

## Serum 25(OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür?

*Is low serum 25(OH) vitamin D a risk factor for childhood pneumonias?*

Tuba Ünal, Behzat Özkan, Atilla Çayır, Avni Kaya, Zerrin Orbak

### ÖZET

**Amaç:** 25(OH) D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu çalışmada pnömoni tanısı ile hastanede yatırılan hastalarda serum 25(OH) D vitamin düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, pnömoni tanısı ile yatırılan yaşları 1 ay–15 yıl arasında 40'ı kız 40'i erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Kontrol grubu olarak sağlıklı çocuklardan oluşan 19'u kız 21'i erkek olmak üzere toplam 40 vaka alındı. Vakalar ve kontrol grupları serum 25(OH) D vitamini, kalsiyum, alkalen fosfataz, paratiroid hormon ve CD4/CD8 oranı ve kemik mineral dansitometrisi bakımından karşılaştırıldı. Hastalarda ateş, öksürük, akciğer dinleme bulguları, radyolojik görünümünün düzelleme süreleri ve hastaların tedavi süreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Vaka grubundaki hastaların %54,7'sinin (n=43), kontrol grubununsa %25'nin (n=10) 25(OH) D vitamin düzeyi 20 ng/mL'nin altında idi (p<0,001). Serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olan vakalarda ateşin 2,5 gün, öksürüğün 5,3 gün, akciğer dinleme bulgularının 8,4 gün ve radyolojik bulgularının 20,6 günde düzelmeye başladığı tespit edildi. Serum 25(OH) D vitamin düzeyi <20 ng/mL olan vakalarda ortalama iyileşme süresi 13,7 gün, serum 25(OH) D vitamin düzeyi >20 ng/mL olan vakalarda 7,2 gün olarak saptandı.

**Sonuç:** 25(OH) D vitamin düzeyi düşüklüğü çocukluk çağı pnömonilerinde bir risk faktörü olabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan vakalarda serum 25(OH) D vitamin düzeyi bakılmalıdır. Serum 25(OH) D vitamin düzeyi <20 ng/mL olan vakalara 25(OH) D vitamini verilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** 25(OH) D vitamini, pnömoni, immün sistem

### ABSTRACT

**Objectives:** 25(OH) vitamin D receptors have been described in immune system cells, particularly those producing antibodies, such as T and B lymphocytes, macrophages and dendritic cells. This study aimed to investigate serum 25(OH) vitamin D levels in children hospitalized with pneumonia.

**Materials and methods:** Eighty patients, 40 male and 40 female, aged between 1 and 15 months and hospitalized with a diagnosis of pneumonia were included. Forty healthy children, 19 female and 21 male, comprised the control group. Patient and control groups were compared in terms of serum 25(OH) vitamin D, calcium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone and CD4/CD8 ratio and bone mineral densitometry. Patients' fever, coughing, pulmonary auscultation findings, time to amelioration of radiological appearances and duration of treatment were also compared.

**Results:** 25(OH) vitamin D levels were below 20 ng/mL in 54.7% (n=43) of the patient group and 25% (n=10) of the controls (p<0.001). Fever began improving in 2.5 days in the cases with low serum 25(OH) vitamin D levels, coughing in 5.3 days, pulmonary auscultation findings in 8.4 days and radiological findings in 20.6 days. Average time to healing in cases with serum 25(OH) vitamin D levels <20 ng/mL was 13.7 days, compared to 7.2 days in cases with serum 25(OH) vitamin D levels >20 ng/mL.

**Conclusions:** Low 25(OH) vitamin D levels may be a risk factor for childhood pneumonias. Serum 25(OH) vitamin D levels should be investigated in cases of lower respiratory tract infection. We think that if Serum 25(OH) vitamin levels <20 ng/mL supplemental 25(OH) vitamin D should be given.

