



İSTANBUL  
ÜNİVERSİTESİ  
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul  
Faculty of Medicine



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## SAHİBİ VE SORUMLU MÜDÜR/OWNER AND RESPONSIBLE MANAGER

Tufan TÜKEK

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

## EDİTÖR/EDITOR

Birsen KARAMAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## SAYI EDİTÖRLERİ/ISSUE EDITORS

Feyza DARENDELİLER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Serap TURAN

Marmara Üniversitesi, TÜRKİYE  
Marmara University, TURKEY

## EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

İsmail Cem SORMAZ

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Deniz TUĞCU

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Çiğdem KEKİK ÇINAR

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Nermin Görkem ŞİRİN İNAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Halil YAZICI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Ayşe KUBAT ÜZÜM

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## LANGUAGE EDITORS / DİL EDİTÖRLERİ

Alan James NEWSON

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Elizabeth Mary EARL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

Atilla ARINCI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Nilüfer GÖZÜM

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Beyza ÖZÇINAR

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Nilgün BOZBUĞA

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Hülya GÜL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Altay SENCER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Şükrü H. EMRE

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

Fahrettin KELEŞTEMUR

Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE  
Yeditepe University, TURKEY

Yasemin ŞANLI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Haluk ERAKSOY

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Abdullah KUTLAR

Augusta Üniversitesi, ABD  
Augusta University, USA

M. Öner ŞANLI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Hakan ERTİN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Sacit Bülent OMAV

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

E. Murat TUZCU

Cleveland Clinic, BAE  
Cleveland Clinic, UAE

Simin GÖRAL

Pennsylvania Üniversitesi, ABD  
University of Pennsylvania, USA

Betigül ÖNGEN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Pinar YAMANTÜRK ÇELİK

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## İSTATİSTİK DANIŞMANI/STATISTICS ADVISOR

Halim İŞSEVER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AMAÇ KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



# Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process.

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

All published content is available online, free of charge.

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

## EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association

Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.



## YAZARLARA BİLGİ

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

## MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

## YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

**Kapak sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

### Makale Türleri

**Özgün Araştırma:** Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel Yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan,

**Tablo 1.** Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Görsel yok

## YAZARLARA BİLGİ

değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgu Sunumu:** Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre Mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

### Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

### Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ay-

rılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

### REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları duru-



## YAZARLARA BİLGİ

munda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

## KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." kullanılmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and se-

curity in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

**Erken Çevrimiçi Yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
  - Makalenin türü
  - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
  - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
  - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
  - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
  - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
  - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



## YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
  - Makalenin kategorisi
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
  - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
  - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
  - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
  - Anahtar Kelimeler: 3-6 Türkçe ve 3-6 İngilizce
  - Makale ana metin bölümleri
  - Kaynaklar
  - Finansal destek (varsa belirtiniz)
  - Çıkar çatışması (varsa belirtiniz)
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih,  
İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

## EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted

with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Istanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.



## INTRUCTIONS TO AUTHORS

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

**Title page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,

- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

**Abstract:** A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

**Keywords:** Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

### Manuscript Types

**Original Articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial Comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Review Articles:** Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion sub-headings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

### Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

**Table 1.** Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue

raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

## REFERENCES

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal Article:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Book Section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

**Books with a Single Author:** Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as Author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference Proceedings:** Bengisson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or Technical Report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt: 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

**Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet:** Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

**Epub Ahead of Print Articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts Published in Electronic Format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
  - The category of the manuscript
  - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
  - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
  - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
  - Confirming that last control for fluent English was done.
  - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
  - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
  - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
  - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
  - The category of the manuscript
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Short title (running head) both in Turkish and in English
  - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
  - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
  - ORCIDs of all authors.





# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## INTRUCTIONS TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
  - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
  - Main article sections
  - References
  - Grant support (if exists)
  - Conflict of interest (if exists)
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa,

Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00



## X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİYE YAKLAŞIM APPROACH TO X LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

### İÇİNDEKİLER / CONTENTS

#### REVIEWS / DERLEMELER

- 1 X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİDE TANI VE TEDAVİ UZLAŞISI  
*GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA*  
Serap TURAN
- 17 X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİ (XLH) VE GENETİK KODLARI  
*GENETIC CODES OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA*  
Hüseyin ONAY
- 21 X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİDE RADYOLOJİK BULGULAR  
*RADIOLOGICAL FINDINGS IN X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA*  
Onur BUĞDAYCI
- 26 X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİK RAŞİTİZMDE ALT EKSTREMİTE DEFORMİTELERİNE ORTOPEDİK YAKLAŞIM  
*ORTHOPAEDIC TREATMENT MODALITIES FOR THE LOWER EXTREMITY DEFORMITY CAUSED BY X LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS*  
Halil İbrahim BALCI



## ÖNSÖZ

Hipofosfatemik raşitizm (HR), PTH yüksekliğine bağlı olmayan renal fosfat kaybı sonucu gelişen hipofosfatemi ve raşitizm olarak tanımlanabilir. HR'de renal fosfat kaybı, kanda bulunan fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) gibi humoral faktörlere veya böbrek kaynaklı bozukluklara bağlı gelişebilmektedir. Ancak klinikte gördüğümüz HR olgularının büyük kısmı FGF-23 artışı ile ilişkili olup, bunların da yaklaşık %90'ı X'e bağlı hipofosfatemidir (XLH). XLH hücre yüzeyinde protein kesici enzim kodlayan *PHEX* (Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X-chromosome) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen ve X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalıktır. XLH'ye neden olan ana mekanizma, kemikte FGF-23 yapımının serum fosfatından bağımsız olarak artmasıdır. Hastalar genellikle hayatın ikinci yılında bacak deformiteleri ile başvurarak tanı almaktadır. Tedavide oral fosfat ve aktif D vitamini-Kalsitriol kullanılmaktadır. Bu tedavi ile hastaların raşitizm bulguları düzeltilebilmekle ve ALP düzeyleri azaltılabilmekle birlikte genellikle tam bir sağaltım sağlanamamaktadır ve uzun dönemde hastalar düzeltici operasyonlara ihtiyaç duymaktadır. Tedavi başarısızlığının ana nedeni; verilen fosfat ve kalsitriolün FGF-23 artışına neden olarak renal fosfat kaybını arttırması ve hastalığın fizyopatolojisine yönelik bir tedavi olmamasıdır. Ayrıca tedavi için sık doz aralıklarının olması tedavi uyumunu ve iyileşmeyi etkilemektedir. Bu nedenle hastalığın fizyopatolojisine yönelik FGF-23'ü ve etkisini azaltıcı tedaviler gündeme gelmiş ve anti-FGF-23 monoklonal antikor tedavisi etkili bulunarak sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır. Hastalığın tedavisinin standardize edilmesi amacı ile 2019 yılında bu konuda uzmanların yer aldığı bir ekip tarafından XLH tanı ve tedavi uzlaşısı yayınlanmıştır. Bu kitapçıkta da yayınlanmış olan bu uzlaşma raporu temel alınarak, ülkemiz için XLH tanı ve tedavi kılavuzu oluşturulmuştur.

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Prof. Dr. Serap Turan



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

Bu kılavuz Dr. Feyza Darendeliler önderliğinde aşağıda isimleri yer alan hekimlerin katkılarıyla hazırlanmıştır. Katılım ve katkılarından dolayı tüm hekimlerimize teşekkür ederiz.

Dr. Bilgin Yüksel

Dr. Damla Gökşen

Dr. Fatih Süheyl Ezgü

Dr. Halil İbrahim Balcı

Dr. Hüseyin Onay

Dr. Leyla Tümer

Dr. Mehmet Nuri Özbek

Dr. Onur Buğdaycı

Dr. Serap Turan

Dr. Şükran Darcan

Dr. Zehra Aycan



## PREFACE

Hypophosphatemic rickets (HR) is the occurrence of hypophosphatemia and rickets as a result of renal phosphate loss but, which is not related to the PTH elevation. Renal phosphate loss in HR is the consequence of increased humoral factors such as the fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in blood or isolated renal disorders. However, the majority of HR cases seen in the clinic are FGF-23 related hypophosphatemia of which, approximately 90% of them are X-linked hypophosphatemia (XLH). XLH is an X linked dominant disorder caused by mutations in the PHEX (Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X-chromosome) gene that encodes protein-cutting enzymes on the cell surface. The main mechanism that causes XLH is the increase of FGF-23 production in bone, independent of serum phosphate levels. Patients usually present with leg deformities in the second year of life. Oral phosphate and active vitamin D-Calcitriol are the conventionally used treatments. Although the signs of rickets can be corrected and ALP levels can be reduced with treatment, a complete recovery is not achievable and patients need corrective surgeries in the long run. The main reason of treatment failure is the treatment itself. It does not address the underlying pathophysiology of the disease, and thus, the given phosphate and calcitriol causes an increase in renal phosphate loss by increasing FGF23 levels. Additionally, frequent dosing intervals for treatment also affect treatment compliance and recovery. For this reason, therapies targeting the pathophysiology of the disease i.e. reducing FGF23 levels as the ideal treatment, have come to the agenda. Anti-FGF-23 monoclonal antibody treatment has been proven to be effective in XLH and has been approved by the health authorities. In order to standardize the treatment of the disease, a consensus on diagnosis and treatment of XLH was established by a team of specialists in 2019. Based on this consensus report, here, we have created XLH diagnosis and treatment guideline for our country.

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Prof. Dr. Serap Turan



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

This guideline was established under the leadership of Dr. Feyza Darendeliler, with the contributions of the following physicians. We thank all our physicians for their participation and contributions.

Dr. Bilgin Yüksel

Dr. Damla Gökşen

Dr. Fatih Süheyl Ezgü

Dr. Halil İbrahim Balcı

Dr. Hüseyin Onay

Dr. Leyla Tümer

Dr. Mehmet Nuri Özbek

Dr. Onur Buğdaycı

Dr. Serap Turan

Dr. Şükran Darcan

Dr. Zehra Aycan

# X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİDE TANI VE TEDAVİ UZLAŞISI

## GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

Serap TURAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: S.T. 0000-0002-5172-5402

Cite this article as: Turan S. Guidelines on the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S1-S16. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0200

### ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH) kalıtsal renal fosfat kaybına bağlı raşitizmin en sık nedenidir. Çocuklarda alt ekstremitelerde deformiteleri, orantısız boy kısalığı, ekstremitelerde ağrısı, diş problemlerinin yanı sıra erişkin yaş grubunda hiperparatiroidi, osteomalazi, entesopati, osteoartrit ve psödofraktürlere neden olur. Hastalar arasında hastanın klinik seyri ve etkilenme düzeyi farklılıklar gösterebilir. XLH nadir bir hastalık olması nedeniyle hastalığın tanısı sıklıkla gecikmekte ve tedavi gecikmesinin hasta sonlanımına olumsuz etkileri bulunmaktadır. XLH; D vitamini eksikliği/hipokalsemi veya hiperparatiroidinin eşlik etmediği renal fosfat kaybına bağlı gelişen hipofosfatemi ve raşitizm durumunda akla gelmelidir. Mümkün olduğu durumlarda tanı, moleküler genetik testler ile veya tedavi öncesi alınan fibroblast growth factor 23 (FGF23) ölçümü ile doğrulanmalıdır. Metabolik kemik hastalıkları konusunda uzman hekimlerin önderliğinde multidisipliner bir ekip tarafından kanıta dayalı olarak hazırlanıp 2019 yılında yayınlanan uzlaşma raporu ile XLH hastalarının tanı ve tedavi kriterleri belirlenmiştir. Yazımızda bu uzlaşma raporu temel alınarak ülkemiz için XLH'de tanı, tedavi ve takip prensipleri verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** X'e bağlı hipofosfatemi, XLH, raşitizm, hipofosfatemik raşitizm, *PHEX*, uzlaşma, rehber, tedavi, konvasiyonel, burosumab

### ABSTRACT

X-linked hypophosphatemia (XLH) is the most common cause of rickets related to inherited renal phosphate wasting. XLH is associated with lower limb deformities, pain, poor mineralization of the teeth, and disproportionate short stature in children as well as hyperparathyroidism, osteomalacia, enthesopathies, osteoarthritis, and pseudofractures in adults. The characteristics and severity of XLH vary between patients. Because of its rarity, the diagnosis and specific treatment of XLH are frequently delayed, which has a detrimental effect on patient outcomes. The diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia in association with hypophosphatemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Whenever possible, the diagnosis should be confirmed by molecular genetic analysis or measurement of levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) before treatment. An evidence-based guideline was published for recommendation on the diagnosis, treatment, and follow-up of XLH by a multidisciplinary team organized by a metabolic bone disease expert. In this article, the current recommendations - based on the published guideline was summarized and adapted for our country.

**Keywords:** X-linked hypophosphatemia, XLH, rickets, hypophosphatemic rickets, *PHEX*, consensus, guidelines, treatment, conventional, burosumab

### GİRİŞ

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH), osteoblastlarda, osteositlerde ve dişlerde (odontoblastlar ve sementoblastlar) ekspres edilen ve hücre yüzeyinde protein kesici enzim kodlayan *PHEX* (Phosphate-regulating gene with Homologies to

Endopeptidases on the X-chromosome) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen ve X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalıktır. XLH kalıtsal fosfat kaybının en yaygın nedenidir ve insidansı 100.000 canlı doğum başına 3,9 olup, prevalansı çocuklarda 1,7/100.000, çocuk ve erişkinde 4,8/100.000'dir (2-4). XLH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serap.turan@marmara.edu.tr

Başvuru/Submitted: 11.03.2020 • Revizyon Talebi/Revision Requested: 16.04.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 18.04.2020 • Kabul/Accepted: 20.04.2020 • Online Yayın/Published Online: 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

da; çalışmalar *PHEX*'deki fonksiyon kaybının bir fosfotonin olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) salgılanmasında artışa neden olduğunu göstermektedir. FGF23 üretiminin birincil kaynağı *PHEX*'e benzer şekilde kemik dokusudur (5). FGF23 artışı, renal fosfat kaybı ve sonucunda görülen hipofosfatemi, azalmış aktif D vitamini [ $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D] sentezi, raşitizm, osteomalazi, odontomalazi ve orantısız boy kısalığı dahil olmak üzere hastalığın karakteristik özelliklerinin çoğunu açıklamaktadır (5-7). Hastalarda klinik belirtiler genellikle yaşamın birinci veya ikinci yılında gelişir ve XLH'nin klinik şiddeti değişkendir. Çocuklarda temel klinik belirtiler yürüme bozukluğu, alt ekstremitelerde deformiteleri ve büyüme hızında azalmadır. Dental apseler 3 yaşından büyük hastalarda oldukça sık görülür (8, 9). Erişkinlerde tipik XLH bulguları; boy kısalığı, osteomalazi, kemik ağrısı, osteoartrit, psödofraktürler, spinal stenoz, entesopatiler ve periodontit dahil olmak üzere diş ve ağız problemleri ve işitme kaybıdır (10, 11).

XLH'de raşitizm bulguları genellikle yaşamın 6. ayından sonra belirginleşir ve hastalar kliniğe yaşamın ikinci yılında yürümede gecikme, paytak yürüme, progresif alt ekstremitelerde deformiteleri, el ve ayak bileğinde genişleme, kostokondral bileşmelerde kalınlaşma ve büyüme hızında azalma ile gelirler. Alt ekstremitelerde deformiteleri genellikle varus veya valgus deformiteleri şeklinde olup, sıklıkla içe veya dışa basma şeklinde torsiyonel bileşeni de vardır (12).

### Hipofosfatemi ile gelen raşitizmlili bir çocukta tanısal yaklaşım

Ayrıntılı tanı hipofosfatemiye neden olan mekanizmalara -özetle yüksek paratiroid hormon (PTH) aktivitesi, bağırsaktan yetersiz fosfat emilimi veya renal fosfat kaybı- dayalıdır. Renal fosfat kaybının nedeni primer tübüler defektler veya FGF23 artışına bağlı olabilir (Şekil 1).

Hipofosfatemik raşitizmi/XLH'yi diğer kalsiyopenik raşitizm türlerinden ayıran ana biyokimyasal parametre PTH düzeyleridir. XLH'de PTH düzeyi normal veya hafif yüksektir. Kalsiyopenik raşitizmde ise evre 2 raşitizmde olduğu gibi serum kalsiyum seviyeleri normal bile olsa, PTH seviyeleri belirgin yüksektir. Tablo 1'de diğer kalıtsal ve edinsel raşitizm türleri ve biyokimyasal özellikleri verilmiştir. Vitamin D bağımlı raşitizm tip 1'de (VDDR1) bozulmuş  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D sentezi söz konusu iken, VDDR2'de D vitamini reseptörü bozukluklarına bağlı D vitamini direnci, VDDR3'de ise hızlanmış D vitamini metabolizması söz konusudur (Tablo 1).

### Diğer hipofosfatemik raşitizm nedenleri

XLH, tüm hipofosfatemik raşitizm vakalarının ~%80'ini temsil eder (13-15). XLH'nin klinik, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri diğer hipofosfatemik raşitizm tiplerine benzerlik göstermekle birlikte, bazı ayırt edici özellikleri de bulunmaktadır. Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalarda XLH dışı hipofosfatemik raşitizm tipleri düşünülmelidir:

- Aile öyküsü negatif ve/veya anne baba arasında akrabalığın olması
- Erkekten erkeğe geçiş: Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm
- Yaşamın ikinci yılından sonra gelişen belirtiler: Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm veya tümöre bağlı osteomalazi
- Asidoz, glukozüri, aminoasidüri veya düşük moleküler kütleli proteinüri: Renal Fanconi sendromu, Dent hastalığı
- Düşük idrar fosfat atılımı: Besinsel fosfat eksikliği veya biyoyararlanım bozulması
  - Anne sütü alan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler
  - Elementer veya hipoalerjenik formül beslenme
  - Total parenteral beslenme kullanımı
  - Aşırı fosfat bağlayıcısı kullanımı
  - Gastrointestinal cerrahi veya bozukluklar
- Tedavi öncesinde hiperkalsiüri: Kalıtsal hiperkalsiüri ili hipofosfatemik raşitizm (HHRH)

Ayrıntılı tanı hipofosfatemiye neden olan mekanizmalara; özetle yüksek PTH aktivitesi, bağırsaktan yetersiz fosfat emilimi veya renal fosfat kaybı varlığına dayanarak yapılır (1). İlk basamak testler ile etiyolojisi belirlenemeyen hipofosfatemik raşitizm vakalarında genişletilmiş moleküler genetik analizler faydalı olabilir.

