

Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri

Zerrin Orbak¹, Şükrü Hatun², Behzat Özkan¹, Hakan Döneray³, Filiz Çizmecioglu⁴, Demet Toprak⁵

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Yardımcı Doçenti, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, ⁴Pediyatri Uzmanı, ⁵Pediyatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Orbak Z, Hatun Ş, Özkan B, Döneray H, Çizmecioglu F, Toprak D. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey and Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey). Rickets in early infancy: the characteristic features. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 8-13.

Rickets in early infancy is mostly due to maternal vitamin D deficiency. Infants in this period do not present with typical biochemical and radiologic features and are difficult to diagnose. In this study, it was aimed to evaluate the characteristic features of 42 cases diagnosed as early rickets and to stress hyperphosphatemia at admission. Risk factors for vitamin D deficiency, clinical and biochemical characteristics at admission and parathyroid hormone (PTH) responses of 42 cases (27 boys, 15 girls), who were diagnosed as rickets in the first three months of life, were evaluated cross-sectionally. Mean age of the infants was 60 ± 19 (range: 32 to 112) days. Thirty-three cases (78.7%) presented with convulsion, while seven infants (16.7%) were admitted with respiratory symptoms. The serum 25-OHD levels, which could be measured in 29 infants and 15 mothers, were very low. Though all infants' serum calcium levels were low, only 26 infants (68%) presented with secondary hyperparathyroidism. Fourteen patients (35%) had high serum phosphorus levels at diagnosis. Seventy-nine percent of all mothers covered their heads outside the home, did not work and spent most of their time indoors. None of the mothers were reported as having used any vitamin D preparations during pregnancy and none of the babies was receiving vitamin D supplement. Infants of mothers at risk for vitamin D deficiency should receive vitamin D support, otherwise they present with symptoms of vitamin D deficiency in the first three months of life. Although hypocalcemia is prominent in these babies, serum PTH does not reach expected levels. Because of the immaturity of the regulating factors of PTH and serum calcium, these infants often present with hypocalcemia due to the failure of progression of disease from stage 1 to stage 2. Therefore, serum phosphorus levels may be high at admission. Because maternal vitamin D deficiency is frequently observed in our country, hypocalcemia in early infancy should usually alert the physician to deficiency of vitamin D.

Key words: maternal vitamin D deficiency, rickets, hypocalcemia, early infancy, hyperphosphatemia.

ÖZET: Erken bebeklik döneminde rikets, büyük ölçüde maternal D vitamini yetersizliğe bağlıdır ve bu dönemdeki vakalarda tipik biyokimyasal ve radyolojik bulgular olmadığından tanı güçlüğü olmaktadır. Bu çalışmada iki farklı merkezde tanı konan 42 erken dönem rikets vakasının karakteristik özelliklerine ve başvuruındaki hiperfosfatemi sorununa dikkat çekilmek istenmiştir. Yaşamın ilk üç ayında biyokimyasal ve radyolojik bulgularla rikets tanısı konulan 27'si erkek 42 vaka, D vitamini yetersizliği risk faktörleri, başvuruındaki klinik ve biyokimyasal özellikleri, Paratiroid hormon (PTH) düzeyleri nitelikleri bakımlarından kesitsel olarak değerlendirildi. Yaş ortalaması 60 ± 19 (32-112) gün idi. Vakaların 33'ü (%78.7) konvülsiyon, yedisi (%16.7) ise solunum sistemi yakınmaları ile getirildi. Serum 25-OHD düzeyi 29 bebek ve 15 annede bakılabildi ve hepsinde belirgin derecede düşüklük saptandı. Bütün bebeklerin serum kalsiyum düzeyleri düşük bulunmasına karşın, 26 bebekte (%68) sekonder hiperparatiroidizm saptandı. Vakaların 14'ünde (%35) başlangıç serum fosfor düzeyi yüksekti. Annelerin %78.9'u ev dışında baş kapalı, yüz ve eller açık giyiniyor, çalışmıyor ve vaktinin büyük bir kısmını evde geçiriyordu ve

