

Çocuk Servisine Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Yatan Hastaların D Vitamini ve B12 Eksikliği Yönünden Araştırılması

Investigation of Vitamin B12 and Vitamin D Deficiency in Patients with Lower Respiratory Tract Infection in Child Clinic

Emrah Naiboğlu¹, Sezin Naiboğlu², Elif Turan², Canan Hasbal Akkuş², Sami Hatipoğlu²

¹Bahçelievler Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: D vitamini eksikliğinin kas-iskelet sistemi, immün sistem ve daha birçok mekanizma ile, B12 vitamini eksikliğinin ise özellikle nörokognitif fonksiyonlar olmak üzere yine çeşitli mekanizmalarla farklı hastalıklar üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu sebeple hızlı gelişim dönemi olan çocuklarda bu vitamin düzeylerinin istenilen sınırlar içerisinde olması gerekmektedir. Çalışmamızdaki amacımız, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastanede yatan 1 ay-14 yaş arası çocuklarda D vitamini ve B12 vitamin düzeylerini araştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışmaya Ocak 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen toplam 103 hasta alındı. Kronik veya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 1ay-14 yaş arasındaki 103 çocukla yapılan çalışmada olguların serum 25 (OH)D vitamin ve vitamin B12 değerleri bakılmış olan hastalar, retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma Ocak 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Çocuk Kliniği'nde %38,8'i (n=40) kız, %61,2'si (n=63) erkek olmak üzere toplam 103 çocuk ile yapılmıştır. D vitamini ölçümlerinde ortalama $23,9 \pm 13,7$ ng/mL dir. Çocukların %2,9'unun D vitamini ağır düzeyde eksikken, %13,6'sının eksik, %32,0'inin yetersiz düzeyde olduğu görülmüştür. Çocukların B12 vitamini ölçümleri ortalaması $301,7 \pm 153,8$ pg/mL'dir. Çocukların %51,5'inin B12 vitamini düzeyi olması gereken değerlerin altında bulundu. Ayrıca çocuklarda D vitamini eksikliği varlığına göre B12 vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir.

Sonuç: İmmünomodülatör etkileri de olduğu bilenen 25 (OH)D vitamini düzeyi düşüklüğü, enfeksiyon hastalıkları sebebiyle servise yatan hastalarda risk faktörü olabileceğinden, serum 25 (OH)D vitamin düzeyinin ölçülüp düşüklük saptanan hastalarda D vitamini replasmanı verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Vitamin B12 eksikliği ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hala azımsanmayacak kadar yüksek seviyelerdedir. D vitamini eksikliği ile B12 vitamini düzeyi eksikliğinin istatistiksel olarak birliktelik görülmemesi, primer alım kaynağı farklılığından (güneş ışını ve beslenme) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 25 (OH)D vitamini, vitamin B12, pnömoni, çocuk

ABSTRACT

Objective: Vitamin D deficiency is known to have important effects on the musculoskeletal system, immune system and many other mechanisms, and vitamin B12 deficiency has different effects on several mechanisms and various diseases, especially neurocognitive functions. Therefore, the levels of these vitamins must be within the desired limits in children in the rapid development stage. Our objective in this study was to investigate vitamin D and vitamin B12 levels in children aged 1 month to 14 years who were hospitalized with a lower respiratory tract infection.

Methods: A total of 103 patients with lower respiratory tract infection diagnoses between January 2018 and April 2018 at Bahçelievler State Hospital, Department of Pediatrics were included in this study. In the study conducted with 103 children aged between 1 month and 14 years without any chronic or systemic diseases, patients whose cases were examined for values of serum 25 (OH) vitamin D and vitamin B12, were evaluated retrospectively.

Results: The study was carried out between January 2018 and April 2018 at Bahçelievler State Hospital Children's Clinic with a total of 103 children, 38.8% (n=40) of whom were female and 61.2% (n=63) were male. The average in vitamin D measurements was 23.9 ± 13.7 ng/mL. While 2.9% of the children had severe vitamin D deficiency, the vitamin D levels in 13.6% of children were deficient, and in 32.0% they were insufficient. The average in vitamin B12 measurements of the children was 301.7 ± 153.8 pg/mL. Vitamin B12 levels of 51.5% of the children were found to be lower than the desired level. Moreover, vitamin B12 levels were not found to be statistically significant in association to the presence of vitamin D deficiency in children.

