

# Tanı Anında Vitamin D Eksikliği Saptanan Kanser Hastalarının Vitamin D Düzeyleri ve Vitamin D Eksikliği Etiyolojilerinin Araştırılması

## Vitamin D Levels and Deficiency Etiology in Cancer Patients with Vitamin D Deficiency at The Time of Diagnosis

Hikmet Gülsah Tanyıldız<sup>1\*</sup>, Gülsan Yavuz<sup>1</sup>, Emel Ünal<sup>1</sup>, Handan Dinçaslan<sup>1</sup>, Nurdan Taçyıldız<sup>1</sup>

Ankara University Faculty of Medicine, Pediatric Oncology, Ankara, Turkey

### ÖZET

**Amaç:** Hücre farklılaşması ve büyümesindeki düzenleyici rolü nedeni ile muhtemel kanser sıklığı ve D vitamini düzeyi arasında önemli bir ilişkiden bahsedilmektedir. Bu çalışmamızda kanser tanısı alan çocuk hastalarımızda D vitamini düzeylerini ve eksikliğe yol açan etiyolojik faktörleri araştırmayı planladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Birinci aşamada, 2011-2013 yılları arasında tanı alan 110 çocukluk çağı kanser hastasının D vitamini düzeylerine bakıldı. D vitamini düzeyi düşük ve normal olanlarda izlemde relaps görülme durumu araştırıldı. İkinci aşamada, D vitamin düzeyi  $\leq 20$  ng/ml 64 çocuk hastanın ailesine eksikliğe yol açabilecek nedenleri sorgulamak için anket soruları yöneltildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 2011-2013 tarihleri arasında tanı alan 110 çocukluk çağı kanser hastasında D vitamini eksikliği %58 oranında saptandı. Tanıda D vitamini eksikliği olan tüm hastalarda relaps riski anlamlı olarak artıyordu. Düşük eğitim düzeyi ve gelir düzeyi olan ailelerde D vitamini düzeyini sağlamaya yetecek uygun yaşam koşullarının olmadığı anlaşıldı.

**Tartışma ve Sonuç:** Vitamin D'nin kansere karşı koruyucu ve olumlu prognostik etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak ailelerin büyük bir kısmının D vitamininin çocukluk çağındaki önemi hakkında yeterli derecede bilgiye sahip olmadıkları anlaşılmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliğine karşı önlemler almanın çocukluk yaş grubu kanserlerinde tedavi sürecinde önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini eksikliği, çocukluk çağı kanserleri, eksiklik nedenleri

### ABSTRACT

**Introduction:** An important relationship is believed to exist between the potential cancer risk and levels of vitamin D due to its regulatory role in cell differentiation and growth. The aim of this study was to evaluate vitamin D levels and the etiologic factors leading to its deficiency in children with a diagnosis of cancer.

**Materials and Methods:** We first checked the vitamin D levels of 110 pediatric cancer patients diagnosed between 2011 and 2013 and investigated relapse rates in children with low and normal vitamin D levels. In the second stage, we administered a survey to the families of 64 children with a vitamin D level  $\leq 20$  ng/ml to determine the possible etiological factors for the deficiency.

**Results:** The vitamin D deficiency rate in the 110 children diagnosed with cancer between 2011 and 2013 was 58%. There was a significant increase in relapse risk in children with vitamin D deficiency at the time of diagnosis. Evaluation of the epidemiological factors causing vitamin D deficiency revealed that the families' education and income levels were low and their living conditions were not suitable for an adequate supply of vitamin D. Discussion and

**Conclusion:** Many studies have shown that vitamin D is protective against cancer and has beneficial prognostic effects. However, many families did not have sufficient information on the importance of vitamin D in childhood. We therefore believe it is important to take preventive measures against vitamin D deficiency during the treatment process of childhood cancers.

