



The Association Between Lower Respiratory Tract Infections and Vitamin D-Zinc Levels in Children Aged Six Months to Five Years Old

Altı Ay ile Beş Yaş Arasındaki Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları ile D Vitamini ve Çinko Düzeyleri Arasındaki İlişki

Emrah Çiğri (ID)

Clinic of Child Health and Diseases, Kastamonu Training and Research Hospital, Kastamonu, Türkiye

Cite this article as: Çiğri E. The association between lower respiratory tract infections and vitamin D-Zinc levels in children aged six months to five years old. J Pediatr Inf 2022;16(4):e241-e245.

Abstract

Objective: We performed this study to investigate serum vitamin D and zinc levels in lower respiratory tract infections in children aged six months to five years old.

Material and Methods: In this retrospective study, 223 children admitted to the Department of Pediatrics at Kastamonu Training and Research Hospital between November 1, 2021, and March 1, 2022, were included. The study group consisted of 111 children with lower respiratory tract infections. The control group consisted of 112 children who were healthy and had not been diagnosed with lower respiratory tract infections in the last one month. Vitamin D and zinc levels of the patient and control groups were compared in the study. Additionally, the data of inpatients and outpatients, and those with or without the need for intensive care were compared in the patient group.

Results: Serum vitamin D ($p=0.03$) and zinc levels ($p=0.01$) were significantly lower in the study group than in the control group. Vitamin D ($p=0.04$) and zinc levels ($p=0.01$) were significantly lower in the inpatients than the outpatients, and in those with the need for intensive care compared to those without the need for intensive care. As the vitamin D levels of inpatient children decreased, the length of hospitalization was significantly prolonged ($p=0.01$).

Conclusion: A decrease in serum vitamin D and zinc levels leads to an increase in the risk of lower respiratory tract infections and the severity of the disease in children aged six months to five years.

Keywords: Lower respiratory tract infections, vitamin D, zinc

Öz

Giriş: Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında serum D vitamini ve çinko düzeylerini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 1 Kasım 2021 ile 1 Mart 2022 arasında Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri polikliniğine başvurmış altı ay ile beş yaş arasındaki 223 çocuk dahil edildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış 112 çocuk çalışma grubunu, sağlıklı ve son bir ay içerisinde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş 111 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunun, hastaneye yatarak tedavi gören ve ayakta tedavi görenlerin, yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanların D vitamini ve çinko düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki çocukların serum D vitamini ($p=0.03$) ve çinko düzeyleri ($p=0.01$), kontrol grubundaki çocuklardan anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Hastaneye yatarak tedavi görenlerin D vitamini ($p=0.04$) ve çinko düzeyleri ($p=0.01$) ayakta tedavi görenlere göre anlamlı şekilde daha düşüktü ve yoğun bakım ihtiyacı olanların olmayanlara göre D vitamini ve çinko düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük saptandı. Hastaneye yatan çocukların D vitamini düzeyleri düştükçe yatış süreleri anlamlı şekilde uzamaktaydı ($p=0.01$).

Sonuç: Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda serum D vitamini ve çinko düzeyleri düştükçe alt solunum yolu enfeksiyonu görülme riski ve hastalık şiddetinde artış bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonları, D vitamini, çinko

Correspondence Address/Yazışma Adresi

Emrah Çiğri

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Kastamonu-Türkiye

E-mail: emrah.cigri@hotmail.com

Received: 29.06.2022

Accepted: 18.09.2022

Available Online Date: 14.12.2022

©Copyright 2022 by Pediatric Infectious Diseases and Immunization Society.
Available online at www.cocukenfeksiyon.org

Introduction

Lower respiratory tract infection (LRTI), which is the inflammation of the lower respiratory tract caused by microorganisms, is one of the major causes of death in children aged less than five years worldwide. About 15 years ago, the number of children deaths due to LRTI was about two million for each year. Thanks to the developments in prevention and treatment methods, this number has decreased to around 81 thousand (1). There are many factors that cause LRTI in children. Prematurity or low birth weight; age younger than one year; chronic diseases; crowded environments (smoking exposure, etc.), nutritional disorders (zinc deficiency, etc.) and vitamin D deficiency are the most ones (2).

Many factors such as age, gender, ethnicity, season, exposure to sunlight, socioeconomic level, diet and prophylactic use of vitamin D have significant effects on vitamin D levels (3). The level of vitamin D affects the humoral and cellular immunity and lung functions. It is possible to produce active vitamin D with epithelial cells of the lower respiratory tract. Accordingly, the toll-like receptor stimulates alveolar macrophages and the active form of vitamin D is produced. With active vitamin D, an increase in cathelicidin (an antimicrobial peptide) occurs. Decrease in proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ and TNF- α), increase in anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-5, IL-10), natural killers (NK) increase in the cytotoxic activity of cells and inhibition of the activity of lung dendritic cells are the other major functions of vitamin D (4,5).