XLH bazen nütrisyonel kalsiyum ve/veya D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm ile birlikte bulunabilir ve D vitamini veya kalsiyum desteği sonrasında serum fosfat düzeylerinde düşüklüğün devam etmesi durumunda akla XLH gelmelidir.

### Biyokimyasal özellikler

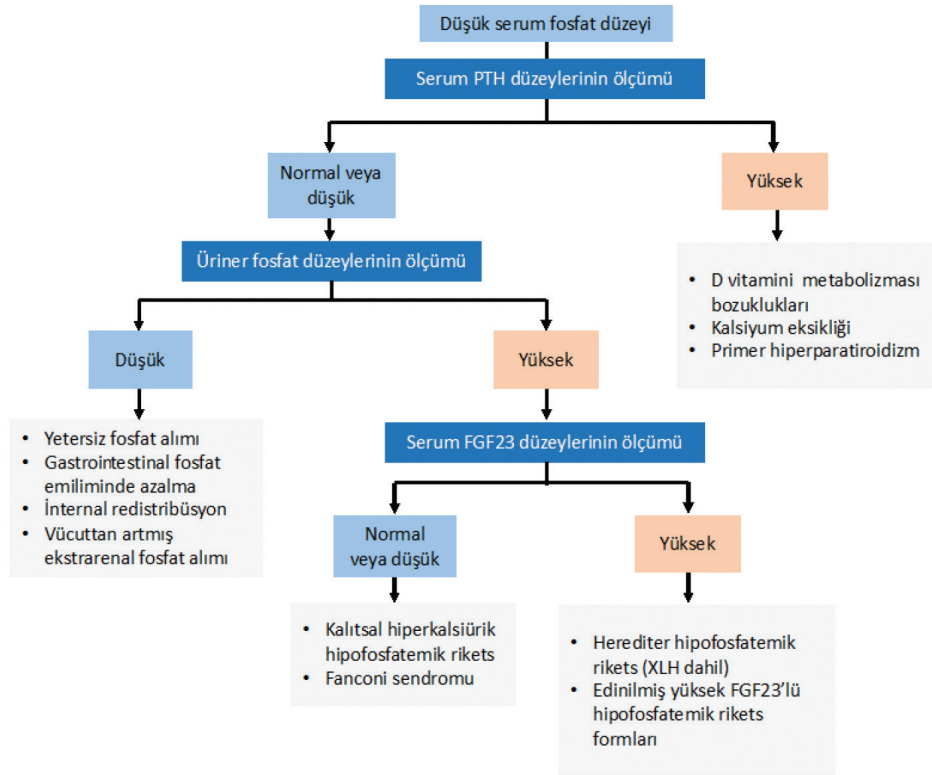
XLH'nin biyokimyasal özellikleri; renal fosfat kaybına bağlı hipofosfatemi, alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde artış ve intact FGF23 (iFGF23) düzeylerinde artış şeklindedir (17, 18). XLH açısından pozitif aile öyküsü, ALP düzeylerinde artış, serum fosfat düzeylerinde renal fosfat kaybıyla ilişkili azalma ve/veya *PHEX* mutasyonu tanımlanması etkilenmiş çocukların yaşamın ilk haftalarında tanınmasına yardımcı olabilir. Ancak, serum fosfat düzeyleri yaşamın ilk 3-4 ayında normal aralıkta olabilir. Renal fosfat atılımı glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum tübüler fosfat geri emiliminin (TmP/GFR) hesaplanmasıyla değerlendirilmelidir. Fosfat alımı yetersiz olan veya bağırsak emilimi bozulmuş hastalarda serum fosfat düzeyleri normale getirilene kadar TmP/GFR oranı yanlış düşük bulunabilir. Plazma iFGF23 düzeyleri genellikle yükselmiş olmakla birlikte, normal iFGF23 düzeyleri XLH tanısını dışlamaz ve hipofosfatemi temelinde uygunsuz normal olarak yorumlanmalıdır. FGF23 düzeyleri aynı zamanda özellikle fosfat alımı ve D



**Tablo 1:** Kalıtsal veya edinilmiş fosfopenik raşitizm ile kalsiyopenik raşitizm özelliklerinin karşılaştırılması

Bozukluk (kısaltma; OMIM#)	Gen (Lokasyon)	Ca	P	ALP	UCa	UP	Tmp/ GFR	FGF23	PTH	25(OH)D <sup>a</sup>	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Patogenez
<b>PTH düzeyi yüksek raşitizm ve/veya osteomalazi (kalsiyopenik raşitizm)</b>												
Nütrisyonel raşitizm (D vitamini ve/veya kalsiyum eksikliği)	GD	N, ↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	↓ ↓ ↓	N	D Vitamini eksikliği
D vitamini bağımlı raşitizm tip 1A (VD-DR1A; OMIM#264700)	CYP27B1 (12q14.1)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↓	Bozulmuş 1,25(OH) <sub>2</sub> D sentezi
D vitamini bağımlı raşitizm tip 1B (VD-DR1B; OMIM#600081)	CYP2R1 (11p15.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	↓ ↓ ↓	D	Bozulmuş 25(OH)D sentezi
D vitamini bağımlı raşitizm tip 2A (VD-DR2A; OMIM#277440)	VDR (12q13.11)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↑↑	Bozulmuş VDR
D vitamini bağımlı raşitizm tip 2B (VD-DR2B; OMIM#164020)	HNRNPC (14q11.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	N	↑↑	Bozulmuş VDR sinyalizasyonu
D vitamini bağımlı raşitizm tip 3 (VDDR3; OMIM# ?)	CYP3A4 (7q21.1)	↓	↓	↑↑↑	↓	D	↓	?	↑↑↑	↓	↓	↑ 1,25(OH) <sub>2</sub> D inaktivasyonu
<b>Besinsel fosfat eksikliği veya biyoyararlanım bozulmasına bağlı fosfopenik raşitizm ve/veya osteomalazi</b>												
Fosfat eksikliği	GD	N, ↓	↓	↑, ↑↑	?	↓	N <sup>b</sup>	N, ↓	N	N	N, ↑	Fosfat eksikliği
<b>FGF23 düzeylerinde yükselme ve/veya sinyalizasyon nedeniyle renal tübüler kaybın olduğu fosfopenik raşitizm ve/veya osteomalazi</b>												
X'e bağlı hipofosfatemi (XLH; OMIM#307800)	PHEX (Xp22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı ↓ FGF23 yıkımı
Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm Tip 1 (ADH1R; OMIM#193100)	FGF23 (12p13.3)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	FGF23 proteini yıkma direnci
Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm tip 2 (ADHR2; OMIM#?)	SGK3 (8q13.1)	N	↓	↑↑	↓	↑	↓	N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	↓N <sup>d</sup>	↓ NaPi-2a FGF23'e etkisi?
Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm 1 (ARHR1; OMIM# 241520)	DMP1 (4q22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm 2 (ARHR2; OMIM# 613312)	ENPP1 (6q23.2)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Raine sendromu ilişkili (ARHR3; OMIM#259775)	FAM20C (7q22.3)	N	↓	↑, ↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Fibröz displazi (FD; OMIM#174800)	GNAS (20q13.3)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Tümöre bağlı osteomalazi (TIO)	GD	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ Tümör dokuda FGF23 yapımı
Epidermal nevus sendromu (SFM; OMIM#163200)	RAS (1p13.2)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Osteoglofonik displazi (OGD; OMIM#166250)	FGFR1 (8p11.23)	N	↓	↑, N	N	↑	↓	N, ↑	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Opsismo displazi (OPD; OMIM #258480)	INPPL1 (11q13.4)	N	↓	↑, N	↓	↑	↓	↑	N, ↑ <sup>c</sup>	N	N <sup>d</sup>	↑ FGF23 yapımı
Hipofosfatemik raşitizm ve hiperparatiroidizm (OMIM#612089)	KLOTHO (13q13.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑↑	↑↑	N	N <sup>d</sup>	Bilimiyor; KLOTHO promotör translokasyonu

N, normal; ↑, yükselmiş; ↓, düşmüş; ↑↑ veya ↑↑↑, çok yükselmiş; ↑↑ (↑), D; değişkenlik gösterebilir; 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihidroksi vitamin D; 25(OH)D, koleksiferol; ALP, alkalen fosfataz; Ca, serum kalsiyum düzeyi; FGF23, fibroblast büyüme faktörü 23; GD: geçeri; değli P; serum fosfat düzeyleri; PTH, paratiroid hormon; TMP/GFR, glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum renal tübüler fosfat geri emilimi; UCa, idrar kalsiyum atılımı; UP, idrar fosfat atılımı; VDR, D vitamini reseptörü. Veri kaynağı: ref. 16. <sup>a</sup>Cave: D vitamini eksikliğinin prevalansının sağlıklı çocuklarda %50'ye kadar olduğu bildirilmiştir. <sup>b</sup> düzeyinin düzeltilmesinden sonra normal ancak düzeltme öncesinde yalancı düşüklük tespit edilir. <sup>c</sup>PTH orta derece yükselmiş olabilir. <sup>d</sup>Serum fosfat konsantrasyonuna göre azalmış. <sup>e</sup>Kronik böbrek hastalığının evresine göre değişen şekilde.



Şekil 1: Raşitizm ile başvuran hipofosfatemik çocuklarda tanı algoritması.

vitamini tedavisi gibi diğer faktörlerden de etkilenir (19-23). Bu nedenle iFGF23 düzeyleri özellikle tedavi almayan hastalarda anlamlı olarak bilgi verir. iFGF23 düzeyleri hipofosfatemik raşitizmin diğer formlarında da yükselmiştir (Tablo 1) ve normal aralık kullanılan yöntemle göre farklılık gösterir. Serum kalsiyum düzeyi genellikle düşük normal aralıktadır ve idrar kalsiyum atılımı, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezinin bozulması ve bunun sonucu olarak bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması nedeniyle düşüktür (19-23).

Kalsiyopenik raşitizmin aksine paratiroid hormon (PTH) düzeyleri genellikle normal/normal aralığın üst sınırındadır veya hafif artmıştır. Dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyleri düşüktür veya hipofosfatemi ile uyumsuz şekilde normaldir (19-23).

#### Genotip-fenotip ilişkisi

XLH kliniği tüm mutasyon taşıyan bireylerde görüldüğü gibi şiddeti aile üyeleri arasında bile büyük değişkenlik gösterebilir ve klinik ağırlık olarak iki cinsiyet arasında belirgin bir fark yoktur. PHEX geninde çok sayıda inaktive edici mutasyonun XLH'ye neden olduğu gösterilmiştir ve genotip-fenotip ilişkisi belirgin değildir (24, 25).

#### İleri tetkikler

Hastalar tanı anında yaşlarına göre XLH'de görülen komplikasyonların varlığı ve şiddeti açısından değerlendirilmelidir (Tablo 2). Küçük çocuklarda işitme değerlendirmesi

veya oral muayene gibi dinamik testler veya spesifik araştırmaların yapılması bazen uygun olmayabilir ve çocuk 3-5 yaşına gelene kadar ertelenebilir. XLH'de tanı anında değerlendirilmesi gereken parametreler ve komplikasyonlara yönelik çalışmalar Tablo 2'de verilmiştir (1).

#### XLH için önerilen tanı kriterleri

(Şekil 2'de belirtilen kanıt düzeylerine göre verilmektedir.)

- Çocuklarda; D vitamini veya kalsiyum eksikliği olmaksızın klinik ve/veya radyolojik raşitizm bulguları ve büyüme yavaşlaması olan ve renal fosfat kaybına bağlı hipofosfatemisi (yaşa özel referans aralığına göre) tespit edilen hastalarda XLH tanısı düşünülmelidir (düzey B, orta derece öneri).
- Erişkinlerde renal fosfat kaybına bağlı serum fosfat düzeylerinin yaşa özel referans aralığının altında olması halinde; geçmiş hikayesinde veya tanı anında alt ekstremitelerde deformitesi varlığı ve/veya klinik ve/veya radyolojik osteomalazi bulguları (psödofraktür, erken osteoartrit ve entesopatiler) tespit edilen hastalarda XLH tanısı düşünülmelidir (düzey B, orta derece öneri).
- XLH tanısı alan hastanın birinci derece akrabalarının da XLH açısından araştırılması önerilir. Babadan oğula geçmediği göz önünde bulundurulmalıdır (düzey D, zayıf derece öneri).

**Tablo 2:** Tanı anında XLH'li hastalarda yaş gruplarına göre değerlendirilmesi gereken parametreler

Değerlendirme	Hastanın yaşı		
	<5 yaşı	5-18 yaşı	Erişkin
<b>Klinik</b>			
Büyüme eğrisi	✓	✓	✓
Raşıtizm ve/veya bacak deformitesi bulguları	✓	✓	✓
İntermalleolar ve interkondiler mesafe ölçümü	✓	✓	✓
Baş çevresi ve kafatası şekli	✓	✓	-
Nörolojik muayene (kraniyosinostoz ve spinal stenoz sonlanımları için)	✓	✓	✓
İşitme ölçümü	-	✓	✓
Dental ve oral muayene (>3 yaşı)	✓	✓	✓
Kas-iskelet fonksiyonu (yürüme)	-	✓	-
<b>Biyokimya</b>			
Kan: kalsiyum, fosfat ve kreatinin	✓	✓	✓
Spot idrar: kalsiyum, fosfat ve kreatinin	✓	✓	✓
TmP/GFR	✓	✓	✓
Hesaplanan GFR	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D	✓	✓	✓
1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓
ALP (çocuk) ve BAP (erişkin)	✓	✓	✓
İntakt FGF23 (aile öyküsünün negatif olması durumunda)	✓	✓	✓
<b>Görüntüleme</b>			
El bileği ve/veya diz ve/veya ayak bileği radyografileri (raşıtizm)	✓	✓	-
Standardize, iyi pozisyon verilmiş anterior- posterior ayakta ekstremite hizalanması radyografisi (mümkünse düşük dozlu teknikler kullanılarak)	✓	✓	✓
Dental ortopantomogram (İhtiyaç halinde)	-	✓	✓
Beyin MRG (Kraniosinostoz veya kafa içi basınç artışı bulgusu varsa)	✓	✓	✓
Renal ultrasonografi (nefrokalsinozis)	✓	✓	✓

- Tanı anında yapılması önerilen tetkikler şunlardır (düze y B, orta derece öneri):
  - o Raşıtizm, büyüme geriliği, dental anomaliler, kraniyosinostoz ve/veya intrakraniyal hipertansiyon bulguları dahil olmak üzere ayrıntılı klinik değerlendirme
  - o Raşıtizm ve osteomalazinin radyolojik olarak değerlendirmesi ve derecelendirilmesi
  - o Serum fosfat, kalsiyum, alkalen fosfataz, paratiroid hormon, 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D ve kreatinin düzeyleri dahil olmak üzere biyokimyasal testler ile glomerüler filtrasyon hızına göre maksim

mum tubüler geri emilim (TmP/GFR) ve İdrar Ca/Cre oranının hesaplanması için spot idrarda kalsiyum, fosfat ve kreatinin düzeyleri

- Non-selektif renal tubüler fosfat kaybının (renal Fanconi sendromunun) dışlanması için; idrarda anormal bikarbonat, aminoasit, glukoz ve/veya ürik asit atılımına ve düşük moleküler ağırlıklı proteinüriye bakılması önerilir (düze y B, orta derece öneri).
- Çocuklarda ve erişkinlerde klinik XLH tanısının, mümkünse PHEX geninin genetik analizi ile doğrulanması önerilir (düze y B, orta derece öneri).

Toplam kanıt kalitesi	Fayda veya zarar üstünlüğü	Fayda ve zarar dengeli
<b>Düzye A</b> • Girişim: iyi tasarlanmış ve yürütülmüş çalışmalar, uygun popülasyonlar üzerinde yapılan meta-analizler • Tanı: uygun popülasyonların bağımsız altın standart çalışmaları	Güçlü öneri	Zayıf öneri (fayda ve zarar dengesine dayalı)
<b>Düzye B</b> Minör kısıtlamalarla yapılan çalışmalar veya tanı çalışmaları; birçok gözlemsel çalışmadan gelen tutarlı bulgular	Orta derecede öneri	
<b>Düzye C</b> Tek veya birkaç gözlemsel çalışma veya tutarsız bulguları veya majör kısıtlamaları olan birçok çalışma		
<b>Düzye D</b> Uzman görüşü, vaka raporları, ilk ilkelere çıkarım yapma	Zayıf öneri (düşük kaliteli kanıtlara dayalı)	Hiçbir öneri yapılamaz
<b>Düzye X</b> Doğrulama çalışmalarının yapılamadığı ve fayda veya zararın açık bir şekilde üstün olmadığı istisnai durumlar	Orta derecede öneri	Güçlü öneri

**Resim 2:** Kanıt düzeylerinin ve önerilen derecesinin belirlenmesi 'Amerikan Pediatri Akademisi derecelendirme matrisi'ne göre yapılmıştır (26).

- Genetik analiz mevcut değil ise; yüksek plazma iFGF23 düzeyleri ve/veya XLH açısından pozitif aile öyküsü tanıyı destekler (düzye C, orta derece öneri).
- *PHEX* gen analizinin XLH açısından negatif sonuç vermesi halinde; diğer kalıtsal veya edinsel hipofosfatemi nedenlerinin değerlendirilmesi önerilir (düzye B, orta derece öneri).
- XLH hastalarına özellikle çocukluktan erişkin bakıma geçişte ve gebelik planlayan ailelerde genetik danışmanlık verilmesi önerilir (düzye C, orta derece öneri).
- XLH veya *PHEX* mutasyonları için pre-implantasyon genetik veya prenatal tanı yöntemleri kullanılabilir. Ancak öneriler ülkeye özgü etik ve yasal standartlara göre uyarlanmalı ve uygun genetik danışmanlık çerçevesinde anlatılmalıdır (düzye D, zayıf öneri).
- Tanı anında XLH komplikasyonlarını tanıma ve değerlendirmeye yönelik yapılması gereken ileri tanısal yaklaşımlar Tablo 2'de verilmiştir (düzye D, orta derece öneri).