hiçbirinde gebelikte vitamin kullanma öyküsü yoktu. Bebeklerin hiçbirisine vitamin desteği yapılmamıştı D vitamini yetersizliği bakımından riskli annelerden doğan bebeklerde, D vitamini desteği yapılmazsa ilk üç ay içinde D vitamini yetersizliği gelişmektedir. Hastaların hipokalsemileri belirgin olmasına karşın PTH yüksekliklerin beklenen ölçüde olmadığı görülmektedir. Bu bebekler, PTH ve diğer serum Ca düzenleyici faktörlerin immatüritesi nedeniyle Evre I'den Evre II'ye geçme kapasitesine sahip olmadıkları için sıklıkla hipokalsemi ile başvurmaktadır. Benzer nedenlerle, bu bebeklerde başlangıç P düzeyleri yüksek olabilmektedir. Ülkemizde maternal D vitamini yetersizliği sık görüldüğünden erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi olgularında ilk sırada D vitamini yetersizliği düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: maternal D vitamini yetersizliği, rikets, hipokalsemi, erken bebeklik dönemi, hiperfosfatemi.

D vitamini yetersizliğinin başlangıcı ile rikets gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre bulunur ve klasik olarak bilinen rikets evrelerine göre klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar¹. D vitamini yetersizliği bulguları, büyüme plağı gelişiminin bozulmasına, mineralizasyon yetersizliği ve osteotropik hormonların [PTH ve yüksek 1,25 (OH)₂D] etkisiyle kemik sağlamlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişikliklere bağlıdır. D vitamini yetersizliği vakalarının bir kısmı belirsiz klinik bulgulara karşın hipokalsemik nöbet ile başvururken, bir kısmında psödohipoparatiroidizmi telkin eden şiddetli hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemi görülebilmektedir². Bu nedenle, bebeklik döneminde hipokalsemi değerlendirilmesinde rikets önemini korurken, zaman zaman ayrıca tanı güçlüğü yaşanmaktadır³. Literatürde erken bebeklik döneminde rikets vakalarının daha sık hipokalsemi ile başvurduğunu bildiren raporlar vardır⁴. Ayrıca D vitamini yetersizliğine bağlı hipokalsemi nedeniyle dilate kardiyomiopati gelişen çocukların de ilk altı ay içinde başvurduğu dikkat çekmektedir⁵⁻⁷.

Bu nedenlerle erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve klinik bulgularının değerlendirilmesi önemini korumaktadır. Bu çalışmada yaşları 0-3 ay arasında değişen ve iki farklı merkez tarafından tanı konulan 42 erken dönem rikets vakasının karakteristik özellikleri sunulurken, hipokalsemi ile birliktelik gösteren hiperfosfatemi sorununa dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Kesitsel nitelikli bu çalışmada rikets tanısı alan ve yaşları 32-112 gün arasında değişen 42 bebek (27 erkek) incelendi. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets tanısı hipokalsemi yanında riketse

özgü radyolojik bulgular ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği veya 25-OH vitamin D (25-OHD) düşüklüğünden birisinin olmasına göre kondu. Bütün vakalardan annenin giyim ve yaşam şekli, gebelikte vitamin kullanımı, bebeğin beslenmesi ve D vitamini desteği, güneşlenme ve başvuru yakınmasını içeren ayrıntılı öykü alındı ve rutin fizik muayenesi yapıldı. Serum 25-OHD düzeyi "radio-mmunoassay" (Biosource-Europe SA) yöntemiyle ölçüldü. Üretici firmanın önerisine göre normal sınırlar 11-70 ng/ml arasında ve deney içi varyasyon katsayısı %7, "deneyler arası varyasyon katayısı" %7.7 idi. Serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyi, orijinal kitiyle, Beckman CX-9 otoanalizör cihazında çalışıldı. Serum iPTH (intact parathormon) düzeyi "Roche diagnostics E-170 Modular Analytics" immünoanalizör cihazında orijinal kitiyle çalışıldı. Serum PTH değeri için intra ve total varyasyon katsayısı sırasıyla %2.8 ve %3. idi. Serum fosfor ve serum PTH değerlerine göre gruplandırılan hastaların diğer laboratuvar değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hastaların serum kalsiyum, fosfor, PTH, annelerin ve bebeklerin 25-OHD düzeyleri arasındaki korelasyon Pearson testi ile incelendi. İstatistiksel karşılaştırmalarda p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Erken dönem rikets tanısı 28'si erkek 42 vakanın yaş ortalaması 60 ± 19 (32-112) gün idi. Vakaların 33'ü (%78.7) konvülsiyon, yedisi (%16.7) ise solunum sistemi yakınmaları ile getirildi. En sık başvuru (33 vaka, %78) ilkbahar ve kış aylarında idi. Annelerin %78.9'u ev dışında baş kapalı, yüz ve eller açık giyiniyor ve hiçbirinde gebelikte vitamin kullanma öyküsü yoktu. Bebeklerin 35'i (%83) yalnızca anne sütü, üç bebekte (%7) yalnızca inek sütü, iki bebekte