**Key Words:** Vitamin D deficiency, childhood cancers, causes of deficiency

### Giriş

D vitamini yağda çözünen bir hormon öncülü olup ana kaynağı güneş ışınlarından gelen Ultraviyole-B (UVB) radyasyondur, besin ve gıdalardan ise oldukça

düşük miktarda alınmaktadır. D vitamininin sağlık üzerine olan kanserden korunma dahil pek çok olumlu etkisi bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir. Birçok kanser tipinin sıklığını azalttığına ve aynı zamanda birçok kansere karşı koruyucu olduğuna dair çalışmalar

\*Sorumlu Yazar: Hikmet Gülsah Tanyıldız, Ankara University Faculty of Medicine, Pediatric Oncology, Ankara, Turkey

E-mail: g\_oktay4910@yahoo.com, Tel: (0505) 873 16 36, 0(312) 306 60 39

Geliş Tarihi: 20.03.2018, Kabul Tarihi: 11.10.2018

**Tablo 1.** Tümör gruplarında Tanıda D vitamini düzeyleri

D vitamini (ng/ml)	Lösemi (n,%)	Kemik tümörleri (n,%)	Lenfoma (n,%)	Retinoblastom (n,%)	Total (n,%)
D vitamin $\leq$ 20	7 %10,9	19 %29,7	19 %29,7	19 %29,7	64 %100
D vitamin $>$ 20	18 %39,1	14 %30,4	9 %19,6	5 %10,9	46 %100
Total	25 %22,7	33 %30	28 %2,5	24 %21,8	110 %100

bulunmaktadır (1-4). D vitamininin antikanserojen etki mekanizmaları; hücre farklılaşmasını arttırmasına, hücre büyümesini tetikleyen sinyalleri baskılamasına, hücre büyümesini inhibe eden sinyalleri tetiklemesine, hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiogenezi inhibe etmesine bağlıdır. Yapılan çalışmalara göre olası antikanser etkisinin ortaya çıkması için önerilen serum vitamin D düzeyi 30 ng/mL -150 ng/ml arası olup bunun için gerekli D vitamini dozu günlük 1000 IU'dur (5-7).

Kanser tedavisi çok yönlü bir tedavidir. Tanı aşamasında saptanan D vitamini düşüklüğü desteklendiğinde kanser tedavisinde başarının arttığı erişkin çalışmalarında bildirilmektedir. Günlük 1000-1500 IU alımının kanser gelişim riskinde %30-50 azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir. Bazı çalışmalarda da D vitamini alımının kanser insidansından çok kanser mortalitesinde azalmaya yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (4,7-9). Çocukluk çağı kanserlerinde hem D vitamini eksikliğinin hastalık kontrolü üzerine olan etkisini hem de eksikliğe neden olabilecek etiyolojik nedenleri bir arada araştıran bir çalışma olmadığını fark ettik. Kliniğimizde tanı almış ve D vitamin düzeyi  $\leq$  20 ng/ml saptanmış olan hastaların ailelerine eksikliğe neden olabilecek etiyolojik faktörleri sorgulamak için önceden hazırladığımız anket sorularını yönelttik. D vitamini düşük olan hastalarda eksikliğe yol açan faktörleri belirlemek ve D vitamini eksikliğinin tedavi sırasında olası olumsuz etkilerini vurgulamak istedik. Bilindiği gibi kanser tedavisi ilerleyen dönemde malnütrisyon, çoklu ilaç kullanımı ve yetersiz gün ışığı alımı gibi sebeplerle tanıda düşük olan D vitamini düzeyinin daha da düşmesine yol açabilir. Çalışmamızda da D vitamin düşüklüğünün kanser tedavisini olumsuz etkilediğini bu nedenle D vitamin düşüklüğünü onkolojik tedavinin en başında saptamanın ve izlemde yükseltmenin her anlamda hasta yararına olacağını düşünüyoruz.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın birinci aşamasında 2011-2013 yılları arasında Çocuk Onkoloji kliniğinde tanı alan toplam 110 çocukluk çağı kanser hastasının D vitamini düzeylerine bakıldı. Literatürde de önerildiği gibi 20 ng/ml'nin altı eksiklik olarak kabul edildi (11). D

