

EDİTÖRE MEKTUPLAR

Hipofosfatematik raşitizm

Dr. Sevinç¹ ve arkadaşlarının “X’e bağlı hipofosfatamek rikets: bir vaka takdimi” başlıklı yazılarını ilgi ile okudum. Bu vakada hastanın şikayetlerinin nispeten geç başlamış olması vitamin D bağımlı raşitizmi dikkate getirir de kalsiyum düzeyinin normal sınırlarda bulunması dolayısıyla bu olasılık çok uzaktır². Vakada 25-OHCC (kolekalsiferol) ve 1,25-(OH)₂ CC düzeyleri tayin edilmiş olsa idi daha iyi bir değerlendirme yapılabilirdi. Tip 1 bağımlı raşitizm vakalarında 25-OHCC normal, 1,25-(OH)₂ CC ve cAMP azalmış ve normal fosfaturi beklendiğinden, hastanın fosfor ve 1α(OH)CC’e cevap vermesine rağmen zayıf olasılıktır. Tip II’de 1,25-(OH)₂ CC ve PTH, cAMP ve aminoasitidüri artmış olacağı gibi 1α(OH) CC de cevap beklenmezdi³.

Yazarların X’e bağlı hipofosfatematik raşitizm varsayımı hastanın erkek çocuk olması dolayısıyla reddedilemez de 1,25-(OH)₂ CC’in çok düşük olması tanıyı destekleyen bir bulgu olurdu. Annenin, babasının ve varsa dayıların incelenmesi de yardımcı olabilir. Hastanın aminoasitürisinde artma olmadığına göre tirozinemi, sistinozis, Fanconi ve Lowe sendromları üzerinde durulmasa da otozomal katılımlı tiplerden dominant şekilde 1,25-(OH)₂ CC düzeyinin normal, resesif şekilde ise çok düşük bulunması ayırıcı tanı yönünden faydalı olurdu kanısındayım.

Bu hastanın CC (kolekalsiferol) metabolitleri tayini yanında (varsa) dayıların incelenmesi ve gen düzeyinde çalışılmasının gerektiği kanısındayım.

Bu vaka dolayısıyla vurgulamak istediğini hipofosfatematik raşitizmde moleküler çalışmaların patogeneze ışık tutmasıdır. X-kromozomunun

üzerinde bulunan raşitizm geni PHEX-(fosfat regule eden endoperoksidaz) mutasyonunun, onkojenik raşitizmde tümör hücrelerinden sekrete edilen (matriks ekstrasellüler fosfoglukoprotein) MEPE gibi fosfatürik etki göstermesi dikkat çekicidir. Kemik ve dentin ekstrasellüler (dentin matriks protein-1, osteopontin, dentin sialofosfoglukoprotein, kemik sialoproteini II) matriks proteinlerine çok yakın benzerlik gösteren MEPE’de fosfatürik etki göstermektedir.

PHEX-ekspresyonu kalsitriol [1,25(OH)₂], CC] ile suprese edildiği gibi muhtemelen PHEX ekspresyonu da kalsitriol oluşunu 1α hidroksilaz ve 24 hidroksilaz aktivitelerini etkileyerek değiştirmektedir⁴.

Bu bilgiler onkojenik raşitizm patogeneziyi iyi bir şekilde açıkladığı gibi hipofosfatematik raşitizmin tedavisinde 1,25-(OH)₂ kolekalsiferolün sodyuma bağımlı fosfat ko-transporterlerini (NaPi) nükleer düzeyde regüle ederek fosfateminin düzelmesine yardımcı olmasının açıklanmasına da yardımcı olabilir.

Prof. Dr. Şinasi Özsoylu
Beysukent, Altınşehir Sitesi No: 30,
Ankara

KAYNAKLAR

1. Sevinç N, Türkmen M, Soylu A, Kavukçu S. X’e bağlı hipofosfatamik rikets. Bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 49-53.
2. Özsoylu Ş. Cholecalciferol dependent rickets. Lancet 1997; 349: 728 (letter to editor).
3. Özsoylu Ş. Raşitizmin sınıflandırılması. Özsoylu Ş. (ed). Pediatride Yenilikler Ankara. Arisan Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi, 1983, 169-173.
4. Rowe PSN. The molecular background to hypophosphatemic rickets. Arch Dis Child 2000; 83: 192-196.