### Çocuklarda konvansiyonel tedavi

#### Fosfat tedavisi

XLH hastalarında konvansiyonel tedavi önerileri Tablo 3'de verilmiştir. XLH'de fosfat tedavisi her zaman aktif D vitamini ile birlikte verilmelidir. Tek olarak verilen oral fosfat takviyeleri sekonder hiperparatiroidizme neden olarak renal fosfat kaybını artırır. Tedavi dozları yaş ve fenotipin şiddetine göre değişmektedir ve optimal oral fosfat dozu-na ilişkin bir uzlaş bulunmamaktadır. Ancak fenotipin şiddeti temelinde elementer fosfora dayalı günlük 20–60 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde başlangıç dozları önerilir (7, 8).

Erken tedavi daha iyi sonlanım ile ilişkilidir. Çocuklarda tedavi hedefi; ALP düzeylerinin normal aralığa gelmesi ve radyolojik raşitizm bulgularının düzelmesidir. Tedavi aynı zamanda büyümeyi hızlandırır, kemik ağrısını azaltır, bacak deformitelerini tedrici olarak düzeltir ve diş sağlığını iyileştirir. Kemik bulguları gelişmeden tanı almış süt çocuklarında tedavinin amacı raşitizmin önlenmesidir (17, 18). Ancak tedavi başarısızlığı ya hastalığın ağırlığı, ya da tedaviye uyum ve yan etkilerle ilişkili olarak sıklıkla görülmekte ve uzun dönemde, XLH'li çocukların yaklaşık üçte ikisi deforme cerrahisine ihtiyaç duymaktadır.

Serum fosfat düzeyleri oral alım sonrasında hızlı artar, ancak 1,5 saat içinde başlangıç düzeylerine döner. Dolayısıyla stabil kan düzeylerinin korunabilmesi için fosfat, özellikle ALP düzeyleri yüksek küçük hastalarda, günde 4-6 kez olacak şekilde mümkün olduğu kadar sık verilmelidir. Ancak, adolesanlarda sık kullanıma uyum problemi olması nedeni ile 2-3 doz/gün uyumu arttırabilir. XLH'de konvansiyonel tedavi ile açlık fosfat düzeyleri normalleşmesi gibi bir tedavi hedefi yoktur (17, 18).

Fosfat takviyeleri sodyum bazlı ve/veya potasyum bazlı tuzlar içeren oral çözeltiler, kapsüller veya tabletler şeklinde mevcuttur. Mevcut fosfat tuzlarının fosfor içeriklerinde farklılıklar olması nedeni ile, tedavi dozları elementer fosfora göre belirlenmelidir. Ayrıca, dental problemlere yatkınlık nedeniyle bu hastalarda glukoz bazlı tatlandırıcılar içeren oral fosfat çözeltileri dikkatli kullanılmalıdır. Fosfat, intestinal sistemden emilimin azalması nedeniyle süt gibi yüksek kalsiyum içerikli gıdalar veya kalsiyum desteği ile birlikte verilmemelidir (17, 18).

### **D vitamini ve aktif D vitamini tedavisi**

Aktif D vitamini (kalsitriol veya al fakalsidol) tedavisi oral fosfat takviyelerine ek olarak, kalsitriol eksikliğinin giderilmesi, sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi ve bağırsaktan fosfat emiliminin artırılması için verilir. Optimum doz hastadan hastaya değişir, ancak, genellikle erken çocukluk ve puberte gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde daha yüksek doza ihtiyaç duyulur. Tedavi dozu; serum ALP ve PTH düzeyleri ile idrar kalsiyum atılımına göre ayarlanır. Yüksek dozlarda aktif D vitamini büyümeyi ve kemik iyileşmesini hızlandırırken, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis riskinde artışa neden olur. Aktif D vitamini dozunun yetersiz olduğu durumlarda ise; azalmış intestinal kalsiyum emilimine bağlı düşük idrar kalsiyum atılımı, persistan raşitizm ve yüksek ALP ve/veya PTH düzeyleri görülür. Kalsitriol günde bir veya iki doz olarak verilebilir, buna karşılık al fakalsidol daha uzun yarı ömrü nedeniyle günde bir kez verilmelidir. Eşdeğer al fakalsidol dozu, kalsitriol

dozunun 1,5-2,0 katıdır. Bu fark kalsitriolün oral biyoyararlanımının al fakalsidolden kabaca iki kat fazla olmasından kaynaklanır. Tek doz kullanılması halinde akşam verilmesi veya yüksek dozun akşam verilmesi; gıda alımını takiben aşırı kalsiyum emilimini ve dolayısıyla hiperkalsiüriyi önleme açısından yardımcı olabilir. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi XLH'li çocuklarda da 25(OH) vitamin D düşüklüğü doğal D vitamini takviyesiyle düzeltilmelidir (18, 27).

Besinlerle alınan kalsiyumun yaşa göre normal aralıkta olması yeterlidir. Kalsiyum desteği, kemik kitlesi ve mineral içeriğinin genellikle normal olması ve potansiyel hiperkalsiüri riski nedeniyle önerilmez.

### **Konvansiyonel tedaviye bağlı yan etkiler**

Fosfat ve aktif D vitamini tedavisi kalsiüriyi ve fosfatüriyi artırarak nefrokalsinozise neden olabilir. XLH hastalarının %30-70'inde nefrokalsinozis geliştiği ve aktif D vitamini dozundan çok, fosfat dozlarının nefrokalsinozis gelişimi

**Tablo 3:** XLH çocukluk çağı konvansiyonel tedavi önerileri

### **Çocuklarda tedavi önerileri**

- Aşikâr XLH fenotipi olan çocukların tedavisine tanı konar konmaz oral fosfor (fosfat tuzları) ve aktif D vitamini (kalsitriol veya al fakalsidol) kombinasyonu ile başlanması önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Süt çocuğu ve okul öncesi çocuklarda başlangıç fosfat dozu; 20–60 mg/kg /gün (0,7–2,0 mmol/kg/gün) elementer fosfor içerecek şekilde verilmesi ve dozun; raşitizm, büyüme ve ALP ve PTH düzeylerindeki değişimlere göre ayarlanması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Fosfat desteğinin mümkün olduğu kadar sık, ALP düzeyleri yüksek küçük hastalarda günde 4-6 kez alınması önerilir. Sıklık, ALP normal aralığa geldiğinde günde 3-4 keze düşürülebilir (düzey B, orta derece öneri).
- Klinik yanıtın yetersiz olduğu durumlarda; fosfat dozunda tedrici olarak gastrointestinal yan etkiler ve hiperparatiroidizmin göz önünde bulundurularak artış yapılması, ancak günlük >80 mg/kg (elementer fosfora göre) çıkılması önerilir. Bu etkilerin görülmesi halinde tedavi dozunun azaltılması ve/veya sıklığın artırılması şeklinde düzenleme yapılmalıdır (düzey C, orta derece öneri).
- Aile taramasından tanı almış veya asemptomatik hafif olgularda düşük tedavi dozları kullanılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Kalsitriol için başlangıç dozu 20–30 ng/kg/gün ya da al fakalsidol için 30–50 ng/kg/gün'dür. Alternatif olarak >12 ay hastalara tedaviye ampirik olarak 0,5 µg/gün kalsitriol veya 1 µg/gün al fakalsidol ile başlanabilir ve klinik ve biyokimyasal yanıtlara göre doz ayarlaması yapılabilir (düzey C, orta derece öneri).
- Nefrokalsinozisin önlenmesi için; idrar kalsiyum atılımının normal sınırlarda tutulması ve yüksek dozda fosfat desteğinden kaçınılması önerilir. Gerekli olması halinde idrar kalsiyum düzeyini, atılımını ve/veya kristalizasyonunu azaltacak; düzenli su tüketimi, potasyum sitrat uygulaması ve sodyum tüketiminin azaltılması gibi önlemlerin alınması önerilebilir (düzey C, orta derece öneri).
- Sekonder hiperparatiroidizm önlenmesine yönelik öneriler:
  - Konvansiyonel tedavi alan ve PTH düzeyleri yükselmiş hastalarda aktif D vitamini dozunun artırılarak ve/veya oral fosfat dozunun azaltılarak düzenleme yapılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
  - Fosfat veya aktif D vitamini doz ayarlamalarına rağmen devam eden sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda kalsimimetik tedavisi düşünülebilir (düzey D, zayıf öneri). Sinakalset hipokalsemi ve QT aralığında uzama gibi ciddi yan etkiler ile ilişkilendirildiği için XLH'de dikkatli kullanılmalıdır (düzey X, güçlü öneri).
  - Aktif D vitamini ve sinakalset tedavisi optimizasyonuna rağmen tersiyer hiperparatiroidizm (persistan hiperkalsemik hiperparatiroidizm) durumunda paratiroidektomi düşünülmelidir (düzey C, orta derece öneri).
- D vitamini eksikliği olan hastalara kolekalsiferol veya ergokalsiferol ile D vitamini desteği yapılması önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- XLH'si olan çocukların besinlerden günlük aldığı kalsiyum yeterli olması durumunda rutin kalsiyum desteği önerilmez (düzey D, zayıf öneri).
- Tedavi planlarının cerrahi öncesinde multidisipliner ekip tarafından tartışılması önerilir; aktif D vitamini desteğinin hastaların uzun dönem immobilize kalmaları halinde azaltılması veya kesilmesi; hasta tekrar yürümeye başlar başlamaz tedaviye tekrar başlanması önerilir (düzey D, zayıf öneri).

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İdrar kalsiyum atılımını azaltmada hidroklorotiyazid kullanılabilir. Potasyum sitrat özellikle idrar sitrat düzeyleri düşük olan hastalarda kalsiyum çökmesini önleyebilir, ancak, idrarın alkalileşmesi fosfat çökmesi riskini artırır. Bu nedenle potasyum sitrat XLH'de dikkatli kullanılmalıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm; paratiroid hücrelerinin FGF23 ve fosfat tedavisi ile uzun süreli uyarılmasından ve özellikle aktif D vitamini tedavisi almayan hastalarda 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerinin düşük olmasından veya aktif D vitamini-fosfat tedavi dengesinin fosfat yönüne kaymasından kaynaklanmaktadır. PTH yüksekliği fosfatüriyi ve kemik rezorpsiyonunu artırarak raşitizmi kötüleştirir. Bunun aksine; aktif D vitamini-fosfat tedavisi aktif D vitamini lehine kaydığına ise; PTH baskılanması kemik döngüsünü azaltarak raşitizmin iyileşmesini ve büyümeyi bozabilir. Dolayısıyla tedaviler PTH düzeylerini normal aralıkta (çocuklarda ve erişkinlerde 10-65 pg/mL) tutacak şekilde ayarlanmalıdır. XLH hastalarında kalsimimetik (sinakalset) kullanımının, serum PTH ve FGF23 düzeylerini azalttığı ve TmP/GFR'yi arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, PTH düzeyleri kalsitriol doz artımına ve fosfat doz azaltımına rağmen yüksek seyrederse sinakalset kullanımı yakın izlem ile düşünülebilir. Ancak sinakalsetin bu endikasyon için ruhsatlı olmadığı ve yan etkileri -hipokalsemi ve QT aralığında uzama- göz önünde bulundurulmalıdır. Bugüne kadar Burosumab'ın persistan hiperparatiroidizmi geri döndürebildiğine dair bir kanıt bulunmamıştır. Bu nedenle tersiyer hiperkalsemik hiperparatiroidizm olan hastalarda paratiroidektomi düşünülmelidir.

### Büyüme hormonu

XLH'de konvansiyonel tedaviye rağmen hastaların %60'ının final boyları kısadır. XLH'de büyüme hormonu tedavisinin; 3 yıllık tedavi döneminde tedavi almayanlara göre büyüme hızında belirgin düzelleme sağladığı, ancak final boylar üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna karşılık başka bir çalışmada tedavinin final boyu anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (141-143). Ancak her iki çalışmanın da hasta sayıları kesin etkiyi göstermek için yeterli olmayabilir. Ayrıca büyüme hormonu tedavisi serum fosfat ve PTH düzeylerinde geçici bir artış ile ilişkilendirilmiştir.

### Erişkinlerde konvansiyonel tedavi

Erişkin XLH'li hastalara semptomlarının olması halinde veya belirtilen durumlarda tedavi önerilir: Kas iskelet ağrısı, psödofraktür, dental sorunlar, planlı ortopedik veya dental cerrahi yapılacak veya serum kemiğe spesifik ALP düzeylerinde artış ile birlikte biyokimyasal osteomalazi kanıtlarının olması.

### Büyüme hormonu önerileri

- XLH'si olan hastalarda rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) ile rutin tedavi önerilmemektedir (düzey C, zayıf öneri).
- Boy kısalığı olan çocuklarda, alkalen fosfataz ve paratiroid hormon düzeylerinin iyi düzeyde kontrol altında olması şartıyla rhGH tedavisi düşünülebilir (düzey C, zayıf öneri).

Aktif D vitamini ve fosfat ile konvansiyonel tedavi; ağrı, osteomalazi, periodontit ve dental apse sıklığı açısından ağız sağlığında iyileşme sağlar, ancak işitme kaybını veya entesopatileri önlemez ya da iyileşme sağlamaz.

Ağız sağlığı dışında, asemptomatik erişkinlerde tedavinin olumlu etkileri yönünde az sayıda kanıt vardır. Günlük aktif D vitamini ve günde en az iki kez oral fosfat alımı çoğu erişkin için rahatsızlık vericidir ve potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır.

Erişkinlerde genellikle önerilen aktif D vitamini günlük dozları kalsitriol için 0,50 ila 0,75 µg ve alfa-kalsidol için 0,75-1,5 µg'dır. Fosfat desteği sodyum veya potasyum bazlı tuzlar içeren oral çözeltiler, kapsüller veya tabletler şeklinde günlük 750-1.600 mg elementer fosfor içerecek şekilde 2-4 doza bölünmüş olarak verilmelidir. Gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi için fosfor dozu kademeli olarak artırılmalıdır. Teorik olarak potasyum bazlı fosfat tuzlarının, sodyum bazlı preparatlarına kıyasla hiperkalsiürik etkisi daha az olabilir. Aktif D vitamininin akşam kullanımı intestinal kalsiyum emilimini azaltabilir ve akşam kullanım önerilir. D vitamini eksikliği genel toplumdaki gibi düzeltilmelidir. Tiyazid diüretiklerinin renal kalsiyum geri emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırdığı ileri sürülmüştür ancak, bu tedavinin uzun dönem etkileri, çocuklarda tedavi bölümünde anlatıldığı gibi bilinmemektedir. Kalsiürinin azaltılması ve kilo kontrolünün desteklenmesi için normal kalsiyum alımı (günlük minimum 1 gr) ve düşük sodyumlu ve kalorili beslenme önerilir.

Gebelik kemik sağlığı için kritik bir dönemdir ve gebelik döneminde 25(OH) vitamin D düzeyleri izlenmeli ve ek-siklik tedavi edilmelidir. Günlük 2000 mg'ye kadar çıkan fosfat dozları bu dönemde gerekebilir. Tedavi almakta olan hastalar normal tedavilerine devam eder. Konsepsiyon zamanında tedavi almayan XLH'li kadınlarda konvansiyonel tedavi başlanması önerilmektedir (1). Tedavi alan tüm gebe kadınlarda yakın biyokimyasal izlem yapılmalıdır. Emzirme sırasında tedaviye devam edilmesi de kemik kaybını engellediği için önemlidir.

Ortopedik işlemler genellikle deformitenin düzeltilmesi (hem açılal hem de torsiyonel) ve patolojik kırıkların tedavisi için endikedir. Erişkinlerde deformitelerin medikal tedavi ile iyileşme ihtimali düşüktür, bu nedenle cerrahi tedaviye ihtiyaç vardır. Ortopedik cerrahi yapılan hastalarda uzun dönemli yatak istirahati ve/veya immobilizasyonu öngörülüyorsa artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalsiüri ve/veya hiperkalseminin önlenmesi için tedavinin kesilmesi gerekebilir.



## Erişkinlerde konvansiyonel tedavi önerileri

- XLH'si olan semptomatik erişkinlerde osteomalaziye ve ilişkili problemleri azaltmak ve ağız sağlığını düzeltmek için aktif D vitamini ile birlikte oral fosfor (fosfat tuzları) tedavisi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Gebe ve emziren kadınlara gerekirse aktif D vitamini ile birlikte fosfat tedavisi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'si olan asemptomatik erişkinlerde rutin tedavi önerilmez (düzey C, orta derece öneri).
- Çocuklarda kullanılandan daha düşük aktif D vitamini ve oral fosfat dozları kullanılması önerilir (düzey C, orta derece öneri). Fosfat için günlük 750–1600mg (elementer fosfora göre) ve kalsitriol için 0,50–0,75 µg ve al fakalsidol için 0,75–1,5 µg doz aralıkları önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Uzun dönemli immobilizasyonu öngörülen hastalarda hiperkalsiüri ve hiperkalseminin önlenmesi için aktif D vitamini dozlarının azaltılması önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- Belirgin PTH artışı olan hastalarda fosfat tedavisinin kesilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Aktif D vitamininin sekonder hiperparatiroidizmi olan erişkin hastalara, dikkatli izlem şartıyla, fosfat desteği olmadan verilmesi düşünülebilir (düzey D, zayıf öneri).
- D vitamini eksikliği durumunda hastalara D vitamini (kolekalsiferol veya ergokalsiferol) desteği verilmesi önerilir; aynı zamanda normal kalsiyum alımı sağlanmalıdır (düzey C, zayıf öneri).

## XLH hastalarında izlem

Hastaların metabolik kemik hastalıkları konusunda uzman hekim tarafından organize edilen multidisipliner bir ekip tarafından düzenli aralıklarla görülmesi önerilir. XLH'nin klinik, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu nedenle hastanın tedavi ve izlemi; klinik belirtiler, tıbbi öykü, gelişim basamakları değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Hasta; yerel sağlık çalışanları (aile hekimleri ve/veya pediyatristler), radyolog, ortopedik cerrah, fizik tedavi uzmanı, romatolog ve diş hekiminin de dahil olduğu bir ekip tarafından takip ve tedavi edilmelidir. Ek olarak hastanın bireysel gereksinimleri temelinde izlemde, beyin cerrahisi, kulak burun boğaz ve göz uzmanları ile ortodontist, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı ve psikoloğa da ihtiyaç duyulabilir (Tablo 3).