vitamini eksikliği olanlar ile olmayanların relaps görülme sıklığı karşılaştırıldı. İkinci aşamada D vitamini  $\leq$  20 ng/ml olanların ailelerine D vitamini eksikliğine zemin hazırlayabilecek olası etiyolojik nedenlere yönelik anket soruları yöneltildi. Hasta grubumuz arasında özellikle erken yaşta tanı alan retinoblastom hastaları da olduğu için annenin gebelik ve laktasyon öyküsü de sorgulandı. Sorular anne-baba ve çocukta D vitamini düşüklüğüne yol açabilecek yaşam koşullarını ve etiyolojik faktörleri sorgulamak amacı ile düzenlenmişti. Anne ve babanın mesleği, eğitim düzeyleri, yaşadıkları şehir ve evlerinin konumu, yazın tatile gidebilme durumu, annenin gebeliğinde ve laktasyonda D vitamini takviyesi alma durumu, annenin giyimi, hastanın bir yaşından önce D vitamini takviyesi alımı, günlük gün ışığına maruziyeti, doğduğu mevsim, güneş kremi kullanma durumu, beslenme alışkanlıkları, kardeşlerinde D vitamin eksikliği öyküsü gibi sorular yöneltildi.

## Bulgular

D vitamin düzeyi bakılan 110 hasta lenfoma (n=28), lösemi (n=25), kemik tümörü (n=33) ve retinoblastom (n=24) tanı grubunda yer alıyordu. Hastaların median yaşı 9 (2 ay-18 yaş) yaş idi. Tüm hastaların median D vitamini düzeyi 18 (3-63) ng/ml saptandı. Lösemi grubunda median D vitamin düzeyi 24 (10-36) ng/ml, kemik tümörlerinde 18 (3-35,2) ng/ml, lenfomada 17,6 (5,5-63) ng/ml, retinoblastomda 12 (7-26) ng/ml bulundu (Tablo 1). Çalışmamızda 2011-2013 tarihleri arasında tanı alan 110 çocukluk çağı kanser hastasında D vitamini eksikliği %58 oranda saptandı. D vitamini tanıda 20 ng/ml'nin altında olanlar ile D vitamini 20 ng/ml'nin üzerinde olanlar relaps sıklığı açısından karşılaştırıldı. Relaps görülenlerde median D vitamini düzeyi 12 ng/ml iken relaps gelişmeyenlerde median D vitamini düzeyi 23,5 ng/ml idi (p=0.001). Tanıda D vitamini eksikliği olanlarda relaps riski anlamlı olarak artıyordu (p=0.001) (OR: 176,5; %95 CI 22,208-1403,345) (Tablo 2). D vitamini 20 ng/ml'nin altında olan 64 hastada etiyoloji araştırıldığında; %50'si Ankara ve çevre illerin yer aldığı İç Anadolu bölgesinde doğmuş ve yaşamıştı. %25'i Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %15'i Karadeniz Bölgesi, %10'u Doğu Anadolu Bölgesi'nden geliyordu. %46'sının evinde balkon

**Tablo 2.** D vitamini düzeyi ve relaps ilişkisi

D vitamini düzeyi (ng/ml)	Relaps yok (n,%)	Relaps var (n,%)	Total (n,%)	P
D vitamini ≤20	13 (%20,3)	51 (%79,7)	64 (%100)	
D vitamini >20	45(%97,8)	1 (%2,2)	46 (%100)	
Total	58 (%52,7)	52 (%47,3)	110 (%100)	< 0.001

