

Serum 25 OH Vitamin D3 Levels and Acute Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates

Nazanin Rezaei^{1,2}, Mahtab Hajian³, Zeinab Mohammadi³, Marzieh Mohammadi Kordkhayli⁴, Salman Daliri⁵, **Mahboobeh Mohammadi^{6*}**

1.Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID: 0000-0001-5151-6240.

2.Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

3.Student Research Committee, School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8975-3599. ORCID ID: 0000-0003-0874-8761.

4.Bahar Hospital, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1546-4161.

5.Clinical Research Development Unit, Imam Hossein Hospital, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. ORCID ID: 0000-0001-5773-5751.

6. School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. (Corresponding Author), Email: m_m361kord@yahoo.com, Tel: +989112565123, ORCID ID: 0000-0003-1830-8479.

ABSTRACT

Background and Aim: Acute respiratory distress syndrome is one of the leading causes of mortality in newborns. Studies have shown that 25-hydroxyvitamin D3 has a significant effect on fetal lung development and can be associated with acute respiratory distress. The present study aimed to investigate the association of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with acute respiratory distress syndrome in premature infants.

Materials and Methods: This study was conducted as a case-control study in which 105 premature infants with acute respiratory distress syndrome as the case group and 35 premature infants without acute respiratory distress syndrome as the control group were selected from the neonatal intensive care unit at Bahar Hospital (Shahrood, Iran) in 2019-2021. Then, serum 25-hydroxyvitamin D3 levels were measured 24 hours after birth in both infants and their mothers.

Results: The mean serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in infants and mothers were 19.53 ± 10.71 and 28.57 ± 15.26 ng/ml, respectively. The mean serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in infants in the case group were 15.27 ± 7.08 ng/mL, and in the control group, they were 32.34 ± 9.53 ng/mL. The mean length of hospitalization in infants with acute respiratory distress syndrome with 25-hydroxyvitamin D3 deficiency was longer than in infants with normal 25-hydroxyvitamin D3. Additionally, 12.5%, 71.9%, and 78.1% of infants with acute respiratory distress syndrome and 25-hydroxyvitamin D3 deficiency required a ventilator, surfactant, and continuous positive airway pressure.

Conclusion: Based on the findings, infants with acute respiratory distress syndrome had a higher 25-hydroxyvitamin D3 deficiency than healthy infants. Also, 25-hydroxyvitamin D3 clinical interventions, including surfactant administration, mechanical ventilation, and continuous positive airway pressure ventilation, were more common in infants with 25-hydroxy vitamin D3 deficiency.

Keywords: 25-Hydroxy Vitamin D₃ [25(OH) D₃], Premature Neonates, Respiratory Distress Syndrome.

Received: Feb 17, 2024

Accepted: June 9, 2025

How to cite the article: Nazanin Rezaei, Mahtab Hajian, Zeinab Mohammadi, Marzieh Mohammadi Kordkhayli, Salman Daliri, Mahboobeh Mohammadi. Serum 25 OH Vitamin D3 Levels and Acute Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates. SJKU 2025;30(5):71-83

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و سندرم دیسترس تنفسی حاد در نوزادان نارس

نازنین رضایی^{۱،۲}، مهتاب حاجیان^۳، زینب محمدی^۳، مرضیه محمدی^۴، کردهیلی^۵، سلمان دلیری^۶، محبوبه محمدی^{۱*}

- ۱- گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۱-۵۱۵۱-۶۲۴۰
- ۲- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
- ۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران. کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۳-۰۸۷۴-۸۷۶۱
- ۴- بیمارستان بهار، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران. کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۲-۴۶۱۵-۴۱۶۱
- ۵- واحد توسعه پژوهش‌های بالینی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران. کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۱-۵۷۷۳-۵۷۵۱
- ۶- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران. (نویسنده مسئول) پست الکترونیک: am_m361kord@yahoo.com، تلفن: ۰۹۱۱۲۵۶۵۱۲۳، کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۳-۱۸۳۰-۸۴۷۹

چکیده

زمینه و هدف: سندرم دیسترس تنفسی حاد یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در نوزادان است. مطالعات نشان داده‌اند که ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ تأثیر قابل توجهی بر رشد ریه جنین دارد و می‌تواند با دیسترس حاد تنفسی مرتبط باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ با سندرم دیسترس تنفسی حاد در نوزادان نارس انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شد که در آن ۱۰۵ نوزاد نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد به عنوان گروه مورد و ۳۵ نوزاد نارس بدون سندرم دیسترس تنفسی حاد به عنوان گروه کنترل از بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان در بیمارستان بهار (شاهرود، ایران) در سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۰ انتخاب شدند. سپس سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ ساعت پس از تولد برای نوزادان و مادران اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در نوزادان و مادران به ترتیب $19/53 \pm 10/71$ و $28/57 \pm 15/26$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. متوسط سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در نوزادان گروه مورد $15/27 \pm 7/08$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد $32/34 \pm 9/53$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. میانگین مدت بستری در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ بیشتر از نوزادان دارای ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ طبیعی بود. همچنین در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳، $12/5$ ٪، $71/9$ ٪ و $78/1$ ٪ نیاز به ونتیلاتور، سورفکتانت و فشار مثبت مداوم راه هوایی داشتند.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها، نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد نسبت به نوزادان سالم کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ بیشتری داشتند. همچنین ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مداخلات بالینی از جمله تجویز سورفکتانت، تهویه مکانیکی و تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی در نوزادان با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ بیشتر بود.