**Key words:** Vitamin D, pneumonia, immune system

## GİRİŞ

25(OH) D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> Aktif 25(OH) D vitamini makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH) D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> 25(OH) D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü Th1 cevabına bağlı olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin (IFN-Gamma, IL-2, TNF-Alfa) salınımı artar. Lökosit kemotaksisi etkilenerek immün yanıt bozulur ve böylece enfeksiyonlara eğilim artar.<sup>4</sup> Bu durum 25(OH) D vitamini immün regülasyonundaki rolüne dikkatleri çekerek 25(OH) D vitamini immün sistem ile ilişkili hastalıkların kontrolünde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda serum 25(OH) D vitamin düzeyi ile pnömoni arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2009–Haziran 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında pnömoni tanısı ile izlenen 40'ı kız, 40'ı erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran kronik sistemik hastalığı ve solunum sistemine ait şikayetleri olmayan 19'u kız 21'i erkek olmak üzere toplam 40 vaka alındı. Vakaların demografik özellikleri ve ailelerin bazı özellikleri için tanımlayıcı sorular soruldu. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubunun serum 25(OH) D vitamin, kalsiyum, alkalin fosfat, paratiroid hormon (PTH) ve CD4/CD8 oranı ve kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. 25(OH) D vitamin ve PTH düzeyleri Modular analytic E170 cihazıyla elektrokemilüminesans immunassey (Roche, İsviçre-2011) ile çalışıldı. Serum 25(OH) D vitamin değeri 20 ng/mL'nin üstünde olan vakalar normal sınırlarda, 20 ng/mL'den düşük olan vakalar 25(OH) D vitamin eksikliği olarak kabul edildi. Tüm vakaların sistemik muayeneleri yapıldı. Vakaların günlük muayeneleri yapılarak belirti ve bulguların iyileşme süreleri kaydedildi. Pnömoni dışında ek hastalığı saptananlar, kronik sistemik hastalığı

olanlar ve son üç aydır 25(OH) D vitamini tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un  $\chi$ -kare veya Fisher'in kesin sonuçlu  $\chi$ -kare testiyle değerlendirildi.  $p<0,001$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Etik kuruldan onay alındı (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13.02.2009 tarih 1 sayılı oturum 20 numaralı karar).

## BULGULAR

Pnömoni grubunun 40'ı (%50), kontrol grubunun 19'u (%47,5) kız idi. Gruplar cinsiyet dağılımları ve ortalama yaşları bakımından birbirine benzerdi (Tablo 1). Pnömonili çocukların, kontrol grubuna göre güneşe maruziyetlerinin daha az, kardeş sayılarının daha fazla, evdeki oda sayısının daha az, ailelerinin ekonomik durumu ve eğitim düzeylerinin daha kötü olduğu bulundu (Tablo 1). Vakaların %68,6'sı kış mevsiminde, %12'si ilkbahar-sonbahar mevsiminde, %19,4'ü yaz mevsiminde başvurmuştu.

Pnömoni tanısı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre konuldu. Başvuru anındaki şikayet ve fizik muayene bulguları olarak; vakaların %92,5'inde öksürük, %87,5'inde sık nefes alıp verme, %80'inde vücut sıcaklığı yüksekliği, %37,5'inde inleme, %48,75'inde interkostal-subkostal çekilme, %83,75'inde burun kanadı solunumu ve %90'ında oskültasyon ile akciğerlerde dinleme bulgusu (ral, ronküs, wheezing) mevcuttu. Pnömoni ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de; belirti ve bulgularının gerileme süreleri Tablo 3'te gösterildi.