### Klinik izlem (1)

Çocuklarda; raşitizm bulguları ve şiddeti, boy ve büyüme hızına ek olarak interkondiler ve/veya intermalleoler mesafe her ziyarette değerlendirilmelidir. Uygun konvansiyonel tedavi ile raşitizm bulgularında düzelme görülür ve ekstremitelerde deformitelerde azalma sağlanarak, tedavinin okul öncesi yaşta çocuklarda başlanması durumunda; 2-3 yılda boyda ~1 SD artış olur. Alt ekstremitelerde deformiteleri ve bacak eğrilikleri yalnızca klinik ölçümler ile tam olarak değerlendirilemez ve radyografik değerlendirme gereklidir. Önemli ekstremitelerde deformiteleri olan hastalar metabolik kemik hastalıkları konusunda deneyimli bir ortopedik cerrah tarafından değerlendirilmelidir. Böyle bir değerlendirilmede; ekstremitelerde uzunluğu yanı sıra, hem koronal hem de sagittal plandaki değişimler ile alt ekstremitelerde torsiyon profili değerlendirilmelidir. Uygulanabilen (>5-6 yaş) hastalarda 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ile yıllık değerlendirme yapılması XLH'nin kemik ve kaslar üzerindeki fonksiyonel sonuçlarının tayini açısından faydalı olabilir. Kemik ve eklem ağrısı, engel teşkil eden durumlar ve çabuk yorulma sorgulanmalıdır.

Hastalarda; dişler çıktıktan sonra en az yılda iki kez diş muayenesi, 12 yaş civarında ortodontik değerlendirme ve

erişkin bakıma geçişte genişletilmiş dental değerlendirme yapılması önerilir. Dental apse ve akut oral enfeksiyon epizodu (maksillofasiyal selülit) her ziyarette sorgulanıp kaydedilmelidir ve bunlar, diş mineralizasyonundaki bozulmanın dolaylı belirteçleri olarak kabul edilir.

Beş yaş altı çocuklarda baş çevresi artışının yetersiz olması, anormal kafa şekli veya baş ağrısı ve kusma gibi kafa içi basıncı artışı bulguları dahil nörolojik semptomların varlığında kraniyosinostoz düşünülmelidir. Ayrıca, lordoz, kifoz ve/veya skolyoz açısından klinik olarak değerlendirilme yapılmalıdır.

### Biyokimyasal izlem (1)

Serum ALP düzeyi çocuklarda ve erişkinlerde raşitizm ve osteomalazinin güvenilir biyobelirtecidir. Kemiğe spesifik ALP çocuklarda, serum total ALP düzeylerinin ~%80–90'ını teşkil ettiği için tanı ve takipte total ALP kullanılabilir. Ancak erişkinlerde dolaşımdaki ALP'nin ~%50'sinin hepatositlerden kaynaklanması nedeni ile kemik spesifik ALP (BAP) ölçülmelidir. Tedavinin yetersiz geldiği durumlarda ALP düzeyleri yükselir ve idrar kalsiyum düzeyleri genellikle düşüktür. Bunun aksine raşitizm iyileşmesi görüldüğünde ALP düzeyleri normalleşme eğilimi gösterir ve idrar kalsiyum düzeyleri artmaya başlar.

Oral fosfat takviyesi sekonder hiperparatiroidizme yol açabildiği için PTH düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir. Baskılanmış PTH düzeyleri aktif D vitamini dozunun fosfat dozuna göre yüksek olduğuna işaret eder. Serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi aktif D vitamini güvenliğinin değerlendirilmesi açısından gereklidir. Özellikle küçük çocuklarda spot idrar örnekleri tercih edilir. Alternatif olarak büyük hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü yapılabilir.

### Radyolojik izlem (1)

Tedaviye rağmen, devam eden klinik raşitizm ve biyokimyasal ALP yüksekliği olan hastalarda radyolojik değerlendirme önerilir. Entesopati, osteoartrit ve psödofraktürler

**Tablo 3:** XLH'si olan çocukların ve erişkinlerin (tedavi alan ve almayan) izlemine yönelik önerilerin özeti

Muayene	0-5 yaş	5 yaşından puberte başlangıcına (9-12 yaş) kadar	Puberte <sup>a</sup>	Erişkinler
Ziyaretlerin sıklığı	1-3 ayda bir	3-6 ay	3 ay	6-12 ay
Boy, kilo, IMD ve ICD	✓	✓	✓	✓
Baş çevresi ve kafatası şekli	✓	GD	GD	GD
Raşitizm, ağrı, sertlik ve yorgunluk varlığı	✓	✓	✓	✓ <sup>b</sup>
Nörolojik muayene (kraniosinostoz ve spinal stenoz sonlanımları)	✓	✓	✓	✓
Kas-iskelet fonksiyonu, 6DYT <sup>c</sup>	Uygun değil	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
Ortopedik muayene	Anlamlı bacak deformitesi varlığında	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez <sup>d</sup>
Dental muayene	Diş çıkması sonrasında yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez
İşitme testi	Uygun değil	8 yaşından itibaren: işitme problemi olması durumunda işitme değerlendirmesi		
Serum ALP (çocuklar), BAP (erişkinler), kalsiyum, fosfat, PTH ve kreatinin düzeyleri; eGFR	✓	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D düzeyleri	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
İdrar kalsiyum/kreatinin oranı <sup>e</sup>	Konvansiyonel tedavi ve Burosumab tedavisi sırasında 3-6 ayda bir			
Açlık serum fosfat düzeyleri ve TmP/GFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burosumab tedavisi sırasında: İlk ayda 2 haftada bir, sonraki 2 ayda 4 haftada bir ve sonrasında uygun görülen şekilde</li> <li>Titrasyon dönemi: Hiperfosfateminin saptanması için enjeksiyonlar arasında, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra</li> <li>Kararlı durum sağlandıktan sonra (3 aylık stabil doz sonrasında): yetersiz dozun saptanması için tercihen enjeksiyonlardan önce (çocuklarda) ya da sonraki enjeksiyondan önceki son haftada (erişkinler)</li> <li>Yeni doz ayarlamasından 4 hafta sonra da ölçülür</li> </ul>			
1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D düzeyleri	Burosumab tedavisi alan hastalarda 3-6 ayda bir (U <sub>ca</sub> ile birlikte analiz edilir)			
Kan basıncı	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez
Renal ultrasonografi	Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi sırasında 1-2 yılda bir			
Sol el bileği ve/veya alt ekstremitte radyografileri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tedavi ile bacak deformitesinde düzelme olmazsa (çocuklar)</li> <li>Cerrahi endikasyon varsa</li> <li>Lokalize persistan kemik ağrısı olanda bölge odaklı şekilde</li> <li>Boy kısalığı durumunda (kemik yaşı değerlendirilmesi için)</li> </ul>		Persistan alt ekstremitte deformiteleri olan	GD
Dental ortopantomogram	Uygun değil		Klinik endikasyon dahilinde	
Fundoskopi ve beyin MRG	Kafa şekil bozukluğu, baş ağrısı veya nörolojik belirti varsa	Rekürrent baş ağrısı, okul/kognitif performansta azalma veya nörolojik belirti varsa		
Kardiyak ultrasonografi	Persistan kan basıncı yüksekliği (>95. persentil) varlığında			
YK <sup>g</sup>	Uygun değil		Mümkünse 2 yılda bir	

6DYT, 6 dakika yürüme testi; ALP, alkalin fosfat; BAP, kemiğe spesifik alkalin fosfat; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; ICD, interkondiler mesafe (referans değerler burada verilmiştir); IMD, intermalleoler mesafe; GD, geçerli değildir; PTH, paratiroid hormon; YK, yaşam kalitesi; TmP/GFR, glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum renal tübüler fosfat geri emilim oranı. <sup>a</sup>Bu muayeneler aynı zamanda erişkin bakıma geçiş zamanında da yapılmalıdır. <sup>b</sup>Osteomalazi, psödo-kırıklar, osteoartrit ve entesopati varlığı da araştırılmalıdır. <sup>c</sup>Mümkünse. <sup>d</sup>Semptomatik hastalarda. <sup>e</sup>Normalin üst sınırı (mg/mg): ≤6 ay; <0.8, 7-12 ay; <0.6, 1-3 yaş; <0.53, 3-5 yaş; <0.39, 5-7 yaş; <0.28, > 7 yaş; <0.21. Uluslararası kılavuzlara göre. <sup>g</sup>Yaşa uygun ve hastalığa uygun YK ölçekleri kullanılarak.



düz radyografiler ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilebilir. Mümkün olması halinde biplanar EOS sistemi ile radyolojik inceleme radyasyon maruziyetinin %50-80 daha düşük olması ve üç boyutlu görüntü sağlaması nedeni ile tercih edilir (28).

Renal ultrasonografi nefrokalsinozis taramasında tercih edilir.

Diğer dış veya kraniyal görüntülemeler hastanın semptom ve bulgularına göre ihtiyaç halinde yapılır. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesinin kullanılan yöntemlerinin kısıtlılıkları ve osteomalaziye değerlendirmede yetersiz kalmaları nedeniyle izlemde önerilmez.

### XLH'li çocuklarda Burosumab

XLH tedavisinde Burosumab kullanımı; Şubat 2018'de Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından radyografik kemik hastalığı bulgusu olan  $\geq 1$  yaş çocuklarda ve büyümesi devam eden adolesanlarda, Avrupa Birliği'nde koşullu kullanımı için ruhsatlandırılmıştır (29). Nisan 2018'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Burosumab'a XLH'si olan erişkinlerin ve  $\geq 1$  yaş çocukların tedavisinde kullanımı için onay vermiş olup, onayı Eylül 2019'da altı ay ve üstü olarak genişletmiştir (30). Bu kararlar, Burosumab'ın ağır XLH'si olan çocuklarda ve XLH ve/veya osteomalaziye bağılı kemik ağrısı olan erişkinlerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre verilmiştir. İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'nün (NICE) hazırladığı ekonomik modele göre; uzun dönem hastalık sonlanımı dikkate alındığında, Burosumab'ın maliyet açısından da avantajlı olduğunu belirterek Ulusal Sağlık Hizmetleri'nde (NHS) kullanımını önermiştir. Amerika Eczane Fayda Yönetimi Organizasyonu (PBM) Express Scripts, XLH için gereken cerrahi müdahaleleri ve uzun dönem komplikasyonları göz önünde bulundurarak, benzer genetik hastalıkların tedavi maliyetlerine göre, Burosumab tedavi maliyetinin makul düzeyde olduğunu konusunda görüş belirtmiştir.

Primer sonlanma noktaları olarak; serum fosfat düzeyleri, TmP/GFR, çocuklarda radyografi görüntülerine göre raşitizm bulgularının ve erişkinlerde radyografi görüntüleri ve kemik histomorfometrisine göre osteomalazinin şiddeti seçilmiştir. Çocuklarda Burosumab dozu başlangıçta, ampirik olarak fosfat düzeylerini 3,4 ila 5,0 mg/dL aralığını hedefler şekilde titre edilmiş, buna karşılık erişkin hastalarda sabit vücut ağırlığına göre bir doz seçilmiştir.

Uzlaşma raporu hazırlandığı sırada yalnızca yetkili mercilere sunulan ve hakem incelemeli dergilerde yayınlanan veriler mevcuttu, ancak, şu anda faz III çalışma sonucu da yayınlamış durumdadır (31-35). Ancak hastalığın bazı hastalardaki şiddeti ile EMA ve FDA'nın onay vermesini sağlamış cesaret verici bulgular düşünülerek başlangıç önerileri sunulmuştur.

Faz III 1-12 yaş arası XLH'si olan 61 hastada yapılan klinik çalışmada; 64 haftalık tedavi süresinde Burosumab'ın raşitizm bulgularını düzeltme, TmP/GFR ve fosfat düzeylerini artırma konusunda konvansiyonel tedaviye üstün olduğu ve boy SDS'de anlamlı artış sağladığı görülmüştür (35). Ayrıca yapılan tüm faz II ve faz III çalışmalarda; Burosumab'ın 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerini arttırmada etkin ve raşitizm skorlarında azalma ile birlikte fiziksel kabiliyette anlamlı iyileşme (6DYT'deki yürüme mesafesi ile) ve hasta tarafından bildirilen ağrı ve fonksiyonel engellilikte anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Burosumab ile gözlenen en yaygın yan etkiler; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve ekstremitte ağrısıdır.

İki haftalık dozların, serum fosfat düzeylerinin normalleşmesi ve radyolojik raşitizm iyileşmesi açısından dört haftalık dozlara üstün olduğu gösterilmiştir.

Konvansiyonel tedavi, etkisinin geçmesi ve açlık serum fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralığın altında olduğunun garantiye alınması için Burosumab'a başlanmadan en az 1 hafta önce kesilmelidir.

İlaç ruhsatlarında EMA 0,4 mg/kg ve FDA 0,8 mg/kg 2 haftada bir olacak şekilde başlangıç dozları onaylanmıştır. Uzlaşmada 0,4 mg/kg dozun da yeterli olabileceği göz önünde bulundurularak bu dozla başlanması önerilmiştir. Doz, açlık serum fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralığının alt sınırına ulaşacak şekilde 0,4 mg/kg doz artışları ile titre edilmeli ve maksimum 2,0 mg/kg'e (maksimum doz 90 mg) çıkılmalıdır. Pediyatrik çalışmalarda ortalama idame dozu 1 mg/kg vücut ağırlığı olmuştur.

Burosumab'ın ilaç yarı ömrü ~19 gün, doruk serum düzeyinin enjeksiyondan 7-11 gün sonra olduğu görülmüştür. Bu da serum fosfat düzeyleri ve TmP/GFR artışıyla paralellik göstermiş, dolayısıyla doğrudan bir farmakokinetik-farmakodinamik ilişkiyi desteklemiştir. Bu nedenle enjeksiyonlar arasındaki titrasyon döneminde, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra hiperfosfatemiyi engellemek için açlık serum fosfat düzeylerinin izlenmesi önerilir. Elde edilen 3 aylık stabil doz sonrasında kararlı duruma geçildiği kabul edilerek; sonrasındaki izlemde hipofosfateminin saptanması için serum fosfat düzeylerinin enjeksiyonlardan önce bakılması önerilir. Burosumab dozunda 4 haftada birden daha kısa aralıklarla değişiklik yapılmamalı ve en az 2 aylık aralıklarla ayarlama yapılması önerilir.

Serum fosfat düzeylerinin yaşa göre tanımlanan normal sınırlar içerisinde olduğunda ya da şiddetli böbrek yetersizliği varlığında hiperfosfatemi gelişme riski olduğu için Burosumab başlanmamalıdır. Tedavide, yaşa göre normal referans aralığının alt sınırında bir açlık serum fosfat düzeyi hedeflenmesi, ektopik kalsifikasyon riskinin azaltılması açısından muhtemelen en güvenli yaklaşımdır.

## XLH hastalarının izlem önerileri

### Ziyaretlerin sıklığı ve içeriği

- Hasta bakımının metabolik kemik hastalıklarında uzman bir hekimin organize ettiği multidisipliner ekip tarafından sağlanması önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'li çocukların hızlı büyüme (süt çocukluğu ve puberte) dönemlerinde ve tedavi başlangıcında en az 3 ayda bir görülmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Tedaviye yanıtı iyi olan ve/veya stabil durumda olan hastaların en az 6 ayda bir görülmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Erişkin hastaların medikal tedavi alıyorsa 6 ayda bir, tedavi almıyorsa yılda bir görülmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).

### XLH'li çocukların izlemi (düzey C, orta derece öneri)

- Boy, kilo, baş çevresi (5 yaşına kadar), interkondiler ve intermalleoler mesafeler ve kan basıncı ölçülmesi önerilir.
- Vücut kitle indeksinin (VKI) ve yıllık boy uzama hızının hesaplanması önerilir.
- Kafa şekil bozukluğu, baş ağrısı, dental apse veya maksillofasiyal selülit, kemik ağrısı, yorgunluk ve fiziksel fonksiyon kapasitesinin sorgulanıp kaydedilmesi önerilir.
- Alt ekstremitte deformitesi (varum veya valgus ya da antero-posterior) varlığında ortopedik değerlendirme önerilir.
- İştih kaybı, omurga deformitesi, skolyoz, kraniyosinostoz, Chiari 1 malformasyonu ve/veya intrakraniyal hipertansiyon ve maksiller anomalilere yönelik bulguların araştırılması önerilir.
- Büyüme geriliği olan >5 yaş çocuklarda, büyüme potansiyelini değerlendirmeye yönelik kemik yaşı tayini önerilir.

### XLH'li erişkinlerin izlemi (düzey C, orta derece öneri)

- Boy, kilo ve kan basıncı ölçülmesi ve VKI hesaplanması önerilir.
- Baş ağrısı, diş ve ağız bulguları (periodontal hastalık, dental apse veya maksillofasiyal selülit), kas-iskelet ağrısı, psödo-fraktürler, yorgunluk ve fiziksel fonksiyon durumunun sorgulanıp kaydedilmesi önerilir.
- İştih kaybı, entesopatiler, osteoartrit, omurga deformitesi ve skolyoz, kas güçsüzlüğü, hareket kısıtlılığı ile Chiari 1 malformasyonu ve/veya intrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili bulguların sorgulanması önerilir.

### Tüm hastalar için

- Diş enfeksiyonlarının ve periodontitin önlenmesi için dişlerin çıkması sonrasında yılda iki kez diş hekimi ziyareti önerilir (düzey C, orta derece öneri).

