



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOKİMYASAL OLARAK DÜŞÜK ALKALEN FOSFATAZ  
DÜZEYİ SAPTANAN BİREYLERİN HİPOFOSFATAZYA  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu Kethüda ENSERT CİHAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2023**





T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOKİMYASAL OLARAK DÜŞÜK ALKALEN FOSFATAZ  
DÜZEYİ SAPTANAN BİREYLERİN HİPOFOSFATAZYA  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu Kethüda ENSERT CİHAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Serap SİVRİ**

**ANKARA**  
**2023**

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan, bu yolda bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, yoğun çalışma temposunda bana her zaman vakit ayıran, hekimliğinin yanı sıra kişiliği ile bana ilham olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serap Sivri'ye,

Berber çalışmaktan onur duyduğum, her anlamda bana örnek olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı ailesinin tüm üyelerine;

Hekimliği, disiplini ve kişiliği ile bana örnek olan, öğrencilik yıllarımdan beri bu mesleği sevdiğim, yaptığım iş her ne olursa olsun layıkıyla yapmam konusunda bana ışık tutan Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı'ya;

Araştırmaya ve üretmeye tutkusuyla tanıdığım, akademik ilgisine ve çocuk sevgisine hayran olduğum, her konuda çekinmeden fikrini alabildiğim ve desteğini her alanda hissettiğim Prof. Dr. Vildan Gökür Haliloğlu'na;

Çocuk hekimi olma yolunda her daim yanımda olan, tanımaktan ve arkadaş olmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Özge Doğan, Dr. Ayşe Şenol Ersak, Dr. Zelal Yalınkaya ve Dr. Onur Uğurlu'ya,

Beni bugünlere getiren her zaman yanımda olan en değerlilerim annem, babam ve kardeşim Huri, Hüseyin ve Barış Can Ensart'e;

Berber yürümeyi seçtiğim, en büyük destekçim sevgili eşim Gürkan Can Cihan'a,

Beni kendi kızları gibi seven, her zaman arkamızda olan ikinci ailem Nalan ve Eren Cihan'a;

Öğrenciliğim, asistanlığım boyunca yanı başımda olan, çok sevdiğim ve çok sevildiğimi hissettiğim, varlıkları ile hayatıma renk katan köpeğim Şeker ve kedilerim Arthur, Mav, Merlin ve Pati'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Ensert Cihan, C. K. Biyokimyasal Olarak Düşük Alkalen Fosfataz Düzeyi Saptanan Bireylerin Hipofosfatazya Açısından Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2023.**

Hipofosfatazya (HPP) (OMIM 146300, 241500, 241510) dokulara spesifik olmayan alkalen fosfataz aktivitesinin azalması sonucunda kemik ve diş mineralizasyon bozukluğu ile seyreden, nadir görülen, kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın şu ana kadar tanımlanmış 7 formu bulunmaktadır. Sadece dişlerin etkilendiği form “odonto hipofosfatazya” olarak isimlendirilir, bu en sık görülen ve muhtemelen en hafif seyirli formdur. Hastalığın diğer tipleri ise yaş gruplarına ve prognoza göre isimlendirilmiştir. Bunlar; “erişkin dönem hipofosfatazya”, “çocukluk dönemi hafif hipofosfatazya”, “çocukluk dönemi ağır hipofosfatazya”, “bebeklik dönemi hipofosfatazya”, “prenatal benign hipofosfatazya” ve “perinatal öldürücü hipofosfatazya”dır. Gelişmekte olan laboratuvar teknikleri ve genetik analiz yöntemlerine rağmen HPP tanısı özellikle hafif hastalık formlarında gecikmektedir. Çünkü hastalığın sık görülen semptomlarından olan kas, eklem ve kemik ağrıları romatoid artrit, fibromiyalji, osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı, rikets, osteomalazi gibi daha sık görülen hastalıklarla karışmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilgili bilgi sahibi olmak ve hastalıktan şüphelenmek tanı koymak için elzemdir. Tanının gecikmesindeki bir diğer neden, klinisyenlerin ALP enziminin yüksekliklerine daha alışkın olmaları ve düşük ALP değerlerinin gözden kaçırılmasıdır. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Erişkin Hastaneleri’nde 2014-2022 yılları arasında ALP düzeyi bakılmış ve yaş gruplarına göre belirlenen alt sınırın altında değeri olan hastalar dahil edildi. Toplamda 48 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Bu hastalardan 34’ü (%70,8) kadın, 14’ü (%29,2) erkekti. Çalışmaya katılan hastaların ortanca ALP sonucu 28 IU/L idi. ALP ile yaş ilişkisine bakıldığında iki değişken arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0,01$ ). ALP ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında, erkeklerde ALP düzeyleri kadın hastalara göre daha yüksek saptandı ( $p < 0,01$ ). PLP ortanca değeri 27,6  $\mu\text{g/L}$ , PEA ortanca değeri 49,35  $\mu\text{mol/g}$  krea idi. PLP sonucu yüksek gelen 12 hasta (%25), PEA sonucu yüksek gelen 21 hasta (%43,7) saptandı. Hem PLP hem PEA sonucu yüksek 7 hasta (%14,5) saptandı. PEA ve PLP değişkenleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı ( $p = 0,01$ ). Çalışmaya katılanların %35,4’ünde kemik ağrısı, %29,2’sinde eklem ağrısı, %18,8’inde diş kırığı, %10,4’ünde diş kaybı, %10,4’ünde diş kırığı ve %10,4’ünde kemik kırığı öyküsü vardı. Hasta şikayetleri ile ALP, PLP ve PEA sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde diş kırığı öyküsü ile ALP düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ( $p = 0,002$ ). Diş çürüğü ve diş kaybı öyküsü olan hastaların ALP, PLP ve PEA sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı, ancak bu şikayetlere sahip hastaların ALP ortalaması 15,3 IU/L iken olmayan hastalarınki 25,57 IU/L saptandı, sayısal bir fark görüldü. Kemik ağrısı şikayeti ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde 34 (%70,8) kadın hastanın 16’sında kemik ağrısı varken, 14 (%29,2) erkek hastanın sadece 1’inde kemik ağrısı vardı. Bu ilişki anlamlı bulundu ( $p = 0,009$ ). Çalışmaya katılan 48 hastadan 31’ine ALPL geni dizi analizi yapıldı, 25 hastada heterozigot mutasyon saptandı kalan 6 hastada ise mutasyon saptanmadı. Bu çalışma ile ALP düzeyindeki düşüklüklerin gözden kaçırılabilirdiği, hastalığın sık görülen şikayetlerinin başka hastalıklarla karışabildiği gösterilmiş oldu.

**Anahtar kelimeler:** Hipofosfatazya, Piridoksal fosfat (PLP), Fosfoetanolamin (PEA), Asfotaz alfa

## ABSTRACT

**Evaluation of Individuals with Biochemically Low Alkaline Phosphatase Levels in Terms of Hypophosphatasia, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, Ankara- 2023.** Hypophosphatasia (HPP) (OMIM 146300, 241500, 241510) is a rare, inherited disease characterized by bone and tooth mineralization disorder resulting from decreased non-tissue-specific alkaline phosphatase activity. There are seven forms of the disease described so far. The form in which only the teeth are affected is called "odontohypophosphatasia"; this is the most common and probably the mildest form. Other types of the disease are named according to age groups and prognosis. These are "adult hypophosphatasia," "mild childhood hypophosphatasia," "severe childhood hypophosphatasia," "infantile hypophosphatasia," "prenatal benign hypophosphatasia" and "lethal perinatal hypophosphatasia." Despite developing laboratory techniques and genetic analysis methods, the diagnosis of HPP is delayed, especially in mild disease forms, because muscle, joint, and bone pain, which is one of the common symptoms of the disease, is confused with more common diseases such as rheumatoid arthritis, fibromyalgia, osteogenesis imperfecta, Paget's disease, rickets, and osteomalacia. For this reason, it is essential to know about the disease and to suspect it for diagnosis. Another reason for the delay in diagnosis; clinicians are more accustomed to high ALP enzyme levels, and low ALP values are overlooked. ALP level was measured between 2014 and 2022 in Hacettepe University Children's and Adult Hospitals, and patients with values below the lower limit determined according to age groups were included. A total of 48 patients agreed to participate in the study. Of these patients, 34 (70.8%) were female, and 14 (29.2%) were male. The median ALP result of the patients included in the study was 28 IU/L. When the relationship between ALP and age was examined, a negative relationship was found between the two variables, which was significant at the  $p < 0.01$  level. When the relationship between ALP and gender was examined, ALP levels were found to be higher in men than in women, and the relationship between the two variables was significant at the  $p < 0.01$  level. The median PLP value was 27.6  $\mu\text{g/L}$ , and the median PEA value was 49.35  $\mu\text{mol/g crea}$ . There were 12 patients (25%) with high PLP results and 21 patients (43.7%) with high PEA results. Seven patients (14.5%) had high results for both PLP and PEA. The relationship between PEA and PLP results was examined, and a positive correlation was found between the two variables at the  $p < 0.01$  level. Bone pain in 35.4%, joint pain in 29.2%, tooth fracture in 18.8%, tooth loss in 10.4%, tooth fracture in 10.4%, and 10.4% had a history of bone fractures. When the relationship between patient complaints and ALP, PLP, and PEA results were examined, the relationship between tooth fracture history and ALP was found to be significant at the  $p < 0.002$  level, and the relationship was found to be negative. There was no significant correlation between the ALP, PLP, and PEA results of patients with dental caries and tooth loss. Still, the mean of ALP was 15.3 IU/L in patients with these complaints, while the mean of ALP was 25.57 IU/L in patients without these complaints; a numerical difference was observed. When the relationship between the complaint of bone pain and gender was examined, 16 of 34 (70.8%) female patients had bone pain, while only 1 of 14 (29.2%) male patients had bone pain. This relationship was found to be significant at the  $p < 0.009$  level. ALPL gene sequence analysis was performed in 31 of the 48 patients who participated in the study. Heterozygous mutations were detected in 25 patients and no mutation was detected in the remaining six patients.