Cevap

Riketsin tipik klinik bulguları olan hastada, yapılan görüntüleme ve kan tetkikleri ile de rikets tanısı doğrulandı. Serum kalsiyum düzeyi normal, fosfor düşük, alkalen fosfotaz yüksek ve parathormon düzeyleri normal bulunduğundan ve geç başlangıçlı olduğundan fosfopenik rikets düşünüldü. Hiperfosfatürisi de tespit edilen hastada fosfopenik rikets ayırıcı tanısına gidildi. Öncelikle tümöre bağlı fosfopenik rikets ayırt edildi. Yapılan incelemeler sonunda Fanconi sendromu ve renal tübüler asidoz düşünülmeydi. Kalıtsal primer hiperfosfatüri düşünülen hastada ailede benzer hastalık tespit edilmedi. Kan $1,25 (OH)_2 D_3$ düzeyi ve genetik çalışma ekonomik yetersizlik nedeni ile yapılamadı. Bu durumda otozomal dominant ve otozomal resesif hipofosfotermik rikets, klinik ve laboratuvar bulguları ile ekarte edildi. $1,25 (OH)_2 D_3$, X'e bağlı hipofosfotermik riketsde düşük olabileceği gibi normal de tespit edilebilir¹. Otozomal resesif hipofosfotermik riketsde ise $1,25 (OH)_2 D_3$ yüksek tespit edilebilir². Ancak hastada hiperkalsüri olmaması nedeni ile otozomal resesif tip düşünülmeydi. Otozomal dominant hipofosfotermik kemik hastalığında ise riketsin klinik bulguları oktur ve minimal iskelet değişiklikleri vardır. Riketsin radyolojik bulguları da genellikle yoktur. Serum

kalsiyum, parathormon, $1,25 (OH)_2 D_3$ düzeyi ve idrarla kalsiyum atılımı normal bulunur^{1,2}.

Yukarıda yaptığımız ayırıcı tanı tartışması, vaka raporumuzda da ayrıntılı olarak bildirilmiştir. Hastanın genetik çalışması yapılamadı ve kan $1,25 (OH)_2 D_3$ düzeyini de ölçülemediği ifade edilmiştir. Söz konusu laboratuvar incelemeleri uygulanmamasına rağmen hastada geç başlangıçlı rikets olması, klinik bulgular ve yapabildiğimiz laboratuvar incelemeleriyle X'e bağlı hipofosfotermik rikets tanısı düşünülmüş ve tedaviye de çok olumlu bir yanıt alınmıştır. Bu özellikteki vakalar seyrek görülmesi, geç başlangıçlı rikets olması ve özellikle hastanın daha önce iki farklı hastaneye başvurmasına karşın ilgili tanının düşünülmemesi nedeni ile vakamızı sunarak, tanıya yaklaşımının vurgulanması amaçlanmıştır.

Doç. Dr. Nilgün Sevinç
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

KAYNAKLAR

1. Chesney RW. Metabolic bone disease In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia. WB Saunders, 2000: 2136-2137.
2. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am 1997; 4: 443-455.

Akkiz methemoglobinemi

Dr. Aydoğan¹ ve arkadaşlarının “Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı iki vaka takdimi” başlıklı yazılarını ben de okudum. Konuya ilgim dolayısıyla bazı hususlarda görüşlerimi bildirmemin hoş karşılanmasını beklerim²⁻¹¹.

Yazarların NADPH dependent methemoglobin redüktazı inaktif olarak nitelendirmelerini biraz değişik ifade etmek isterim. Bu enzim fizyolojik şartlarda methemoglobin redüksiyonunda az (%5 kadar) etkili ise de NADH bağımlı methemoglobin redüktaz eksikliğinde özellikle (%1’lik) metilen mavisinden 1-2 mg/kg (intravenöz veya oral) verilmesi ile okside hemoglobinin süratle redüksiyonunda etkili olur.

Yazarların ikinci vakalarında maske ile %100 oksijen vermelerinin etkili olması beklenemez. Her ne kadar literatürde %100 ve hiperbarik oksijen yazılı ise de etkin olduğuna dair bir deneyimi okumadım. %100 veya hiperbarik oksijen ancak plazma ile oksijenin taşınmasını artırırsa da methemoglobinemili hastanın siyanozuna etki etmez. Gene yazarlar literatürde dayanağına rastlamadığın fetal hemoglobinin daha kolay oksitlendiğini işaret etmişlerse de bu hal büyük olasılıkla fetal hemoglobinin yüksek olduğu hayatın ilk birkaç ayında NADH’e bağımlı eritrosit methemoglobin redüktaz aktivitesinin düşüklüğü ile ilgilidir (ülkemizde bu enzimin bugüne kadar ölçümü sadece bizim çalışmalarımıza dayanmaktadır). Ayrıca methemoglobin eritrositlerdeki NADH bağımlı methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) ile hızla yıkılmaz, hemoglobine dönüşür.