Geliş tarihi/Received: 04.06.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 24.06.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Naiboğlu, Bahçelievler Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 505 562 44 87 **E-posta/E-mail:** emrahnaiboglu@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9017-6752



Atıf/Citation: Naiboğlu E, Naiboğlu S, Turan S, Hasbal Akkuş C, Hatipoğlu S. Çocuk Servisine Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Yatan Hastaların D Vitamini ve B12 Eksikliği Yönünden Araştırılması. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:339-44 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180604095704>

Conclusion: Since 25 (OH) vitamin D deficiency, which is also known to have immunomodulatory effects, may be a risk factor in patients hospitalized due to infectious diseases, giving vitamin D replacement to patients who measure low in serum 25 (OH) vitamin D levels should be considered. Vitamin B12 deficiency is still considerably high in developing countries like our country. The fact that vitamin D deficiency and vitamin B12 deficiency are not statistically associated might be due to differences in their primary intake sources (sunlight and nutrition).

Keywords: 25 (OH) vitamin D, vitamin B12, pneumonia, children

GİRİŞ

D vitamini ve B12 vitaminlerinin eksiklikleri ve bu vitaminlerin yol açtığı sağlık sorunları son yıllarda sık araştırılan konular arasındadır. Güneş ile temasın azalması D vitamini eksiklik/yetersizliğine, özellikle çocukluk çağında dengesiz ve yetersiz beslenme B12 eksikliğine neden olabilmektedir (1,2).

Vitamin D'nin kemik metabolizmasındaki rolü iyi bilinmektedir. Vitamin D'nin bir hormon olarak önemli immünomodülatör özellikleri de vardır. D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir (3,4). Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (5,6). Global sağlık problemi olarak D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, geniş spektrumlu akut ve kronik hastalıklar için bir risk olması muhtemeldir. Yaz aylarında D vitaminin ana kaynağı güneş ışınları temasıyla endojen üretim iken, kış aylarında özellikle yağlı balık tüketimi ile ekzojen alımdır (7).

Aktif 25 (OH)D vitaminin makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25 (OH)D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (6). 25 (OH)D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü Th1 cevabına bağlı olarak pro-enflamatuvar sitokinlerin (interferon-gamma, interlökin-2, tümör nekrozis faktör-alfa) salınımı artar. Lökosit kemotaksisi etkilenerek immün yanıt bozulur ve böylece enfeksiyonlara eğilim artar (8).

B12 vitamini ve folat, metil transferi ve DNA sentezinde görev alan mikronutrientlerdir. Çocuklarda B12 eksikliği sıklıkla alım eksikliği, malabsorbsiyon veya vitamin B12 taşıyıcı proteinlerden birinin konjenital eksikliğine bağlı olmaktadır. Doğadaki diğer B vitaminlerinden farklı

olarak, B12 vitamininin bitkisel kaynaklardan sentezi söz konusu değildir, bu nedenle besinler yoluyla özellikle de hayvansal kaynaklı besinlerle alınması gerekir. Karaciğer, böbrek, kas, yumurta, peynir, süt ve deniz ürünleri gibi hayvansal besinler B12 vitamini yönünden zengin kaynaklardır. Bu vitaminlerin eksikliklerinde özellikle hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenir. Bu nedenle insan organizmasının büyüme ve gelişmesinin en hızlı olduğu çocukluk ve ergenlik çağında bu vitaminlerin eksikliğine bağlı sorunlar daha sık görülmektedir (9).

Çocukluk döneminde nörolojik bulgular yaşa göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Nörolojik sistemin gelişim basamaklarına göre o dönemi içerecek şekilde, klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Erken infant döneminde kötü beslenme, letarji, hipotoni veya hipertoni, nöbet geçirme, koma görülebilirken, geç infant ve erken çocukluk döneminde (<10 yaş) daha çok gelişmede yavaşlama, letarji, mental gerilik, ensefalopati, nöbet geçirme, spastik parezi (subakut kombine dejenerasyon), ekstrapiramidal bulgular ve nöropati görülebilmektedir. Geç çocukluk ve erken erişkinlik döneminde ise (>10 yaş) hafif derecede gelişme geriliği, mental gerilik, davranış değişiklikleri, ensefalopati, miyelopati (subakut kombine dejenerasyon), nöropati görülen bulgular arasındadır (10).