**Keywords:** Hypophosphatasia, Pyridoxal phosphate (PLP), Phosphoethanolamine PEA, Asfotase alfa

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kemik Mineralizasyonu	5
2.2. Alkalen Fosfataz	7
2.3. Hipofosfatazya	8
2.3.1. Hipofosfatazya Tanısı	15
2.3.2. Hipofosfatazya Hastalığının Prognozu ve Komorbiditeleri	20
2.3.3. Hastalık Yüğü ve Hayat Kalitesi	20
2.3.4. Takip ve Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Planı	26
3.2. Çalışma Grubu	26
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	26
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin İncelenmesi	27
3.4. İstatistiksel Analiz	28
3.5. Etik Kurul Onayı	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	56
EK-1. Veri Toplama Formu	56

EK-2. Araştırma Amaçlı Veri Güvenliği Sözleşmesi **Error! Bookmark not defined.**

EK-3. Etik Kurul Onayı **Error! Bookmark not defined.**



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AA</b>	Asfotaz alfa
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>ANKH/ANK</b>	Progresif ankilozis protein
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum
<b>CPPD</b>	Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri
<b>CTX-1</b>	Tip 1 kollajenin C telopeptidi
<b>DEXA</b>	Dual enerji X-ray absorbsiyometri
<b>ENPP1</b>	Ektonükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1
<b>ELİSA</b>	Enzim immünoassay
<b>GCALP</b>	Germ hücreleri tarafından kodlanan ALP
<b>GPI</b>	Glikozilfosfatidilinositol
<b>HPLC-FLD</b>	Yüksek performanslı sıvı kromatografi floresan dedektörü
<b>HPP</b>	Hipofosfatazya
<b>IALP</b>	İntestinal ALP
<b>KMD</b>	Kemik mineral dansite
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	Magnezyum
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MV</b>	Matriks vezikülleri
<b>LC-MS</b>	Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>Oİ</b>	Osteogenezis İmperfekta
<b>PA</b>	Piridoksal
<b>PEA</b>	Fosfoetanolamin
<b>PINP</b>	Prokollajen tip 1 N-terminal propeptidi
<b>PLALP</b>	Plasental ALP
<b>PLP</b>	Piridoksal-5'-fosfat
<b>PPi</b>	İnorganik pirofosfat
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>TNSALP</b>	Dokuya özgül olmayan alkalen fosfataz
<b>Zn<sup>+2</sup></b>	Çinko

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Mineralizasyondan sorumlu hücrelerde bulunan TNSALP, ANKH ve ENPP1	6
2.2.	Perinatal, bebeklik ve çocukluk dönemi HPP takibinde multidisipliner yaklaşım.	22
2.3.	Perinatal, bebeklik ve çocukluk dönemi HPP takibinde multidisipliner yaklaşım.	22
3.1.	Çalışma Örneğinin Yapısı	28
4.1.	Hastaların yaş gruplarına göre yüzdeleri.	29
4.2.	ALP sonuçlarının kutu grafiği.	30
4.3.	ALP ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	31
4.4.	ALP ve cinsiyet değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	32
4.5.	PLP sonuçlarının kutu grafiği.	33
4.6.	PEA sonuçlarının kutu grafiği.	34
4.7.	PLP sonucu ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	35
4.8.	PEA sonucu ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	36
4.9.	PEA ve PLP değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	37
4.10.	HPP semptom ve bulgularının sıklığı.	37
4.11.	ALP ve diş kırığı değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.	39

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. HPP formları	13
2.2. Sistemlere göre HPP semptom ve bulguları	14
2.3. ALP düşüklüğünde ayırıcı tanı.	15
2.4. ALP düşüklüğü yapabilen nedenler	17
4.1. Hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımları.	29
4.2. ALP sonuçlarına yönelik bilgiler.	30
4.3. ALP ve yaş değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.	31
4.4. ALP ve cinsiyet değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.	32
4.5. PLP sonuçlarına yönelik bilgiler.	33
4.6. PEA sonuçlarına yönelik bilgiler.	33
4.7. Yaşa göre PLP ve PEA sonuçlarının sıklıkları.	34
4.8. PLP ve PEA değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.	36
4.9. ALP ve diş kırığı değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.	38
4.10. Kemik ağrısının cinsiyete göre görülme sıklığı.	40
4.11. Kemik ağrısı ve cinsiyet değişkenlerine yönelik olasılık testleri.	40
4.12. Erişkin hastaların cinsiyete göre VKİ gruplarına dağılımı.	40
4.13. Çocuk hastaların cinsiyete göre VKİ-SDS gruplarına dağılımı.	41
4.14. Çocuk hastaların yaş gruplarına göre VKİ-SDS gruplarına dağılımı.	41
4.15. Genetik Analiz Sonuçları	42

## 1. GİRİŞ

Hipofosfatazya (HPP) nadir görülen, yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonlara yol açabilen; dokuya özgül olmayan alkalin fosfataz (TNSALP) aktivitesindeki yetersizlikten kaynaklanan, kemik mineralizasyon kusurlarına neden olan kalıtsal metabolik bir hastalıktır. *ALPL* geninde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar sonucu alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinde azalmaya yol açar. Erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenir. Hastalık tüm yaş gruplarını etkiler. Hastalığın ortaya çıktığı yaşa, kalıtım şekline, mutasyona göre hastalık şiddeti değişkenlik göstermektedir. Çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde tanı konulmaktadır. (1)

Alkalin fosfataz, membrana bağlı bir metalloenzimdir. Alkalin fosfataz, fosfoesterleri hidrolize ederek inorganik fosfat salınımını sağlar. Enzimin pek çok izoformu tanımlanmıştır; dokuya özgül olmayan, intestinal, plasental, germ hücresi ALP. Dokuya özgül olmayan ALP, birinci kromozomda kodlanmaktadır; kemik, karaciğer ve böbrek de dahil olmak üzere pek çok dokuda ifade edilmektedir. Enzim osteoblast hücre membranının dışarıya bakan yüzeyinde bulunur, hücre dışında bulunan inorganik pirofosfat (PPi) ve piridoksal-5'-fosfat (PLP) gibi substratları parçalamaktadır. Bu nedenle serum ALP düzeylerindeki düşüklük PPi ve PLP birikimine neden olur. (2)

Kemik mineralizasyonu matriks veziküllerinde başlar ve iki aşamalıdır; ilk aşamada kalsiyum ve hücre dışı inorganik fosfattan hidrokasiapatit kristalleri oluşturulur. Kullanılan inorganik fosfat, TNSALP enziminin PPi, PLP, fosfoetanolamin (PEA) gibi substratlardan fosforu ayırması ile elde edilir. İkinci aşamada ise hidrokasiapatit kristalleri hücre dışı matrikse salınır. İnorganik pirofosfat; hidrokasiapatit kristallerinin oluşmasına engel olur, kemik mineralizasyonunu inhibe eder ve iskelet anormalliklerinin gelişmesine neden olur. Hücre dışında inorganik pirofosfatın birikmesi, kemiklerde mineralize olmamış osteoid birikimine neden olur. Bu da serum kalsiyum, fosfor düzeyleri normal veya yüksekken, D vitamini düzeyi yeterliyken rikets veya osteomalaziye, sementi çevreleyen diş köklerinin mineralizasyonunda bozukluk yaratarak süt dişlerinin erken dökülmesine neden olur. (3)

Hipofosfatazya iskelet sistemi hastalıkları içerisinde en geniş klinik yelpazeye sahiptir. Bunun nedeni muhtemelen hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtılmasıdır. Ayrıca şu ana kadar tanımlanmış yüzlerce farklı mutasyon mevcuttur. Ölü doğum, rikets, büyüme geriliği, diş sorunları, patolojik kemik kırıkları, osteomalazi, kemik ağrıları gibi çok çeşitli şekillerde kliniğe neden olabilir. Hastalığın altı formu tanımlanmıştır; perinatal başlangıçlı, prenatal başlangıçlı, bebeklik dönemi başlangıçlı, çocukluk dönemi başlangıçlı, erişkin dönem başlangıçlı ve odontohipofosfatazya. Ayrıca psödohipofosfatazya olarak adlandırılan bir formu daha tanımlanmıştır, klinik olarak bebeklik dönemi HPP ile benzemekte olup, serum ALP aktivitesi normaldir, bu durumun TNSALP geninde meydana gelen mutasyonun *in-vitro* ortamda ALP aktivitesini sürdürürken *in-vivo* ortamda bu aktivitenin gözlenmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalarda normal veya yüksek ALP düzeylerine rağmen PEA, PPi ve PLP düzeylerinin serum ve idrarda yüksek olduğu görülmektedir.

Otozomal resesif kalıtım gösteren formları daha ağır seyretmektedir. Birleşik heterozigot ve otozomal dominant formları çocuk-erişkin tip HPP'ye neden olabilmektedir.

Hipofosfatazya tanısı için öncelikle hastalıktan şüphe edilmelidir; kemik ve/veya diş mineralizasyon bozukluğu olan, diş kökleri sağlamken erken diş kaybı olan ve rutin biyokimyasal tetkiklerde serum ALP düzeyi düşük olan kişiler hastalık açısından yüksek şüphe uyandırmalıdır. Perinatal başlangıçlı ölümcül olan formun radyografik bulguları tipiktir, ancak daha hafif formlarda radyolojik bulgular tanısal değildir, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. (4)

Olası radyolojik bulgular arasında osteopeni, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma, rikets, alveolar kemik kaybı, metafiz bölgesinde fokal kemik bozuklukları, metatarsal kemiklerde stres kırıkları, osteomalazi ile birlikte lateral psödofraktürler sayılabilir.

Tanıda laboratuvar tetkikleri önemli bir yere sahiptir. Hastalığın tüm formlarında serum ALP aktivitesi düşüktür. Ancak serum ALP aktivitesi yaşa, cinsiyete özgül olan referans aralıklarına göre değerlendirilmeli, serum ALP düzeyini etkileyen diğer hastalıklar değerlendirme sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan seri kan örneklerinde ALP düzeyinin tekrarlanması önemlidir. İdrar PEA

düzeının yüksek olması tanıyı destekler ancak diğer metabolik kemik hastalıklarında da yüksek olabilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda idrar PEA düzeyi normal saptanabilmektedir. İdrar PPI düzeyleri yüksektir. Serum PLP düzeyinin yüksek olması HPP için en hassas tetkiklerden biridir. Serum kalsiyum, fosfor düzeylerinin normal olması HPP'nin diğer rikets formlarından ayrılmasına katkı sağlamaktadır. Serum D vitamini düzeyi ve parathormon (PTH) düzeyi normaldir.

Prenatal dönem haricinde hastalığın tanısı klinik, biyokimya ve radyolojik bulgularla konulabilmekte, tanı genetik tetkiklerle doğrulanabilmektedir. Genetik inceleme öncelikle tek gen ardından çoklu gen panelleri, daha ileri tetkik için tüm ekzom ve genom dizilemedir.

Hipofosfatazının yönetiminde pek çok disiplinin iş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik homeostazisinin izlenmesinde Çocuk Metabolizma ve Çocuk Endokrinoloji, kalsiyum dengesi ve nefrokalsinozis açısından Çocuk Nefroloji, nöbetlerin önlenmesi ve izlenmesinde Çocuk Nöroloji, psödokraniyosinositozun tedavisinde Nöroşirurji, primer ve sekonder kemik bulguları için Ortopedi ve Travmatoloji, kas ve kemiklerin güçlenmesi hareket kısıtlılığının önlenmesi için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, ağrı kontrolü, diş kayıplarının önlenmesi ve izleminde Diş Hekimliği önemlidir.

