopathy of prematurity in New Zealand. *Arch Dis Child.* 1988;63(9):1083-6.
116. Carden SM, Good WV. Macular folds and poor vision associated with zone III retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(3):460-2.
117. Say B, Uras N, Sahin S, Degirmencioglu H, Oguz SS, Canpolat FE. Effects of cord blood vitamin D levels on the risk of neonatal sepsis in premature infants. *Korean J Pediatr.* 2017;60(8):248-53.
118. Djukic M, Onken ML, Schütze S, Redlich S, Götz A, Hanisch UK, et al. Vitamin d deficiency reduces the immune response, phagocytosis rate, and intracellular killing rate of microglial cells. *Infect Immun.* 2014;82(6):2585-94.
119. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol.* 2015;35(1):39-45.