Ağır olgularda ise duyu kayıpları, paraliziler ve kişilik değişikliklerinin yanı sıra hematolojik değişiklikler gözlenebilir. En önemli hematolojik bulgu anemidir. Hemoglobün değerleri 2-3 g/dL'ye kadar düşebilir. Hastalarda pansitopeniye kadar gidebilen hematolojik bulgular saptanabilmektedir.

Düşük vitamin B12 düzeyi nedeni ile azalmış metiyonin sentez aktivitesine bağlı olarak nöropatinin geliştiği ve metilmalonil CoA'nın artmasıyla oluşan olmayan uzun zincirli yağ asitlerinin oluştuğu, bu yağ asitlerinin glial hücrelerin çoğalmasında azalmaya ve miyelin bütünlüğünde bozulmaya yol açtığı bilinmektedir (11,12). Sonuç olarak nörokognitif bozukluklara yol

açan B12 vitamin eksikliği, özellikle beyindeki gri madde gelişiminin en hızlı olduğu çocukluk ve ergenlik döneminde klinikte non-spesifik yakınmalarla karşımıza çıkabilmektedir (13,14).

Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda, sıklıkla klinik bulgu vermeyen ve gözden kaçabilen D vitamini ve B12 vitamin düzeylerinin araştırılması ve vitamin eksikliklerinin birbiri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde pnömoni tanısı ile izlenen toplam 103 hasta alındı.

Kronik hastalığı olmayan, 0-12 ay arasında, D vitamini profilaksisi düzenli almış veya almaya devam eden, 1 ay-14 yaş arasındaki çocuklar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada olguların serum 25 (OH)D vitamin ve vit B12 değerleri bakılmış olan hastalar, retrospektif olarak değerlendirildi.

Serum 25 (OH)D vitamin değeri 20 ng/mL'nin üstünde olan olgular normal, 10-20 ng/mL arasındaki olgular 25 (OH)D vitamini yetersizliği, 5-10 ng/dL arası olan olgular eksiklik, 5 ng/dL ve altı sonuçlananlar ağır eksiklik olarak kabul edildi.

Çalışmamızda B12 vitamini sınır değeri 291 pg/mL kabul edildi ve 291 pg/mL'nin altındaki değerler B12 eksikliği olarak dikkate alındı.

Hastaları yaşlarına göre 2 yaş altı, 2-6 yaş ve 6 yaş üzeri olarak üç gruba ayırıp plazma D vitamini ve vitamin B12 değerleri amacıyla kan alındı. Bulunan sonuçlar hasta yaş grupları ve cinsiyetleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca her iki vitamin eksikliği olan çocukların birbiri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Alt solunum yolu enfeksiyonu dışında sistemik hastalığı olanlar, ek kronik hastalığı olanlar ve son üç aydır 25 (OH) D vitamini ve B12 replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Çocuk Kliniği'nde %38,8'i (n=40) kız, %61,2'si (n=63) erkek olmak üzere toplam 103 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların %75,7'si (n=78) 2

yaş ve altında iken, %14,6'sı (n=15) 2-6 yaş aralığında ve %9,7'si (n=10) 6 yaşın üzerindedir (Tablo 1).

Çocukların B12 vitamini ölçümleri 58 ile 700 arasında değişmekte olup, B12 vitamini ölçümleri ortalaması 301,7±153,8 pg/mL'dir. Çocukların %51,5'inin (n=53) B12 vitamini düzeyi düşük saptanırken, %48,5'inin (n=50) normal düzeyde olduğu görüldü.