HPP'nin tedavisi 2015 yılından önce sadece semptomatik tedavi olarak sürdürölmekteydi. Bu tedavilerin örnekleri; kalsiyumdan fakir diyet, ortopedik cerrahi, idrarda kalsiyum atılımının azaltılması, ağrı yönetimi ve nöbet kontrolü (vitamin B6) olarak sıralanabilir. 2015 yılında enzim yerine koyma tedavisi TNSALP, IgG Fc ve kemiği hedef alan on aspartatlı peptitlerden oluşan bir insan füzyon proteini olan asfotaz alfa, bazı hasta gruplarında kullanılmaya başlandı. Kemik iliği transplantasyonu denenmiş olan hastalar vardır ancak henüz araştırmalar devam etmektedir. (5, 6)

Hipofosfatazyada bazı ajanlardan uzak durulmalıdır. Bisfosfonatlar PPI ile yapısal olarak benzerlik göstermekte olup TNSALP enziminin substratıdır, hastalık bulgularını alevlendirebilmektedir. Fazla D vitamini, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi arttırabileceğinden kaçınılmalıdır. Teriparatid (rekombinant insan parathormon) yüksek dozlarda radyasyon ile tetiklenebilen osteosarkom riskini arttırabildiğinden çocuk hastalara önerilmemektedir. (4)

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Erişkin Hastanelerinde 2014-2022 yılları arasında serum ALP düzeyi düşük saptanmış hastalar geriye dönük olarak taranmış, çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan idrarda PEA ve serum PLP düzeylerine bakılmıştır çünkü serum ALP düzeylerindeki düşüklükler HPP'nin bir bulgusu olabilmektedir ve genellikle laboratuvar sonuçları değerlendirilirken yüksek değerler hastalık delili sayılmakta düşük değerler gözden kaçmakta ya da hastalık bulgusu olarak değerlendirilmemektedir. Bu durum tanıda gecikmelere neden olabilmektedir.

Bu çalışma ile HPP tanısında serum ALP düzeyinin haricinde diğer biyokimyasal tetkiklerin tanıdaki önemi, gözden kaçırılmış hastaların yakalanması ve saptanan hastaların sonraki izlemi için primer doktorlarına da bilgi verilerek, ilgili bölümlere yönlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Mineralizasyonu

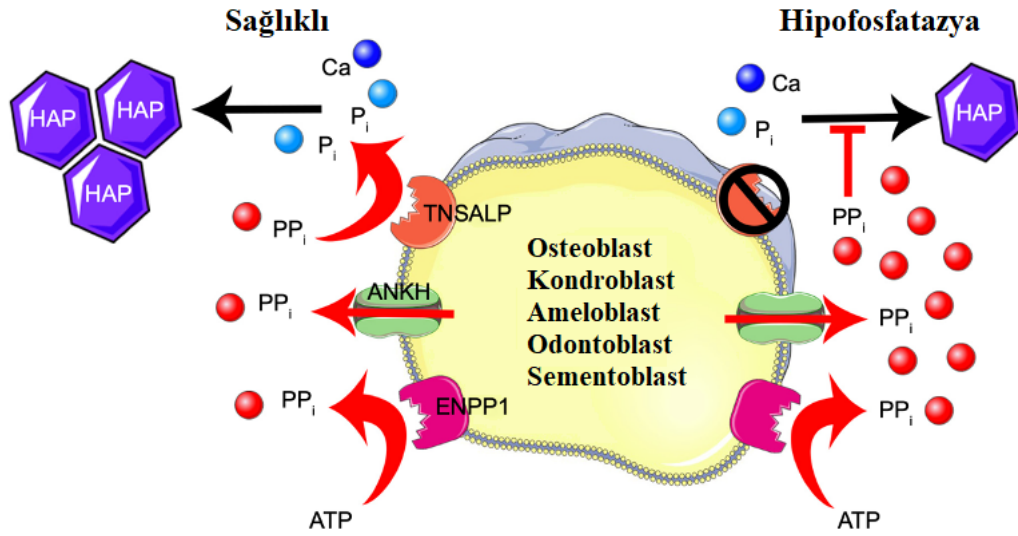
Ekstra selüler matriks mineralizasyonu, vertebralıların iskelet sistemi için büyük öneme sahiptir. Mineralize dokular sadece vücut kütlelerini devam ettirmekle kalmaz; iç organları korur, harekete öncülük eder, ayrıca fizyolojik süreçler için gerekli pek çok mineralin depolanması ve gerektiğinde kullanılmasını sağlar. Biriken mineraller kalsiyum ve fosfordur, bunlar hidroksiapatit kristalleri şeklinde ekstraselüler matrikste bulunur. (3)

Mineralizasyon kemik ve kıkırdak gibi sert dokularda olur. Kemikte osteoblastlar hidroksiapatit kristallerinin oluşumunda görevlidir. Mineralizasyon matriks veziküllerinde başlar. Osteoblastlar ve kondroblastlar bu vezikülleri oluşturur. Matriks vezikülleri (MV), kalsiyum ve inorganik fosfattan hidroksiapatit kristallerini oluşturur. İnorganik fosfat veziküllerin içine sodyum ( $\text{Na}^+$ ) bağımlı (tip III  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  ko-transporterları PiT-1 ve PiT-2) veya bağımsız yollarla alınır. Oluşan hidroksiapatit kristalleri kollajen fibrillerinin üzerine yayılır.

Matriks veziküllerinin üzerinde dokuya spesifik olmayan alkalen fosfataz enzimi (TNSALP) bulunur. TNSALP; pirofosfat (PPi), adenzin trifosfat (ATP) ve fosfatın proteine bağlı formunu hidrolize eder ve inorganik fosfat oluşturur. Eğer PPi ortamda bulunursa mineralizasyon inhibe olacağından, TNSALP ortamdaki pirofosfatları yıkarak mineralizasyonun devamı için gereken Pi oluşumunu sağlar.

Ektonükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1 (ENPP1), progresif ankilozis protein (ANKH/ANK) ve TNSALP mineralizasyondan sorumlu tüm hücrelerde bulunur. Ektonükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1, nükleotid trifosfatları enzimatik olarak yıkar, PPi açığa çıkartır; ANKH/ANK ise açığa çıkan pirofosfatları hücre dışına taşır. Hem ENPP1 hem de ANKH/ANK hücre dışında PPi artışına neden olur. (7) TNSALP ile PPi düzeyi kontrol altında tutulur. Mineralizasyondan sorumlu hücrelerde bulunan TNSALP, ANKH ve ENPP1 fonksiyonları şekil 2.1.'de gösterilmiştir.





HAP: Hidroksiapatit kristalleri  
 TNALP: Dokuya özgül olmayan alkaken fosfataz  
 ANKH: Progresif ankilozis protein  
 ENPP1: Ektonükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1(7)

**Şekil 2.1.** Mineralizasyondan sorumlu hücrelerde bulunan TNSALP, ANKH ve ENPP1

Hücre dışında bulunan kalsiyum düzeyi hep kontrol altında tutulur. PTH, osteoklastların kemiği yıkmasını ve kalsiyumun açığa çıkmasını sağlarken; aktif D vitamini olan 1,25- dihidroksi vitamin D ise bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Kalsiyum bağırsaklardan pasif difüzyonla ve aktif hücreler arası yolla emilir; aktif vitamin D daha çok aktif hücreler arası yolla emilimi artırır. Kalsiyum ve/veya fosfor eksikliğinde mineralizasyon bozulur. Vitamin D eksikliği, rikets ve osteomalazinin önemli nedenlerinden biridir.

Fosfor mineralizasyon için önemlidir, ayrıca biyolojik pek çok süreçte yer alır. Fosforun %90 gibi büyük bir kısmı kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde depolanır, hücre dışı sıvılarda ise %1'den azı bulunur. Fosfor dengesinde bağırsaklar ve böbrekler görev alır. Bağırsaklardan emilim az olduğunda, böbrekler yolu ile atılım çok olduğunda veya Pi hücre içine geçtiğin de hipofosfatemiyeye neden olabilir. Bu durum mineralizasyonun bozulmasına sebep olabilir. Fosfor, bağırsaklardan pasif, paraselüler veya aktif yolla emilebilir. Aktif emilimde ince bağırsakların epitel hücrelerinin apikal uçlarında bulunan tip II  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  ko-transporteri (NaPi- IIB) görev alır, bu transporter SLC34A2 geni ile kodlanmaktadır. Aktif D vitamini ile ve diyetle alınan fosfor az olduğunda ince bağırsakların apikal membranında bulunan NaPi- IIB

miktarı arttırılır. Diyetle fosfor eksikliği, kalsiyum eksikliğine oranla çok daha az görülmektedir.

Fazla fosfor böbrekler yolu ile atılır. Filtre olan fosforun büyük bir kısmı proksimal tübülden geri emilir. Bu emilim tip IIa ve IIc  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  ko-transporterları ile aktif hücreler arası transport yolu ile olur. (NaPi- IIa ve NaPi- IIc; sırası ile SLC34A1 ve SLC34A3 genleri tarafından kodlanır) SLC34A3 geninde inaktive edici mutasyonlar, herediter hipofosfatemik riketse neden olur, hipofosfatemi ve artmış aktif D vitamini düzeylerine sekonder hiperkalsiüri görülür. SLC34A1 geninde inaktive edici mutasyonlarda ise Fankoni renotübüler sendrom 2, bebeklik dönemi hiperkalsiürisi tip 2 ve nefrolitiazis/osteoporozis ilişkili hipofosfatemi görülür. Fosfor metabolizmasında PTH, 1-25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) önemli rol oynamaktadır. PTH; proksimal tübülde bulunan NaPi IIa ve NaPi IIc miktarını azaltarak fosfor atılımını sağlar. 1-25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini; NaPi IIb miktarını arttırarak, bağırsaklardan fosfor emilimini arttırır. FGF23 fosfor dengesinde en önemli düzenleyicidir. FGF23 osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilir. Ana hedefi böbreklerdir, böbreklerde NaPi IIa ve NaPi IIb ekspresyonunu baskılar ve idrar ile Pi atılımını arttırır. Ayrıca 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamininin yapımında görev alan 1 $\alpha$ -hidroksilazın böbreklerde ekspresyonunu baskılar, 24 $\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonunu arttırarak 24-25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini yapımını arttırır.