Zinc, an essential trace element with a direct antiviral effect, is very important for the normal development and functioning of innate immunity elements such as NK cells and neutrophils. It also has a direct effect on the production of IFN- γ (6). Low body stores and poor intestinal absorption in children cause them to be more susceptible to zinc deficiency. In our study, the association between LRTI and vitamin D- zinc levels in children aged six months to five years was investigated.

Materials and Methods

Our retrospective study included 223 children aged six months to five years between November 1, 2021 and March 1, 2022. A hundred and eleven children diagnosed with LRTI were the study group. The control group included 112 healthy children who had not been diagnosed with LRTI in the last one month. Rickets and bronchial asthma; liver or kidney diseases; immunosuppressant drug therapy; vitamin D treatment (excluding prophylaxis taken between 0-1 years of age) and not checking vitamin D and zinc levels in examinations were determined as exclusion criteria.

Demographic data (age, gender) of the patients, inpatients, length of hospitalization and data on laboratory tests were obtained through the hospital information system. Vitamin D and zinc levels of the patients were examined and recorded at the time of admission to the hospital. The level of vitamin D > 30 ng/mL was considered to be normal. The level of 20-30 ng/mL was considered to be insufficiency and <20 ng/mL was considered to be vitamin D deficiency (7). The normal range of zinc level was accepted as 60-135 mg/dL (8).

Vitamin D and zinc levels of the study and control groups were compared in our study. In addition, the study group were divided into two groups as outpatients and inpatients. Inpatients were also divided into two groups as those with or without the need of intensive care (IC).

Statistical Analysis

Frequency, percentage, mean and standard deviation values were used for presenting descriptive statistics. Normal distribution was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. Age, length of hospital stay, levels of vitamin D and zinc in the patient groups were analyzed by the independent sample t-test. The correlations between the proportional values according to the groups were examined by chi-square analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant and SPSS 25.0 program was used for analysis. G*Power Version 3.1.7. was used to determine the power level and effect size of the study. The study had a power of over 95% and an effect size of 0.46.

Results

In our study, we concluded that there was no significant difference between the study and control groups in terms of demographic data (age and gender) ($p = 0.83$) (Table 1). We found a significant difference between the groups in terms of vitamin D levels ($p = 0.03$). Accordingly, the rate of those with vitamin D deficiency was higher in the study group than the control group. The rate of those with vitamin D insufficiency and those with normal vitamin D levels was higher in the control group than the study group (Table 1).

We determined a significant difference in serum zinc levels between the study and control groups ($p = 0.01$). The mean serum zinc levels of the study and control groups were 86.18 ± 12.39 and 98.41 ± 13.45 respectively. The mean serum zinc level of the study group was significantly lower than the control group (Table 1).

We found that there was a significant difference in vitamin D ($p = 0.04$) and serum zinc levels ($p = 0.01$) between inpatient and outpatient children in the study group. Vitamin D and zinc levels were significantly lower in inpatient children compared to outpatients.

Table 1. Comparison of the study and control groups

	Study group (n= 111)	Control group (n= 112)	p
Gender (n, %)			
Male	59 (53.2)	60 (53.6)	0.83
Female	52 (46.8)	52 (46.4)	
Mean age (months)	22.7 ± 13.49	22.6 ± 13.46	0.95
Vitamin D level (n, %)			
Deficiency	44 (39.7)	4 (3.6)	0.03*
Insufficiency	32 (28.8)	47 (42.0)	
Normal	35 (31.5)	61 (54.4)	
Zinc level (µg/dL)	86.18 ± 12.39	98.41 ± 13.45	0.01**

*Pearson's Chi-square test, ** Independent sample t-test.

Table 2. Comparison of vitamin D and zinc levels of inpatients who need and did not need intensive care

	Inpatients with the need of IC	Inpatients without the need of IC	p
Vitamin D level (n,%)			
Deficiency	16 (84.2)	21 (53.8)	0.04*
Insufficiency	0 (0.0)	16 (41.0)	
Normal	3 (15.8)	2 (5.2)	
Zinc level (µg/dL)	74.65 ± 11.01	86.78 ± 11.63	0.01**

*Pearson's Chi-square test, ** Independent sample t-test.