واژه‌های کلیدی: ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ [$25(\text{OH})\text{D}_3$]، سندرم دیسترس تنفسی، نوزادان نارس.

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۴/۰۳/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹

مقدمه

۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ یک هورمون استروئیدی محلول در چربی است که برای حفظ هومئوستاز طبیعی کلسیم و کانی سازی اسکلتی مورد نیاز است (۱، ۲). علاوه بر این، دارای اثرات تعدیل کنندگی بر عملکرد سیستم ایمنی است و به طور مستقیم در رشد و تکامل ریه جنین از جمله تولید سورفکتانت نقش دارد (۳، ۴). مطالعات حیوانی نشان داده است که ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ سنتز و ترشح سورفکتانت را با افزایش تعداد سلول‌های آلوئولی نوع ۲ افزایش می‌دهد (۵).

در طول رشد و نمو در رحم مادر، جنین نمی‌تواند ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ را به صورت درون‌زاد تولید کند و تأمین آن کاملاً وابسته به انتقال از مادر از طریق جفت است (۶، ۷). از آنجایی که انتقال ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ از طریق جفت عمدتاً در سه ماهه سوم بارداری انجام می‌شود، نوزادان نارس به دلیل زایمان زودرس در معرض خطر کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ هستند (۸، ۹). همچنین به دلیل اینکه تأمین ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ جنین از طریق مادر انجام می‌شود، کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در مادر بر کمبود آن در جنین و نوزاد تأثیر می‌گذارد (۱۰). نوزادان نارس با سطوح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مستعد افزایش بیماری‌ها، مرگ و میر و عوارض زیادی هستند که از آن جمله می‌توان به سندرم دیسترس تنفسی حاد (Acute Respiratory Distress Syndrome Symptoms, ARDS) اشاره نمود (۱۱، ۱۲). ARDS شایع‌ترین مشکل تنفسی در نوزادان نارس است. این بیماری عمدتاً در نوزادانی که در هفته‌های کمتر از ۳۶ بارداری به دنیا می‌آیند دیده می‌شود. شیوع ARDS بین ۱۰ تا ۸۶ در ۱۰۰۰۰۰ نفر و مرگ و میر ناشی از آن بین ۲۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است (۱۳، ۱۴). عوامل اصلی در پاتوژنز ARDS کمبود سورفکتانت و نابالغی ریوی است (۱۵). با وجود چندین دهه تحقیقات بالینی و پایه در زمینه درمان ARDS، هیچ داروی مؤثر برای این بیماری یافت نشده است و امروزه درمان

اغلب با تهویه مکانیکی و استراتژی مدیریت مایع درمانی حمایتی انجام می‌شود. در نتیجه شناسایی علل این سندرم و پیشگیری از بروز آن ضروری است (۱۶).

مطالعات متعددی در زمینه پاتوژنز ARDS در دنیا و ایران انجام شده است که یکی از این عوامل ارتباط بین کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و این سندرم بوده است؛ اما عوامل گوناگونی می‌توانند بر سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در مادر و در پی آن در نوزاد اثرگذار باشند که از آن جمله می‌توان به طول و عرض جغرافیایی، نوع تغذیه و مداخلات بهداشتی در زمینه استفاده از مکمل ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در جمعیت اشاره نمود (۱۷، ۱۸). با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در شاهرود در زمینه کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و ARDS انجام نشده و همچنین تفاوت بودن موقعیت جغرافیایی و عوامل فرهنگی و نژادی شهرستان شاهرود، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در نوزادان و مادران مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی در شهرستان شاهرود انجام شد، تا بتوان سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مادران و نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی را بررسی و در صورت وجود اختلال در آن نسبت به اتخاذ مداخلات مناسب در این زمینه اقدام نمود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه (مورد-شاهد) بر روی ۱۴۰ نوزاد نارس زنده متولد شده با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته و ۱۴۰ مادر انجام شد. نوزادان از بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان بهار وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شاهرود (شاهرود، ایران) در سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۰ انتخاب شدند و سپس نوزادان به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. شایان ذکر است در این مطالعه با توجه به محدود بودن تعداد نوزادان واجد شرایط ورود به گروه کنترل، نسبت موارد به شاهد ۳ به ۱ در نظر گرفته شد؛ بنابراین، گروه مورد شامل ۱۰۵ نوزاد نارس مبتلا به ARDS و گروه شاهد شامل ۳۵ نوزاد نارس

بدون ARDS بودند. نوزادان بر اساس نمره داوون از نظر شدت ARDS به سه دسته ARDS خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند. در مطالعه حاضر بعد از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود و اخذ کد اخلاق IR.SHMU.REC.1398.006 و همچنین کسب رضایت آگاهانه از والدین نوزادان، جمع‌آوری داده‌ها و نمونه‌گیری خون انجام شد.

تشخیص ARDS با ارزیابی اشعه ایکس و یافته‌های بالینی، از جمله تعداد تنفس بالای ۶۰ بار در دقیقه، ناله کردن، تو کشیدن قفسه سینه، التهاب بینی و نیاز به اکسیژن درمانی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: نوزادان نارس با هفته ۲۶-۳۶ حاملگی با و بدون دیسترس تنفسی، وزن بیش از ۷۰۰ گرم هنگام تولد، آپگار دقیقه پنج کمتر از ۷ بودند. معیارهای خروج: عدم رضایت والدین نوزادان، داشتن ناهنجاری‌های مادرزادی، بیماری قلبی مادرزادی، عفونت‌های مادرزادی، سابقه کوریوآمینیوت در حین زایمان یا پارگی زودرس کیسه آب بیش از ۱۸ ساعت و آنسفالوپاتی شدید هیپوکسیک-ایسکمیک بودند.