25(OH) D vitamin düzeyi, pnömoni grubunda, kontrol grubuna göre anlamdı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Pnömoni grubunun yaşa göre serum CD4/CD8 düzeyleri, 14'ünde (%17,5) normal, 66'nında (%82,5) düşük bulundu. Kontrol grubunda yaşa göre CD4/CD8 düzeyleri 34'ünde (%85,0) normal, 6'sında (%15,0) düşüktü. Pnömoni grubunda CD4/CD8 oranı 60'ında (%75) düşük iken 20'sinde (%25) normaldi. Kontrol grubunda CD4/CD8 oranı 4'ünde (%10) düşük iken 36'sında (%90,0) normaldi. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 1.** Pnömoni ve Kontrol gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Pnömoni grubu (n=80)			Kontrol grubu (n=40)			p
	En az	En çok	Ortalama	En az	En çok	Ortalama	
Yaş	0,8 yıl	15 yıl	3,7 yıl	0,8 yıl	15 yıl	3,4 yıl	>0,001
Kardeş sayısı	2	6	4	1	3	2	<0,001
Oda sayısı	2	3	2,2	3	5	3,5	<0,001
Ailenin ekonomik durumu <sup>#</sup>	1	3	1,3	2	4	3	<0,001
Annenin eğitim düzeyi*	1	2	1,5	2	4	3	<0,001
Babanın eğitim düzeyi*	4	1	2,3	2	5	3	<0,001
Annenin giyim tarzı <sup>§</sup>	1	4	1,5	2	4	2,9	<0,001
Çocuğun güneşe maruz kalma <sup>^</sup>	1	3	1,5	2	4	3	<0,001

#: 1=çok düşük 2=düşük 3=orta 4=iyi. \*: 1=okuma yazma bilmiyor 2= ilkökul 3=ortaokul 4=lise 5=üniversite. §: 1= tam örtülü 2=yüz, el açık 3=yüz, el, kol ve ayak açık, 4= yüz, el, kol, ayak ve bacak açık. ^: 1=dışarı çıkmıyor 2=haftada 1 gün, 3=haftada 2 gün, 4=haftada en az 3 gün dışarı çıkıyor.

**Tablo 2.** Vaka ve Kontrol gruplarının laboratuvar değerleri.

Değişkenler	Vaka grubu (n=80)			Kontrol grubu (n=40)			p
	En az	En çok	Ortalama ± SS	En az	En çok	Ortalama ± SS	
25(OH) D vitamin (ng/mL)	3	44	17±9,8	4	68	29,2±14,6	<0,001
PTH ( pg/mL)	15	90	45,1±20,3	14	90	32,5±16,2	<0,001
Ca (mg/dL)	6,9	8	8,2±1,25	7,5	11,2	9,48±0,86	<0,001
ALP ( U/L)	100	840	360±194,4	120	720	249±100,5	<0,001
KsALP ( U/L)	120	780	372±200,3	142	740	342±150,3	<0,001
Mg ( mg/dL)	1,2	2,8	1,9±0,9	1,3	2,7	2,1±0,87	>0,001

SS: standart sapma

**Tablo 3.** Pnömoni tanısı alan çocuklarda serum 25(OH) D vitamin düzeyine göre belirtilerin sıklığı ve tedavi süreleri.

Değişkenler(gün)	25(OH) D vitamin düzeyi						p
	<20 ng/mL			>20 ng/mL			
	En az	En çok	Ortalama ± SS	En az	En çok	Ortalama ± SS	
Ateş	1	4	2,5±1,9	0,5	2	1,2±1,1	<0,001
Öksürük	3	7	5,3±2,4	2	5	2,9±1,6	<0,001
Dinleme bulguları	4	14	8,4±4,6	3	5	4,3±2,1	<0,001
Radyolojik bulgular	10	34	20,6±9,9	7	24	15,3±7,9	<0,001
Tedavi süreleri	5	20	13,7±5,2	4	10	7,2±3,4	<0,001