- Serum ALP (çocuklarda total ALP, erişkinlerde kemiğe spesifik ALP), kalsiyum, fosfat, kreatinin, PTH ve 25(OH) vitamin D düzeylerinin izlenmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri). Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi alan hastalarda idrar kalsiyum/kreatinin oranının izlemi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisi alan hastalarda, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir, sonraki 2 ayda 4 haftada bir ve sonrasında uygun izlem aralıklarında açlık serum fosfat düzeylerinin (düzey B, orta derece öneri) ve TmP/GFR'in (düzey B, zayıf öneri) izlenmesi önerilir; aynı zamanda doz ayarlamasından 4 hafta sonra açlık serum fosfat düzeyinin ölçülmesini (düzey B, orta derece öneri) ve 6 ayda bir de güvenlik parametresi olarak 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyleri ile birlikte idrar kalsiyum atılımının ölçülmesi önerilir (düzey B, zayıf öneri).
- Tedaviye iyi yanıt vermeyen veya kemik deformiteleri medikal tedaviye rağmen kötüleşen, ortopedik cerrahiye gereksinim duyabilecek çocuklarda, açıklanamayan kemik ağrısı şikâyeti olan ya da persistan alt ekstremitte deformiteleri olan erişkin bakıma geçecek adolesanlarda hastalık şiddetinin sol el bileği ve/veya diz grafileri ile değerlendirilmesi önerilir. Grafiler ekstremitte deformitelerinin, eklem hizalanmasının ve kemik kalitesinin değerlendirilmesi için anterior-posterior ayakta uzun bacak grafileri (mümkünse düşük dozlu radyasyon kullanılarak) şeklinde çekilmelidir.
- Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi alan hastalarda nefrokalsinozis yok ise; en az 2 yılda bir, ve nefrokalsinozis ve/veya hiperkalsiüri var ise yıllık aralıklarla renal ultrason yapılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Kraniyosinostozu işaret eden kafatası şekil bozukluğu veya intrakraniyal hipertansiyonun klinik bulguları olan hastalarda kraniyal MRG (mümkünse kafatasının görüntülenmesi için siyah kemik sekansı içeren şekilde) çekilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Yakın zamanda ağız/diş problemi yaşamış 5 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde dental ortopantomogram (üst ve alt çene ile diş radyografisi) çekilmesi önerilir. Radyografiler bireysel ihtiyaçlara göre endodontik, periodontal veya peri-implant enfeksiyonlarının saptanması ve izlenmesi için retrokoronal ve periapikal grafiler ile konik ışınli bilgisayarlı tomografi olarak tekrarlanabilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'li hastaların kemik sağlığının değerlendirilmesinde rutin olarak DEXA veya periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) yapılması önerilmemektedir (düzey C, orta derece öneri).
- Hastalara, yeni tedaviler dahil olmak üzere bilimsel keşifleri takip edebilmeleri, sosyal destek, okul ve meslek konusunda yardım almaları için, hasta destek gruplarının iletişim bilgilerinin verilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- 5 yaşından itibaren 1-2 yıllık aralarla şartların uygun olması halinde 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve yaşam kalitesi değerlendirmesinin yapılması önerilir (düzey D, zayıf öneri).

Tedavi alan hastalarda anlamlı olmadığı için serum FGF23 düzeyi takibi önerilmemektedir.

Burosumab tedavisi alan hastalarda açlık serum fosfat düzeyi ilacın etkinliğini gösterir ve hastalar tedavi titrasyonu sırasında hiperfosfatemi açısından izlenmelidir. Bazı hastalarda Burosumab tedavisi başlangıcında TmP/GFR'nin normalleşmesine rağmen kemiğin yüksek fosfat ihtiyacı nedeniyle fosfat düzeyleri normale dönmeyebi-

li. Bu durumda Burosumab dozunun artırılması kemik iyileşmesinde artış sağlamayabilir. Bu nedenle ilaç etkinliğinin ölçümü olarak TmP/GFR'nin açlık serum fosfat düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerinde Burosumab tedavisi altında artış görülür; doz fazlalığının izlemi için düzeylerin 6 ayda bir ölçülmesi ve idrar kalsiyum atılımıyla birlikte analiz edilmesi önerilir.

### Erişkin hastalarda Burosumab

Toplam 148 erişkin XLH hastasının dahil edildiği bir açık etiketli, kontrollü olmayan çalışmada ve bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; Burosumab'ın kısa dönem tedavisi (6–12 ay) ile TmP/GFR ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyleri arttığı ve serum fosfat düzeylerinin normal düzeylere geldiği görülmüştür. Ayrıca, osteomalazide iyileşme, aktif kırıkların ve psödofraktürlerin iyileşmesinde hızlanma ve Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) sertlik alt ölçeği ile ölçülen sertlikte anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Bunun aksine WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğindeki ve Kısa Ağrı Envanteri skorundaki azalmalar plaseboya kıyasla istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Bugüne kadar XLH'li erişkinlerde yapılan tüm çalışmalar orta ve şiddetli etkilenmiş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu da gerçek hayatta çoğunlukla hafif tutulumu olan hastalar olabileceği için sonuçların her hasta veya genel için yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bildirilen yan etkiler pediyatrik çalışmalarda gözlenenlere (enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve ekstremitte ağrısı) benzerdi. ABD'de FDA 4 haftada bir subkutan yoldan maksimum doz 90 mg olacak şekilde 1 mg/kg dozunda verilen Burosumab dozunu onaylamıştır. Burosumab tedavisi sırasındaki genel izlem Tablo 3'de verilmiştir. Burosumab'ın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle; başlangıçta enjeksiyonlar arasındaki dönemde son enjeksiyondan 7-11 gün sonra hiperfosfatemiyi engellemek

### XLH'li çocuklarda Burosumab önerileri

- Burosumab tedavisinin XLH'si olan  $\geq 1$  yaşında çocuklarda ve büyümesi devam eden adolesanlarda şu durumlarda düşünülmesi önerilir: konvansiyonel tedaviye rağmen aşikâr kemik hastalığının radyolojik bulgusu olan; ya da konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyonları olan; ya da konvansiyonel tedaviye uyum sağlayamayan ve yeterli izlemin bu tedavi ile yapılabileceği düşünülen hastalarda (düzey B, orta derece öneri).
- Çocuklarda Burosumab'ın başlangıç dozu olarak 2 haftada bir 0,4 mg/kg subkutan yoldan verilmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab'ın açlık serum fosfat düzeylerini yaşa göre normal aralığın alt sınırına ulaşacak şekilde 0,4 mg/kg doz artışları ile titre edilerek maksimum 2,0 mg/kg'a (maksimum doz 90 mg) kadar çıkılması önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab doz ayarlaması 4 haftada birden daha sık yapılmamalıdır (düzey B, orta derece öneri).
- Açlık serum fosfat düzeylerinin titrasyon döneminde enjeksiyon aralarında, hiperfosfateminin saptanması için, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra bakılması önerilir; 3 aylık stabil dozda kullanım sonrası kararlı durumun elde edildiği varsayılarak; dozun yeterliliğini saptamak için açlık serum fosfat düzeyleri tercihen enjeksiyonlardan hemen önce ölçülmelidir (düzey B, zayıf öneri).
- Açlık serum fosfat düzeyinin normal aralığın üzerine çıkması durumunda Burosumab kesilmelidir. Serum fosfat konsantrasyonu normal aralığın altına düştüğünde Burosumab önceki dozun yaklaşık yarısı dozunda yeniden başlanabilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisinin, açlık fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralıkta olduğu durumda veya ağır böbrek yetmezliği durumunda veya konvansiyonel tedaviyle birlikte verilmemesini öneriyoruz (düzey X, orta derece öneri).

### Erişkinlerde Burosumab tedavisi önerileri

- Burosumab tedavisinin mevcut olması durumunda, şu özelliklere sahip XLH'li erişkinlerde tedavi önerilir: XLH ve/veya osteomalazi kaynaklı günlük aktiviteleri kısıtlayan persistan kemik ve/veya eklem ağrısı; psödofraktür veya osteomalazi-ilişkili kırıklar ve konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya yanıtızlık (düzey B, orta derece öneri).
- Aynı zamanda hastaların konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyon yaşamaları durumunda Burosumab tedavisinin düşünülmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- Burosumab başlangıç dozu olarak 4 haftada bir subkutan yoldan 1,0 mg/kg (maksimum doz 90 mg) verilmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Başlangıçta açlık serum fosfat düzeylerinin enjeksiyonlar arasındaki dönemde, ideal olarak hiperfosfateminin saptanması için son enjeksiyondan 7-11 gün sonra izlenmesi önerilir; 3 aylık stabil dozdan sonra kararlı durumun elde edilmesini takiben serum fosfat düzeyleri doz yetersizliğinin saptanması için bir sonraki enjeksiyondan önceki hafta ölçülmelidir (düzey B, zayıf öneri).
- Açlık serum fosfat düzeyinin normal aralığın üstüne çıktığı durumda doz kesilmelidir. Serum fosfat konsantrasyonu normal aralığın altına düştüğünde Burosumab önceki dozun yaklaşık yarısı olacak şekilde yeniden başlanabilir (düzey C, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisi; fosfat düzeyleri tedaviye başlamadan önce normal aralıkta olan veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlanmamalı ve konvansiyonel tedaviyle birlikte verilmemelidir (düzey X, orta derece öneri).

### Kas-iskelet tedavisi önerileri

- Eklem ve kemik ağrısına, deformiteye, sertliğe, kas güçsüzlüğünü azaltmaya ve yürüme mesafesi ile fiziksel fonksiyonu iyileştirmeye yönelik müdahaleler önerilir.  
Bu müdahaleler arasında; analjeziklerin kullanımı (örneğin, kısa dönemli non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)), intra-artiküler eklem enjeksiyonları (dejeneratif değişikliklerin varlığında), fizik tedavi ve rehabilitasyon, fiziksel aktivite ve non-farmakolojik ağrı tedavisi dahil olmak üzere non-spesifik önlemler vardır (düzey D, zayıf öneri).

### Dental sağlık yönetimi önerileri

- Devam eden ağız ve diş bulguları olan çocuk ve erişkinlerde, dentin mineralizasyonunu arttırmak, dental apse sayısını azaltmak ve periodontit şiddetini azaltmak için aktif D vitamini ve fosfat takviyesi ile tedavi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Çocuklarda standart önleyici bakıma ek olarak 6 ayda bir dental muayene ile hem geçici hem de kalıcı dişlerdeki defekt ve fissürlerin hızlı ve sık aralıklarla akıcı reçine bileşimi ile kapatılması önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Pulpa nekrozunun araştırılması (renk değişiklikleri, fistül, şişlik, apse, selülit veya ağrı) ve klinik muayenedeki bulgulara göre genişlemiş pulpa boşluklarının ve periapikal kemik kaybının araştırılması için retrokoronal ve/veya periapikal radyografi veya ortopantomogram çekilmesini içeren kapsamlı bir klinik araştırma önerilir (düzey B, zayıf öneri).
- Ortodontik tedaviye başlamadan önce konvansiyonel medikal tedavinin optimize edilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Erişkinlerde, periodontal risk değerlendirmesi ve gerekirse supragingival ve subgingival debridmanı içeren destekleyici periodontal tedavi yapılması için yılda iki kez muayene önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Erişkinlerde, dental implant cerrahisinin medikal tedaviden 3-6 ay sonra gerçekleştirilmesi ve medikal tedaviye implant cerrahisini takiben en az 6 ay devam edilmesi önerilir; iyileşme süresi 6 aya kadar uzayabilir (düzey D, zayıf öneri).

### İşitme yönetimi önerileri

- Hastalar ve ailelerine işitme sorunları görülebileceği ve işitme bozukluğuna dair herhangi bir şüphenin kapsamlı şekilde araştırılması gerektiğine dair bilgi verilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- İşitme bozukluğunun periferik işitme kaybının diğer nedenlerine benzer şekilde; işitme cihazları, gürültü maruziyetinin önlenmesi ve ototoksik ilaçlardan kaçınılması yöntemleriyle tedavi edilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).

### Nöroşürji komplikasyonlarının yönetimi önerileri

- Yıllık temel nörolojik değerlendirme önerilmekle birlikte asemptomatik XLH hastalarında daha ileri araştırma önerilmemektedir (düzey C, zayıf öneri).
- Hastalar ve ailelerine nöroşürjik komplikasyonlar görülebileceğine ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonuna dair herhangi bir durumun hemen bildirilmesi ve hızlı müdahale edilmesi gerektiğine dair bilgi verilmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Kraniyosinostoza işaret eden kafatası morfolojisi ya da intrakraniyal hipertansiyon, alt beyin sapı basısı veya üst servikal omurilik basısı (Chiari 1 malformasyonuna işaret eden şekilde) gösteren klinik belirtiler ile gelen her XLH hastasında fundoskopisi ve beyin veya kafatası görüntülemesini içeren tam bir değerlendirme önerilmektedir (düzey C, orta derece öneri).

### Yaşam tarzı önerileri

- XLH hastalarında fiziksel aktivitenin hastanın becerisine göre desteklenmesi ve uyarlanması önerilir. Bireysel kontrendikasyonlar bulunmadığı sürece tüm sporlara izin verilir; anaerobik aktiviteler iskelette fazla gerilmeye yol açabileceği için aerobik aktiviteler tercih edilir (düzey D, zayıf öneri).
- Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde genel toplum için kullanılan kılavuzlar izlenir (düzey D, zayıf öneri).

için, açlık serum fosfat düzeylerinin izlenmesi önerilir. Dozun kararlı duruma geldiği 3 ay stabil doz sonrasında doz yetersizliğinin saptanması için tercihen bir sonraki enjeksiyondan önceki hafta olmak üzere serum fosfat düzeylerinin ölçülmesini önerilir. Diğer açılardan kontrendikasyonlar ve hasta izlemindeki değişiklikler çocuk hastalar ile aynıdır.

**Teşekkür:** Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-S.T.; Veri Toplama-S.T.; Veri Analizi/Yorumlama- S.T.; Yazı Taslağı- S.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.T.; Son Onay ve Sorumluluk- S.T.; Malzeme ve Teknik Destek- S.T.; Süpervizyon- S.T.

Makale, kaynakçada birinci sırada belirtilen Uzlaşısı Yazısından türemiş olarak ve yorumlanarak oluşturulmuştur.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** I would like thank to Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan for their contribution to my study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.T.; Data Acquisition- S.T.; Data Analysis/Interpretation- S.T.; Drafting Manuscript- S.T.; Critical Revision of Manuscript- S.T.; Final Approval and Accountability- S.T.; Technical or Material Support- S.T.; Supervision- S.T.

The article was comprised of translation and interpretation from the Consensus Statement article indicated in the References as number 1

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55. [CrossRef]
2. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009;160:491-7. [CrossRef]
3. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 2015;62:811-6. [CrossRef]
4. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerkneset R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016;174:125-36. [CrossRef]
5. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarleset LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E38-49. [CrossRef]
6. Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013;54:213-21. [CrossRef]
7. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E352-7. [CrossRef]
8. Abe K, Ooshima T, Lily TS, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:191-8. [CrossRef]
9. Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedianet M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis* 2007;13:482-9. [CrossRef]
10. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991;325:1843-8. [CrossRef]
11. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011;26:223-31. [CrossRef]
12. Haffner D, Waldeger S. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Pediatric Kidney Disease 2nd edn Ch 35*. Springer:Verlag Berlin Heidelberg; 2016.p.953-72. [CrossRef]
13. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2011;74:312-8. [CrossRef]
14. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet* 2012;57:453-8. [CrossRef]
15. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-Linked hypophosphatemia attributable to pseudoxons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3840-4. [CrossRef]
16. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17101. [CrossRef]



17. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X- linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8. [CrossRef]
18. Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30. [CrossRef]
19. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full- length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets / osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4957-60. [CrossRef]
20. Souberbielle JC, Prié D, Piketty ML, Rothenbuhler A, Delanaye P, Chanson P, et al. Evaluation of a new fully automated assay for plasma intact FGF23. *Calcif Tissue Int* 2017;101:510-8. [CrossRef]
21. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, Ellis BK, Simpson CA, Cheng D, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X- linked hypophosphatemia: a randomized, double- blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3103-11. [CrossRef]
22. Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E, Gandolini G, Appiani AC. Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 1991;118:372-6. [CrossRef]
23. Blydt- Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X- linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 1999;13:607-11. [CrossRef]
24. Whyte MP, Schranck FW, Armamento- Villareal R. X- Linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4075-80. [CrossRef]
25. Gaucher C, Walrant- Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009;125:401-11. [CrossRef]
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140: e20171904. [CrossRef]
27. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology* 2011;16:277-84. [CrossRef]
28. Melhem E, Assi A, El Rachkidi R, Ghanem I. EOS(®) biplanar X- ray imaging: concept, developments, benefits, and limitations. *J Child Orthop* 2016;10:1-14. [CrossRef]
29. European Medicines Agency. Crysvida. Annex I —summary of product characteristics. EMA [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product- information/crysvida- epar-product- information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product- information/crysvida- epar-product- information_en.pdf) (2018).
30. US Food&Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/61068s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/61068s0001bl.pdf) (2018).
31. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X- linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-98. [CrossRef]
32. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti- FGF23 antibody KRN23 in X- linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014;124:1587-97. [CrossRef]
33. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, et al. Therapeutic effects of anti- FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets / osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1879-88. [CrossRef]
34. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A randomized, double- blind, placebo- controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti- FGF23 antibody, in adults with X- linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 2018;33:1383-93. [CrossRef]
35. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10189):2416-27. [CrossRef]

# X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİ (XLH) VE GENETİK KODLARI

## GENETIC CODES OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

Hüseyin ONAY<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** H.O. 0000-0002-0584-8866

**Cite this article as:** Onay H. Genetic codes of x-linked hypophosphatemia. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S17-S20.  
doi: 10.26650/IUITFD.2020.0201

### ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH, OMIM 307800) kalıtsal raşitizmin en sık gözlenen formudur ve X'e bağlı dominant bir kalıtım şekli gösterir. Hastalığın genetik temelini *PHEX* (Phosphate regulating gene with Homology to Endopeptidases on the X chromosome) genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar oluşturur. *PHEX* genindeki bu mutasyonlar, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla FGF23'ün aşırı üretimine neden olur. Bu gendeki mutasyonlar X'e bağlı dominant olarak kalıtlıdır. *PHEX* genindeki ilk mutasyon 1955 yılında tanımlanmıştır ve o günden günümüze kadar hastalıkla ilgili toplam 467 farklı mutasyon bildirilmiştir. *PHEX* genindeki mutasyonlar gen boyunca dağınık olarak bulunurlar ve herhangi bir mutasyon sıcak noktası bulunmamaktadır. XLH'de belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır. XLH'de *PHEX* mutasyon taraması iki basamaklı yapılmalıdır. Öncelikle dizi analizi yöntemi ile nokta mutasyonlar araştırılmalıdır. Tüm olguların yaklaşık %15'inde dizi analizi yöntemi ile saptanamayan büyük delesyon/duplikasyonlar bulunmaktadır ve bu mutasyonlar MLPA (Multiple Ligation dependent Probe Amplification) yöntemi ile taranmalıdır. Mutasyon saptanan olguların ailelerinde kardeş/aile taraması yapılması erken tanı için oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** X'e bağlı hipofosfatemi, genetik tanı, mutasyon

### ABSTRACT

X-linked hypophosphatemia (XLH, OMIM 307800) is the most common form of hereditary rickets and it is an X-linked dominantly inherited disorder. Loss of function mutations in the *PHEX* (Phosphate regulating gene with Homology to Endopeptidases on the X chromosome) gene are responsible for XLH. These mutations in the *PHEX* gene cause an elevation in FGF23 levels via an unknown mechanism. The first mutation in the *PHEX* gene was identified in 1955 and since then 467 different causal mutations have been identified. Mutations in the *PHEX* gene are distributed across all coding exons and exon-intron boundaries and there is no specific mutation hotspot in the gene. A genotype-phenotype correlation has not been well established. *PHEX* mutation screening is performed in a two-tier strategy. Sequencing of the coding exons and exon-intron boundaries can detect 85% of all causal mutations. Deletions/duplications are responsible for the remaining mutations and the MLPA (Multiple Ligation dependent Probe Amplification) method must be used in order to detect these mutations. Sibling/family screening is important in order to diagnose cases who have a high risk of developing XLH.