اطلاعات جمعیت شناختی نوزادان و مادران آن‌ها شامل: سن حاملگی، وزن هنگام تولد، جنسیت، نوع زایمان، آپگار دقیقه پنجم، شدت دیسترس تنفسی، نیاز به احیا، تهویه و سورفکتانت، مدت زمان اکسیژن درمانی و مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، سن مادر، شرایط زمینه‌ای مرتبط با مادر (فشارخون بالا، دیابت و غیره) و استفاده از آستروئید قبل از تولد، جمع‌آوری شدند. همچنین نوزادان بر اساس سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ به سه گروه تقسیم شدند: کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان گروه کمبود (گروه ۱)، ۱۰ تا ۲۹ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان گروه ناکافی (گروه ۲) و ۳۰-۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان گروه طبیعی (گروه ۳). نمونه خون نوزادان ۶ ساعت پس از تولد و مادران ۴ ساعت پس از تولد به میزان ۳ سی‌سی گرفته شد که بعداً به آزمایشگاه تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود منتقل شد. اندازه‌گیری سطح ۲۵-

هیدروکسی ویتامین د۳ در نمونه‌ها با استفاده از کیت‌های D2&D3 Diasource (ساخت بلژیک) و سنجش ایمنوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) از طریق ELISA Reader (model stat fax2100, USA) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. جهت مقایسه خصوصیات جمعیت شناختی و بالینی گروه مورد و شاهد از آزمون تی مستقل، آنالیز واریانس، کای اسکور و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. نرمالیتی داده‌ها با استفاده از آزمون کلوموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. همچنین ارتباط بین مداخلات بالینی و سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مادر و نوزاد با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک تعیین شد. مقدار $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۴۰ نوزاد نارس و ۱۴۰ مادر در این مطالعه وارد شدند. سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در ۲۴/۱ درصد نوزادان (۳۴ نفر) کمبود، در ۵۰/۴ درصد (۷۱ نفر) ناکافی و در ۲۴/۸ درصد (۳۵ نفر) طبیعی بود. به‌طور مشابه، سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مادران در ۶/۴ درصد (۹ نفر) کمبود، در ۵۱/۴ درصد (۷۲ نفر) ناکافی و در ۴۲/۱ درصد (۵۹ نفر) طبیعی بود.

بررسی خصوصیات بالینی نوزادان در گروه مورد و شاهد نشان داد، با استفاده از آزمون تی مستقل کم‌وزنی هنگام تولد در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، (۴۸/۶ درصد در مقابل ۱۴/۳ درصد) بیشتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین آن‌ها وجود داشت. همچنین بررسی میزان مصرف آستروئیدها در دوران بارداری با استفاده از آزمون کای اسکور نشان داد مصرف استروئیدها در گروه مورد بیشتر بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (۱۱/۴ درصد در مقابل صفر درصد). نتایج آزمون کای اسکور اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه از نظر

روش زایمان، سن مادر، سن حاملگی، آپگار دقیقه پنج و بیماری زمینه‌ای مادر نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات جمعیت شناختی و بالینی گروه مورد و شاهد

متغیر	مورد (۱۰۵ نوزاد)	کنترل (۳۵ نوزاد)	سطح معنی داری #
سن زایمان	۳۴/۵ ± ۱/۵	۳۵/۶ ± ۰/۴	۰/۳*
وزن تولد (گرم)	۲۵۰۰ >	۵ (۱۴/۳)	۰/۰۰۰۱
	۲۵۰۰-۳۵۰۰	۳۰ (۸۵/۷)	
جنسیت	پسر	۱۸ (۵۱/۴)	۰/۲۴
	دختر	۱۷ (۴۸/۶)	
	۱۸ >	۰ (۰)	
سن مادر (سال)	۱۸-۲۹	۱۶ (۵۴/۳)	۰/۴۵
	۳۰-۳۵	۱۲ (۳۴/۳)	
	۳۵ <	۴ (۱۱/۴)	
بیماری زمینه‌ای مادر	بله	۰ (۰)	۰/۰۹
	خیر	۳۵ (۱۰۰)	
نوع زایمان	واژینال	۱۰ (۲۸/۶)	۰/۲
	سزارین	۲۵ (۷۱/۴)	
مصرف آستروئید قبل از زایمان	بله	۰ (۰)	۰/۰۳**
	خیر	۳۵ (۱۰۰)	
آپگار دقیقه ۵	۷ >	۳۵ (۱۰۰)	۰/۳
	۷ <	۰ (۰)	

#بررسی اختلاف بین گروه مورد و شاهد

*آزمون تی مستقل

**آزمون کای اسکوئر

آزمون دقیق فیشر اختلاف آماری معنی‌داری را بین بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف آستروئید در دوران بارداری در مادر با سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ نشان داد؛ اما تفاوت آماری معنی‌داری بین سن حاملگی، جنسیت، نوع زایمان، سن مادر و نمره آپگار در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون کای اسکوئر مشاهده نشد (جدول ۲).