yoktu, zemin kat yada birinci katta yer alıyordu. Bu hastaların evlerinin yakınlarında çocuk oyun parkı da yoktu. Ailelerin %60'ı yazın tatile gitme şansının olmadığını ifade etti. Ailelerin %18'sinin aylık geliri 750 TL'nin altında iken %55'inin 7500-1500 TL, %15'nin 1500-3000 TL aralığında idi. Sadece %12'sinin aylık geliri 3000 TL üzerinde idi. Babaların %15'i, annelerin %20'si eğitim sürecini yarıda bırakmıştı. Annelerin %60'ı gebeliğinde, %80'si ise laktasyon döneminde D vitamini takviyesi kullanmamıştı. Annelerin %40'ı baş örtüsü kullanıyordu veya uzun kollu kıyafetler tercih ediyordu. Hastaların %60'ı sonbahar-kış döneminde doğmuştu ve yine %60 oranda çocuk hastamız ilk 1 yaşında D vitamini profilaksisi almamıştı. %30 hastamız açık tenli idi. Hastaların %32'si kış, %28'i yaz, %25'i sonbahar, %15'i ilkbahar döneminde tanı almıştı. Hastalarımızın günlük gün ışığına maruziyeti 0,5-2 saat (median=1) aralığında idi. Hiçbir hastamızın kendisi ve ailesi güneş koruyucu krem kullanmıyordu. Beslenme sorularında ise süt tüketimi 0 -2 bardak/gün (median = 1), yumurta tüketimi 0-15/ay (median = 8) ve balık tüketimi 0-5 (median=1) kez /ay olarak görüldü.

## Tartışma

Epidemiyolojik çalışmalarda Amerika (%69,5) ve Avrupa'da (%86,5) D vitamini eksikliği yüksek oranlarda bildirilmektedir (10,11). D vitamini eksikliğinin obezite, metabolik sendrom, tip II diabet, hipertansiyon ve kanser gibi birçok kronik hastalığa zemin hazırladığı da bilinmektedir. D vitamini ve kanser ilişkisi ise sıklıkla erişkin çalışmalarında gösterilmiştir. Skender ve ark. (12) kolorektal kanserli hastalarda D vitamini eksikliğini %60 oranında saptarken meme kanseri hastalarında bu oran %67 olarak bulunmuştur (13). Çocukluk çağıının sık görülen kanser hastalıklarını içeren bu çalışmamızda ise D vitamini eksikliğini %58 (64/110) oranında saptadık. Ülkemizden yapılmış çocukluk çağı kanserlerine ait bir diğer çalışmada da D vitamini eksikliği %63 olarak bulunmuştur (14). Helou ve ark. (15) ise kanserli çocuklarda D vitamini eksikliği oranını %72 olarak tespit etmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir problemi olan D vitamini eksikliğini hem erişkin hem çocuk yaş grubu kanser hastalarında oldukça sık saptamaktadır (16). D

vitamini düzeyi kanser tedavisinde başarıyı etkilemektedir ve özellikle erişkinlerde prognostik öneminden sıkça bahsedilmektedir. Prospektif ve retrospektif bir çok epidemiyolojik çalışmada 20 ng/ml altındaki D vitamini düzeylerinin prostat, kolon, meme kanserinde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (4,17-18). Çalışmamızda da D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının tedavi başarısını olumsuz etkilediği görülmektedir. Lösemi, lenfoma ve solid tümörleri içeren hasta grubumuzda D vitamininin hastalığın kontrolünde ve kemoterapi yanıtında önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle tanıda düşük D vitamini olanlarda relaps sıklığının artması D vitamininin antitümöral etkinliğini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır. D vitamini bu etkisini kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek ve hücre farklılaşmasını sağlayarak gerçekleştiriyor olabilir (17,19). Çocuklarda D vitamini düzeyi ve kanser ilişkisi çok çalışılmış olmamakla beraber Hindistan'dan bir çalışmada da 102 çocukluk çağı kanser hastasında D vitamini düzeyleri düşük saptanmış ve D vitamininin apoptozu artırıcı ve angiogenezi inhibe edici özelliğinden bahsedilerek antitümöral etkinlik gösterdiğinin altı çizilmiştir (20).