SS: standart sapma

Pnömoni grubunun kemik mineral yoğunluk skoru 41 (%51,3) vakada normal, 39(%48,7) vakada düşük saptandı. Kontrol grubunun kemik mineral yoğunluk skoru 39 (%97,5) vakada normal, 1 (%2,5) vakada düşük saptandı. Pnömoni grupları arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Pnömoni grubunda 43 (%53,7) kontrol grubunda 10 (%25) çocukta 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/mL altında; pnömoni grubunda 37 (%46,3), kontrol grubunda 30 (%75) olguda 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/mL üstünde bulundu. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). 25(OH) D vitamin düzeyi  $<20$  ng/mL olan pnömonili çocuklarda ateş, öksürük şikayeti, dinleme bulguları ve radyolojik görüntü bulgularının varlığı, 25(OH) D vitamin düzeyi  $>20$  ng/mL olan çocuklara göre daha sık gözlemlendi ve tedavi süreleri daha uzun bulundu.

## TARTIŞMA

25(OH) D vitamini primer olarak kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasından sorumlu olmakla birlikte; aktif 25(OH) D vitaminine ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri ve lenfositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Bu çalışmalar bize 25(OH) D vitaminin kalsiyum metabolizması dışında farklı fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir.<sup>6</sup> 25(OH) D vitaminin dendritik hücrelerde maturasyon, diferansiyasyon ve migrasyonu sağlaması; T1 hücrelerinde aktivasyonu suprese etmesi; regülör T hücrelerini stimule etmesi; myeloid ve eritroid seri hücrelerini aktive etmesi önemli bir immunomodulator olduğunu göstermektedir.<sup>7</sup> Serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olgularda pnömoni gelişme riskinin artması 25(OH) D vitamini eksikliğine bağlı immunité zayıflığı, CD4 düzeyinin azalması ve 25(OH) D vitamini bağılı olarak sentezlenen antimikrobiyal peptit olan kathelisidin sentezinin azalması gösterilebilir. Yim ve arkadaşları<sup>8</sup> sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bronş epitel hücrelerinde kathelisidin sentezinin azaldığını göstermiş ve kathelisidin sentezini arttırmak için inhaler 25(OH) D vitamini kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda 25(OH) D vitaminin adjuvan tedavi olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda 25(OH) D vitamin eksikliğinin Tuberküloz, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları

ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>11-14</sup>

25(OH) D vitamini düşüklüğünün üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında anahtar rol üstlendiği tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Karatekin ve arkadaşları<sup>16</sup> akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve raşitik olmayan infantlarda 25(OH) D vitamini düşüklüğü tespit etmişlerdir. Muhe ve arkadaşları<sup>17</sup> nutrisyonel riketsin pnömoni gelişme riskini arttırdığını göstermişlerdir. Najade ve arkadaşları<sup>18</sup> respiratuvar enfeksiyon sebebi ile hastaneye yatırılan çocuklarda nutrisyonel rikets insidansının arttığını saptamışlardır. Oren ve arkadaşları<sup>2</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, vakaların kış mevsiminde serum 25(OH) D vitamini düzeyinin daha düşük olduğunu ve vakaların yaşları küçüldükçe serum 25(OH) D vitamini düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir. 25(OH) D vitamini eksikliği durumunda özellikle kış aylarında invazif pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu bakterilerin 25(OH) D vitaminin indüklediği mikrobisidallere duyarlı olduğu gözlenmiştir.<sup>12,13</sup> Doğan ve arkadaşları<sup>15</sup> tarafından yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı alan ve serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olan vakalarda serum CD4 düzeyi ve B lenfosit sayısının düşük olduğu tespit edilmiştir. Tedavi bitiminde serum CD4 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Raghuramulu ve arkadaşları<sup>19</sup> serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olan vakaların, normal olanlara göre serum ALP, PTH değerlerinin yüksek, fosfor ve kalsiyum değerlerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Lips ve arkadaşları<sup>20</sup> tarafından yapılan bir çalışmada serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olan kadınlarda kemik mineral yoğunluk skorunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte serum 25(OH) D vitamin düzeyi ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı arasında ilişki bulamayan çalışmalarda mevcuttur.<sup>13,21</sup>