بر اساس سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳، نوزادان به سه دسته کمبود، ناکافی و طبیعی طبقه‌بندی شدند. بر اساس یافته‌ها، در گروه کمبود، ۶۱/۷۶ درصد نوزادان دارای کم وزنی هنگام تولد بودند، اما در گروه با ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ طبیعی، ۸/۵۸ درصد کم‌وزنی بدو تولد داشتند که نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه اختلاف آماری معنی‌داری را بین آن‌ها نشان داد ($p < 0.001$). همچنین

جدول ۲- مشخصات جمعیت شناختی و بالینی نوزادان بر اساس سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳

متغیر	سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳			سطح معنی داری #
	کمبود تعداد (%)	ناکافی تعداد (%)	طبیعی تعداد (%)	
سن زایمان	۳۳/۲ ± ۲/۸	۳۵/۰ ± ۳/۰	۳۳/۶ ± ۰/۴	۰/۲*
هفته (میانگین ± انحراف معیار)				
وزن تولد (گرم)	۲۱ (۶۱/۷۶)	۳۲ (۴۵/۰۷)	۳ (۸/۵۸)	< ۰/۰۱
	۱۳ (۳۸/۴)	۳۹ (۵۴/۹۳)	۳۲ (۹۱/۴۲)	
جنسیت	۲۰ (۵۸/۸)	۴۱ (۵۷/۷)	۲۰ (۵۷/۱)	۰/۹۹
پسر	۱۴ (۴۱/۲)	۳۰ (۴۲/۳)	۱۴ (۴۲/۹)	
دختر				
سن مادر (سال)	< ۱۸	۲ (۲/۸)	۰ (۰/۰)	۰/۴۹
۱۸-۲۹	۱۴ (۴۱/۲)	۳۹ (۴۵/۹)	۱۹ (۵۴/۳)	
۳۰-۳۵	۹ (۲۶/۵)	۱۶ (۲۲/۵)	۱۰ (۲۸/۶)	
> ۳۵	۱۱ (۳۲/۴)	۱۴ (۱۹/۷)	۶ (۱۷/۱)	
بیماری زمینه‌ای مادر	بله	۵ (۱۴/۷)	۳ (۴/۲)	۰/۰۲**
خیر	۲۹ (۸۵/۳)	۶۸ (۹۵/۸)	۳۵ (۱۰۰)	
نوع زایمان	واژینال	۷ (۲۰/۶)	۲۵ (۳۵/۲)	۰/۳
سزارین	۲۷ (۷۹/۴)	۴۶ (۶۴/۸)	۲۵ (۷۱/۴)	
مصرف آستروئید قبل از زایمان	بله	۷ (۲۰/۶)	۵ (۷/۰)	۰/۰۰۱**
خیر	۲۷ (۷۹/۴)	۶۶ (۹۳/۰)	۳۵ (۱۰۰)	
آپگار دقیقه ۵	> ۷	۳۱ (۹۱/۲)	۷۰ (۹۸/۶)	۰/۰۵**
< ۷	۳ (۸/۸)	۱ (۱/۴)	۰ (۰/۰)	