Table 3. The relationship between the vitamin D levels of hospitalized children and the length of hospital stay

	Length of hospitalization (day)	p
Vitamin D level (n, %)		
Deficiency	7.53 ± 1.42	0.01*
Insufficiency	6.69 ± 0.79	
Normal	5.00 ± 0.16	

*Pearson's Chi-square test, ** Independent sample t-test.

We found that the vitamin D ($p= 0.04$) and zinc levels ($p= 0.01$) of inpatient children with the need of IC were significantly lower than those without the need of IC (Table 2).

We concluded that there was a meaningful correlation between the vitamin D levels of inpatients and the length of hospitalization. Accordingly, it was observed that as the vitamin D level in children increased, the length of hospitalization decreased significantly ($p= 0.01$) (Table 3).

Discussion

In our study, we aimed to determine the changes in vitamin D and zinc levels in children aged six months to five years with LRTI. Accordingly, we concluded that vitamin D and zinc levels were lower in children with LRTI than healthy children. In addition, we found that vitamin D and zinc levels were lower in inpatients than in outpatients. According to our results vitamin D and zinc levels were lower in those with the need of IC compared to those without the need of IC. As the level of vitamin D increased in inpatients the length of hospitalization was shortened.

In some studies, it has been determined that active vitamin D is synthesized from epithelial cells of the respiratory system and it affects the production of antimicrobial peptides such as cathelicidin and defensin (9,10). Cathelicidin is an antimicrobial peptide that increases pathogen clearance. This peptide especially protects against infections caused by microorganisms such as mycobacterium tuberculosis and respiratory syncytial virus. Therefore, it is accepted that children with low serum vitamin D levels are more vulnerable to LRTI (11,12).

In our study, we found an association between vitamin D deficiency and LRTI in children aged six months to five years. Similar to our results, Inamo et al. determined an association between clinical severity of LRTI and vitamin D deficiency (13). Roth et al. concluded that vitamin D deficiency was associated with LRTI in children aged 1-18 months (14). Moreno-Solis et al. conducted their study with 48 infants and found that there was a correlation between vitamin D deficiency and the severity of LRTI (15). Özdemir et al. proved that low serum vitamin D level was among the causes of recurrent respiratory tract infections (16).

Leis et al. conducted their study with 197 children less than five years of age and concluded that LRTI was four times more common in children who did not receive 800 IU vitamin D supplementation compared to those who received it (17). Larkin et al. recommended vitamin D supplementation for children aged <5 years with the risk of LRTI (18). On the contrary, Iqbal et al. concluded that there was no correlation between the severity of viral LRTI and vitamin D deficiency (19). Similarly, two studies in Canada (20,21) and Ismail et al. (22) suggested that vitamin D deficiency was not associated with the severity of LRTI in children aged six months to three years.

In our study, we concluded that 84.2% of the inpatients with need of IC had vitamin D deficiency. Similarly, Yalaki et al. (23) proved that 77.1% of children with the need of intensive care due to LRTI had vitamin D deficiency. Remmelts et al. (24) determined that there was a correlation between vitamin D deficiency and the risk of IC admission-30-day mortality in the inpatient children with LRTI.

In our study children with LRTI had significantly lower serum zinc levels than healthy children. Similar to our results, many studies proved that the serum zinc levels were significantly lower in children with LRTI than healthy children (2,25,26). This can be associated with the negative effects of zinc deficiency on the immune system. The fact that LRTI mediates the effects of cytokines such as zinc, interleukins and TNF- α can also be accepted as another reason for the lower zinc level (25). In a study conducted in 2009, a 15-20% decrease was observed in the incidence of LRTI in zinc supplemented preschool children (27).

Conclusion

Our study concluded that children under five years of age had an increased risk of LRTI and a severe clinical course as their vitamin D and zinc levels decreased.

Limitations

Our study has two main limitations. First, it was conducted retrospectively. Second, the pre-LRTI vitamin D and zinc levels of the children were not included in the study. We suggest further studies to determine whether the vitamin D and zinc supplementation after discharge will be beneficial for the inpatient children. One of the limitations of our study is that vitamin D deficiency was detected more frequently in the control group.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval was received from Kastamonu University Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 2022-KAEK-5, Date: 26.01.2022).

Informed Consent: Patient consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept- EÇ; Design- EÇ; Supervision- EÇ; Resource- EÇ; Data Collection and/or Processing- EÇ; Analysis and/or Interpretation- EÇ; Literature Search - EÇ; Writing- EÇ; Critical Review- EÇ.