## 2.2. Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz, ilk olarak 1923 yılında biyokimyacı Robert Robinson tarafından keşfedilmiştir. (8) Aslında, 1907 yılında Umetaro Suzuki ve arkadaşları fosfatazı, fitik asidi hidrolize ederek inorganik fosfatın açığa çıkmasını sağlayan ‘fitaz’ olarak tanımlamışlardı. Robinson ise mineralizasyonda görevli olan bu enzimin inorganik fosfat açığa çıkardığını ve böylece Pi ve kalsiyumun kompleks oluşturduğunu öne sürdü ve bu enzimin özellikle raşitik farelerin kemiklerinde çok miktarda olduğunu gösterdi. Ardından enzime sırası ile ‘kemik enzimi’, ‘fosfataz’ ve ‘kemik fosfatazı’ gibi isimler verildi. Enzimin fizyolojik olmayan alkali pH’da çalışıldığı bilgisine erişildi. 1930 yılında Roberts, enzim aktivitesinin Paget hastalığında, kolestazda ve daha pek çok hastalıkta yükseldiğini gösterdi. Alkalen fosfataz olarak isimlendirilmesi ise, prostat dokusunda asidik pH’da çalışan başka bir

fosfatının keşfedilmesinden sonra gerçekleşti. 1935 yılında Kutscher ve Wolbergs bu enzime ‘prostatafosfataz’ dediler. 1936 yılında Gutman ve arkadaşları enzimleri ‘alkalen’ ve ‘asit’ olarak ayırdı. Her ne kadar Robinson ‘alkalen fosfataz’ terimini hiç kullanmasa da enzimin fizyolojik olmayan yüksek pH değerlerinde çalıştığını o dönemde de anlamıştı. 1932 yılında yayınlanmış olan “*The Significance of Phosphoric Esters in Metabolism*” adlı kitabında enzimin *in-vivo* şartlarda normal pH aralığında çalışması gerektiğini ancak fizyolojik olmayan alkali ortamda deney yapıyor olmanın enzim aktivitesini keşfetmesini sağladığını söylemişti. (8)

Memeli alkalen fosfataz enzimleri metalloenzimlerdir, aktif bölgeye bağlanan 2 adet çinko ( $Zn^{+2}$ ) (M1 ve M2) ve 1 adet magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) (M3) enzimatik aktivite için elzemdir. İki monomer hidrofobik etkileşimler sayesinde bir homodimer oluşturur; bu enzimin stabil kalabilmesi ve enzimatik aktivite için gereklidir. Çinko ve magnezyum bağlanma bölgelerinin haricinde bir de kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) bağlanma bölgesi (M4) bulunur, bu enzimin katalitik aktivitesi için gerekli değildir. Mineralizasyon sırasında ekstraselüler alanda bulunan  $Ca^{+2}$  TNALP aktivasyonunu sağlar, bu aktivasyon sırasında ortamda bulunan  $Ca^{+2}$ , enzimin M3 bölgesine bağlanan  $Mg^{+2}$  ile yer değiştirir. Eğer ortamdaki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu çok artarsa, bu sefer enzimin M1 ve M2 bölgelerine bağlanan  $Zn^{+2}$  ile yarışacağından enzim aktivitesi azalır. Bu sayede mineralizasyon tamamlandığında enzim aktivitesi azalır. (9)

ALPL mutasyonları monomer-monomer etkileşimini etkileyebileceği gibi, enzimin taç kısmını, N-terminal ucunu ve katyon bağlanma bölgelerini etkileyebilir. Ayrıca mutasyonlar post-translasyonel değişiklikleri de etkileyebilir. ALP membrana glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası ile tutunur, bu enzimin hareketliliğini sağlar. GPI çapalar, fosfolipazlarla parçalanır, bu sayede TNALP dolaşıma salınır. (9)

### 2.3. Hipofosfatazya

Hipofosfatazya (HPP) (OMIM 146300, 241500, 241510) dokulara spesifik olmayan alkalen fosfataz aktivitesinin azalması sonucunda kemik ve dış mineralizasyon bozukluğu ile seyreden, nadir görülen, kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1936 yılında Chown tarafından tanımlanmış, daha sonra 1948 yılında John Campbell Rathbun tarafından hastalık hipofosfatazya olarak isimlendirilmiştir. Hastalığın farklı formları olup, bu formlar kendi içlerinde de semptom ve bulgular

açısından çeşitlilik göstermektedir (Tablo 2.2.). Hafif seyirli hastalıkta sadece erken yaşta diş kaybı, diş kemik kütlelerinde azalma olabilirken ağır seyirli hastalıkta iskelet anormallikleri, kemik kırıkları, piridoksin yanıtı nöbetler, solunum yetmezliği görülebilmektedir. Hastalığın klinik bulguları çeşitlilik gösterdiğinden, hafif vakalarda belli belirsiz şikayetler nedeniyle hastane başvurusu olmayabildiğinden ve hastalık ile ilgili klinisyenlerin bilgisi az olduğundan HPP prevalansı ve insidansı ile ilgili net sayılar bulunmamaktadır, ancak 1/2.500 ile 1/300.000 aralığında olduğu ön görülmektedir. (10)

Hipofosfatazya, ALPL geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşur, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılabilir. Membrana bağlı bir glikoprotein olan ALP, bazik pH değerlerinde tek sayıda fosfat esterlerini hidrolize eder ve inorganik fosfatın açığa çıkmasını sağlar. Dört farklı ALP izoenzimi bulunur, bunlar: intestinal ALP (IALP), plasental ALP (PLALP), germ hücreleri tarafından kodlanan ALP (GCALP) ve karaciğer/kemik/böbrek veya dokuya spesifik olmayan ALP. Dokuya spesifik olmayan ALP'yi kodlayan ALPL geni birinci kromozomun kısa kolunda bulunur (1p36.1-p34) ve toplam 12 ekzondan oluşur.

TNALP enzim aktivitesi eksik olduğunda, enzimin doğal substratları birikmeye başlar, bunlardan biri inorganik pirofosfattır (PPi). Normalde matriks vezikülleri rüptüre olduktan sonra içerisinde bulunan hidroksiapatit kristalleri açığa çıkar ve mineralizasyon başlarken, hastalıkta ekstra selüler ortamda artan PPi mineralizasyonu engeller. Bu nedenle hastalarda özellikle diş ve kemik hastalıkları görülür. Ağır formlarda PLP defosforile olamayacağından nörotransmitter sentezi etkilenir ve yenidoğan ve bebeklik döneminde epilepsi görülebilir. Hastalık çok geniş bir spektruma sahiptir; spektrumun bir ucunda mineralizasyon gerçekleşemediğinden antenatal dönemde kaybedilen gebelikler, diğer ucunda ise kemiklerde etkilenmenin görülmediği daha çok ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan diş hastalıkları bulunmaktadır.

Hastalığın şu ana kadar tanımlanmış 7 formu bulunmaktadır (Tablo 2.1.). Sadece dişlerin etkilendiği form “odonto hipofosfatazya” olarak isimlendirilir, bu en sık görülen ve muhtemelen en hafif seyirli formdur. Hastalığın diğer tipleri ise yaş gruplarına ve prognoza göre isimlendirilmiştir. Bunlar; “erişkin dönem hipofosfatazya”, “çocukluk dönemi hafif hipofosfatazya”, “çocukluk dönemi ağır

hipofosfatazya”, “bebeklik dönemi hipofosfatazya”, “prenatal benign hipofosfatazya” ve “perinatal öldürücü hipofosfatazya”dır. (5)

Odontohipofosfatazya, hastalığı en hafif seyreden ve muhtemelen en sık görülen formudur. Diş komplikasyonları ile seyreden, eşlik eden kemik hastalıklarının görülmediği hastalık formudur. Otozomal resesif veya dominant kalıtılabilir. Çocuklukta geçici dişlerin kökleriyle birlikte erken ve ağrısız kaybı görülebilir. Normalde 6 yaş civarında olan geçici diş dökülmesi bu hastalarda 1 yaş ile 4 yaş arasında görülür ve sıklıkla mandibulada bulunan kesici dişlerle başlar. Diş kaybı çoğunlukla ön dişlerde olur çünkü ön dişlerde lateral oklüzyon kuvveti, dikey oklüzyondan daha çoktur. Molar dişlerde ise dikey kapanış (oklüzyon) daha kuvvetli olduğundan bu dişlerde ankiloz (diş kökü ve alveolar kemiğin kaynaşması) görülür. Özellikle geçici dişlerde, çocukluk çağında periodontit görüldüğünde mutlaka sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. Diş sementi ve alveolar kemik, periodontal ligament ile birbirine bağlıdır. Diş sementi yeteri kadar mineralize olamadığında diş kökleri periodontal ligamente sıkı tutunamaz. Ancak bu hastaların kemik grafileri normaldir, diş problemleri dışında şikayetleri yoktur. Geçici dişlerin erken kaybı odonto HPP için çok önemlidir, bunun dışında kalıcı dişlerin erken yaşta kaybı, dentin ve mine hipoplazisi, diş çürükleri, ince ve kısa diş kökleri ve geniş pulpa görülebilir. (11, 12)

Erişkin dönemde görülen HPP genellikle orta yaşta tanı alır. Ancak pek çok hastada tanı almadan önce erken yaşlarda hastalık bulguları olabilir bunlar; geçici dişlerin erken yaşta dökülmesi, rikets, kalıcı dişlerin erken yaşta kaybı olarak sıralanabilir. Geç iyileşen veya iyileşmeyen stres kırıkları (özellikle metatarsal kemiklerde), kalça ve uyluk ağrıları osteomalazinin ilk bulguları olarak görülebilir. Tekrarlayan kırıklar, kemik-eklem ağrıları ve kas güçsüzlüğü nedeniyle hastaların hareketi kısıtlanabilir. (5) Ekstraselüler bölgede artan P<sub>Pi</sub> nedeniyle kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri (CPPD) birikebilir (kondrokalsinozis) ve psödoguta neden olabilir (P<sub>Pi</sub> artropatisi). Hidroksiapatit kristalleri eklemlere yakın yerlerde depolanabilir, sindesmofitler oluşabilir bu da ankilozan spinal hiperostozise neden olabilir (Forestier hastalığı). Grafilerde psödofraktürler izlenebilir (Looser zones). Erişkinlerde kemik, diş ve kas problemlerinin yanında yorgunluk, baş ağrısı, uyku problemleri, hafıza problemleri, denge bozuklukları, depresyon, vertigo, çınlama,

nöropati, anksiyete bozukluğu ve işitme kaybı gibi bazı nörolojik problemlerin sıklığının da arttığı gözlenmiştir. (13-15)

Çocukluk döneminde görülen HPP hastalığın seyrine göre hafif ve ağır olarak ikiye ayrılabilir. (5) Bu yaş grubunda geçici dişlerin erken kaybı (üç yaşından önce) neredeyse her zaman görülür. Hafif seyirli hastalıkta çocukların sağlığı genellikle iyidir, grafilerde hafif kemik değişiklikleri gözlenebilir. Ağır seyirli formda kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü vardır, kafatası şekil bozuklukları (dolikosefali), X veya O şeklinde bacaklar, geniş eklemler olabilir. Bu çocuklarda güçsüzlük nedeniyle geç yürüme ve/veya dengesiz yürüme görülebilir, büyüme etkilenebilir, kraniyosinotiz görülebilir. Kraniyosinotiz gelişen vakalarda kafa içi basınç artışı ve beyin hasarı görülebilir. (15) Grafilerde özellikle uzun kemiklerin büyüme plaklarından metafizlere uzanan osteopenik/osteosklerotik lüsen kemik adacıkları, geniş ve irregüler büyüme plakları, parlak metafizler görülebilir. Kostokondral bileşkede metafizyel genişleme, tekrarlayan kemik kırıkları, kemik ağrıları olabilir. Hastalar nadiren kronik multifokal bakteriyel olmayan osteomyelit ile kliniğe gelebilir, PPI birikimine ikincil gelişen kemik iliği ödemeine bağlı olarak klinik tablo maligniteleri taklit edebilir. (16, 17) Diş pulpası ve diş köklerinin kanalları genişleyebilir. Kemik hastalığı kendiliğinden remisyona girebilir, orta ve ileri yaşlarda hastalık bulguları tekrar görülebilir. (12)