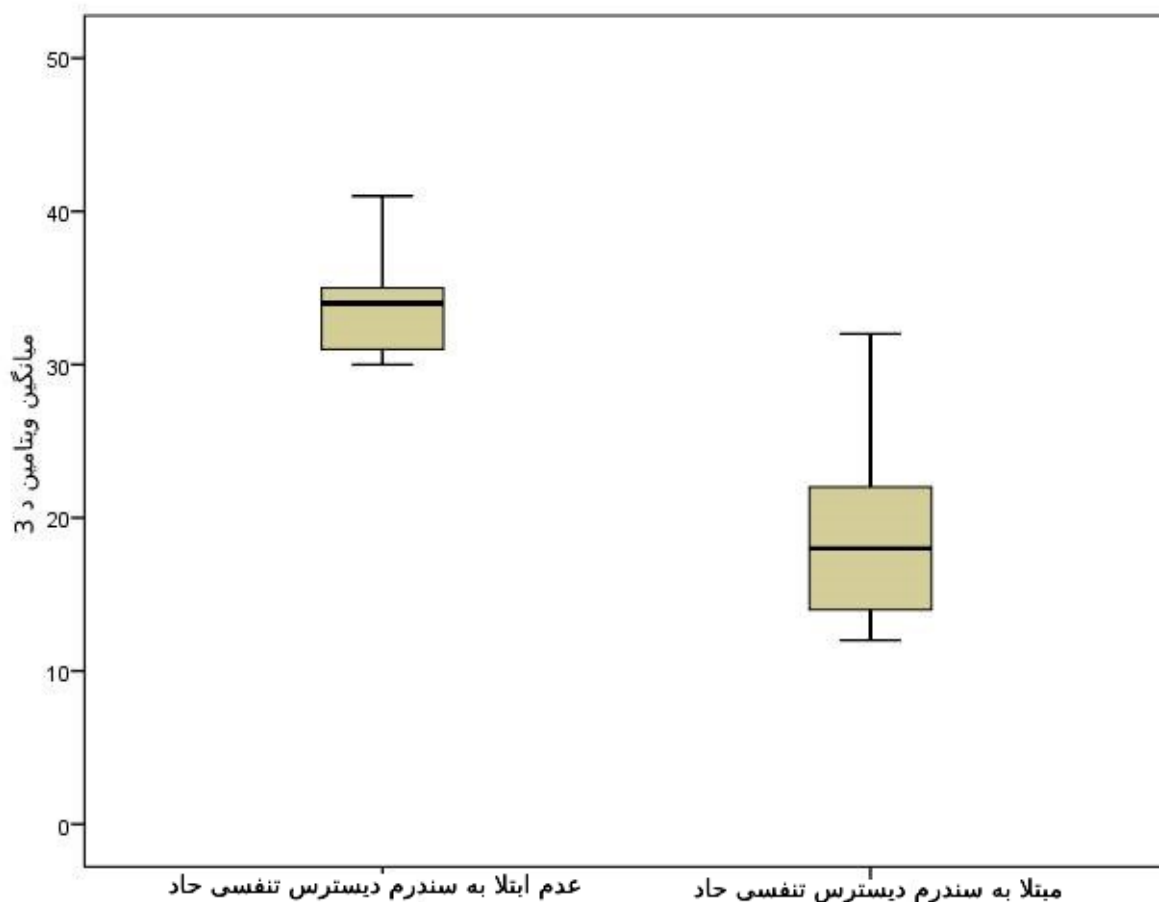
بررسی اختلاف بین سطوح ویتامین د

* آنالیز واریانس یک طرفه

** آزمون دقیق فیشر

به‌طور کلی، متوسط سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در نوزادان گروه مورد ۷/۰۸ ± ۱۵/۲۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر در گروه شاهد ۹/۵۳ ± ۳۲/۳۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود (شکل ۱). همچنین میانگین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در مادران نوزادان مبتلا به ARDS و در مادران نوزادان بدون ARDS به ترتیب ۲۴/۸۱ ± ۱۲/۷۶ و ۳۹/۸۶ ± ۱۲/۱۶ بود. بررسی رابطه بین سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و

ARDS در نوزادان با استفاده از آزمون کای اسکور نشان داد که ۶/۷ درصد از نوزادان گروه مورد کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و ۶۶/۷ درصد ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ ناکافی داشتند که این نسبت‌ها در گروه شاهد در مجموع ۱۱/۴ بود. ۸۸/۶ درصد از نوزادان گروه کنترل دارای سطح طبیعی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ بودند که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری داشتند (جدول ۳).



شکل ۱: میانگین سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ (نانوگرم در میلی لیتر) در بیماران سندرم دیسترس تنفسی حاد و سالم

جدول ۳: مقایسه سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ (نانوگرم بر میلی لیتر) مادر و نوزاد در گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری #	مورد		شاهد		متغیر	
	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)		
<۰/۰۰۱*	۷ (۶/۷)	۲ (۵/۷)	کمبود	سطح ۲۵-	نوزادان	هیدروکسی ویتامین د۳
	۷۰ (۶۶/۷)	۲ (۵/۷)	ناکافی	سطح ۲۵-هیدروکسی		
	۲۸ (۲۶/۷)	۳۱ (۸۸/۶)	طبیعی	ویتامین د۳		
<۰/۰۰۱*	۳۲ (۳۰/۵)	۲ (۵/۷)	کمبود	سطح ۲۵-	مادران	هیدروکسی ویتامین د۳
	۶۸ (۶۴/۸)	۳ (۸/۶)	ناکافی	سطح ۲۵-هیدروکسی		
	۵ (۴/۸)	۳۰ (۸۵/۷)	طبیعی	ویتامین د۳		

#بررسی اختلاف بین گروه مورد و شاهد

* آزمون کای اسکور

هیدروکسی ویتامین د۳ و ۳۳/۳٪ سطح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ داشتند. همچنین در مادران با سطح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳، ۴۴/۴٪ نوزادان با

بررسی ارتباط سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مادران با نوزادان نشان داد، در مادران با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳، ۵۵/۶٪ نوزادان کمبود ۲۵-

کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ و ۶۶/۷٪ با سطح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مواجه بودند که آزمون کای اسکوتر اختلاف آماری معنی داری را بین آنها نشان داد. قابل ذکر است که در مادران با سطوح طبیعی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ هیچ نوزادی مبتلا به کمبود یا سطح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ نبود (جدول ۴).

جدول ۴: بررسی و مقایسه میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ نوزادان بر اساس سطوح مختلف ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ در مادران با استفاده از آزمون کای اسکوتر

متغیر	۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ نوزاد			سطح معنی داری *
	کمبود	ناکافی	طبیعی	
۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ مادران	۵ (۵۵/۶)	۲۴ (۳۳/۳)	۵ (۸/۵)	<۰/۰۰۱
	۴ (۴۴/۴)	۴۸ (۶۶/۷)	۱۹ (۳۲/۲)	
	۰ (۰)	۰ (۰)	۳۵ (۵۹/۳)	

*آزموی کای اسکوتر

یافته‌ها در زمینه مداخلات بالینی انجام شده در گروه مورد بر اساس سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ نشان داد که میانگین مدت بستری در نوزادان مبتلا به کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ ۸/۷ ± ۱۶/۶ روز بود. این مدت در گروه با سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ ناکافی ۱/۹ روز بیشتر از نوزادان دارای ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ طبیعی بود که با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۰۱). همچنین در نوزادان مبتلا به ARDS با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ به ترتیب ۱۲/۵، ۷۱/۹ و ۷۸/۱ درصد نیاز به ونتیلاتور، سورفکتانت و اکسیژن درمانی با فشار مثبت داشتند که با استفاده از آزمون دقیق فیشر و کای اسکوتر اختلاف آماری معنی داری بین آنها مشاهده شد (جدول ۵).