Kanser epidemiyolojisinde bu kadar önemli olduğu düşünülen D vitamini konusunda bilgi sahibi olmak ve kaynakları konusunda hastaları bilgilendirmenin önemli olduğunu düşünüyoruz.

D vitamini sentezini etkileyen en önemli faktör yaşanılan yerin hangi enlemde olduğudur. Ekolojik çalışmalarda yaşanılan bölgenin enlemi ve güneş ışınlarının yoğunluğu ile ilgili olarak özellikle prostat, meme, kolon, over gibi kanserlerin insidans veya mortalitesinin değişebileceği gösterilmiştir (9,17). Güneşten az yararlanan yüksek paralellerde (37. paralelin kuzeyi) yaşayanlarda bu kanserlerin daha sık, ekvator bölgesinde yaşayanlarda ise daha az görüldüğünün tespit edilmesi üzerine güneş ışığı ve D vitamininden yararlanma üzerine yapılan bilimsel çalışmalar daha da artırılmıştır. 37. paralel ülkemizde de İzmir, Konya, Van hattından geçmektedir. Bu paralelin kuzeyinde nüfusun %70'i yaşamakta olup coğrafi olarak risk altında olduğu ifade edilmektedir. Çalışma grubumuzun çoğunluğu da 37.paralel çizgisine yakın olan Ankara ve çevresi illerden geliyordu. Sonuçlarımızı destekler şekilde ülkemizden Uçar ve ark. (21) Ankara çevresinde yaptıkları bir

çalışmada da; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmişti Ankara ve çevresi illerde coğrafi konum gereği D vitamini sentezinin yetersiz olduğu düşünülebilir.

Yeterli serum D vitamini düzeyini sağlayabilmek için gereken güneş ışınlarına maruziyetin süre ve saati de bölgenin enlemsel özelliklerine göre değişmektedir. Örneğin ABD için 30ng/mL serum 25 hidroksi vitamin D düzeyini sağlayan güneş ışını maruziyet saati 11.00-14.00 arası olup süresi yaz mevsimi için 15 dakika kış ve sonbahar mevsimleri için ise 20 dakikadır (22). 37 derece enlemde ise güneş ışını maruziyetinin yeterli olabileceği bir saat ve süre yoktur. Belirtilen değerler de gökyüzünün açık olduğu zamanlar ve açık tenli kişiler için geçerlidir. Siyah tenliler ise bu sürenin iki katına ihtiyaç duyarlar (23). Hastalarımızın %70'i esmer tenli idi ve yeterli D vitamini sentezi için gerekli olan güneş ışığına maruziyet süresinin uzamasına yol açmış olabilirdi. Ayrıca çocukların evlerinin yakınında oyun parkı alanlarının olmaması ve kötü yaşam koşullarına bağlı olarak UVB kaynaklı D vitamini sentezi olumsuz etkilenmiş olabilir. Hastalarımızın %57'si kış-sonbahar döneminde tanı almıştı. Bilindiği gibi en düşük D vitamini düzeyleri Kasım-Mart aralığında tespit edilmektedir. D vitamini düzeyleri mevsimsel özelliklerle de ilişkili olarak hastalarımızda düşük saptanmış olabilir.

Çalışmamızda hasta annelerinin de yaşam koşullarını ve D vitamini hakkındaki farkındalıklarını sorgulamaya çalıştık. İhtiyacın arttığı gebelik ve laktasyon döneminde çoğunluğunun günlük D vitamini takviyesini kullanmadığını öğrendik. Giyim alışkanlıklarına bağlı olarak UVB kaynaklı D vitamini sentezlerinin yetersiz kaldığını düşündük. Oysaki Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre gebelik ve laktasyonda günde yaklaşık 15 dakika kadar güneşe maruziyet yada günde 5 mikrogram gıda takviyesi eksikliğin önlenmesi için önerilmektedir. Sonuçlarımızda en düşük D vitamini düzeyleri retinoblastom grubu hastalarımızda idi. Annelerin alışkanlıkları ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenen ve iki yaş altı hastaların çoğunlukta olduğu retinoblastom hastalarını olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Annelerin sonbahar ve kış aylarında D vitamini düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu ve bu dönemde emzirilen bebeklerin bundan etkilenebileceği çalışmalarda ifade edilmiş (24). Hastalarımızın çoğunluğunun sonbahar-kış aylarında doğmuş olması yine D vitamini eksikliğine katkıda bulunmuş olabilir.