Bebeklik döneminde görülen HPP, 6 aydan önce beslenme güçlüğü, büyüme geriliği, güçsüzlük, gelişim basamaklarının geç kazanılması, rikets bulguları ile tanı alır. Kemik mineralizasyonu bozulduğundan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gözlenebilir, bu nedenle böbrekler etkilenebilir, nefrokalsinosis görülebilir. Hiperkalsemi; irritabilite, çok su içme (polidipsi), çok idrara çıkma (poliüri), hipotoni, kusma, dehidratasyon ve kabızlık gibi hastalık bulgularını da açıklar. (18) Fontaneler açık sütürler geniş olsa da 'fonksiyonel' kraniyosinotiz nedeniyle kafa içi basınç artışı görülebilir. Bombe anterior fontanel, propitozis, papilödem, hafif hipertelorizm ve brakisefali görülebilir. Kosta kırıkları ve buna ikincil gelişebilen yelken göğüs, toraks deformitesi nedeniyle pnömoni sıklığı artabilir, hastalar kaybedilebilir. (15) Ayrıca piridoksin bağımlı nöbetler görülebilir. Bebeklik döneminde hastalığın mortalitesi yüksektir, %50'ye varan oranlarda görülebilir. (5) Yaşayan hastalarda ise hareket kısıtlılığı, zayıflık, güçsüzlük sıklıkla görülür. Kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı PPI birikiminden kaynaklanan spastik miyopatiye bağlı olabilir. (19)

Benign prenatal HPP, genellikle ultrason takipleri sırasında saptanan hafif iskelet anormalliklerine neden olur. Bu anormallikler gebeliğin ilerleyen zamanlarında veya doğumdan sonra kendiliğinden iyileşebilir. Prenatal dönem takiplerinde bu bebeklerin toraks ve abdominal ölçümleri çoğunlukla normaldir. Bu bebeklerin annelerinin %95'inin TNSALP mutasyonu taşıdığı gösterilmiş. Üçüncü trimesterde plasental ALP düzeylerinde artış görüldüğünden bu bebeklerdeki hipomineralizasyon ve kemik deformitelerinin gebeliğin ilerleyen döneminde azalabileceği öne sürülmektedir. (20) Hastalığın bu formunda ilerleyen yaşlarda klinik bebeklik formundan odontohipofosfatazya formuna kadar geniş bir yelpazede bulunabilir. Üçüncü trimesterden önce prenatal ultrason takiplerinde anormal ossifikasyon görülmesi her zaman perinatal formu desteklemez. (7)

Perinatal HPP hastalığın en ağır formudur. Prenatal dönemde görüntüleme yöntemleri ile tanınabilir. Polihidroamniyoz, yaygın osteopeni ve ossifiye olmamış kraniyum saptanabilir. (7) Bu bebeklerde hipomineralizasyon, piridoksin bağımlı nöbetler, açıklanamayan ateş, anemi, intrakraniyel kanama, irritabilite görülebilir; bebekler doğmadan veya doğduktan kısa bir süre sonra kaybedilir. Akciğer hipoplazisi, toraks hipoplazisi, trakeomalazi ve bunlara ikincil solunum sıkıntısı görülebilir. (21)

Tablo 2.1. HPP formları

	<b>Başlangıç yaşı</b>	<b>Klinik</b>
<b>Perinatal</b>	Prenatal veya doğumda	En ağır form. İskelet değişiklikleri prenatal dönemde başlar. Hipomineralizasyon Solunum problemleri Piridoksin bağımlı nöbetler Doğumdan sonra çoğunlukla ölüm ile sonlanır.
<b>Benign prenatal</b>	Prenatal veya doğumda	Prenatal dönemde iskelet değişiklikleri, hipomineralizasyon Rikets benzeri bulgular Postnatal dönemde hafif seyirli
<b>Bebeklik dönemi</b>	Doğumdan sonra, 6 aydan önce	Solunum problemleri Beslenme problemleri Büyüme geriliği Motor basamakların geç kazanımı Hiperkalsemi-hiperkalsiüri Piridoksin bağımlı nöbetler Kırıklar/kırık iyileşmesinde gecikme Kraniyosinotroz
<b>Çocukluk dönemi</b>	6 aydan sonra, 18 yaşından önce	Geçici dişlerin erken kaybı Kaba ve ince motor basamakların geç kazanılması Kırıklar/kırık iyileşmesinde gecikme İskelet deformiteleri
<b>Erişkin dönem</b>	18 yaşından sonra	Kalıcı dişlerin erken kaybı Güçsüzlük Kristal artropatileri Kemik yoğunluğunda azalma Kas-kemik ağrısı
<b>Odontohipofosfatazya</b>	Her yaşta	Eşlik eden başka bulgu olmaksızın geçici dişlerin erken kaybı



**Tablo 2.2.** Sistemlere göre HPP semptom ve bulguları

<b>Sistemlere göre HPP semptom ve bulguları</b>
<p><b>1. Kas-İskelet Sistemi</b></p> <p>Kemik ağrısı</p> <p>Kas ağrısı</p> <p>Eklem ağrısı</p> <p>Hareket kabiliyetinde azalma</p> <p>Büyüme geriliği, boy kısalığı</p> <p>Kemik yoğunluğunda azalma, mineralizasyon bozukluğu ve osteomalazi</p> <p>Uzun kemiklerde eğrilik</p> <p>Kraniyosinositoz</p> <p>Küçük travmalarla kırıklar</p> <p>Kırık iyileşmesinde gecikme</p> <p>Proksimal miyopati</p> <p>Kondrokalsinozis</p>
<p><b>2. Renal-Üriner Sistem</b></p> <p>Nefrokalsinozis</p> <p>Hiperkalsemi</p> <p>Hiperkalsiüri</p> <p>Nefrolitiazis</p>
<p><b>3. Solunum Sistemi</b></p> <p>Solunum yetmezliği</p>
<p><b>4. Nörolojik Sistem</b></p> <p>Nöbet</p> <p>Anksiyete</p> <p>Kronik ağrı</p>
<p><b>5. Ağız ve Diş</b></p> <p>Geçici ve/veya kalıcı dişlerin, kökleri ile birlikte erken yaşta kaybı</p> <p>Anormal renkte, şekilde ve yapıda dişler</p>

### 2.3.1. Hipofosfatazya Tanısı

Hipofosfatazya nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Gelişmekte olan laboratuvar teknikleri ve genetik analiz yöntemlerine rağmen HPP tanısı özellikle hafif hastalık formlarında gecikmektedir; çünkü hastalığın sık görülen semptomlarından olan kas, eklem ve kemik ağrıları romatoid artrit, fibromiyalji, osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı, rikets, osteomalazi gibi daha sık görülen hastalıklarla karışmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilgili bilgi sahibi olmak ve hastalıktan şüphelenmek tanı koymak için elzemdir. Tanının gecikmesindeki bir diğer neden; klinisyenlerin ALP enziminin yüksekliklerine daha alışkın olmaları ve düşük ALP değerlerinin gözden kaçırılmasıdır. (22)

**Tablo 2.3.** ALP düşüklüğünde ayırıcı tanı. (23)

ALP Düşüklüğünde Ayırıcı Tanı		
Sürekli Düşüklük	Geçici Düşüklük	Ani Düşüklük
-HPP -Kleidokraniyel displazi -Mseleni eklem hastalığı -Benign ailesel hipofosfatazemi	-Osteogenezis imperfekta II -Derin hipotiroidizm -Bisfosfonat tedavisi -Adinamik renal osteodistrofi -Süt-alkali sendromu -D vitamini intoksikasyonu -Wilson hastalığı -Malnutrisyon -Çinko eksikliği -Pernisyöz anemi -Radyoaktif ağır metal intoksikasyonu -Çölyak hastalığı	-Bypass cerrahisi -Major travma -Major cerrahi -Kanser kemoterapisi -Multiple myelom -Masif transfüzyon -Açlık -Sepsis -Çoklu organ yetmezliği -Laboratuvar hatası -Hatalı örnek alımı

Hipofosfatazya tanısı koyarken hastanın semptomları, öyküden öğrenilecek kemik kırıkları, diş kayıpları, büyüme geriliği, aile öyküsü ve bunların haricinde laboratuvar tetkikleri önemlidir.

Laboratuvar tetkiklerinden ilk yapılması gereken ALP düzeyinin tespit edilmesidir. ALP düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebileceğinden her hasta özelinde değerlendirilmelidir. Ayrıca ALP düzeyleri pek çok hastalıktan etkilenebilmektedir; ALP düzeylerini yükseltebilen hepatobiliyer hastalıklar, gebelik, majör kırıklar HPP tanısı koymayı zorlaştırabilir.

ALP, enzimatik aktivite için çinko ve magnezyum gerektirdiğinden ALP düşüklüğüne eşlik edebilecek çinko ve magnezyum eksiklikleri gözden geçirilmeli, bu gibi durumlarda bu mineraller yerine konulduktan sonra ALP düzeyleri tekrar değerlendirilmelidir.

Büyük cerrahiler, büyük travmalar, kanser ve kemoterapi süreci, masif transfüzyon, miyeloproliferatif hastalıklar, yoğun bakım gerektiren hastalıklar, sepsis, katabolik süreçler, solunum ve dolaşım yetmezlikleri ALP düşüklüğüne neden olabilir. Protein-enerji malnütrisyonu, B6, B9 ve B12 eksiklikleri, bisfosfonat tedavisi, yüksek D vitamini düzeyleri ALP düzeylerini düşürebilir (Tablo 2.3.). (24)

Anoreksiya nevroza, bulimia nevroza gibi yeme bozukluklarında ALP düzeyleri düşük bulunabilmektedir. Bu hastalarda alım eksikliğine bağlı olarak kemik mineralizasyonu için gerekli olan makro ve mikro besinlerin eksikliğinden ALP düzeyleri düşük saptanır. Yeme bozukluğu tedavisinden sonra ALP düzeyleri tekrarlanmalıdır (Tablo 2.3.).

Hipoparatiroidizm, tiroid hastalıkları, renal osteodistrofi, karaciğer hastalıkları (örneğin Wilson hastalığı), akondroplazi gibi hastalıklar HPP tanısı konulmadan mutlaka dışlanmalıdır (Tablo 2.3.).