جدول ۵: توزیع مداخلات بالینی در گروه سندرم دیسترس تنفسی حاد بر اساس سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د۳ نوزاد

متغیر	کمبود	ناکافی	طبیعی	سطح معنی داری #
تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)		
مدت زمان بستری در بیمارستان (روز)	۱۶/۶ ± ۸/۷	۱۰/۶ ± ۳/۶	۸/۷ ± ۲/۷	۰/۰۰۱*
انحراف معیار ± میانگین				
تهویه مکانیکی	۴ (۱۲/۵)	۱ (۱/۴)	۰ (۰/۰)	۰/۰۰۸**
خیر	۲۸ (۸۷/۵)	۷۲ (۹۸/۶)	۳۵ (۱۰۰/۰)	
سورفکتانت	۲۳ (۷۱/۹)	۸ (۱۱/۰)	۲ (۵/۷)	<۰/۰۰۱
خیر	۹ (۲۸/۱)	۶۵ (۸۹/۰)	۳۳ (۹۴/۳)	
فشار مثبت مداوم راه هوایی	۲۵ (۷۸/۱)	۱۱ (۱۵/۱)	۳ (۸/۶)	<۰/۰۰۱
خیر	۷ (۲۱/۹)	۶۲ (۸۴/۹)	۳۲ (۹۱/۴)	

مقایسه بین سطوح مختلف ویتامین د

*آنالیز واریانس یک طرفه

**آزمون دقیق فیشر

سطوح ARDS و ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳، یافته‌ها نشان داد که کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ شانس نیاز به سورفکتانت و تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی را به ترتیب ۹/۶ و ۱۴/۱ برابر افزایش می‌دهد که این رابطه نیز معنی‌دار بود ($P < 0.001$). با این حال کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ نیاز به تهویه مکانیکی را افزایش داد، اما این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0.17$) (جدول ۶).

رابطه بین ARDS و سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس یافته‌ها کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ شانس ابتلا به ARDS را در نوزاد ۹/۶ برابر و سطح ناکافی آن شانس ARDS را ۱۳/۶ برابر افزایش می‌دهد؛ که این رابطه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$) (جدول ۶). همچنین با توجه به ارتباط مداخلات بالینی در نوزادان با

جدول ۶- بررسی رابطه سندرم دیسترس تنفسی حاد و مداخله بالینی با ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ نوزادان با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک

متغیر	ضریب بتا	والد	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی‌داری
سندرم دیسترس تنفسی حاد				
کمبود	۴/۶	۷/۲	۹/۶ (۱/۷-۵۳/۰)	< 0.001
ناکافی	۴/۹	۱۴/۵	۱۳/۶ (۳/۵-۶۰/۰)	< 0.001
طبیعی			رفرنس	
تهویه مکانیکی				
کمبود	۱/۵	۱/۸	۴/۷ (۰/۴۹-۴۴/۰)	۰/۱۷
ناکافی	۱/۴	۰/۲۳	۰/۵ (۰/۰۳-۸/۲)	۰/۶۲
طبیعی			رفرنس	
سورفکتانت				
کمبود	۳/۷	۲/۱	۹/۶ (۱/۹-۵۹/۷)	< 0.001
ناکافی	۰/۶	۰/۵	۱/۸ (۰/۳-۱/۲)	۰/۴۷
طبیعی			رفرنس	
فشار مثبت مداوم راه هوایی				
کمبود	۳/۷	۲/۱	۱۴/۱ (۹/۶-۷۴/۷)	< 0.001
ناکافی	۰/۴	۰/۵	۱/۵ (۰/۶-۴/۱)	۰/۵۳
طبیعی			رفرنس	

سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ نوزادان

بحث

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، میانگین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در نوزادان نارس مبتلا به ARDS کمتر از نوزادان نارس غیر مبتلا بود و نسبت بیشتری از نوزادان مبتلا با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ و سطوح ناکافی مواجه بودند. همچنین میانگین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در مادران نوزادان مبتلا به ARDS کمتر از نوزادان سالم بود. تأثیر ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ بر رشد و نمو ریه و کمبود آن در بیماری‌های ریوی جنین

انسان و نوزاد شناخته شده است. ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ با افزایش تکثیر پنوموسیستیس نوع ۲ که ستنز سورفکتانت را افزایش می‌دهد، در رشد ریه در نوزادان نارس نقش دارد. بر این اساس، ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ یک عنصر کلیدی در ARDS و تنظیم بلوغ ریه در طول دوره جنینی است (۱۹، ۲۰). سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ مادر در ارتباط قوی و تعیین کننده سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در نوزادان است (۲۱، ۲۲). در مطالعه‌ای که در پاکستان انجام شد، ارتباط قوی بین سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در خون

مادر و بند ناف مشاهده شد (۲۳). در مطالعه یو و همکاران. (۲۰۱۷) و مطالعه علم اله و همکاران. (۲۰۲۰)، شدت ARDS با کاهش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د افزایش یافت (۲۴، ۲۵). در مطالعه دوگان و همکاران. (۲۰۲۰)، شیوع ARDS در نوزادان مبتلا به کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بیشتر بود، اما بین سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د مادر و ARDS رابطه معنی‌داری وجود نداشت (۲۶). Saggi و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند شدت کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در نوزادان مبتلا به ARDS بیشتر بود اما اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د مادر با ابتلای نوزاد به ARDS مشاهده نشد (۲۷). در مطالعه Liu و همکاران (۲۰۲۳) ابتلا به ARDS در نوزادان نارس با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بیشتر از نوزادان با سطح طبیعی ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (۲۸). به‌طور کلی می‌توان ذکر نمود که کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د یک عامل خطر مستقل سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان نارس است و افزایش سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در نوزادان می‌تواند به‌عنوان یک عامل محافظتی در برابر RDSA در نوزادان نارس عمل کند.