Vakalarımızın %68.5'i kış mevsiminde başvurmuştu. Vakaların serum 25(OH) D vitamin düzeyi yaşa göre incelendiğinde, yaş küçüldükçe serum 25(OH) D vitamin düzeyi de azalmakta idi. Çalışmamızda kontrol grubuna göre, vaka grubunun serum 25(OH) D vitamini ve kalsiyum düzeyi daha düşük; serum ALP, PTH ve kemiğe spesifik ALP düzeyi daha yüksek; yaşa göre serum CD4/CD8 oranı düşük olarak saptanmıştı. Çalışmamızda vaka grubunun kemik mineral yoğunluk skoru kontrol

grubununa göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Vaka grubunun kemik mineral yoğunluk skorunun daha düşük olmasının sebebi serum 25(OH) D vitamin düzeylerinin düşük olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı; vakaların serum 25(OH) D vitamin düzeylerine göre belirti ve bulgularının gerileme sürelerini karşılaştırılmış olmasıdır. Serum 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olan vakalarda ateşin 2.5 gün, öksürüğün 5.3 gün, akciğer dinleme bulgularının 8.4 gün ve radyolojik bulgularının 20.6 günde düzelmeye başladığı tespit edildi. Serum 25(OH) D vitamin düzeyi  $<20$  ng/mL olan vakalarda ortalama iyileşme süresi 13.7 gün, serum 25(OH) D vitamin düzeyi  $>20$  ng/mL olan vakalarda 7.2 gün olarak saptandı. Serum 25(OH) D vitamin düzeyi normal olan pnömonili vakaların daha kısa sürede iyileştiği görüldü. Çalışma bulgularımız, 25(OH) D vitaminin immunmodülatör rolünü göstermektedir. 25(OH) D vitamin düzeyi düşüklüğü çocukluk çağı pnömonilerinde bir risk faktörü olabileceğinden alt solunum yolu enfeksiyonu olan vakalarda serum 25(OH) D vitamin düzeyinin ölçülmesini ve özellikle düşük olan vakalara 25(OH) D vitamin verilmesini öneriyoruz.

## KAYNAKLAR

- Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2(4):137-43.
- Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: A demographic and seasonal analysis; *Isr Med Assoc J* 2010;12(12): 751-6.
- Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 381-400.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1080S-6S.
- Pasquali M, Mandanici G, Conte C, Muci ML, Mazzaferro S. Understanding the different functions of vitamin D. *G Ital Nefrol* 2009;26 Suppl 46:53-7.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25OH vitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4952-6.
- Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007;178(1):145-53.
- Yim S, Dhawan P, Raguath C, et al. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)2D. *J Cyst Fibros* 2007; 6(6): 403-10.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6):726-76.
- Ni Cheallaigh C, Keane J, Lavelle EC, et al. Autophagy in the immun response to tuberculosis:clinical perspectives. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(3):291-300.
- Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require re-consideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(6):375-84.
- Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985; 40(3): 187-90.
- Rehman PK. Subclinic rickets and recurrent infections. *J Trop Pediatr* 1994; 40(1): 58.
- Edfelt K, Liu PT, Chun R, et al. T cell cytokines differently control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 28;107(52):22593-8.
- Doğan M, Erol M, Cesur Y, et al. The effect of 25-hydroxyvitamin D3 on the immunsystem. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(10):929-35.
- Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(4):473-7.
- Muhe L, Lulseged S, Mason KE, et al. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children, *Lancet* 1997;349(9068):1801-4.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory infection diseases. *J Trop Pediatr* 2004;50(6):364-8
- Raghuramulu N, Reddy V. Serum 25-hydroxy-vitamin D levels in malnourished children with rickets. *Arch Dis Child*. 1980;55(4):285-7.
- Lips P, Duang T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evolution clinical trial. *J Clin Endocr Metab* 2001;86(3):1212-21
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9.