**Keywords:** X-linked hypophosphatemia, genetic diagnosis, mutation

### GİRİŞ

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH, OMIM 307800) kalıtsal raşitizmin en sık gözlenen formudur ve X'e bağlı dominant bir kalıtım şekli gösterir. Bu hastalık fosfat kaybı ile giden kalıtsal tabloların prototipidir ve insidansı 3,9-5/100.000'dir. Hastalığın genetik temelini *PHEX* (Phosphate regulating

gene with Homology to Endopeptidases on the X chromosome) genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar oluşturur. *PHEX* genindeki bu mutasyonlar, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla FGF23'ün aşırı üretimine neden olur (1). *PHEX* genindeki ilk mutasyon 1955 yılında tanımlanmıştır ve o günden günümüze kadar hastalıkla ilgili toplam 467 farklı mutasyon bildirilmiştir (HGMD).

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** huseyin.onay@ege.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 11.03.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.04.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 18.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

FGF23, fosfat ve vitamin D homeostazının kritik bir düzenleyicisidir. Artmış FGF23 seviyeleri renal fosfat reabsorbsiyonunu baskılayarak kronik hipofosfatemiye neden olmaktadır (2). FGF23'ün bu kritik rolü nedeni ile kalıtsal hipofosfatemik tablolar FGF23'e bağımlı ve FGF23'ten bağımsız hipofosfatemik raşitizmler olarak iki grupta incelenebilir (3). FGF23'e bağımlı hipofosfatemik raşitizmler grubunda en sık *PHEX* (X'e bağılı dominant), *FGF23* (Otozomal dominant kalıtım), *DMP1* (Otozomal resesif kalıtım) ve *ENPP1* (Otozomal resesif kalıtım) genlerindeki mutasyonlara bağılı olgular gözlenir. *PHEX* genindeki mutasyonlar ailesel hipofosfatemilerin %80'inde gözlenir. Türk toplumunda da bu oran %87'dir (3, 4).

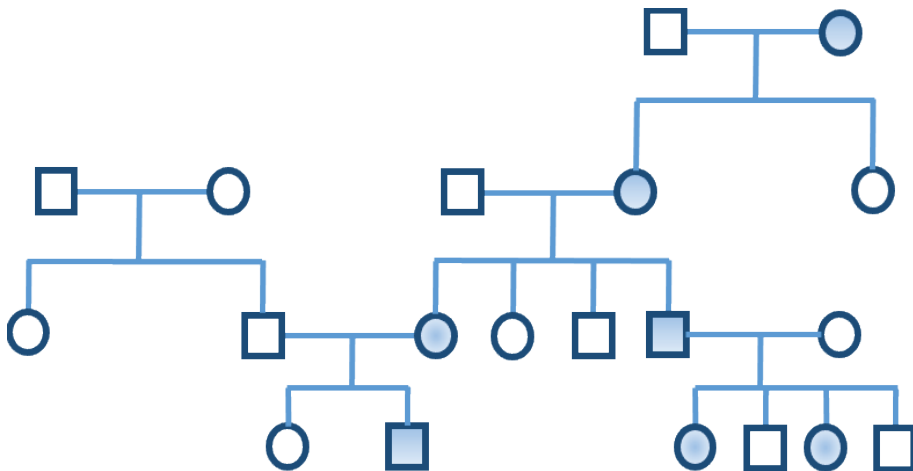
*PHEX* geni Xp22,1 lokusunda yer alan 22 ekzondan oluşan ve 749 aminoasit uzunluğunda protein kodlayan bir gendir. *PHEX* proteini plazma membranında yer alan bir transmembran proteindir ve çinko metalloproteinaz ailesine aittir ve peptid hormonların aktivasyonunda veya parçalanmasında görev alır. Ağırlıklı olarak kemiklerdeki osteoblast ve osteoklastlar ile dişlerde odontoblastlarda ve paratiroid dokularda eksprese olur (6). Bu gendeki mutasyonlar X'e bağılı dominant olarak kalıtılır. X'e bağılı dominant kalıtımı, X'e bağılı resesif kalıttan ayıran en önemli unsur, tek X kromozomundaki *PHEX* geninde mutasyon olduğunda kadınların taşıyıcı değil, hasta olmasıdır. X'e bağılı dominant kalıtım esas olarak otozomal dominant kalıtım şekli ile karışır. Otozomal dominant kalıttan farklı olarak XLH'de hasta bir babanın tüm kız çocuklarının hasta olması, tüm erkek çocuklarının ise sağlıklı olması beklenir. Bu oran otozomal dominant kalıttan sabit ve cinsiyetten bağımsız olarak %50'dir. XLH'de etkilenmiş bir annenin çocuklarının cinsiyetten bağımsız olarak %50 oranında hasta olma riski vardır. Klasik bir X'e bağılı dominant aile ağacı örneği Şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1). Erkeklerde tek X kromozomu olması nedeniyle, eğer erkek XLH hastasında mutasyon saptanıyorsa bu mutasyon "hemizigot" olarak tanımlanır. X'e bağılı domi-

nant kalıtım son derece nadir olarak gözlenen bir kalıtım şekli olup teorik olarak erkeklerin daha ağır hasta olması beklenirken XLH'de bu gözlenmez. Genin rastgele X inaktivasyonuna uğraması nedeniyle hastalık hem kadın hem de erkeklerde gözlenmektedir ve hastalık ağırlığı cinsiyetten bağımsızdır. *PHEX* genindeki mutasyonlar 1/20.000 sıklıkta gözlenmektedir ve sporadik olgularda kadın/erkek oranı 5/1'dir. Sporadik kadın olguların %83'ünde *de novo* mutasyon gözlenmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 6 ailenin 4'ünde *de novo* mutasyon saptanmıştır (7). Bu oran aile öyküsü olmayan olgularda da XLH düşünülmesinin ve mutasyon taraması yapılmasının önemini göstermektedir.

*PHEX* genindeki mutasyonlar gen boyunca dağınık olarak bulunurlar ve herhangi bir mutasyon sıcak noktası bulunmamaktadır. Tekrarlayan bazı mutasyonlar farklı toplumlarda bildirilmiş olsa da bunlar öncelikli taramayı gerektirecek yoğunluğa erişmemektedir. Çin toplumunda yapılan güncel geniş bir çalışmada p.P534L, p.G579R, p.R747X ve c.1645+1G>A mutasyonları mutasyonel sıcak noktalar olarak bildirilmiştir (1). Özellikle 5' UTR bölgesinde yer alan mutasyonlar nedeniyle genin proteine kodlanmayan bu ön düzenleyici bölgesinin dizilenmesi önemlidir (Şekil 2) (8).

XLH'de yaygın klinik farklılık olsa da, penetrans 1 yaşına kadar %100'dür. Penetrans açısından kadınlar ve erkekler arasında bir fark bulunmamaktadır (9). Son derece nadir olmakla beraber aşırı kaymış X inaktivasyonu nedeniyle mutasyon taşıyıp klinik göstermeyen olgular olabilir. Bu olgularda X inaktivasyon testinin kandan değil, dokudan yapılması önemlidir.

XLH'de belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır. Yine de yapılan çalışmalar bazı ipuçları sunmaktadır. Örneğin olguların yarısında sonlandırıcı kodon oluşturan nonsense mutasyonlar bulunmaktadır (p.R111X, p.R222X vb.). Bunların da çoğunlukla arginin (R)

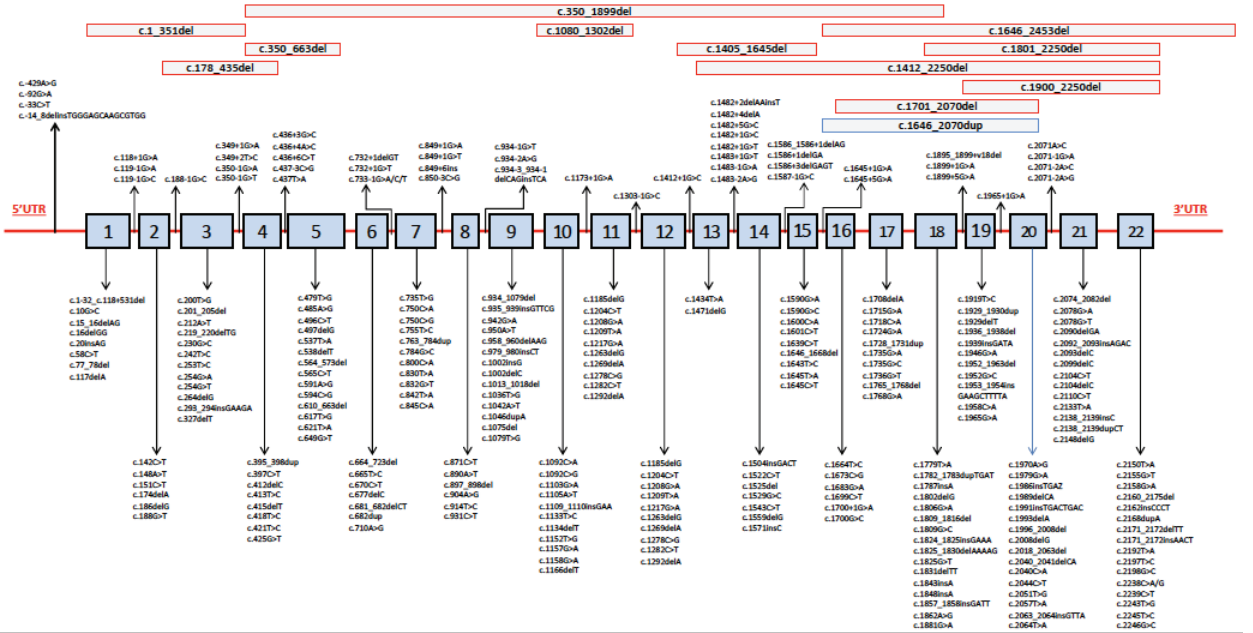


Şekil 1: XLH aile ağacı örneği.

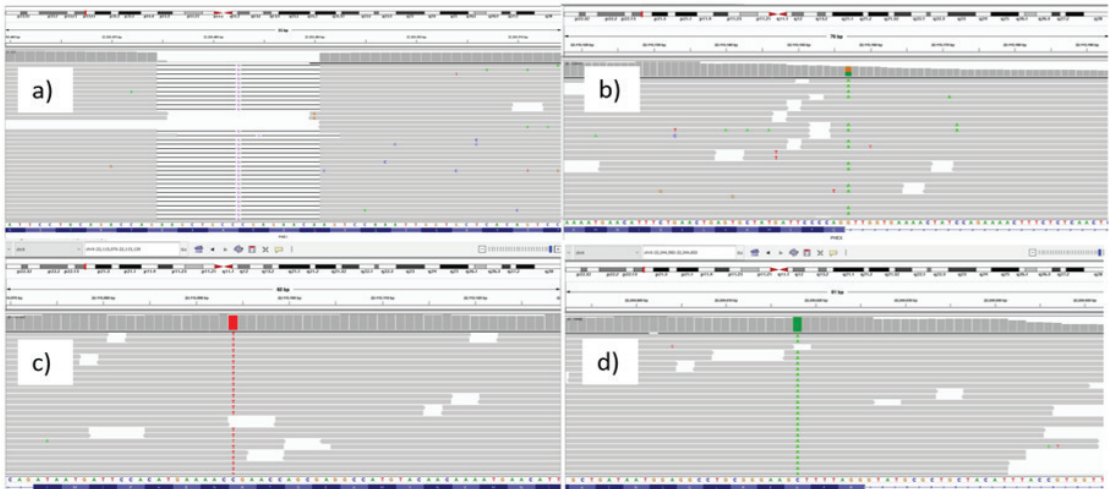


aminoasitinin stop kodona dönmesi sonucunda oluştuğu gözlenmiştir. Ayrıca missense (yanlış anlamlı) mutasyonların çoğunlukla arginin (R) aminoasitine dönüşümlü ilişkili olduğu gözlenmiştir (p.C85R, p.G579R, p.S711R vb.). Pozitif yüklü arginin aminoasiti oluşturan bu tür mutasyonların protein katlanmasını bozup, final ürünün hücre içinde kalmasına sebep olduğu hipotez edilmiştir (10). Ayrıca diş ve işitme problemleri olan hastalarda daha çok ekzonların 5' ucunda mutasyon olduğu (11), katlanma defekti ya da genin C terminali bölgesini etkileyen mutasyonların ciddi kemik deformiteleri yarattığı gözlenmiştir (12).

XLH'de PHEX mutasyon taraması iki basamaklı yapılmıştır. Öncelikle dizi analizi yöntemi ile nokta mutasyonlar araştırılmalıdır. PHEX geninin 22 tane kodlayıcı ekzonunun ve ekzon intron bileşkelerinin dizilenmesi sonucunda mutasyonların %85' lik bölümü saptanabilir (1). Dizi analizi yöntemi olarak gerek Sanger dizileme gerekse Yeni Nesil Dizi Analizi (YNDA, NGS) kullanılabilir. Genin nispeten büyük olması nedeniyle günümüzde çoğunlukla YNDA teknolojisi tercih edilmektedir. Yeni nesil dizi analizi ile saptanmış mutasyonlara ait görüntüler Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 2: PHEX genindeki mutasyon dağılımı.



Şekil 3: PHEX geninde YNDA yöntemi ile saptanan farklı mutasyonlar: a) Hemizigot c.2096\_2111delAA GCTGCCCGAGAACA (p.A700fsX35) (erkek hasta), b) Heterozigot IVS8+1G>A (kadın hasta), c) Hemizigot p.R291X (c.871C>T) (erkek hasta), d) Hemizigot p.A653D (c.1958C>A) (erkek hasta).

Tüm olguların yaklaşık %15'inde dizi analizi yöntemi ile saptanamayan büyük delesyon/duplikasyonlar bulunmaktadır. Bu tür kopya sayısı değişikliklerinin büyük oranda delesyon olduğu bilinmektedir. Bunların saptanmasında MLPA (Multiple Ligation dependent Probe Amplification) yöntemi kullanılmaktadır. Moleküler tanı algoritmasını özetlemek gerekirse, kadın hastalarda öncelikle dizi analizi ile PHEX mutasyonu araştırılmalı ve negatifse MLPA yöntemi uygulanmalıdır. Erkeklerde de öncelikle dizi analizi yöntemi uygulanmalıdır. Erkeklerde tek X kromozomu olduğu için delesyon durumunda MLPA yapılmadan dizi analizi görüntüsü üzerinden indirekt tanı konabilmektedir. Çünkü bu büyük delesyonlu bölgelerden PCR elde edilemediği için sonuç delesyon şeklinde yorumlanabilmektedir. Nadiren de olsa mutasyon saptanamayan olgularda derin intronik ve regülatuar bölgelerin sekanslanması gerekliliği akılda bulundurulmalıdır.

Her genetik hastalık ve genetik test sürecinde olduğu gibi XLH'de de mutlaka test öncesi ve sonrası bireye/aileye genetik danışmanlık verilmelidir. Mutasyon saptanan olguların ailelerinde kardeş/aile taraması yapılması erken tanı için oldukça önemlidir. Mutasyonu bilinen ailelerde prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı süreçleri mutlaka aileler ile detaylıca paylaşılmalıdır.

**Teşekkür:** Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-H.O.; Veri Toplama-H.O.; Veri Analizi/Yorumlama- H.O.; Yazı Taslağı- H.O.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.O.; Son Onay ve Sorumluluk- H.O.; Malzeme ve Teknik Destek- H.O.; Süpervizyon- H.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** I would like thank to Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan for their contribution to my study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- H.O.; Data Acquisition- H.O.; Data Analysis/Interpretation- H.O.; Drafting Manuscript- H.O.; Critical Revision of Manuscript- H.O.; Final Approval and Accountability- H.O.; Technical or Material Support- H.O.; Supervision- H.O.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zhang C, Zhao Z, Sun Y, Xu L, JiaJue R, Cui L, et al. Clinical and genetic analysis in a large Chinese cohort of patients with X-linked hypophosphatemia. *Bone* 2019;121:212-20. [\[CrossRef\]](#)
2. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429-35. [\[CrossRef\]](#)
3. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:88-105. [\[CrossRef\]](#)
4. Guven A, Al-Rijjal RA, Binessa H, Dogan D, Kor Y, Zou M, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:103-12. [\[CrossRef\]](#)
5. Şıklar Z, Turan S, Bereket A, Baş F, Güran T, Akberzade A, et al. Nationwide Hypophosphatemic Rickets Cohort Study. *JCRPE* 2019. [\[CrossRef\]](#)
6. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:179-207. [\[CrossRef\]](#)
7. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Baitei EY, Hammami S, Bircan I, et al. Novel and de novo PHEX mutations in patients with hypophosphatemic rickets. *Bone* 2013;52:286-91. [\[CrossRef\]](#)
8. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019;14:58. [\[CrossRef\]](#)
9. Owen JC, Habeb A, Pearce SH, Wright M, Ichikawa S, Sorenson AH, et al. Discordance of X linked hypophosphatemic rickets in identical twin girls. *Horm Res* 2009;71:237-44. [\[CrossRef\]](#)
10. Sabbagh Y, Boileau G, DesGroseillers L, Tenenhouse HS. Disease-causing missense mutations in the PHEX gene interfere with membrane targeting of the recombinant protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1539-46. [\[CrossRef\]](#)
11. Popowska E, Pronicka E, Sułek A, Jurkiewicz D, Rowińska E, Sykut-Cegielska J, et al. *J Appl Genet* 2001;42(1):73-88.
12. Song HR, Park JW, Cho DY, Yang JH, Yoon HR, Jung SC. PHEX gene mutations and genotype-phenotype analysis of Korean patients with hypophosphatemic rickets. *J Korean Med Sci* 2007;22:981-6. [\[CrossRef\]](#)

# X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİDE RADYOLOJİK BULGULAR

## RADIOLOGICAL FINDINGS IN X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

Onur BUĞDAYCI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** O.B. 0000-0002-6011-2720

**Cite this article as:** Bugdayci O. Radiological findings in x-linked hypophosphatemia. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S21-S5.  
doi: 10.26650/IUITFD.2020.0202

### ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemide radyolojik olarak, daha hafif olmakla birlikte, nütrisyonel raşitizme benzer bulgular izlenir. Grafilerde uzun kemiklerin kemikleşme bölgesinde opak hattın kaybolması, büyüme plağında önce uzun aksta, daha sonra transvers planda genişleme, metafizde "kadehleşme" ve fizis ile metafiz arasında "fırçalaşma" diye tabir edilen düzensizlik izlenir. Bulguların şiddeti bilateral el bilek ve diz anteroposterior grafileri kullanılarak "Rickets Severity Score" (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) ile değerlendirilmektedir. RSS tanı ve takipte kullanılabilir. Takipte ayrıca "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) (Genel Radyografik Değişim Ölçüsü) de kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Grafi, raşitizm, skrolama

### ABSTRACT

Radiological findings in X-linked hypophosphatemia are similar to, albeit less severe than, nutritional rickets. Loss of distinctness of the zone of provisional calcification, widening of the growth plate first in the long axis, followed by widening in the short axis, "cupping" of the metaphysis and irregularity (fraying) at the metaphyseal border are seen on X-rays of long bones. The severity of the findings can be assessed from bilateral anteroposterior X-rays of the wrists and knees using the "Rickets Severity Score" (RSS). RSS can be used at the time of diagnosis as well as for assessing response to treatment. The "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) is another scoring method which can be used during follow-up of patients.