“Askorbik asidin methemoglobinemi tedavisindeki yeri, daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral kullanımla ilgili” literatür

bilgisinin de kalıtsal hemoglobin M’lerin tedavisindeki yeri olmadığı gibi, sitokrom b5 redüktaz eksikliğinde de metilen mavisinin oral kullanımının etkinlik ve ucuzluk yönünden dikkatten kaçmaması gerekir kanısındayım.

Çok sevgili arkadaşlarımda arasında bulunduğu yazarlar da dahil araştırmacıların ülkemizdeki çalışmalara (ilk olsalar bile) fazla önem vermemeleri beni düşündürmektedir.

Prof. Dr. Şinasi Özsoylu

Beysukent Altınşehir Sitesi No: 30
Ankara

KAYNAKLAR

1. Aydoğan M, Toprak DG, Tierker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: iki vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 65-68.
2. Özsoylu Ş. Methemoglobinemia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1966; 9: 44.
3. Özsoylu Ş. Hereditary methemoglobinemic cyanosis due to diaphorase deficiency in three successive generations. Acta Haematol 1967; 37: 276-283.
4. Özsoylu Ş. Congenital methemoglobinemia due to diaphorase deficiency with mental retardation. Acta Haemat 1972; 45: 175-181.
5. Özsoylu Ş. Congenital methemoglobinemia due to hemoglobin M. Acta Haematol 1972; 45: 225-232.
6. Özsoylu Ş. Congenital enzymopenic methemoglobinemia. Acta Haematol 1981; 66: 271.
7. Özsoylu Ş. Congenital methemoglobinemia and mental retardation. Blood 1986; 68: 795-796.
8. Özsoylu Ş. About methemoglobinemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 302-303.
9. Özsoylu Ş. Methemoglobinemia following metoclopramide. Eur J Pediatr 1988; 148: 172.
10. Özsoylu Ş. Cytochrome b5 reductase and mental retardation. Am J Hematol 1993; 43: 243-244.
11. Özsoylu Ş. Acquired methemoglobinemia. Acta Paediatr 2004; 93: 1129.

Erken bebeklikte kolekalsiferol yetersizliğine bağlı raşitizm

Orbak ve arkadaşlarının¹ "Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri" adlı yazıları hekimlerimizin hala çocuk sağlığında önemli olan basit yetersizlikleri önleyememesi yönünden de çok önemli görünmektedir. Gebelerin büyük kısmının hekimlerce takip edilmesi ve doğumların önemli bir yüzdesinin de hekimlerce yapılmasına rağmen önlenmesi ve tedavisi çok ucuz ve kolay olan kolekalsiferol yetersizliğinin 50'ye yakın tıp fakültesi olan ülkemizde 1960'lardaki gibi devam etmesi eğitimde ülke problemlerinin çözümüne nedenli önem verdiğimiz bir göstergesi olması yönünden de dikkat çekicidir.

Yaşları 32 ile 112 gün arasında değişen 27 (veya 28'i erkek) olduğu bildirilen bebeklerin kaçında raşitizme özgü radyolojik bulguların bildirilmemiş olması dolayısı ile bebeklerin de kaçında konjenital raşitizm olduğu söylenemese de hemen hepsinde kolekalsiferol noksanlığı gösterilmiştir²⁻⁴. Oldukça iyi çalışılmış bebeklerde serum magnezyum değerleri, idrarlarında amino asitler ve siklik AMP (cAMP) çalışılabilseydi bazı farklılıkların açıklanmasında ip uçları elde olabilirdi kanısındayım.

Çalışılabilen annelerin hepsinde de kolekalsiferol noksanlığı gösterilmiştir. Bunlarda osteomalazi olup olmadığı araştırılabilseydi bebeklerin konjenital raşitizmi için bir husus daha dikkate getirilebilirdi³. Bebeklerdeki raşitizmin sebebi olarak (kolekalsiferol eksikliğine ilaveten) anne kalsiyumu bilinse idi, kalsiyum noksanlığının da ayrıca rolü olup olmadığı hakkında yorum yapılabilirdi^{2,8}.