مطالعات مختلفی بر روی رابطه بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د و رشد و بلوغ ریه در موش و انسان انجام شده است که در آن‌ها نشان داده شده است که ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بر تکثیر فیبروبلاست‌ها، بیان mRNA پروتئین سورفاکتانت B در سلول‌های اپیتلیال آلوئولار نوع II جنین انسان و تولید و ترشح فسفولیپیدهای مرتبط تأثیر می‌گذارد. همچنین در سورفاکتانت سلول‌های اپیتلیال آلوئولار نوع II و سنتز سورفاکتانت‌ها نقش دارد (۲۹-۳۲). بر این اساس می‌توان اشاره کرد که ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در پیشگیری از ARDS و سایر اختلالات رشدی و تنفسی در نوزادان نقش دارد. در نتیجه استفاده از مکمل‌های ویتامین د، غذاهای حاوی آن و قرار گرفتن در معرض نور خورشید در دوران بارداری از کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در مادر و

متعاقباً تأمین ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د جنین و از اختلالات ریوی در نوزادان جلوگیری می‌کند. یافته‌ها نشان داد که میانگین مدت بستری، استفاده از دستگاه تهویه و استفاده از سورفاکتانت و تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی در نوزادان مبتلا به ARDS با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بیشتر از نوزادان با سطح ناکافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د و همچنین در نوزادان با سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د ناکافی بیشتر از نوزادان با ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د طبیعی بود. در مطالعه اردستانی و همکاران. (۲۰۲۰)، بین کمبود سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در نوزادان با نیاز به لوله‌گذاری، تجویز سورفاکتانت و طول مدت تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی رابطه وجود داشت (۳۳). در مطالعه Liu و همکاران (۲۰۲۳) بین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در نوزادان نارس با نیاز به اکسیژن درمانی ارتباط معکوس وجود داشت و با افزایش سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د نیاز به اکسیژن درمانی در نوزادان مبتلا به ARDS کاهش می‌یافت (۲۸). در مطالعه یانگ و همکاران (۲۰۱۸) که به بررسی رابطه بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د و ARDS و مداخلات بالینی در نوزادان متولدشده در کمتر از ۳۰ هفته پرداخته بود، تفاوت معنی‌داری در کاهش ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د در نوزادان مبتلا به ARDS نسبت به نوزادان سالم مشاهده نشد؛ اما استفاده از تهویه مکانیکی، مدت‌زمان تهویه مکانیکی و مدت درمان حمایتی اکسیژن در نوزادان مبتلا به کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بیشتر بود (۳۴). Shao و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند در نوزادان با شدت خفیف ARDS سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د بیشتر از نوزادان با شدت بالای ARDS بود (۳۵). البلتاگی و همکاران (۲۰۱۹) اثر تجویز ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د را در نوزادان مبتلا به دیسترس تنفسی مقایسه کرد. بر این اساس، مدت‌زمان بستری، امتیاز دیسترس تنفسی داونز، فشار جزئی سطح دی‌اکسید کربن و میزان عوارض در گروه مداخله نسبت به گروه بدون مکمل ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳د کاهش یافت

بر اساس یافته‌های پژوهش، کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در نوزادان مبتلا به ARDS نسبت به نوزادان سالم بیشتر بود. همچنین کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ منجر به افزایش نیاز به مداخلات بالینی از جمله تجویز سورفکتانت، تهویه مکانیکی و تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی در نوزادان بیمار شده بود. بر این اساس اقدامات پیشگیرانه مانند تجویز ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ برای مادران باردار، اندازه‌گیری و درمان کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در بدو تولد در نوزادان می‌تواند به کاهش ARDS و عوارض ناشی از آن کمک کند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شاهرود که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم. بابت حمایت‌های مالی و تأمین امکانات انجام مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می‌گردد. هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافع برای انتشار این مقاله ندارند.

(۳۶). در مطالعه جعفری و همکاران. (۲۰۲۲)، نیاز به تهویه غیرتهاجمی در نوزادان ARDS با کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ ۳/۹۲ و نیاز به سورفکتانت ۲/۸۴ برابر نوزادان با ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ طبیعی بود (۳۷). در مطالعه بسکابادی و همکاران. (۲۰۱۸)، کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در نوزادان مبتلا به ARDS منجر به افزایش بستری شدن در بیمارستان، مرگ نوزادان و پنوموتوراکس شد (۳۸). به‌طور کلی بر اساس نتایج مطالعات، استفاده از مکمل‌های ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ در نوزادان مبتلا به ARDS می‌تواند در کاهش و بهبود عوارض و پیامدهای آن در نوزادان مبتلا به ARDS مؤثر باشد؛ زیرا ۲۵-هیدروکسی ویتامین ۳ باعث تولید و ترشح سورفکتانت، رشد سلول‌های اپیتلیال مزانشیمی، تکثیر فیروبلست‌ها و در نهایت رشد و بلوغ ریه‌ها می‌شود (۳۹، ۴۰). در نتیجه، بهبود عملکرد ریه منجر به درمان زودرس ARDS می‌شود و نیاز به تجویز سورفکتانت‌ها، تهویه مکانیکی و تهویه فشار مثبت مداوم راه هوایی را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