**Tablo 2.4.** ALP düşüklüğü yapabilen nedenler

<b>ALP düşüklüğü yapabilen nedenler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipotiroidizm</li> <li>– Hipoparatiroidizm</li> <li>– Multipl Myelom</li> <li>– Kanser</li> <li>– Miyeloproliferatif hastalıklar</li> <li>– Masif transfüzyon</li> <li>– Malnütrisyon</li> <li>– Anoreksiya Nervoza</li> <li>– Bulumiya Nervoza</li> <li>– B12 eksikliği</li> <li>– Çinko eksikliği</li> <li>– Magnezyum eksikliği</li> <li>– Bisfosfonat tedavisi</li> <li>– Yüksek D vitamini</li> <li>– Renal osteodistrofi</li> <li>– Hepatobiliyer hastalıklar</li> <li>– Wilson hastalığı</li> <li>– Sepsis</li> <li>– Şok</li> </ul>
---	--

ALP düzeyinin yanında, ALP enziminin doğal substratlarından olan piridoksal 5' fosfat (PLP) ve fosfoetanolamin (PEA) düzeylerine de bakılabilir. PLP, TNSALP enzimi ile defosforilasyona uğramaktadır ve nörotransmitter sentezinde önemlidir. Sadece piridoksal kan beyin bariyerini geçebilmektedir, santral sinir sistemine geçtikten sonra tekrar fosforile edilerek PLP haline döner. ALPL geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonlar sonucunda PLP defosforilasyona uğrayamaz ve birikir. Santral sinir sistemine geçemeyeceğinden gamma-amino bütirik asit (GABA) metabolizması bozulur ve piridoksal bağımlı nöbetlere neden olur. PLP açlık durumunda bakılmalıdır. Hastalar, B6 vitamin takviyesi kullanıyorlarsa tetkik vermeden en az 1 hafta öncesinde B6 vitamini alımını kesmelidir. ALP ve PLP değerleri arasında korelasyon bulunmaktadır. Hastalık şiddetini göstermede hem sensitif hem de spesifiktir. Odontohipofosfatazyada da düşük ALP yüksek PLP görülebilir. (25) Düşük veya normal PLP saptanan bireylerde vitamin eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır, örneğin Hintli bireylerde B6 vitamini eksikliği sık görülmektedir. (26)

PEA, tanı için rutin kullanılan bir tetkik değildir. İdrar örneğinden deproteinizasyon ve ninhidrin ile muamele edildikten sonra iyon değişimi kromatografisi ile tetkik edilir. İdrar kreatinin değerine göre PEA değeri düzeltilmelidir. PEA yüksekliği tanıyı destekler ancak spesifik değildir. Yaş, sirkadiyen ritim ve diyet PEA sonucunu etkileyebilir. Hafif hastalıkta PEA normal bulunabilir. Diğer kemik hastalıklarında da yüksek olabilir. (2)

TNSALP'nin substratlarından bir diğeri olan inorganik pirofosfat (PPi) serum ve idrarda yüksek saptanabilir. Her laboratuvar bu tetkiki çalışmamaktadır. PPi yüksekliği, hipofosfatazyada görülen mineralizasyon bozukluğu, rikets ve osteomalaziye açıklar. PPi, amorf kalsiyum fosfata bağlanır, hidroksiapatit kristallerinin oluşmasına engel olur. Ayrıca hipofosfatazyada görülebilen CPPD artropatisi, psödogut, kondrokalsinozis ve pirofosfat artropatisinin de nedenidir. Her ne kadar kas güçsüzlüğünün nedeni kanıtlanmamış olsa da etidronat toksisitesinde de kas güçsüzlüğü, paytak yürüme, mineralizasyon bozukluğu görülmesi ile inorganik pirofosfat birikiminin kas güçsüzlüğüne yol açabileceği öne sürülmüştür.(2)

### **Radyolojik Bulgular**

HPP kemik grafilinde çok çeşitli bulgular görülebilir. Perinatal, bebeklik ve ağır seyreden çocukluk döneminde iskelet grafilinde tanısal değişikliklere neden olabilir. Azalmış kemik mineralizasyonu, rikets benzeri bulgular, kemik deformiteleri, uzun kemiklerde eğrilik, epifizlerde radyolüsen alanlar, özellikle ulna ve fibulada osteofitler, kraniyosinosis görülebilir. Erişkin dönemde ise osteopeni, geç iyileşen metatarsal stres kırıkları ve femurun lateral subtrokanterik bölgesinde yalancı kırıklar görülebilir. Kalsiyum pirofosfat kristal birikimi, eklem çevresinde kalsifikasyonlar izlenebilir.

HPP çocukluk ve ergenlik döneminde, nadir görülen ve ağrılı seyreden kemik iliği ödemi sendromuna neden olabilir, tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yardımcıdır.(17)

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) görüntüleri osteoporoza benzediğinden hastalara bisfosfonat tedavileri başlanabilir ve bu durumda hücre dışında PPi birikimi artacağından şikayetler artabilir. (27)

### **Diş Bulguları**

Periodontal ligament ve sementumun mineralizasyonu bozuk olduğundan dişler kökleri ile birlikte kaybedilir. Diş köklerinin alveolar kemiğe tutunması bozulmuştur. Genellikle diş kaybı 2 yaş civarında olur. Dişin rengi, şekli ve yapısı bozuktur. Pulpalar geniş, mine yapısı bozulmuş olabilir.

Odontohipofosfatazya çocukluk döneminde bulgu verebileceği gibi, erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir. Erişkin dönemde kalıcı dişlerde erken yaşta kayıp, periodontal hastalıklara neden olabilir.

Hastalığın tüm formlarında diş bulguları görülebilir, hastalığın ilk bulguları bunlar olabilir.

### **Genetik Analiz**

ALPL dizi analizi, kesin tanı koymada yardımcı olabilir. Ancak ALPL dizi analizinde mutasyon saptanmaması hastalığı dışlamaz, çünkü bu analiz ile sadece ekzonlara bakılmaktadır. Düzenleyici bölgeler ve intronlarda görülebilecek mutasyonlara bakılmaz.

İlk mutasyon 1988 yılında tanımlanmış olup, şu ana kadar bildirilmiş 416 mutasyon bulunmaktadır. (28)

### **Prenatal Tanı**

Amniyosentez ile fetal ALP ölçümleri HPP tanısı için uygun değildir, çünkü amniyonda bulunan ALP enzimin çoğu intestinal formudur. (29, 30) Koryon villüs örneklerinden monoklonal antikorlar kullanılarak TNSALP ölçümleri yapılmaya çalışılmış ancak koryon villüs örneklerinde TNSALP düzeylerinin çok düşük olması ve amplifikasyon gerektirmesi nedeniyle terk edilmiş. Enzim immünoassay (ELİSA) ile koryonik villüs örneklerinden TNSALP düzeylerine bakılmış, ancak bu yöntemde de örneklerin alınma zamanı ve saflık derecesi önemli olduğundan pratik bulunmamıştır. (31)

İkinci trimester takipleri sırasında ultrasonografi ve grafiler yardımı ile perinatal hipofosfatazya tanısı düşünülebilir. Ancak 16-19. gebelik haftalarında ultrasonografi normalken, doğuma yakın grafilerde iskelet yapıları seçilemeyebilir. Her ne kadar prenatal dönemde farkedilen bulgular ağır hastalık ile ilişkilendirilmiş

olsa da 2011 yılında benign prenatal hipofosfatazya tanımlanmış ve prenatal dönem bulgularının her zaman ölümcül olmayabileceği gösterilmiştir. (20)

HPP açısından riskli gebeliklerde ALPL dizi analizi yapılması 1995 yılından bu yana önerilmektedir. (32)

### **2.3.2. Hipofosfatazya Hastalığının Prognozu ve Komorbiditeleri**

HPP; kemik ve dişlerin haricinde pek çok organ ve sistemi etkileyebilir, nörolojik, solunumsal komplikasyonlara neden olabilir. Kas/eklem/kemik ağrıları, kemik kırıkları, kemik deformiteleri, akciğer hipoplazisi, akciğer enfeksiyonları, solunum yetmezliği, nöbet, kraniyosinotiz, işitme kaybı, intrakraniyel kanama, geçici ve kalıcı dişlerin erken yaşta kaybı, kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği, gelişim basamaklarının geç kazanılması, hiperkalsemi/hiperkalsiüri, böbrek taşı, böbrek fonksiyon bozukluğu, ektopik kalsifikasyonlar, ölü doğuma neden olabilir. Hastaların fiziksel fonksiyonlarını ve hayat kalitelerini etkileyebilir.

Perinatal dönem ve bebeklik döneminde görülen HPP ile ilgili 2016 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada; hastalarda hayatın ilk 6 ayında göğüs deformitesi, solunum güçlüğü veya piridoksin bağımlı nöbetlerin görülmesinin ölüm oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.(33) Bebeklik döneminde görülen HPP tedavisiz bırakılırsa ölüm oranları %50 civarındadır. Bu bebeklerde ölüm sıklıkla solunum yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. (33)

Çocukluk çağında kronik ancak stabil seyirli bir hastalıktır. Erişkin çağda görülen hastalıkta ölüm oranları düşüktür, ancak hastaların günlük yaşantısını, fiziksel ve zihinsel kapasitesini, aktivite oranlarını, hayat kalitelerini azaltmaktadır.

### **2.3.3. Hastalık Yükü ve Hayat Kalitesi**

HPP pek çok organ ve sistemi etkileyen sistemik bir hastalıktır. Hastalık ile ilişkili semptomların hastaların fiziksel kapasitesini, yaşam kalitesini etkilediği gösterildiği gibi, zihinsel ve ruhsal sağlığı da etkilediği gösterilmiştir. (34)

HPP tanımlı hastaların; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, uyku problemleri, anksiyete, duygu durum değişkenliği, günlük görevleri yerine getirmekte güçlük gibi sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir. (35)

### 2.3.4. Takip ve Tedavi

HPP çok çeşitli semptom ve bulgulara neden olan heterojen bir hastalıktır, bu nedenle hastalar multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir. Çocukluk çağında bu takımda metabolizma, endokrinoloji, genetik bölümlerinin olması; bu bölümlerle eş zamanlı olarak diş hekimleri, genetik danışmanlar, fizyoterapistlerin çalışması önerilmektedir.

Toraks deformitesi, güçsüzlük, trakeomalazi, kırıklar ve akciğer hipoplazisi olan bebeklerde mekanik ventilasyon zorlayıcı olabilir. Piridoksin bağımlı nöbetler bir süre piridoksine cevap verebilir. Hiperkalsemi; diyetle kalsiyumun azaltılması, gerektiğinde hidrasyon, loop diüretikleri, glukokortikosteroidler ile düzelebilir.