Conflict of Interest: The author declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

References

1. Yadav RK, Kumar D, Singh A, Ziauddin M, Singh DK. Clinical and microbial spectrum of community-acquired pneumonia in children of north India. *Trop Doct* 2021;51(1):71-7. <https://doi.org/10.1177/0049475520971595>
2. Shakur MS, Malek MA, Bano N, Islam K. Zinc status in well nourished Bangladeshi children suffering from acute lower respiratory infection. *Indian Pediatr* 2004;41(5):478-81.
3. Sutcu Z, Sutcu M, Duru SN, Civilibal M, Elevli M. The role of serum vitamin D level on lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr Inf* 2016;10:54-9. <https://doi.org/10.5152/ced.2016.2423>
4. Ensink G, Lazarte G, Ernst A, Romagnoli A, Papucci SL, Aletti A, et al. Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):11-7. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.11>
5. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, McKenna MJ, Murphy N, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(7):639-46. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746304>
6. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, et al. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004;25(1):99-204. <https://doi.org/10.1177/156482650402515205>
7. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
8. Yolbaş I. Pediatrician diagnosis-treatment and prescribing guide-book updated and expanded 2nd edition. Istanbul Medical Bookstore 2016:638-9.
9. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012;76(3):315-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
10. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
11. Gupta P, Dewan P, Shah D, Sharma N, Bedi N, Kaur IR, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2016;53(11):967-76. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0970-5>
12. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: The vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67(1):10-7. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02711.x>
13. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011;53(2):199-201. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03224.x>

14. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AE. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99(3):389-93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x>
15. Moreno-Solis G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015;174(3):365-72. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2405-4>
16. Özdemir B, Köksal BT, Karakaş NM, Tekindal MA, Özbek ÖY. Serum vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections and chronic cough. *Indian J Pediatr* 2016;83(8):777-82. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2010-1>
17. Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr* 2012;1(1):6-14.
18. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: Identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014;28(6):572-82. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2014.08.013>
19. Iqbal S, Mosenkis EV, Jain P, Wiles A, Lerner J, Benton AS, et al. Vitamin D in pediatric inpatients with respiratory illnesses. *Hosp Pediatr* 2013;3(4):371-6. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2013-0001>
20. McNally J, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(10):981-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.21089>
21. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602946>
22. Ismail HA, Menazie EM, Ibrahim MK, Elbaky MN. Study of vitamin D status in pneumonia among children between 6 months to 3 years of age. *Open J Pediatr* 2021;11:254-67. <https://doi.org/10.4236/ojped.2021.112025>
23. Yalaki Z, Taşar MA, Öney H, Uslu Gökçeoğlu A. Comparison of viral agents and vitamin D levels in children with acute bronchiolitis infection. *J Pediatr Inf* 2019;13(1):14-20. <https://doi.org/10.5578/ced.201903>
24. Remmelts HH, Spoorenberg SM, Oosterheert JJ, Bos WJW, de Groot MCH, van de Garde EMW. The role of vitamin D supplementation in the risk of developing pneumonia: Three independent case-control studies. *Thorax* 2013;68(11):990-6. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2013-203623>
25. Ibraheem RM, Abdulwahab BRJ, Abdulkarim AA, Biliaminu SA. Serum zinc levels in hospitalized children with acute lower respiratory infections in the north-central region of Nigeria. *Afr Health Sci* 2014;14(1):136-42. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i1.21>
26. Kumar S, Awasthi S, Jain A, Srivastava RC. Blood zinc levels in children hospitalized with severe pneumonia: A case control study. *Indian Pediatr* 2004;41(5):486-91.
27. Brown KH, Pearson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* 2009;30(1):12-40. <https://doi.org/10.1177/156482650903015103>



Altı Ay ile Beş Yaş Arasındaki Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları ile D Vitamini ve Çinko Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Association Between Lower Respiratory Tract Infections and Vitamin D-Zinc Levels in Children Aged Six Months to Five Years Old

Emrah Çiğri (ID)

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kastamonu, Türkiye

Makale atfı: Çiğri E. Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ile d vitamini ve çinko düzeyleri arasındaki ilişki. J Pediatr Inf 2022;16(4):239-243.