anne sütü + inek sütü (%4.8), bir bebekte anne sütü + mama (%2.4) ve bir bebekte anne sütü + inek sütü + mama (%2.4) ile beslenme öyküsü alındı. Bebeklerin 20'si (%47.6) genellikle ev içinde kalmıştı; üç (%7) bebekte ise zaman zaman ve güneş gösterme amacı olmadan dışarı çıkarılma öyküsü alındı. Diğer bebeklerle ilgili bilgi alınamadı. Bebeklerin hiçbirisine vitamin desteği yapılmamıştı. Tablo I'de vakaların başvuruındaki biyokimyasal özellikleri gösterildi.

Serum 25-OHD düzeyi 29 bebek ve 15 annede bakılabildi; hepsinde belirgin derecede düşüklük saptandı. Bütün bebeklerin serum kalsiyum düzeyleri düşük bulunmasına karşın, 26 bebekte (%68) sekonder hiperparatiroidizm saptandı. Vakaların 13'ünde (%33) başlangıç serum fosfor düzeyi yüksek, ALP düzeyleri 33'ünde (%78) > 420 U/L olarak bulundu. Serum fosfor düzeyi normal veya yüksek olan 32 vakanın 29'unun PTH değeri vardı ve bunlardan 19'unun PTH değeri yüksek saptandı. Serum fosfor düzeyi yüksek olan vakaların temel bulguları Tablo II'de gösterildi. Serum fosfor ile kalsiyum düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.326$ ve $p = 0.04$), serum kalsiyum düzeyi ile bebeğin 25-OHD düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r = 0.045$ ve $p = 0.045$) ve serum fosfor düzeyi ile bebeğin 25-OHD düzeyi arasında negatif korelasyon ($r = -0.458$ ve $p = 0.014$) vardı.

Serum PTH veya fosfor düzeyleri yüksek olan vakaların başvuru yaşı ve biyokimyasal bulguları diğer vakalarla benzerdi (Tablo III).

Tartışma

Erken bebeklik döneminde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25-OHD düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır⁸. Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu da göz önüne alınır, erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından önemli bir risk faktörünü maternal D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır. Maternal D vitamini yetersizliği, dinî / kültürel nedenlerle örtünen ve gündüz zamanını ev içinde geçiren kadınlarda sık görülmektedir⁹⁻¹². Daha önce ülkemizde maternal D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğunu belirten raporlarla birlikte^{13,14} bizim sonuçlarımız ülkemizde anne ve bebeklerin büyük ölçüde D vitamininden fakir bir yaşam sürdürdüklerini ve bunun da erken bebeklik döneminde riketsle sonuçlandığını göstermektedir.

D vitamini yetersizliği durumunda önce 25-OHD düzeyi ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalmakta (Evre 1),

Tablo I. D vitamini yetersizliği olan 42 vakanın biyokimyasal özellikleri

	Sayı	Ortalama (aralık)	Bulgular	Hastalar	
				Sayı	%
Kalsiyum (mg/dL) (normal: 8.8-10.8)	42	5.8 ± 1.0 (3.5-8.4)	Düşük Normal	42 0	100 0
Fosfor (mg/dL) (normal: 3.8-6.5)	40	5.5 ± 1.8 (2.2-9.3)	Düşük Yüksek Normal	8 13 19	20 33 47
ALP (IU/L) (normal: 145-420)	42	971 ± 598 (71-2394)	Yüksek Normal	33 9	78 22
25OHD (ng/mL) Bebekler (normal: 20-40)	29	7 ± 2 (4-11)	≤10 ng/mL >10 ng/mL	28 1	97 3
25OHD (ng/mL) Anneler (normal: 20-40)	15	7.8 ± 3.0 (3-13)	Düşük Normal	15 0	100 0
Intact PTH (pg/mL) (normal: 14-72)	38	158 ± 166 (45-978)	Yüksek Normal	26 12	68 32

ALP alkalin fosfataz, 25-OHD 25-hidroksivitamin D, PTH parathormon.