**Keywords:** X-ray, rickets, scoring

### GİRİŞ

Raşitizmin temelinde hipofosfatemide bağlı hipertrofik kondrositlerin kemikleşme bölgesinde (*zone of provisional calcification*) apoptoza uğrayamaması yatar. Bu nedenle kemikleşme gerçekleşemez ve kondrositler birikmeye başlar (1). Bu birikim nedeniyle büyüme plağı uzun ekseninde kalınlaşır ve radyografik olarak ilk bulgu olduğu kabul edilse de, süt çocuklarında olduğu gibi, büyüme plağının her iki tarafında belirgin kemikleşme merkezinin oluşmadığı durumlarda değerlendirmesi zor bir bulgudur. Bu nedenle kemikleşme bölgesindeki keskin ve ince opak hattın kaybolması erken dönemde daha değerlidir (Şekil 1). Zamanla bu hat tümüyle silinir ve büyüme plağı ile metafiz arasında bir sınır ayırt edilemez. Raşitizm ilerle-

dikçe biriken kondrositler uzun eksene dik planda da genişlemeye başlar ve klinik olarak da ayırt edilebilir şekilde kemik uçları şişer. Grafilerde kemik uçlarında kadehleşme görülür. Kıkırdak kütlesi ile metafiz arasındaki sınır düzensiz olduğundan "fırçalaşma" şeklinde tabir edilen girintili çıkıntılı görünüm izlenir (Şekil 2). Raşitizm bulguları en belirgin olarak distal radius ve ulna, distal femur, proksimal ve distal tibia ve kostaların anterior uçları gibi büyümenin en hızlı olduğu yerlerde görülür. Kemik shaftlarında ise osteomalazi ve sekonder hiperparatiroidiye bağlı dansite kaybı, yetmezlik kırıkları ve deformiteler gelişir (2).

X'e bağlı hipofosfatemide (X-linked hypophosphatemia - XLH) ise kemik mineralizasyonu nütrisyonel raşitizme göre daha iyi korunmuştur. Üste kıyasla alt ekstremitelerde

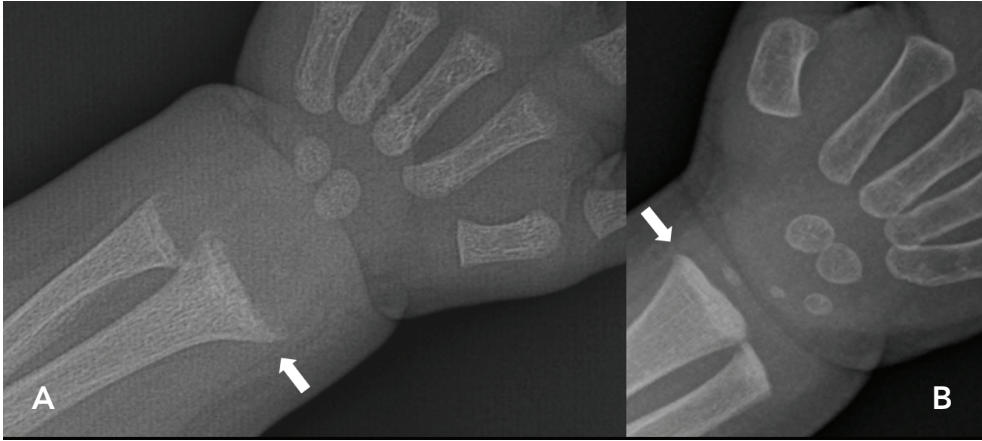
**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** onur.bugdayci@marmara.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 11.03.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.04.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 18.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr



**Şekil 1:** (A) 1 yaşında XLH' li bir olgunun ve (B) 1 yaşında normal bir olgunun el bilek grafileri. Epifiz kemikleşmesi olmadığında raşitizm bulgularını değerlendirmek güç olabilir. Bu durumda kemikleşme bölgesindeki (Zone of Provisional Calcification – ZPC) keskin radyodens hattın kaybolması raşitizm tanısında yardımcıdır (oklar). Olgu Prof. Dr. Serap Turan'ın arşivinden alınmıştır.



**Şekil 2:** Dört yaşında nutrisyonel raşitizmlili bir olgunun el bilek grafisi. Radius ve ulnada kemikleşme bölgesi tümüyle silinmiş ve bu bölgede düzensiz fırçalaşmalar mevcut. Metafizler normalden geniş olarak izleniyor. Büyüme plağı normalden geniş. Prof. Dr. Serap Turan'ın arşivinden.

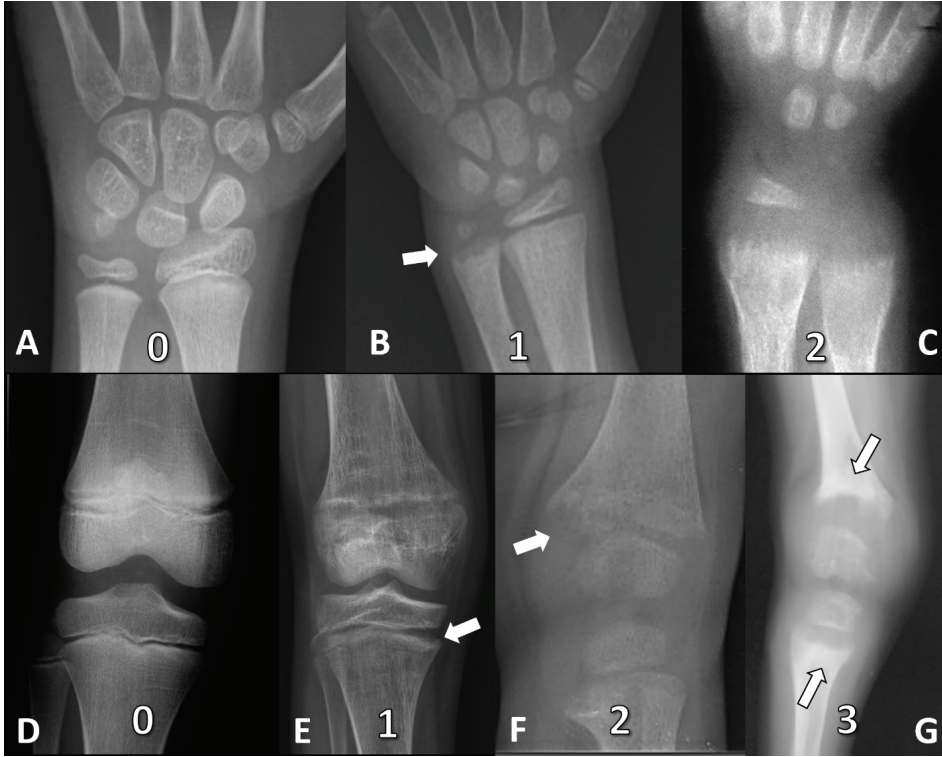
daha belirgin tutulur. Genu varum sık olduğundan dizde medial kesimler daha belirgin etkilenir. Diş gelişimi gecikir ve diş apseleri sıkır (2). Çocukların yaklaşık %60'ında kraniosinostoz (genellikle sagittal) ve %25-50'sinde Chiari Tip 1 malformasyonları görülür (3). Büyük çocuklarda kemik ağrıları, yetmezlik kırıkları ve deformiteler ön plandadır. Çocuklar ve erişkinlerde yapılan çalışmalar XLH'de demineralizasyonun genellikle apendiküler iskelette oldu-

ğunu, aksiyel iskelette ise kemik dansitesinin artabileceğini göstermektedir (2).

XLH'nin tanısında el bilek ve/veya diz ve/veya ayak bilek bölgesinin anteroposterior (AP) grafileri ile görüntülenmesi ve bulguların ağırlığının skorlanması önerilmektedir (3). Raşitik hastalarda radyografik bulguların ağırlığı Thacher tarafından geliştirilen "Rickets Severity Score" (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) ile değerlendirilmektedir (Şekil 3) (4). Bu skorlama yönteminin (hafif değişikliklerle) XLH hastalarında validasyonu yine Thacher ve ark. tarafından yapılmıştır (5). Bu skorlama yönteminde hastalığın şiddeti, metafizer kadehleşme, fırçalaşma ve büyüme plağının ne kadarının tutulduğuna bakılarak değerlendirilir. Skorlama için her iki el bilek ve diz AP pozisyonunda görüntülenir. Puanlama daha ağır tarafa göre yapılır. İki bölge, el bilek en fazla 4 puan, diz en fazla 6 puan ve toplamda en fazla 10 puan olacak şekilde ayrı ayrı puanlanır (Tablo 1). Yüksek puanlar daha ağır hastalığa işaret eder. El bilek bölgesinde radius ve ulna ayrı ayrı değerlendirilir ve puanlar toplanarak el bilek puanı belirlenir. Diz bölgesinde de femur ve tibia ayrı değerlendirilir. Burada ayrıca puanlar tek taraf (medial ya da lateral) tutulmuşsa puan 0,5 ile, iki taraf da tutulmuşsa 1 ile çarpılır. Her iki kemiğin puanları toplanarak diz skoru elde edilir (Şekil 4).

Bu skorlamanın ALP seviyesi, kemik dansitesi, ve hastanın kliniği (büyüme hızı, yürüme, ağrı, fiziksel fonksiyon) ile korele olduğu belirtilmektedir. Değerlendirenler arasında (inter-reader) orta dereceli ve değerlendirenlerin kendi içinde ise (intra-reader) belirgin uyum olduğu belirtilmektedir (5). Çalışmada ayrıca daha önce hipofosfatazya hastalarında validasyonu yapılmış "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) (Genel Radyografik Değişim Ölçüsü) de (6) RSS ile karşılaştırılmış ve bu ölçüdeki değişimlerin RSS puanındaki değişimler ile benzerlik gösterdiği belirtil-





**Şekil 3:** Thacher tarafından geliştirilen *Rickets Severity Score* (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) (4). XLH' de Tablo 1'de belirtilen eklemler yapılarak kullanılmıştır. Verilmesi gereken puanlar graflerin altında belirtilmiştir. (A) Normal el bilek. (B) Büyüme plağında düzensizlik ve genişleme var, fakat kadehleşme izlenmiyor. (C) Konkav metafizer kadehleşme ve metafizer fırçalaşma. (D) Normal diz. (E) Femur ve tibianın sadece medial metafizleri etkilenmiş. Tibia medialinde kısmi lüsent görünüm izlenmekle birlikte sınırlar net seçilebiliyor (ok). (F) Metafizlerde kısmi lüsent görünüm var fakat sınırlar net seçilemiyor. (G) Kemikleşme bölgesi tümüyle lüsent izleniyor. Epifizler metafizer bölgelerden uzaklaşmış görünümde.

**Tablo 1:** XLH ağırlığını değerlendirmekte kullanılan RSS radyografik skorlama yöntemi (5)

**Radius ve ulna skorlaması** (en fazla 4 puan)

0	Normal büyüme plağı.
0,5	Metafizler kenarda lüseni. Düzensizlik ya da fırçalaşma yok.
1	Genişlemiş büyüme plağı, metafizer kenarda düzensizlik. Kadehleşme yok.
1,5	Kısmi metafizer konkavite veya metafizer kenarda kısmi fırçalaşma.
2	Fırçalaşmanın da görüldüğü metafizer konkavite.

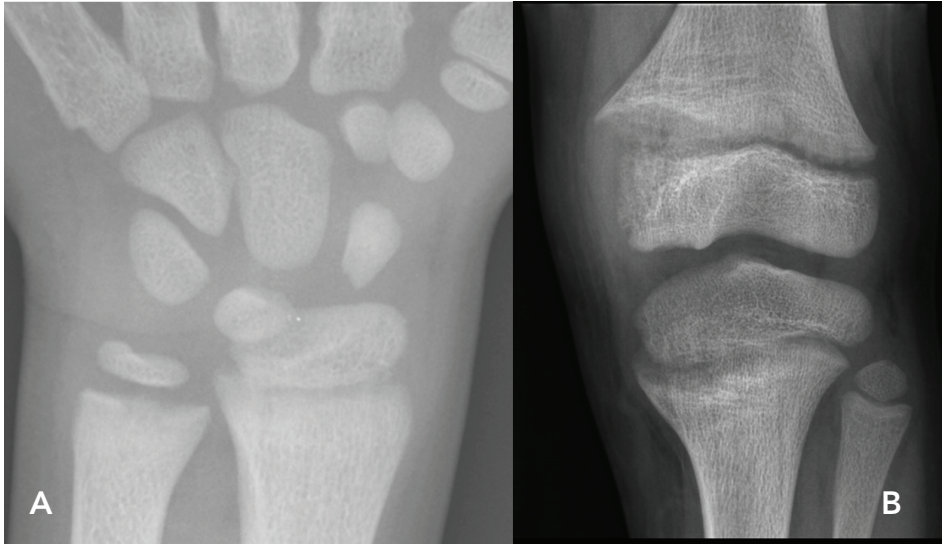
**Femur ve tibia skorlaması** (en fazla 6 puan)

0	Normal büyüme plağı.
1	Metafizler kısmi lüseni. Metafizlerin düzgün kenarı izlenebiliyor.
2	Metafizler kısmi lüseni. Metafizlerin düzgün kenarı izlenmiyor.
3	Total lüseni. Epifiz ile metafiz birbirinden uzaklaşmış görünüyor.

Çarpın Tek bir kondil ya da plato tutulumu varsa 0,5 ile çarpılır.

**Toplam skor** (en fazla 10 puan)

El bilek puanı	Radius Puanı + Ulna Puanı
Diz puanı	(Femur Puanı x Çarpın) + (Tibia Puanı x Çarpın)
Toplam	El Bilek Puanı + Diz Puanı



**Şekil 4:** Sekiz yaşında XLH' li bir olgunun (A) el bilek ve (B) diz AP grafileri. El bileğinde hem radius hem de ulnada kemikleşme hattı silinmiş. Diz grafisinde femur ve tibiada medial kesimde lüsenzi izleniyor ve metafizer kemikleşme hatları silinmiş. Femurda ek olarak lateral kesimde de kemikleşme hattı keskin değil. Bu hastanın RSS skorlamasına göre el bilek puanı 1 (Radius 0,5 + Ulna 0,5), diz puanı 3 (Femur 2x1 + Tibia 2x0,5) ve toplam puanı 4 olacaktır. Prof. Dr. Serap Turan' ın arşivinden.

miştir (5). RGI-C yöntemi iki grafi arasındaki değişimin derecesinin kalitatif olarak değerlendirildiği -3 ile +3 arasında değişen yedi puanlı bir ölçektir. Sıfır herhangi bir değişim olmadığını gösterir. Hafif, orta ve belirgin olmak üzere artı yöndeki puanlar iyileşmeyi, eksi yöndeki puanlar ise kötüleşmeyi belirtir (6). Thacher ve ark. XLH' de skorların nütrisyonel raşitizme göre daha düşük olduğunu ve düşük skorlarda RSS yönteminin çok başarılı olmasa da hastalığın şiddetini değerlendirmede iyi bir yöntem olduğunu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde RGI-C yönteminin ek olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (5).

XLH'nin tanısında ayrıca alt ekstremitte AP ortoröntgenogramı ve nefrokalsinozis için renal ultrasonografi (US) önerilmektedir. Klinik ihtiyaca göre dental panoramik röntgenogram ve kraniosinostoz bulguları ya da nörolojik semptomlar bulunması halinde ayrıca beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir (3).

İzlemde ise grafi şu durumlarda önerilmektedir (3):

- Tedaviye yanıt vermeyen ya da deformitesi artan hastalarda sol el bilek ve/veya diz grafisi
- Ortopedik cerrahi ihtiyacı olan hastalarda
- Açıklanamayan kemik ağrısı olan hastalarda
- Erişkin takibine geçiş yapacak hastalarda deformitenin değerlendirilmesi amacıyla (alt ekstremitte ortoröntgenogram)

Hastalığın izleminde ayrıca Burosumab tedavisi alan hastalarda nefrokalsinozis yoksa iki yılda bir, bilinen nefro-

kalsinozisi/hiperkalsiüri olan hastalarda ise yıllık USG önerilmektedir. Kraniosinostozu düşündürür morfoloji gelişiminde ya da nörolojik semptomlar ortaya çıkarsa beyin MRG önerilmektedir. Beş yaşında bazal dental panoramik röntgenogram yapılması ve klinik gerekliliğe göre tekrar edilmesi önerilmektedir. Uzun süren yüksek tansiyonda (95. persentilin üzeri) ekokardiyografi de önerilir. Kemik yoğunluğu ölçümleri ise XLH hastalarında önerilmemektedir (3).