Asıl D vitamini kaynağı güneş ışığı olmasına rağmen balık, balık yağı ve yumurta gibi çok az sayıda gıda da doğal olarak vitamin D bulunur. Süt ve süt ürünleri de D vitamini eklenebilen gıdalardır (25). Ancak ABD ve

Kanada'da yapılan çalışmalarda D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ürünleri ve meyve suyu gibi gıdaların D vitamini eksikliğini önleyemediği de ifade edilmiştir. Sosyoekonomik olarak gelir düzeyi düşük olan hastalarımızın D vitamini içeren gıda tüketiminin yetersiz olduğunu gördük. D vitamini hakkında ailelerin bilinçlendirilmesi D vitamini eksikliğine bağlı hastalıklardan korunmada önemli bir toplumsal sorunun önüne geçilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak; Vitamin D'nin kansere karşı koruyucu ve olumlu prognostik etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle D vitamini eksikliğine karşı önlemler almak, gerekli ise D vitamini preparatları kullanmak ve D vitamini için önemli bir kaynak olan UVB ışınına gün içerisinde kontrollü ve uyarılara uygun şekilde maruz kalmanın çocukluk yaş grubu kanserlerinde tedavi sürecinde önemli olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Krause R, Matulla-Nolte B, Essers M, Brown A, Hopfenmüller W. UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res* 2006; 26(4A): 2723-2727.
2. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 49-59.
3. van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18(6): 458-475.
4. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7): 451-459.
5. Studzinski GP, McLane JA, Uskoković MR. Signaling pathways for vitamin D-induced differentiation: implications for therapy of proliferative and neoplastic diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993; 3(4): 279-312.
6. Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: Regulation of target gene expression. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 363-371.
7. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms *Nat Rev Cancer* 2003; 3(8): 601-614.
8. Gorham ED, WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(1-2): 179-194.
9. Grant WB, Garland CF, Gorham ED. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin

- D per day. *Recent Results Cancer Res* 2007; 174: 225-234.
10. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 73-78.
  11. Ji Yeon Lee, Tsz-Yin So, Jennifer Thackray. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18(4): 277-291.
  12. Skender S, Böhm J, Schrotz-King P, Chang-Claude J, Siegel EM, Steindorf K, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Colorectal Cancer Patients and Associations with Physical Activity. *Nutr Cancer* 2017; 69(2): 229-237.
  13. Shekarriz-Foumani R, Khodaie F. The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. *Iran J Cancer Prev* 2016; 9(3): e4469.
  14. Genç DB, Vural S, Yağar G. The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer* 2016; 68(5): 756-761.
  15. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin D deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(3): 212-217.
  16. Shin YH, Kim KE, Lee C, Shin HJ, Kang MS, Lee HR, et al. High prevalence of Vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. *Eur J Pediatr* 2012; 171(10): 1475-1480.
  17. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of Vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96(2): 252-261.
  18. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Krickler A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 195-199.
  19. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006; 129-137.
  20. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2016; 37(1): 14-19.
  21. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012; 2(1): 12-15.
  22. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(2): 373-378.
  23. Matsuoka LY, Wortsman J, Chen TC, Holick MF. Compensation for the interracial variance in the cutaneous synthesis of vitamin D. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1995; 126(5): 452-457.
  24. Zhao Y, Yu Y, Li H, Chang Z, Li Y, Duan Y, et al. Vitamin D status and the prevalence of deficiency in lactating women from eight provinces and municipalities in China. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174378.
  25. Holden JM, Lemar LE, Exler J. Vitamin D in foods: development of the US Department of Agriculture database. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1092-1096.