Öz

Giriş: Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında serum D vitamini ve çinko düzeylerini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 1 Kasım 2021 ile 1 Mart 2022 arasında Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri polikliniğine başvurmuş altı ay ile beş yaş arasındaki 223 çocuk dahil edildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış 112 çocuk çalışma grubunu, sağlıklı ve son bir ay içerisinde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş 111 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunun, hastaneye yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi görenlerin, yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanların D vitamini ve çinko düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki çocukların serum D vitamini ($p=0.03$) ve çinko düzeyleri ($p=0.01$), kontrol grubundaki çocuklardan anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Hastaneye yatarak tedavi görenlerin D vitamini ($p=0.04$) ve çinko düzeyleri ($p=0.01$) ayaktan tedavi görenlere göre anlamlı şekilde daha düşüktü ve yoğun bakım ihtiyacı olanların olmayanlara göre D vitamini ve çinko düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük saptandı. Hastaneye yatan çocukların D vitamini düzeyleri düştükçe yatış süreleri anlamlı şekilde uzamaktaydı ($p=0.01$).

Sonuç: Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda serum D vitamini ve çinko düzeyleri düştükçe alt solunum yolu enfeksiyonu görülme riski ve hastalık şiddetinde artış bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonları, D vitamini, çinko

Abstract

Objective: We performed this study to investigate serum vitamin D and zinc levels in lower respiratory tract infections in children aged six months to five years old.

Material and Methods: In this retrospective study, 223 children admitted to the Department of Pediatrics at Kastamonu Training and Research Hospital between November 1, 2021, and March 1, 2022, were included. The study group consisted of 111 children with lower respiratory tract infections. The control group consisted of 112 children who were healthy and had not been diagnosed with lower respiratory tract infections in the last one month. Vitamin D and zinc levels of the patient and control groups were compared in the study. Additionally, the data of inpatients and outpatients, and those with or without the need for intensive care were compared in the patient group.

Results: Serum vitamin D ($p=0.03$) and zinc levels ($p=0.01$) were significantly lower in the study group than in the control group. Vitamin D ($p=0.04$) and zinc levels ($p=0.01$) were significantly lower in the inpatients than the outpatients, and in those with the need for intensive care compared to those without the need for intensive care. As the vitamin D levels of inpatient children decreased, the length of hospitalization was significantly prolonged ($p=0.01$).

Conclusion: A decrease in serum vitamin D and zinc levels leads to an increase in the risk of lower respiratory tract infections and the severity of the disease in children aged six months to five years.

Keywords: Lower respiratory tract infections, vitamin D, zinc

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Emrah Çiğri

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Kastamonu-Türkiye

E-mail: emrah.cigri@hotmail.com

Giriş

Mikroorganizmaların neden olduğu alt solunum yollarının enflamasyonu olan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Yaklaşık 15 yıl önce, ASYE nedeniyle ölen çocuk sayısı yılda yaklaşık iki milyondur. Korunma ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde bu sayı 81 bin civarına inmiştir (1). Çocuklarda ASYE'ye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Prematüre veya düşük doğum ağırlığı, bir yaşımdan küçük yaş, kronik hastalıklar, kalabalık ortamlar (sigara maruziyeti vb.), beslenme bozuklukları (çinko eksikliği vb.) ve D vitamini eksikliği en sık görülen nedenlerdir (2).

Yaş, cinsiyet, etnik köken, mevsim, güneş ışığı maruziyeti, sosyoekonomik düzey, beslenme ve D vitamininin profilaktik kullanımı gibi birçok faktörün D vitamini düzeyleri üzerinde önemli etkileri vardır (3). D vitamini düzeyi hümmoral ve hücrel bağışıklığı ve akciğer fonksiyonlarını etkiler. Alt solunum yolu epitel hücreleri ile aktif D vitamini üretmek mümkündür. Toll benzeri reseptör, alveoler makrofajları uyarır ve D vitamininin aktif formu üretilir. Aktif D vitamini ile katelisin (bir antimikrobiyal peptit) artışı meydana gelir. Proenflamatuvar sitokinlerde (IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ ve TNF- α) azalma, antienflamatuvar sitokinlerde (IL-4, IL-5, IL-10) artış, doğal öldürücü (NK) hücrelerin artışı, hücrelerin sitotoksik aktivitesinin artması ve akciğerde dendritik hücrelerin aktivitesinin inhibisyonu, D vitamininin diğer majör fonksiyonlarıdır (4,5).