منابع

1. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007;8(3):285-93.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1689-96.
3. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, McKenna M, Murphy N, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2013;26(7):639-46.
4. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D₃: a helpful immuno-modulator. *Immun.* 2011;134(2):123-39.
5. Fettah ND, Zenciroğlu A, Dilli D, Beken S, Okumuş N. Is higher 25-hydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants? *American journal of perinatology.* 2015;32(03):247-50.
6. Goyal R, Zhang L, Blood AB, Baylink DJ, Longo LD, Oshiro B, et al. Characterization of an animal model of pregnancy-induced vitamin D deficiency due to metabolic gene dysregulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2014;306(3):E256-E66.

7. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):76-82.
8. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong S-A, Lee E, et al. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: A birth cohort study (COCOA). *Korean journal of Pediatrics*. 2013;56(10):439.
9. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(6):438-47.
10. Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatr*. 2015;135(1):e167-e73.
11. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):e622-e9.
12. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(4):473-7.
13. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, et al. Past and present ARDS mortality rates: A systematic review. *Respiratory care*. 2017;62(1):113-22.
14. Villar J, Kacmarek RM. The APPS: an outcome score for the acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):E1343.
15. Pramanik AK, Rosenkrantz T, Clark D. Respiratory distress syndrome. *E Medicine*. 2015.
16. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *Jama*. 2018;319(7):698-710.
17. Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in the US population (2011-2012). *Cureus*. 2018;10(6): 1-8. doi: 10.7759/cureus.2741.
18. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2017;17:1-13.
19. Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(7):587-602.
20. Nguyen M, Trubert C, Rizk-Rabin M, Rehan V, Besancon F, Cayre Y, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1, 6 bisphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89:93-7.
21. Park S-H, Lee G-M, Moon J-E, Kim H-M. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: Maternal and neonatal clinical features. *Korean J Pediatr*. 2015;58(11):427-33. doi: 10.3345/kjp.2015.58.11.427
22. Cho SY, Park H-K, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):45-53. DOI 10.1186/s13052-017-0361-0
23. SA Karim, Nusrat U, Aziz S. Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(1):59-62.
24. Yu R-Q, Chen D-Z, Hao X-Q, Jiang S-H, Fang G-D, Zhou Q. Relationship between serum 25 (OH) D levels at birth and respiratory distress syndrome in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(11):1134-7.

25. Elsayed Elmallaha AS, Abd El_Rahman Ahmeda Y, Mohamed Hashim A, Tolba Kassem Y. Assessment of serum level of vitamin D in neonatal respiratory distress syndrome. *AJP*. 2020;23(1):732-44.
26. Dogan P, Ozkan H, Koksall N, Bagci O, Varal IG. Vitamin D deficiency and its effect on respiratory distress syndrome in premature infants: Results from a prospective study in a tertiary care centre. *Afr Health Sci*. 2020;20(1):437-43.
27. Saggi A. To investigate the correlation between acute respiratory distress syndrome (ARDS) and serum 25 (OH) vitamin D₃ levels in pediatric patients. *IJLBPR*; 12 (3): 1-6.
28. Liu W, Xu P. The association of serum vitamin D level and neonatal respiratory distress syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):16-24. doi.org/10.1186/s13052-023-01415-w
29. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(4):617-26.
30. Koroglu OA, Onay H, Cakmak B, Bilgin B, Yalaz M, Tunc S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2014;76(2):171-6.
31. Yurt M, Liu J, Sakurai R, Gong M, Husain SM, Siddiqui MA, et al. Vitamin D supplementation blocks pulmonary structural and functional changes in a rat model of perinatal vitamin D deficiency. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(11):859-67.
32. Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, Bedir A, Küçük Y, Küçüköyük Ş. Is vitamin D deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 2013;83(4):232-7.
32. Ghehsareh Ardastani A, Hashemi E, Beheshtinejad M, Dorostkar R. Comparison of 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Premature Infants with and without Respiratory Distress. *IJN*. 2020;11(3):109-14.
33. Yang Y, Feng Y, Chen X, Mao X-N, Zhang J-H, Zhao L, et al. Is there a potential link between vitamin D and pulmonary morbidities in preterm infants? *J Chin Med Assoc*. 2018;81(5):482-6.
34. Shao H, Ren X, Zhang P. Correlations of Serum 1, 25-Hydroxy Vitamin D₃ level with Severity and Prognosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Clinical Laboratory*. 2022;68(12): 2509-10.
35. Al-Beltagi M, Rowiesha M, Elmashad A, Elrifaei SM, Elhorany H, Koura HG. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(1):108-15.
36. Jafari N, Taleghani NT, Kazemi SA, Abouoasef S, Motamed N, Jalilvand A. Association between Vitamin D Insufficiency and Respiratory Problems in Premature Neonates. *Arch Iran Med*. 2022;25(1):32-6.
37. Boskabadi H, Mamoori G, Khatami SF, Faramarzi R. Serum level of vitamin D in preterm infants and its association with premature-related respiratory complications: A case-control study. *Electron Physician*. 2018;10(1):6208-14.
38. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm*. 2011;86:217-37.
39. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000.