Konvülsiyonlu bebeklerde hipokalsemi, hiperfosfatami ve hipomagnezemi bildirildiğinden, magnezyum değeri ayrıca önemli olabilirdi⁸. Ayrıca bebeklerin annelerinin kaçınıcı bebeği olduğu, anne yaşları ve annelerin önceki bebeklerinde konvülsiyon ve raşitizm hikayesinin sorgulanması yanında bu bebeklerde beslenme durumunun araştırılması bu güzel çalışmanın daha iyi yorumlanmasını sağlayabilirdi. Yazarların vakalarında konjenital raşitizmle ilgili olabilen kraniotabeste araştırılmış olsa idi literatür bilgilerinin doğrulanması da mümkün olabilirdi^{3,11}.

Otuz yıl kadar önce, onyediyi yaşında üçüncü çocuğuna hamile olan bir hanımda ağır osteoporoz yanında 2.5 yaşındaki 1 yaşındaki

iki çocuklarında ve doğmamış raşitizmi bebekte (konjenital) röntgenolojik inceleme ile göstermiştik. O dönemde raşitizme bağlı miyelofibrosis vakaların da incelemiştik^{9,10}.

Yazarlar çalışmanın yapıldığı mevsimde konvülsiyonsuz bebeklerde (kontrollarda) aynı biyokimik incelemeler yapsalardı daha iyi bir değerlendirme yapılabilirdi kanısındayım.

Her ne kadar aşırı örtülü giyinen hanımlarda 25 OHCC düşüklüğü beklenilse de özellikle çalışmanın yapıldığı Erzurumda soğuktan korunmak için bütün hanımların güneşe maruz kalması düşünülemez. Aynı mevsimde konvülsiyonsuz bebekleri olan anneler ve bebeklerinde (kontrol grupları) aynı biyokimik incelemeleri yapabilselerdi, varsayımlarımızın doğruluğunun dokümente edilmesi sağlanabilirdi.

Yazarlar "Bu bebekler, PTH ve diğer serum Ca düzenleyici faktörlerin immatüritesi nedeni ile Evre I'den Evre II ye geçme kapasitesine sahip olamadıkları için sıklıkla hipokalsemi ile başvurmaktadır" ifadesini en az iki defa kullanmışlarsa da hastaların %68'inde PTH'yı yüksek bulduklarına göre biyokimyasal bulguları da hiperfosfatamiyi esas alıp böbrek fonksiyonlarını inceleyebilselerdi belki Evre I bulgularına geçememe nedenini (kapasitesini değil) açıklayabilirdi kanısındayım.

Son olarak (vitamin D) kolekalsiferolun hormon gibi etki ettiği bilinmesine rağmen vitamin olarak isimlendirilmesine devam edilmesini yadırgadığımı bir kere daha dikkate getirmek isterim.

Dr. Şinasi Özsoylu

Beysukent, Altınşehir Sitesi No: 30
Ankara

KAYNAKLAR

1. Orbak Z, Hatun Ş, Özkan B, Döneray H, Çizmecioglu F, Toprak D. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi 2005; 48: 8-13.
2. Moncrieff M, Fadahunsi TO. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency. Arch Dis Child 1974; 49: 810-812.
3. Park W, Paust H, Kaufmann HJ. Osteomalacia of the mother- rickets of the newborn. Eur J Pediatr 1987; 49: 810-812.
4. Özsoylu Ş, Gürgey A, Coşkun T. Congenital rickets. Eur J Pediatr 1996; 155: 839.
5. Özsoylu Ş, Hanioglu N. Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. Turk J Pediatr 1977; 19: 89-96.

6. Akşit A, Özsoylu Ş, Yordam N. Serum chloride phosphorus ratio and cyclic AMP levels in rickets. *Anadolu Tıp Dergisi* 1981; 3: 8.
7. Yordam N, Ciliv G, Saatçi U, Özsoylu S. Urinary cyclic AMP in vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr* 1983; 25: 83-90.
8. Cockburn F, Brown JK, Belton NR, Forfar JÖ. Neonatal convulsion associated with primary disturbance of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *Arch Dis Child* 1973; 48: 99-101.
9. Yetgin Ş, Özsoylu Ş, Myeloid metaplasia in vitamin D deficiency rickets. *Scand J Haematol* 1982; 28: 180-185.
10. Yetgin S, Özsoylu Ş, Ruacan Ş, Tekinalp G, Çağlar M. Vitamin D deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989; 114: 213-217.
11. Begum R, DeL. Coutinho M, Dormandy TL, Yudkin S. Maternal malabsorption presenting as congenital rickets. *Lancet* 1968; 1: 1048-1051.
12. Özsoylu Ş. How long cholecalciferol called vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 303.