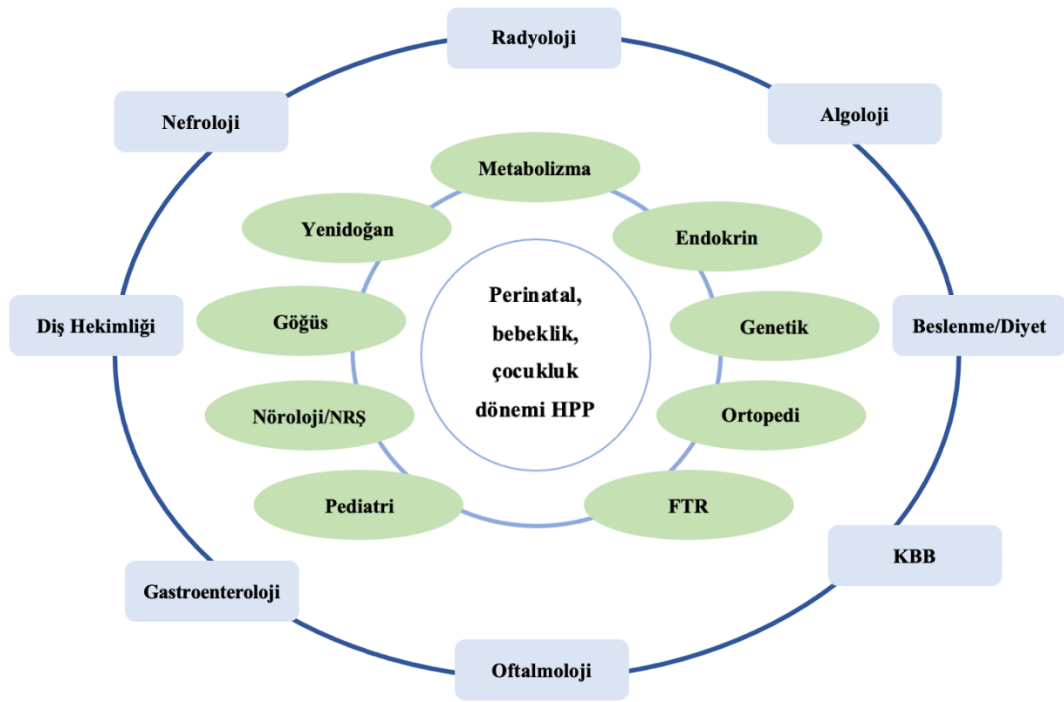
Bebekler kraniyosinotiz açısından yakın izlenmelidir, gerekirse kraniyektomi açısından beyin cerrahisine danışılmalıdır.

Diş hekimi kontrolleri aksatılmamalı, diş temizliğine önem verilmelidir. Dişlerde bulunan bakterilerin diş kaybını hızlandırabileceği akılda tutulmalıdır.

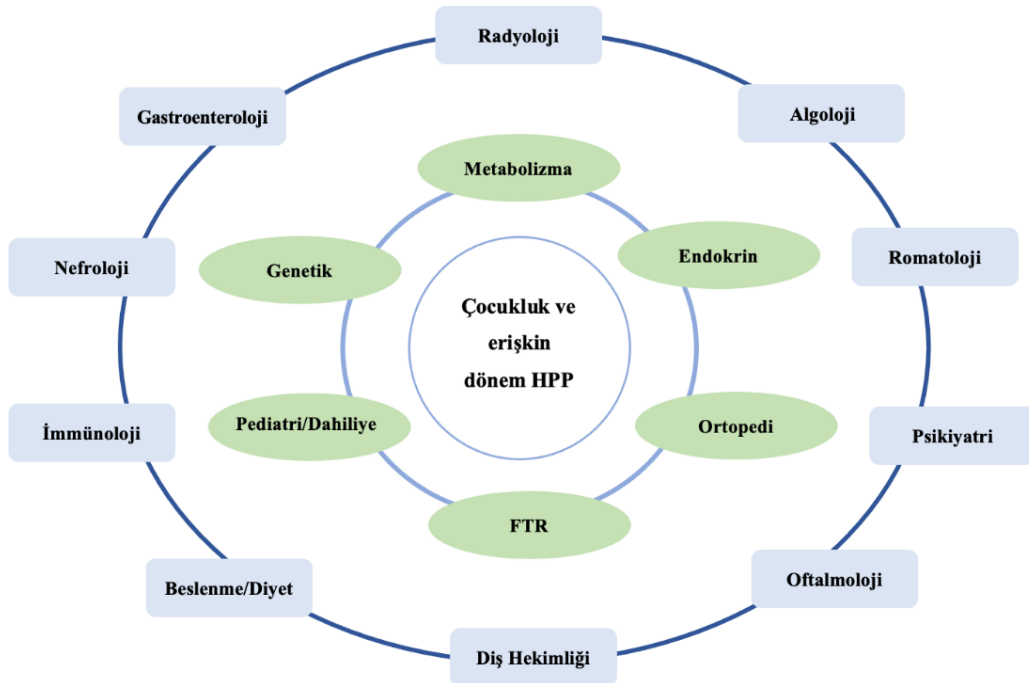
Bu hasta grubunda kırıkların geç iyileşebileceği unutulmamalıdır. Kas/kemik ağrılarına yönelik non-steroidal antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir, özellikle kemik iliği ödemi gelişen hastalarda kemik ağrısı artabilir.

Daha önceleri HPP tedavisinde intravenöz (İV) infüzyonla Paget hastalarından alınan ALP'den zengin plazma veya saflaştırılmış PLALP verilmiş, kemik iliği transplantasyonu denenmiş olup bu tedaviler yeterli gelişme sağlayamamıştır. (36)





Şekil 2.2. Perinatal, bebeklik ve çocukluk dönemi HPP takibinde multidisipliner yaklaşım. (37)



Şekil 2.3. Perinatal, bebeklik ve çocukluk dönemi HPP takibinde multidisipliner yaklaşım. (37)

### **Destek Tedaviler**

Hastalık formlarının tamamı enzim yerine koyma tedavisi gerektirmez. Komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek için hastalar yakın izlenmelidir. Fizik tedavi, ağrı yönetimi, çalışan hastalar için iş ortamının düzenlenmesi, kırıkların tedavisi ve gerektiğinde solunum desteği bu hasta grubunda önemlidir.

Teriparatid tedavisinin (rekombinant insan paratiroid hormonu) ağrıyı azalttığı, kırık iyileşmesini hızlandırdığı ve hastaların hareket kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. (38) Ancak hayvan çalışmalarında osteosarkom ile ilişkilendirildiğinden çocuklarda kullanılmamaktadır. (39)

Bu hastalarda bisfosfonatlar, denosumab ve yıkımı önleyen bazı ajanların yan etikere neden olabileceği unutulmamalıdır. D vitamininin, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüride hidrasyon, tiazid diüretikler, diyetle kalsiyum kısıtlaması yapılabilir.

Piridoksin bağımlı nöbetlerde, piridoksin verilebilir. Ancak her hasta bu tedaviye cevap vermeyebilir. Bazı hastalarda ise piridoksine cevap alınsa da sonrasında nöbetler tekrar başlayabilir.

### **Enzim Tedavisi**

Asfotaz alfa (AA), rekombinant mineral hedefli, insan TNSALP enzimidir. Asfotaz alfa; enzimatik olarak aktif çözünebilir homodimer TNSALP, saflaştırma ve dolaşım ömrünü uzatan Ig Fc kısmı ve hidroksiapatit hedefli deka-aspartattan oluşur. Fareler üzerinde 2008 yılında çalışmalar başlamış, ardından bebekler ve çocuklar üzerinde denenmiştir.

AA farklı yaş gruplarında denenmiş, tüm yaş gruplarında faydası gösterilmiştir. Kas gücü ve kemik mineralizasyonu artmış; solunum, hareket ve zihinsel kapasitenin arttığı görülmüş.

AA tedavisi için asıl endikasyonlar; perinatal ölümcül ve bebeklik dönemi hipofosfatazya tanırlardır. Diğer hastalık formları için enzim tedavisi gerekli durumlarda düşünülebilir. Tedavinin etkinliği hastaların şikayetlerinde ve direkt grafi bulgularında iyileşme ile takip edilmektedir. Perinatal ölümcül ve bebeklik dönemi hipofosfatazyada hayatta kalma süresi, solunum fonksiyonlarında iyileşme, büyüme ve gelişmenin hızlanması, nöbetlerin kontrolü de tedavinin etkinliğini gösteren

parametrelerdir. Çocukluk döneminde zihinsel ve motor kapasitede iyileşme, şikayetlerde azalma, kalsifikasyonların önlenmesi önemli takip kriterleridir. Erişkin dönemde ise kırık iyileşme süresi, kırık sayısı, denge ve güç, ağrı ve hayat kalitesi önemli takip kriterleridir. (24)

Çocukluk çağında enzim tedavisinin esas hedefleri; hastaların hareket kabiliyetini arttırmak, ağrıyı azaltmak, rikets bulgularını durdurmak/önlemek, büyüme hedeflerini yakalamak ve kırıkları önlemek/tedavi etmektir. (6)

Ağır formlarda başarılı sonuçların alınması ile, erişkin hastalarda da belirli durumlarda AA tedavisinin gündeme gelebileceği düşünülmektedir. Kas-kemik ağrılarının kontrolü için ilaç kullanması gereken, poliartropatisi olan, fonksiyon kaybı yaşayan, minör travmalarla kırık öyküsü olan, kırık iyileşmesi zayıf olan, tekrarlayan ortopedik cerrahi geçiren, kemik dansite T skoru düşük olan erişkin hastalarda AA tedavisi akılda bulundurulmalıdır. Kesin önerilerin gündeme gelebilmesi için erişkin hasta grubunda daha çok araştırma yapılmasına, maliyet-etkinlik çalışmaları yürütülmesine ihtiyaç vardır. (36)

AA tedavisinde yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, kaşıntı, ağrı, papüler döküntü, atrofi, kalınlaşma gibi reaksiyonlardır. Ateş, baş ağrısı, irritabilite, bulantı ve anafilaksi yapabileceğinden hastalar bunlar hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi sürecinde serum kalsiyum ve fosfor değerleri değişkenlik gösterebileceğinden mutlaka izlenmelidir. Asfotaz alfaya karşı nötrale edici antikorlar gelişebilir, tedavi etkinliği azalabilir.