**Teşekkür:** Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- O.B.; Veri Toplama- O.B.; Veri Analizi/Yorumlama- O.B.; Yazı Taslağı- O.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.B.; Son Onay ve Sorumluluk- O.B.; Malzeme ve Teknik Destek- O.B.; Süpervizyon- O.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** I thank Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Assoc. Prof. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Assoc. Prof. Dr. Mehmet Nuri Özbek,

Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan and Prof. Dr. Zehra Aycan for their support.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- O.B.; Data Acquisition- O.B.; Data Analysis/Interpretation- O.B.; Drafting Manuscript- O.B.; Critical Revision of Manuscript- O.B.; Final Approval and Accountability- O.B.; Technical or Material Support- O.B.; Supervision- O.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.


**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brian J, Choi D, Moore M. The Primary Physis. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 2018;22;95-103. [\[CrossRef\]](#)
2. Shore RM, Chesney, RW. Rickets: Part II. *Pediatric Radiology* 2013;43:152-72. [\[CrossRef\]](#)
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology* 2019;15:435-55. [\[CrossRef\]](#)
4. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic Scoring Method for the Assessment of the Severity of Nutritional Rickets. *Journal of Tropical Pediatrics* 2000;46;132-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 2019;122:76-81. [\[CrossRef\]](#)
6. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33:868-74. [\[CrossRef\]](#)

# X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİK RAŞİTİZMDE ALT EKSTREMİTE DEFORMİTELERİNE ORTOPEDİK YAKLAŞIM

## ORTHOPAEDIC TREATMENT MODALITIES FOR THE LOWER EXTREMITY DEFORMITY CAUSED BY X LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

Halil İbrahim BALCI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** H.İ.B. 0000-0001-7472-2901

**Cite this article as:** Balci HI. Orthopaedic treatment modalities for the lower extremity deformity caused by X linked hypophosphatemic rickets. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S26-S9. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0203

### ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde özellikle alt ekstremitte deformiteleri ile ortopedi kliniğinde karşılaşılmaktadır. Bu deformiteler yürümede güçlük ve yetmezlik kırıklarına sebep olmaktadır. Tedavileri deformitenin ciddiyetine ve yaşa göre şekillenmektedir. Tedavinin esas amacı mekanik aks kadar anatomik aksı da düzelterip yetmezlik kırıklarını ve osteomalaziye sekonder deformite nüksünü önlemektir. Bunun için literatürde bu grup hasta için altın standart tedavi çocuk hastada mekanik aksı düzeltmeye yönelik hemiepifizyodez yöntemi, erişkin hastada ise multipl osteotomilerle metafizden metafize tespit sağlayan intramedüller çivi tespittir. Fiksatorün deformite düzeltme etkisi ile kombine edilerek (fiksator yardımcı çivileme) hastaya konforlu bir tedavi sunulabilir. Hasta bu şekilde hayat boyu konforlu bir mobilizasyona sahip olur.

**Anahtar Kelimeler:** fiksator yardımcı çivileme, raşitizmde internal tespit

### ABSTRACT

X linked hypophosphatemic rickets especially effects lower extremity. It mostly causes insufficiency fractures and difficulty in mobility. Treatment depends on seriosity of the deformity and age of the patients. The main purpose of the treatment is to correct both mechanical and anatomical axis and prevent the recurrence. Hemiepiphysiodesis is the treatment choice for the young patients. For the adults multiple osteotomy and intramedullary fixation from proximal metaphysis to distal metaphysis is suggested. Combination of the external fixator for the correction ability of the deformity with internal fixation can provide more comfortable mobilization during the life.

**Keywords:** fixator assisted nailing, internal fixation in rickets

### GİRİŞ

Hipofosfatemik raşitizm nütrisyonel raşitizme göre daha ileri bir yaşta, 2 yaşlarında fark edilmektedir. Ailelerin şikayeti genelde gecikmiş yürüme, paytak yürüme ve eğri bacaklar olmaktadır. Hastalarda daha çok genu varum izlenmekle beraber, genu valgum ve windswept deformitesi yani bir ekstremitede genu varum diğer ekstremitede genu valgum deformitesi ile de karşılaşabilmekteyiz (Resim 1) (1-4). Hastalarda ayrıca boy kısalığı şikayeti de vardır ve boy 3. persentilin altındadır. Kullanılan alçılama ve brace tedavileri genelde başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (4).

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm hastalarında frontal plan deformiteleri dışında sagittal planda da, özellikle femurda, anterior eğrilik izlenmektedir (5,6). Bu ağır deformiteler çocuk büyüyüp mobilize oldukça, kilo aldıkça mekanik etkilere bağlı olarak zaman içinde artmaktadır. Epifizyodez tedavisi, büyüme plağının tek taraflı olarak geçici kapatılması, frontal planda etkili bir mekanik aks düzeltmesi sağlamakta ancak diafizer deformiteleri düzeltemediği için anatomik aks düzelememektedir. Bununla beraber sagittal planda epifizyodez etkili olamamaktadır. Bu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi çok seviyeli osteoto-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** balcihalili@gmail.com

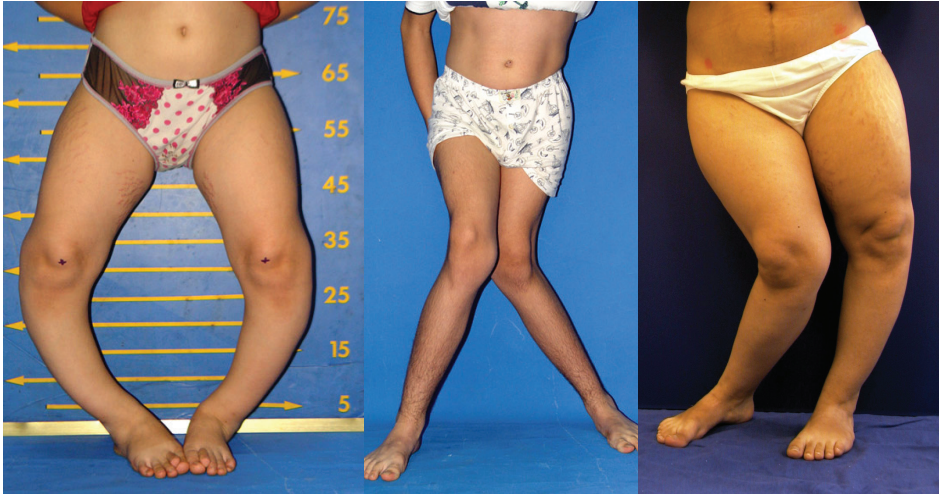
**Başvuru/Submitted:** 11.03.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.04.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 18.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

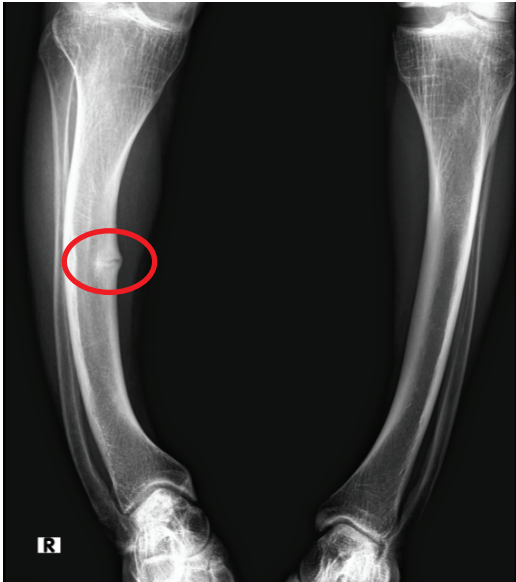




**Resim 1:** Genu varum, genu valgum ve windswept deformitelerinin klinik örnekleri.

milerle anatomik aksı ve mekanik aksı beraber düzeltme ve internal bir tespit ile kemikte gelişebilecek eğrilikleri engellemedir (7). Aksiyal plan deformiteleri yani rotasyon sorunları hastaların yürüme biomekaniğini de etkilemektedir; genelde genu varum deformitesinde internal rotasyon, genu valgum deformitesinde de eksternal rotasyon mevcuttur. Ağrı mekanik aks bozukluğuna bağlı olarak eklemelerde veya yetmezlik kırıklarına (stres kırığı) bağlı uzun kemik diafizer bölgelerinde olabilir (Resim 2).

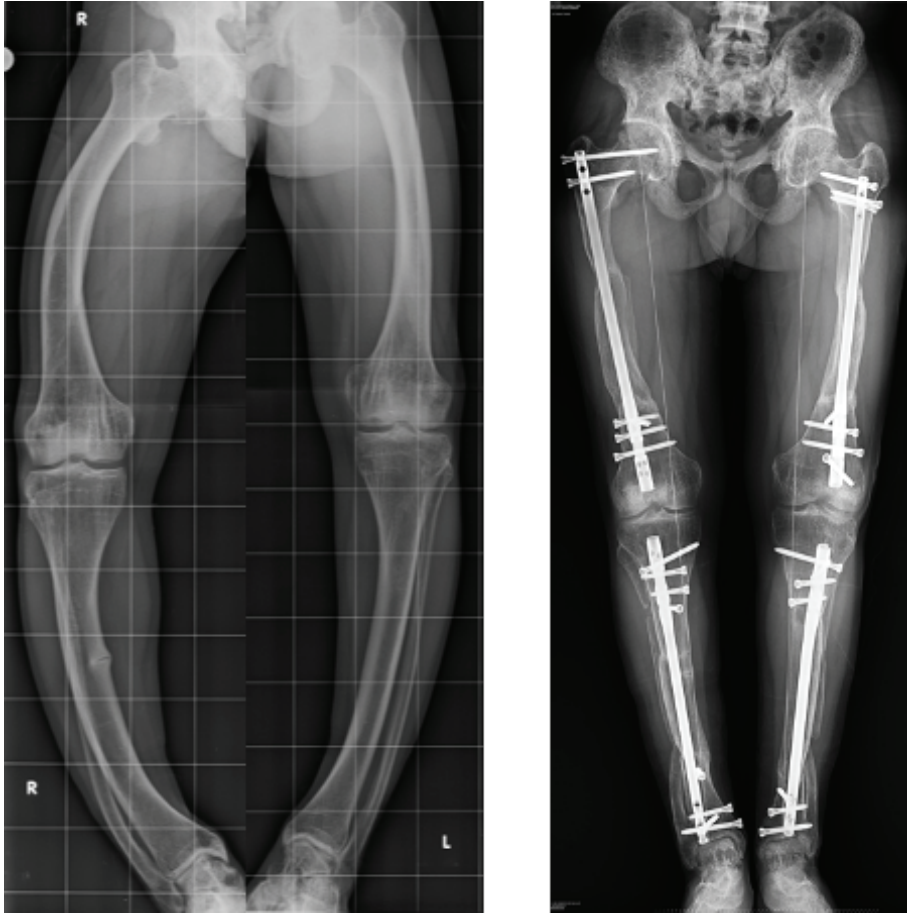
Düzeltilici osteotomiler sonrasında tespit için kullanılan eksternal fiksasyon ameliyat sonrası ek düzeltme imkanı sağlamaktadır. Ancak kaynama süresince eksternal fiksatorün taşınacak olması ve çıkarıldıktan sonra kötü kemik kalitesi nedeni ile oluşan plastik deformasyonlara bağlı



**Resim 2:** Sağ tibia diafizde yetmezlik kırığı izlenmektedir.

deformitelerin tekrarı önemli dezavantajdır (7). İnternal tespit, özellikle kilitli çivi kullanımı, hem hastaların konforu açısından hem de deformitelerin nüks etmemesi açısından avantajlıdır. Fakat kullanılan çivilerin fiz, büyüme plaklarına, verebilecekleri zarar nedeni ile daha ileri yaşlarda fizlerin kapanmasına yakın veya kapanması sonrasında kullanılmasına yönelik yaklaşımlar mevcuttur. Her ne kadar fiz hattından geçme ile büyüme plağında etkilenme olmayacağına dair yayınlar olsa da teknikte dikkat edilmesi gereken noktalar nedeni ile bunlar henüz tam kabul görmemiştir (8). Kısalık bu hastalarda, özellikle boyu 140-145 cm altında kalanlarda sosyal sorun oluşturabilmektedir. Kısalık olan hastalarda fiksator yardimli çivileme ve sonrasında çivi üzerinden uzatma (FAN ve LON) uygulanabilir (7). Unilateral eksternal fiksatorlerle bu deformiteleri düzeltmek cerrahi olarak daha büyük bir birikim ve tecrübe gerektirmekte fakat sirküler eksternal fiksatorün özellikle femurda neden olduğu ameliyat sonrası konforsuzluğu ortadan kaldırmaktadır (8, 9). İntramedüller tespit dışında plak vida tespiti de literatürde bu hastalar için tanımlanmıştır (9-11). Bu hastalarda kullanılacak internal tespitlerden bağımsız olarak en önemli prognostik faktör cerrahi sırasında bu deformitelerin tam olarak düzeltilmesi ve hem frontal hem sagittal hem de aksiyal planda çizgiselliğin sağlanmasıdır.

Çocuk hastalarda kullanılacak internal tespitin yeterli uzunlukta olmaması olsa da boy uzadıkça kısa kalmaları nedeni ile deformitenin tekrarlama ihtimali yüksektir. Yürüme bozulmadıkça ve hastanın ağrı şikayeti olmadıkça; daha hafif olan deformiteleri erişkin yaşa kadar takip edip, daha sonra opere etmek doğru bir yaklaşım olabilir. Çocukluk çağında uygulanacak epifizyodez mekanik aksı düzeltmede etkili olabilir ancak çok ilerlemiş deformitelerde aşırı baskı altında kalan büyüme plağı istenilen mekanik düzeltmeyi sağlamayacaktır. Hemiepifizyodez tekniğinin sagittal planda etkisi kısıtlı olup rotasyonel planda düzelt-



**Resim 3:** FAN tekniği ile bilateral alt ekstremite deformitesinin akut olarak düzeltilmesi.

me etkisi birkaç dereceyi geçmemektedir. Epifizyodezin en büyük avantajı osteotomi yapmaksızın deformitenin düzelmesini sağlaması ve hastayı kaynama süresince karşılaşılan sorunlardan korumasıdır. Bazı seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Ancak diafizer deformiteyi düzeltmeyeceği unutulmamalıdır. En kötü senaryo epifizyodez kullanımına bağlı eklemlerin yere paralellığının, eklem oryantasyonunun bozulmasıdır, bu durum eklemlerde makaslama kuvvetlerinin artmasına ve ileriki yaşlarda artroza neden olur. Bu sebeple bu hastalarda uygulamalar eklem proksimal ve distal kemiklerinde aynı anda uygulanmalı ve yakın takip edilmelidir. Ağır deformitelerde osteotomi çocuklar için de iyi bir seçenektir. Düzeltme miktarı bu hastalarda olabildiğince mekanik aksı ortalayacak şekilde yapılması deformitenin nüks etmemesi için faydalı olacaktır (9).

Altın standart tedavi günümüzde fiksatorün tedrici düzeltme avantajını kullanabildiğimiz ve sonrasında ameliyatı internal çivi tespiti ile bitirdiğimiz fiksator yardimli çivileme yöntemidir (FAN) (Resim 3) (7). Bu tür eğriliklerde CORA yani deformitenin apeksi sonsuz sayıdadır. Bu nedenle ameliyat öncesi planlama ile internal çivi tespitine imkan veren ve deformiteyi düzelterek, eklem or-

yantasyonunu sağlayacak osteotomi yerleri belirlenmeli ve vakaya öyle başlanmalıdır (7, 12). Bunun için hastanın muayenesinden tutun da çekilen radyograflerin kurallara uygun olmasına kadar uyulması gereken karmaşık kurallar mevcuttur. Genelde her segmentte 2 veya 3 osteotomi bu hastalar için yeterli olmaktadır.

**Teşekkür:** Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- H.İ.B.; Veri Toplama- H.İ.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.İ.B.; Yazı Taslağı- H.İ.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.İ.B.; Son Onay ve Sorumluluk- H.İ.B.; Malzeme ve Teknik Destek- H.İ.B.; Süpervizyon- H.İ.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** I would like thank to Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan for their contribution to my study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- H.İ.B.; Data Acquisition- H.İ.B.; Data Analysis/Interpretation- H.İ.B.; Drafting Manuscript- H.İ.B.; Critical Revision of Manuscript- H.İ.B.; Final Approval and Accountability- H.İ.B.; Technical or Material Support- H.İ.B.; Supervision- H.İ.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zaleske DJ, Doppelt SH, Mankin HJ. Metabolic and endocrine abnormalities of the immature skeleton. In Morrissey RT, editors. Lovell and winter's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1990. p. 203-261.
2. Herring JA. Metabolic and endocrine bone diseases. In Herring JA, editors. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1917-1982. [CrossRef]
3. Pitt MJ. Rachitic and osteomalacic syndromes. Radiol Clin North Am 1981;19:581.
4. Mankin HJ. Metabolic bone disease. Instr Course Lect 1995;44:3-29.
5. Peterson BR. Augmenting vitamin D to combat genetic disease. Chem Biol 2002;9(12):1265-6. [CrossRef]
6. Fucntese SF, Neuhaus TJ, Ramseier LE, Exner GU. Metabolic and orthopedic management of X-linked vitamin-D resistant hypophosphatemic rickets. J Child Orthop 2008;2:285-91. [CrossRef]
7. Kocaoglu M, Bilen FE, Sen C, Eralp L, Balci HI. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. J Bone Joint Surg Br 2011;93B:52-6. [CrossRef]
8. Kanel JS, Price CT. Unilateral external fixation for corrective osteotomies in patients with hypophosphatemic rickets. J Pediatr Orthop 1995;15:232-7. [CrossRef]
9. Rubinovitch M, Said SE, Glorieux FH, Cruess RL, Rogala E. Principles and results of corrective lower limb osteotomies for patients with vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets. Clin Orthop Relat Res 1988;237:264-70. [CrossRef]
10. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets. Clin Orthop Relat Res 2008;466:3078-85. [CrossRef]
11. Song HR, Soma Raju WJ, Kumar S, Lee SH, Suh SW, Kim JR, Hong JS. Deformity correction by external fixation and/or intramedullary nailing in hypophosphatemic rickets. Acta Orthop 2006;77(2):307-14. [CrossRef]
12. Eralp L, Kocaoglu M, Cakmak M, Ozden VE. A correction of windswept deformity by fixator assisted nailing. A report of two cases. J Bone Joint Surg Br 2004;86(7):1065-8. [CrossRef]