Tablo II. Serum fosfor düzeyi yüksek 13 vakanın temel özellikleri

Fosfor (mg/dl)	Yaş (gün)	Kalsiyum (mg/dl)	PTH (pg/ml)	ALP (IU/l)	Bebek 25-OHD (ng/ml)
9.3	50	4.8	202	557	5
7.2	92	5.8	58	800	5
7.0	45	5.2	52	655	8
7.6	60	7.0	60	755	5
8.1	60	4.7	68	2377	5
6.8	60	6.3	51	798	–
7.3	42	5.9	71	417	4
7.4	75	5.0	178	936	–
6.9	32	4.4	172	939	–
6.6	40	4.5	80	822	6
7.0	44	6.9	297	1607	5
7.0	81	5.7	153	1967	–
7.9	53	5.0	–	1544	–

Tablo III. Serum PTH ve fosfor düzeyine göre vakaların özellikleri

	Serum fosfor düzeyi		p
	> 6.5 mg/dl (n: 13)	< 6.5 mg/dl (n: 29)	
Kalsiyum (mg/dl)	5.5 ± 0.85	6.03 ± 1.13	>0.05
PTH (pg/ml)	114.7 ± 78.2	182.1 ± 202.3	>0.05
Yaş (gün)	55 ± 18	62 ± 20	>0.05
	Serum PTH düzeyi		p
	>72 pg/ml (n: 26)	<72 pg/ml (n:12)	
Kalsiyum (mg/dl)	5.9 ± 1.0	6.1 ± 1.0	>0.05
Fosfor (mg/dl)	5.2 ± 1.6	5.9 ± 2.0	>0.05
Yaş (gün)	60 ± 20	55 ± 14	>0.05

daha sonra PTH ve 1,25 (OH)₂D etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normalize edilmekte (Evre 2); bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmekte ve bir süre sonra PTH ve 1,25 (OH)₂D etkisine rağmen serum kalsiyum dengesi de korunamaz hale gelmektedir (Evre 3)¹⁵. Vakaların evre 1'den daha sonraki dönemlere geçişi, D vitamini yetersizliğinin süresine, hastanın yaşına ve kalsiyum dengesini sağlayan hormonların etkisine göre değişmektedir. Bazı vakalar Evre I'den Evre II'ye geçme kapasitesine sahip olamadıkları için hipokalsemi ile başvurmakta ve bu vakalarda şiddetli hipokalseminin fonksiyonel

hipoparatiroidizme bağlı olabileceğine dikkat çekilmektedir¹⁶⁻¹⁷. Bizim vakalarımızın hepsinde hipokalsemi olmasına karşın, %68'inde sekonder hiperparatiroidizm saptanması vakaların bir kısmında erken bebeklik döneminin bir özelliği olarak fonksiyonel hipoparatiroidizm olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında sekiz vakada serum kalsiyum düzeyi düşük, fosfor düzeyi yüksek iken PTH düzeyinin artmadığı dikkat çekmektedir. Son yıllarda kalsiyum dengesinin korunmasında hücre dışı "calcium-sensing receptor"lerin PTH'dan bağımsız bir rolü olabileceği ve bu reseptörle ilgili poliformizm olduğu bildirilmektedir¹⁸. Reseptör poliformizmi olan çocuklarda PTH sekresyonu

için eşik kalsiyum değeri daha düşük olduğu ve bu nedenle vakaların PTH sekresyonu olmadan hipokalsemiye bağlı bulgular başvurduğu üzerinde durulmaktadır. Bu spekülasyon dikkate alındığında bazı vakalarda fonksiyonel hipoparatiroidizm nedeninin "calcium- sensing receptor"leri ilgilendiren poliformizm olma ihtimali araştırmaya değer görünmektedir.