Direkt antiviral etkiye sahip esansiyel bir eser element olan çinko, NK hücreleri ve nötrofiller gibi doğuştan gelen bağışıklık bileşenlerinin normal gelişimi ve işleyişi açısından çok önemlidir. Ayrıca IFN- γ (6) üretimi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Çocuklarda vücutta depolanan düzeyin düşük ve bağırsaktan emilimin zayıf olması, onların çinko eksikliğine karşı daha duyarlı olmalarına neden olur. Çalışmamızda altı ay-beş yaş arası çocuklarda ASYE ile vitamin D-çinko düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Retrospektif çalışmamıza 1 Kasım 2021 ile 1 Mart 2022 tarihleri arasında altı ay-beş yaş arası 223 çocuk dahil edildi. ASYE tanısı alan 111 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu, son bir ayda ASYE tanısı almamış 112 sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Raşitizm ve bronşiyal astım, karaciğer veya böbrek hastalıkları, immün baskılayıcı ilaç tedavisi, D vitamini tedavisi (0-1 yaş arasında alınan profilaksi hariç) ve muayenelerde D vitamini ve çinko düzeylerine bakılmamış olması dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), yatan hastalar, hastanede kalış süresi ve laboratuvar tetkiklerine ilişkin veriler

hastane bilgi sisteminden elde edildi. Hastaların başvuru anındaki D vitamini ve çinko düzeyleri incelendi ve kaydedildi. D vitamini düzeyi >30 ng/mL normal kabul edildi. $20-30$ ng/mL yetersizlik, <20 ng/mL düzeyi D vitamini eksikliği olarak kabul edildi (7). Çinko düzeyinin normal aralığı $60-135$ mg/dL olarak kabul edildi (8).

Çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarının D vitamini ve çinko düzeyleri karşılaştırıldı. Buna ek olarak, çalışma grubu ayaktan ve yatarak tedavi görenler olarak iki gruba ayrıldı. Yatan hastalar da yoğun bakıma ihtiyacı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda sıklık, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Hasta gruplarında yaş, hastanede kalış süresi, D vitamini ve çinko düzeyleri bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi. Gruplara göre oransal değerler arasındaki korelasyonlar ki-kare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve analiz için SPSS 25.0 yazılımı kullanıldı. Çalışmanın güç düzeyini ve etki büyüklüğünü belirlemek için G*Power Version 3.1.7. kullanıldı. Çalışmanın gücü %95'in üzerinde ve etki büyüklüğü 0.46 bulundu.

Bulgular

Çalışmamızda demografik veriler (yaş ve cinsiyet) açısından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı ($p = 0.83$) (Tablo 1). D vitamini düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0.03$). Çalışma grubunda D vitamini eksikliği olanların oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Kontrol grubunda, D vitamini yetersizliği olanların ve D vitamini düzeyi normal olanların oranı çalışma grubuna göre daha yüksekti (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grupları arasında serum çinko düzeylerinde anlamlı fark saptandı ($p = 0.01$). Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama serum çinko düzeyleri sırasıyla 86.18 ± 12.39 ve 98.41 ± 13.45 bulundu. Çalışma grubunun ortalama serum çinko düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşüktü (Tablo 1).

Çalışma grubunda, yatarak ve ayakta tedavi gören çocuklar arasında D vitamini ($p = 0.04$) ve serum çinko düzeyleri ($p = 0.01$) açısından anlamlı fark olduğunu belirlendi. D vitamini ve çinko düzeyleri yatan hastalarda ayakta tedavi gören hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşüktü.

Yatarak tedavi gören ve yoğun bakım gereksinimi olan çocukların D vitamini ($p = 0.04$) ve çinko ($p = 0.01$) düzeylerinin yoğun bakım gereksinimi olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 111)	Kontrol grubu (n= 112)	p
Cinsiyet (n,%)			
Erkek	59 (53.2)	60 (53.6)	0.83
Kız	52 (46.8)	52 (46.4)	
Ortalama yaş (ay)	22.7 ± 13.49	22.6 ± 13.46	0.95
D vitamini düzeyi (n,%)			
Eksiklik	44 (39.7)	4 (3.6)	0.03*
Yetersizlik	32 (28.8)	47 (42.0)	
Normal	35 (31.5)	61 (54.4)	
Çinko düzeyi (µg/dL)	86.18 ± 12.39	98.41 ± 13.45	0.01**

*Pearson ki-kare testi, **Bağımsız örneklem t-testi.

Tablo 2. Yoğun bakım gereksinimi olan ve olmayan yatan hastaların D vitamini ve çinko düzeylerinin karşılaştırılması

	Yoğun bakım gereksinimi olan yatan hastalar	Yoğun bakım gereksinimi olmayan yatan hastalar	p
D vitamini düzeyi (n, %)			
Eksiklik	16 (84.2)	21 (53.8)	0.04*
Yetersizlik	0 (0.0)	16 (41.0)	
Normal	3 (15.8)	2 (5.2)	
Çinko düzeyi (µg/dL)	74.65 ± 11.01	86.78 ± 11.63	0.01**

*Pearson ki-kare testi, **Bağımsız örneklem t-testi.