D vitamini ölçümleri ise 0,3 ile 72 arasında değişmekte olup, ortalama 23,9±13,7'dir. Çocukların %2,9'unun (n=3) D vitamini ağır düzeyde eksik iken, %13,6'sının (n=14) eksik, %32,0'sinin (n=33) yetersiz düzeyde ve %51,5'inin (n=53) normal düzeyde olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Çocukların yaşlarına göre B12 vitamini düzeylerinin görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çocukların yaşlarına göre D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. İki yaş ve altında olan çocukların D vitamini düzeylerinin normal, 2-6 yaş aralığındaki çocukların D vitamini düzeylerinin yetersiz, 6 yaşın üzerindeki çocukların D vitamini düzeylerinin ise

Tablo 1: Yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş ve cinsiyet dağılımı		n (%)
Yaş (ay)	Min-maks (Medyan)	1-166 (8)
	Ort ± SS	24,20±34,77
	≤2 yaş	78 (75,7)
	2-6 yaş	15 (14,6)
	>6 yaş	10 (9,7)
Cinsiyet	Kız	40 (38,8)
	Erkek	63 (61,2)

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Tablo 2: Laboratuvar bulgularının dağılımı

		n (%)
B12 vitamini	Min-maks (Medyan)	58-700 (270)
	Ort ± SS	301,73±153,87
	≤291 (düşük)	53 (51,5)
	>291 (normal)	50 (48,5)
	Min-maks (Medyan)	0,3-72 (21)
D vitamini	Ort ± SS	23,95±13,74
	≤5 ng/mL (ağır eksiklik)	3 (2,9)
	5,1-10 ng/mL (eksiklik)	14 (13,6)
	10,1-20 ng/mL (yetersizlik)	33 (32,0)
	≥20,1 ng/mL (normal)	53 (51,5)

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

eksik olma oranı anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 3).

Yaşlara göre D vitamini düzeylerine bakıldığında; 2 yaşından sonra D vitamini yetersizliği %28,2'den %60'a çıktığı, 6 yaşından sonra ise %60 oranında D vitamini eksikliği geliştiğini görmekteyiz (Şekil 1).

D vitamini eksikliği olan çocukların %60,0'ünün (n=30) B12 vitamini düzeyi düşükken, %40,0'ünün (n=20) B12 vitamini düzeyi normaldir. Çocuklarda D vitamini eksikliği varlığına göre B12 vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4).

TARTIŞMA

D vitamini ve B12 eksikliği özellikle gereksinimin arttığı gelişme çağında çocuklarda ciddi eksikliğe neden olarak çok farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Son

Tablo 3: Yaşlara göre B12 vitamini ve 25-OH D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi

		Yaş (yıl)			P
		≤2 yaş (n=78)	2-6 yaş (n=15)	>6 yaş (n=10)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
B12 vitamini	Düşük	42 (53,8)	7 (46,7)	4 (40,0)	0,657
	Normal	36 (46,2)	8 (53,3)	6 (60,0)	
	Ağır eksiklik	1 (1,3)	1 (6,7)	1 (10,0)	
D vitamini	Eksiklik	6 (7,7)	2 (13,3)	6 (60,0)	0,001**
	Yetersizlik	22 (28,2)	9 (60,0)	2 (20,0)	
	Normal	49 (62,8)	3 (20,0)	1 (10,0)	

25 OH D Vit (ng/mL)	
Normal	20-100
Yetersizlik	10-20
Eksiklik	5-10
Ağır eksiklik	<5
Vit B12 (pg/mL)	
Normal	>291
Eksiklik	<291

Şekil 1: Çocukların yaşlarına göre D vitamini düzeyleri dağılımı

Tablo 4: D vitamini eksikliği varlığına göre B12 vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi

		D vitamini eksikliği		P
		Yok (n=53)	Var (n=50)	
		n (%)	n (%)	
B12 vitamini	Düşük	23 (43,4)	30 (60,0)	0,092
	Normal	30 (56,6)	20 (40,0)	

yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle 25 (OH)D vitamini eksikliğinün tüberküloz, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir (15,16).

Çalışmamızda pnömoni tanılı çocuklarda D vitamini açısından yüksek oranda eksiklik/yetersizlik olduğunu özellikle 6 yaş üzerinde D vitamininin diğer yaş gruplarına göre ağır eksik/eksikliği olduğunu saptadık. Bu durumun yaşamın ilk 2 yılından sonra D vitamini replasmanının kesilmesi ile ilişkilendirdik. Ayrıca vitamin B12 eksikliği açısından da çocukların risk altında olduğunu ve belirgin yakınma olmaksızın bu açıdan değerlendirmeleri gerektiğini gösterdik.