Bunun yanında vakaların çoğunluğunda sekonder hiperparatiroidizme rağmen hipokalsemi olduğu dikkat çekmektedir. Uzun süre önce yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin PTH'nin kemikler üzerindeki etkisine direnç oluşturduğuna dikkat çekilmiş^{19,20}; Shah ve Finberg²¹ de bu ilişkinin renal etki için söz konusu olmadığına değinmişti. Bu gözlemler, erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği yanında, PTH salgılanması veya PTH'ya doku cevabı yetersizliğinin birlikte şiddetli hipokalsemiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

Hipokalsemi ile başvuruya karşın serum fosfor düzeylerinin 13 vakada (%33) yüksek olduğu, ayrıca altı vakada PTH belirgin yüksek (202, 145, 178, 172, 297, 153 pg/mL) olmasına karşın fosfor değerlerinin sırasıyla 9.3, 6.0, 7.4, 6.9, 7.0, ve 7.0 mg/dl bulunduğu dikkat çekmektedir. Daha önce bildirilen üç vakada hipokalsemi, hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinin PTH dirençliliğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür². Ayrıca yenidoğan döneminde PTH cevabının immatür ve renal P atılımının düşük olduğu, bu nedenle de konjenital rikets vakalarında hiperfosfateminin beklenen bir bulgu olduğu bildirilmektedir²². Bizim verilerimiz erken dönem rikets vakalarında sekonder hiperparatiroidizme rağmen normal ve yüksek fosfor değerlerinin sık görülen bir bulgu olabileceğini ve bu bulgu nedeniyle vakalarda D vitamini yetersizliği tanısından vazgeçilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği, hipokalsemiye PTH cevabı ve PTH'ya kemik dokusu cevabının yetersiz olması nedeniyle sıklıkla hipokalsemi ile başvurmakta; bu tabloya hiperfosfateminin eşlik ettiği durumlarda hipoparatiroidizm veya psödohipoparatiroidizm ile ayırıcı tanı ihtiyacı hissedilmektedir. Bu nedenle maternal D vitamini yetersizliğinin sık olduğu bölgelerde erken bebeklik dönemi hipokalsemilerinde ilk

sırada D vitamini yetersizliği düşünülmesi ve tanı güçlüğü çekilen vakalarda serum 25-OHD düzeyi ölçülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21: 296-302.
2. Felner EI, Marks JF, Germak JA. A variation of vitamin D deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 203-206.
3. Singh J, MoghaH N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arc Dis Child* 2003; 88: 403-407.
4. Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khursid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcemic seizures. *Acta Paediatr* 1995; 84: 941-942.
5. Memmi I, Brauner R, Sidi D, Sauvion S, Souberbielle JC, Garabedian M. Neonatal cardiac failure secondary to hypocalcemia caused by maternal vitamin D deficiency. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 787-791.
6. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW, Mustafa A. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol* 1999; 15: 699-701.
7. Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE, Haug E. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr* 1995; 84: 106-108.
8. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
9. Datta S, Dunstan F, Woodhead S, et al. Vitamin D deficiency is very common in pregnant non-European ethnic minority women. *Arch Dis Child* 1999; 80 (Suppl): A66.
10. Henriksen C, Brunvard L, Stoltenberg C, et al. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 211-218.
11. Goswami R, Gupta N, Goqwami D, et al. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 472-475.
12. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 169-173.
13. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237-241.
14. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
15. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-741.
16. Bonnici F. Functional hypoparathyroidism in infantile hypocalcemic stage I vitamin D deficiency rickets. *Afr Med J* 1978; 54: 611-612.

17. Betend B, David L, Evrard A, Grangaud JP, Francois R. A patient with nutritional rickets stage 1 or partial hypoparathyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 259-260.
18. Kos,CH, Karaplis AC, Peng JB, et al. The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 2003; 111: 1021-1028.
19. Rasmussen H, DeLuca H, Arnaud CD, Hawker C, von Standingk M. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1963; 42: 1940-1946.
20. Arnaud CD, Rasmussen H, Anast C. Further studies on the relationship between parathyroid hormone and vitamin D. *J Clin Invest* 1966; 45: 1955-1964.
21. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency: a preferred method. *J Pediatr* 1994; 125: 487-490.
22. Ramavat LG. Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 37-43.