Tablo 3. Hastanede yatan çocukların D vitamini düzeyleri ile hastanede yatış süreleri arasındaki ilişki

	Hastanede yatış süresi (gün)	p
D vitamini düzeyi		
Eksiklik	7.53 ± 1.42	0.01*
Yetersizlik	6.69 ± 0.79	
Normal	5.00 ± 0.16	

*Pearson ki-kare testi, **Bağımsız örneklem t-testi.

Yatan hastaların D vitamini düzeyleri ile hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varıldı. Buna göre çocuklarda D vitamini düzeyi arttıkça hastanede yatış süresinin anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (p= 0.01) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda ASYE'li altı ay-beş yaş arası çocuklarda D vitamini ve çinko düzeylerindeki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık. Buna göre ASYE'li çocuklarda D vitamini ve çinko düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu sonucuna vardık. Ayrıca yatan hastalarda D vitamini ve çinko düzeylerinin ayakta tedavi gören hastalara göre daha düşük olduğunu bulduk. Sonuçlarımıza göre D vitamini ve çinko düzeyleri yoğun bakım ihtiyacı olanlarda, olmayanlara kıyasla daha düşüktü. Yatan hastalarda D vitamini düzeyi arttıkça hastanede kalış süreleri kısalıyordu.

Bazı çalışmalarda aktif vitamin D'nin solunum sistemi epitel hücrelerinden sentezlendiği ve katelisin, defensin gibi

antimikrobiyal peptitlerin üretimini etkilediği gösterilmiştir (9,10). Katelisin, patojen klirensini artıran antimikrobiyal bir peptittir. Bu peptit özellikle *Mycobacterium tuberculosis* ve respiratuvar sinsi viral virüs gibi mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Bu nedenle serum D vitamini düzeyi düşük olan çocukların, ASYE'ye karşı daha savunmasız oldukları kabul edilmektedir (11,12).

Çalışmamızda altı ay-beş yaş arası çocuklarda D vitamini eksikliğiyle ASYE arasında ilişki olduğunu bulduk. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Inamo ve arkadaşları, ASYE'nin klinik şiddeti ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki saptamışlardır (13). Roth ve arkadaşları 1-18 aylık çocuklarda D vitamini eksikliğinin ASYE ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (14). Moreno-Solis ve arkadaşları 48 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği ile ASYE şiddeti arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır (15). Özdemir ve arkadaşları düşük serum D vitamini düzeyinin tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının nedenleri arasında olduğunu kanıtlamışlardır (16).

Leis ve arkadaşları beş yaş altı 197 çocukla yaptıkları çalışmada ASYE'nin 800 IU D vitamini takviyesi almayan çocuklarda, alanlara göre dört kat fazla görüldüğü sonucuna varmışlardır (17). Larkin ve arkadaşları ASYE riski olan beş yaşından küçük çocuklar için D vitamini takviyesi önermiştir (18). Aksine, İkbāl ve arkadaşları viral ASYE şiddeti ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır (19). Benzer şekilde Kanada'da iki çalışma (20,21) ve İsmail ve arkadaşları (22), altı ay-üç yaş arası çocuklarda D vitamini eksikliğinin ASYE şiddeti ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların %84.2'sinde D vitamini eksikliği olduğunu belirledik. Benzer şekilde Yalaki ve arkadaşları, ASYE nedeniyle yoğun bakıma ihtiyaç duyan çocukların %77.1'inde D vitamini eksikliği olduğunu kanıtlamıştır (23). Remmelts ve arkadaşları ASYE ile yatarak tedavi gören çocuklarda D vitamini eksikliği ile yoğun bakımda yatış-30 günlük mortalite riski arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (24).

Çalışmamızda ASYE'li çocukların serum çinko düzeyleri, sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde birçok çalışmada, ASYE'li çocuklarda serum çinko düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük olduğu kanıtlanmıştır (2,25,26). Bu, çinko eksikliğinin bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ile ilişkilendirilebilir. ASYE'nin çinko, interlökinler ve TNF-α gibi sitokinlerin etkilerine aracılık etmesi de çinko düzeyinin düşük olmasının bir başka nedeni olarak kabul edilebilir (25). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, çinko desteği verilen okul öncesi çocuklarda ASYE insidansında %15-20 oranında azalma gözlenmiştir (27).