Doğan ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı alan ve serum 25 (OH)D vitamini düzeyi düşük olan vakalarda serum CD4 düzeyi ve B lenfosit sayısının düşük olduğu tespit edilmiştir. Tedavi bitiminde serum CD4 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda 25 (OH)D vitaminin adjuvan tedavi olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (18,19). Servisimizde yatan alt solunum yolu enfeksiyonu tedavisi alan hastalarda, 25 (OH) D vitamini eksikliğin bu kadar yüksek olması, yardımcı tedavide D vitamini düzeyinin bakılmasını ve eksiklik varsa vitamin replasmanı yapılmasının önemini göstermektedir.

Muhe ve ark. (20), 17 nutrisyonel riketsin pnömoni gelişme riskini arttırdığını göstermişlerdir. Ni Cheallaigh ve ark. (19) 18 respiratuvar enfeksiyon sebebi ile hastaneye yatırılan çocuklarda nutrisyonel rikets insidansının arttığını saptamışlardır. Oren ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada olguların 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 (22,23).

Onal ve ark.'nın (24) İstanbul ve çevresinde doğum yapan 250 anne ve doğum sonrası ilk 1 aylık term bebeklerini kapsayan araştırmasında, annelerin %81,6'sında, bebeklerin %42'sinde B12 vitamini yetersizliği olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz oranlarla benzerlik göstermektedir.

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada, yaşları yaş aralığı 6-18 ay arasında değişen B12 vitamin eksikliği bulunan 41 çocuğun yaklaşık %25'inde pansitopeni saptanmış olup, B12 eksikliğunun klinik prezentasyonu açısından ayırıcı tanıda ne kadar önemli olabileceği unutulmamalıdır (25,26).

SONUÇ

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 yatış esnasında değerlendirilmesi önemlidir. Aynı şekilde ülkemizde beslenme yetersizliğine bağlı sık görülen B 12 vitamin eksikliği non-spesifik yakınmalar ile kendini gizleyebilmektedir. İlerleyen dönemde nöromotor retardasyona neden olan B12 vitamin eksikliğini gözden kaçırmamak amacıyla özellikle düşük olan olgular saptanmalı ve replasman tedavisi başlanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.N., Dizayn: S.N., Veri Toplama veya İşleme: E.N., C.H.A., Analiz veya Yorumlama: E.T., Literatür Arama: S.H., E.T., Yazan: E.N., S.N.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jaaskelainen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jaske L, Mannistö S, Heliövaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr* 2013;52:513-25.
2. Fayet F, Flood V, Petocz P, Samman S. Avoidance of meat and poultry decreases intakes of omega-3 fatty acids, vitamin B12, selenium and zinc in young women. *J Hum Nutr Diet* 2014;27 Suppl 2:135-42.
3. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.*
4. Bringham FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York:McGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.*
5. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
6. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.
7. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaëlsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1399-404.
8. Holick MF. Vitamin D: Extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
9. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
10. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998;157 (Suppl 2):577-583.
11. Shils ME. Vitamin B12 'Cobalamin'. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 1999; 447-1.*
12. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:229-45.
13. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-3.
14. Craik FI, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci* 2006;10:131-8.
15. Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:375-84.
16. Edfelt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwright M, et al. T cell cytokines differently control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:22593-8.
17. Doğan M, Erol M, Cesur Y, Yuca SA, Doğan Z. The effect of 25-hydroxy-vitamin D3 on the immunosystem. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:929-35.
18. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
19. Ni Cheallaigh C, Keane J, Lavelle EC, Hope JC, Harris J. Autophagy in the immun response to tuberculosis:clinical perspectives. *Clin Exp Immunol* 2011;164:291-300.
20. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-4.
21. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: A demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J* 2010;12:751-6.
22. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985;40:187-90.
23. Rehman PK. Subclinic rickets and recurrent infections. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.

24. Onal H, Adal E, Oner T, Onal Z, Aydın A. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği. Türk Ped Arş 2010;45:242-5.
25. Bay A, Oner A , Nalbantoglu O, Demirtas M, Acikgoz M. Megaloblastik anemili 45 olgunun klinik ve hematolojik yönden değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2006;13:46-8.
26. Demir N, Koc A,  st yol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health 2013;10:820-4.