Sonuç

Çalışmamızda, beş yaş altı çocuklarda D vitamini ve çinko düzeyleri düştükçe ASYE riskinin arttığı ve ciddi klinik seyir gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın iki temel kısıtlılığı bulunmaktadır. İlki, retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi, çocukların ASYE öncesi D vitamini ve çinko düzeylerinin çalışmaya dahil edilmemesidir. Hastanede yatarak tedavi gören çocuklarda, taburcu sonrası D vitamini ve çinko takviyesinin yararlı olup olmayacağı konusunda ileri çalışmalar yapılmasını gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise D vitamini eksikliğinin kontrol grubunda daha sık saptanmasıdır.

Etik Komite Onayı: Kastamonu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 2022-KAEK-5, Tarih: 26.01.2022).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EÇ; Tasarım - EÇ; Denetleme - EÇ; Kaynaklar - EÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EÇ; Analiz ve/veya yorum - MA; Literatur taraması - EÇ; Yazıyı yazan - EÇ; Eleştirel inceleme - EÇ.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Yadav RK, Kumar D, Singh A, Ziauddin M, Singh DK. Clinical and microbial spectrum of community-acquired pneumonia in children of north India. *Trop Doct* 2021;51(1):71-7. <https://doi.org/10.1177/0049475520971595>
2. Shakur MS, Malek MA, Bano N, Islam K. Zinc status in well nourished Bangladeshi children suffering from acute lower respiratory infection. *Indian Pediatr* 2004;41(5):478-81.
3. Sutcu Z, Sutcu M, Duru SN, Civilibal M, Elevli M. The role of serum vitamin D level on lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr Inf* 2016;10:54-9. <https://doi.org/10.5152/ced.2016.2423>
4. Ensink G, Lazarte G, Ernst A, Romagnoli A, Papucci SL, Aletti A, et al. Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):11-7. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.11>
5. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, McKenna MJ, Murphy N, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(7):639-46. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746304>
6. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, et al. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004;25(1):99-204. <https://doi.org/10.1177/156482650402515205>
7. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
8. Yolbaş I. Pediatrician diagnosis-treatment and prescribing guidebook updated and expanded 2nd edition. Istanbul Medical Bookstore, 2016:638-9.
9. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012;76(3):315-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
10. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
11. Gupta P, Dewan P, Shah D, Sharma N, Bedi N, Kaur IR, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2016;53(11):967-76. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0970-5>
12. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: The vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67(1):10-7. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02711.x>
13. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011;53(2):199-201. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03224.x>

14. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AE. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99(3):389-93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x>
15. Moreno-Solis G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015;174(3):365-72. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2405-4>
16. Özdemir B, Köksal BT, Karakaş NM, Tekindal MA, Özbek ÖY. Serum vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections and chronic cough. *Indian J Pediatr* 2016;83(8):777-82. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2010-1>
17. Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr* 2012;1(1):6-14.
18. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: Identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014;28(6):572-82. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2014.08.013>
19. Iqbal S, Mosenkis EV, Jain P, Wiles A, Lerner J, Benton AS, et al. Vitamin D in pediatric inpatients with respiratory illnesses. *Hosp Pediatr* 2013;3(4):371-6. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2013-0001>
20. McNally J, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(10):981-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.21089>
21. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602946>
22. Ismail HA, Menazie EM, Ibrahim MK, Elbaky MN. Study of vitamin D status in pneumonia among children between 6 months to 3 years of age. *Open J Pediatr* 2021;11:254-67. <https://doi.org/10.4236/ojped.2021.112025>
23. Yalaki Z, Taşar MA, Öney H, Uslu Gökçeoğlu A. Comparison of viral agents and vitamin D levels in children with acute bronchiolitis infection. *J Pediatr Inf* 2019;13(1):14-20. <https://doi.org/10.5578/ced.201903>
24. Remmelts HH, Spoorenberg SM, Oosterheert JJ, Bos WJW, de Groot MCH, van de Garde EMW. The role of vitamin D supplementation in the risk of developing pneumonia: Three independent case-control studies. *Thorax* 2013;68(11):990-6. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2013-203623>
25. Ibraheem RM, Abdulwahab BRJ, Abdulkarim AA, Biliaminu SA. Serum zinc levels in hospitalized children with acute lower respiratory infections in the north-central region of Nigeria. *Afr Health Sci* 2014;14(1):136-42. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i1.21>
26. Kumar S, Awasthi S, Jain A, Srivastava RC. Blood zinc levels in children hospitalized with severe pneumonia: A case control study. *Indian Pediatr* 2004;41(5):486-91.
27. Brown KH, Pearson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* 2009;30(1):12-40. <https://doi.org/10.1177/156482650903015103>