AA tedavisi haftada 3-6 defa enjeksiyon gerektirdiğinden bazı hastalar tedaviyi bırakabilmektedir. Tedavi maliyetinin yüksek olması, uzun dönemde taşifilaksi gelişme riski, ömür boyu tedavi gereksinimi nedeniyle AA tedavisine alternatif tedavi arayışları devam etmektedir. (36)

### **AA Tedavisine Alternatif Tedaviler**

Lentivirüsler, adenovirüsler kullanılarak yapılan gen tedavisi çalışmaları hayvanlarda başarılı sonuçlar göstermiştir. (40)

Sklerostin, SOST geni tarafından kodlanan, osteositler tarafından üretilen ve Wnt sinyal yolağını inhibe ederek osteoblastik kemik yapımını azaltan bir proteindir. Fareler ve primatlarla yapılan çalışmalar anti sklerostin antikorlarının kemik mineral

dansitesini arttırdığını, kemik yapımını ile ilgili biyomolekülleri arttırdığını ve kırık iyileşmesini hızlandırdığını ortaya koymuştur. (41) Monoklonal anti-sklerostin antikollarının (BPS804) hipofosfatazya tanılı hastalarda kemik yapımını arttırdığı, yıkımını azalttığı ve kemik mineral dansitesini arttırdığı gösterilmiştir. (42) 8 hasta ile yapılan çalışmada, serum ALP düzeyleri yükselmiş, kemik yıkım ürünleri azalmış (tip 1 kollajenin C telopeptidi, CTX-1) ve kemik yapımını gösteren prokollajen tip 1 N-terminal propeptidi (PINP), osteokalsin ve PTH yükselmiştir. Sonuçlar osteoporoz nedeniyle anti-sklerostin antikor tedavisi alan hastalarla benzer olup, ALP düzeyindeki artış HPP olmayanlara göre daha az saptanmıştır. Bu da anti-sklerostin tedavisinin moleküler düzeydeki bozukluğu düzeltilmediğini ancak azalttığını göstermiştir. (42)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda Ekim 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

#### 3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya; Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Erişkin Hastaneleri'nde 2014-2022 yılları arasında yaş gruplarına göre belirlenen alt sınırın altında ALP değeri olan hastalar dahil edilmiştir.

##### 3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

-Alkalen fosfataz düzeyinin, 18 yaş ve üzeri hastalar için Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri laboratuvarlarının ALP için belirlemiş olduğu alt sınır olan 30 IU/L düzeyinin altında olması

-Alkalen fosfataz düzeyinin, 18 yaşından küçük hastalar için 100 IU/L düzeyinin altında olması (Bu grupta çalışma için üst sınır 100 IU/L olarak belirlenmiş olup, yaşa göre ALP referans aralıkları da dikkate alınmıştır. Yaşa göre ALP referans aralıklarına ekte yer verilmiştir.)

-Sözel ve yazılı onam alınmış hastalar

##### 3.2.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

-On sekiz yaş ve üzeri hastalar için saptanmış düşük bir değer olsa bile daha önce bakılan ALP düzeyinin Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri laboratuvarlarının ALP için belirlemiş olduğu alt sınır olan 30 IU/L ve üzerinde olması

-On sekiz yaşından küçük olan hastalar için saptanmış düşük bir değer olsa bile daha önce bakılan ALP düzeyinin tekrarlayan seferlerde 100 IU/L ve üzerinde olması

-Alkalen fosfataz düzeyini etkileyebilecek hastalıklara sahip olan hastalar

-Zaten hipofosfatazya tanısı olan hastalar

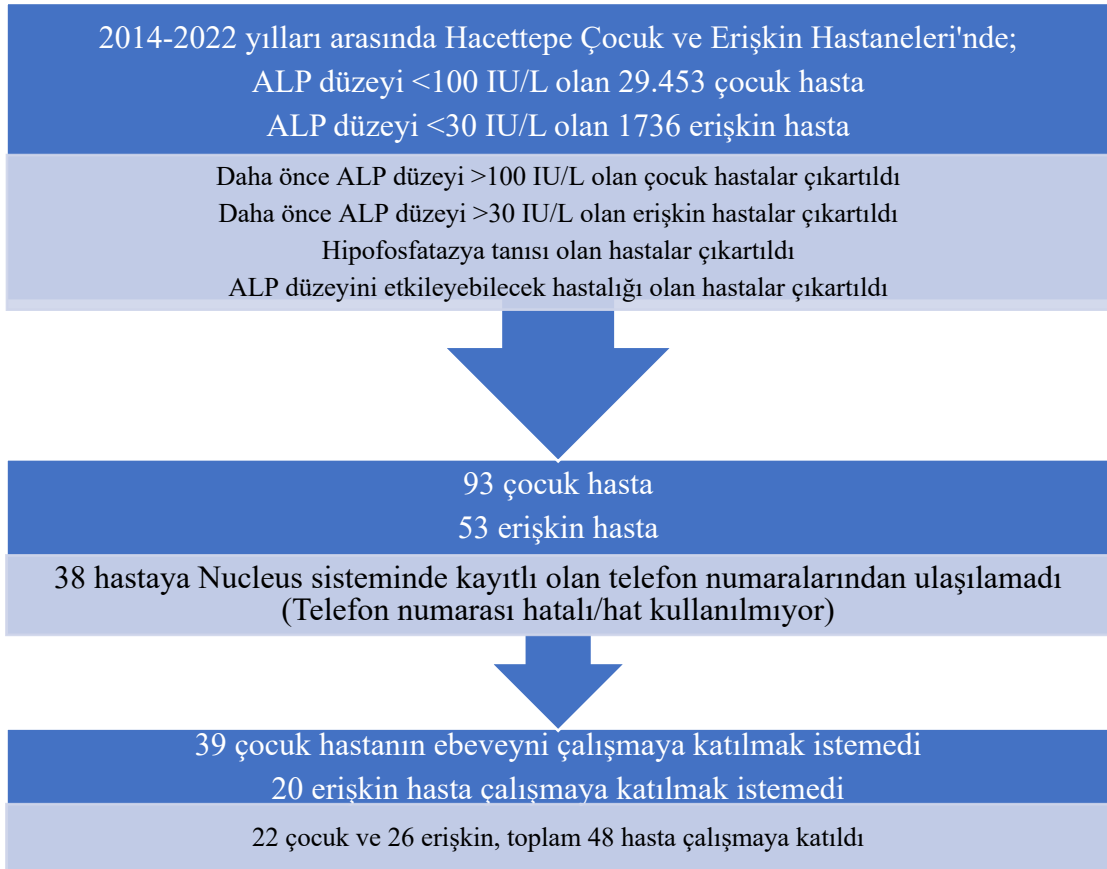
-Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

-Altmış beş yaş ve üzeri hastalar

### 3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin İncelenmesi

Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Erişkin Hastaneleri'nde 2014-2022 yılları arasında ALP düzeyi bakılmış olan ve ALP düzeyi 100 IU/L altında olan çocuk hastalar ile ALP düzeyi 30 IU/L altında olan erişkin hastalar hastane bilgi işletim sisteminden belirlendi. ALP düzeyi 100 IU/L altında olan 29.453 çocuk hasta ve ALP düzeyi 30 IU/L altında olan 1736 erişkin hasta sonucu bulundu. Bu hastalardan hipofosfatazya tanısı ile izlenmekte olanlar çıkartıldı. ALP düzeyini etkileyebilecek hastalıklara sahip hastalar (tiroid hastalıkları, malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, kanser, B12 eksikliği, çinko ve magnezyum eksikliği, böbrek hastalıkları, yeme bozuklukları vb.) çıkartıldı. Hastaların diğer ALP sonuçları incelendi ve tekrarlayan seferler yukarıdaki düzeylerin üzerinde sonuçları olan hastalar dışlandı.

Sonuçta toplamda 92 çocuk hasta ve 53 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmek için uygun bulundu. Bu kişilerden 38'ine hastane işletim sisteminde kayıtlı bulunan telefon numaralarından ulaşılamadı, ulaşılabilen gruptan 39 çocuk hastanın ebeveyni ile erişkin hastalardan 20'si çalışmaya katılmak istemedi. Bu nedenle toplam 22 çocuk ve 26 erişkin hasta ile görüşüldü, hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi, sözel ve yazılı onam alındı ve hastalar değerlendirilmek üzere Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'na çağırıldı. (Çalışma örneğinin yapısı **Şekil 3.1**'de gösterilmiştir.) Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Hastaların hipofosfatazya açısından semptomları sorgulandı, aile öyküsü ve akrabalık öyküsü açısından bilgileri tarafımızca hazırlanan veri formlarına kaydedildi (Ek-1). Hastalar ALP, PEA, PLP ve piridoksal (PA) değerlerine bakılmak üzere araştırma amaçlı veri güvenliği sözleşmesi imzalanmış olan (Ek-2) Ankara Düzen Laboratuvarlarına yönlendirildi. Piridoksal fosfat ve piridoksal düzeylerinin sabah aç karnına ve herhangi bir vitamin preparatı kullanmazken saptanmasına özen gösterildi. Piridoksal fosfat ve PA değerleri, yüksek performanslı sıvı kromatografi floresan dedektörü (HPLC-FLD) ile ölçüldü (Agilent analyzer Santa Clara, CA, USA). Alkalen fosfat düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Fosfoetanolamin, spot idrar örneğinden sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) ile ölçüldü.



**Şekil 3.1.** Çalışma Örneğinin Yapısı

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Analizler Hacettepe Üniversitesi'nin lisanslı ürünü olan IBM SPSS Statistics 26 programı kullanılarak yapıldı.

### 3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: GO 22/634-Karar No: 2022/15-53) (Ek-3).

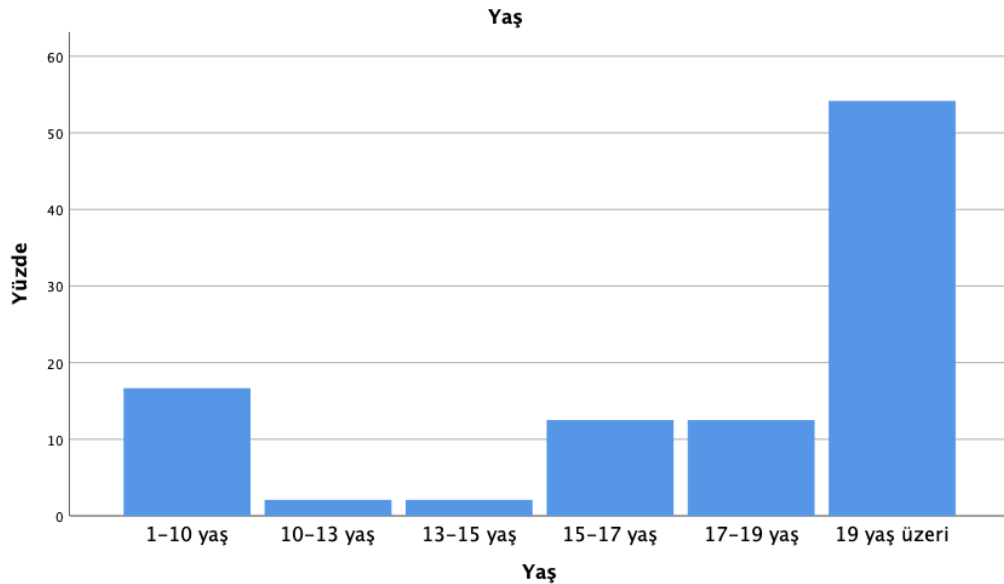
#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Erişkin Hastaneleri'nden toplamda 48 hasta katılmayı kabul etti. Bu hastalardan 34'ü (%70,8) kadın, 14'ü (%29,2) erkekti. Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 48 hastanın yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımları.

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
1-10 yaş	5 (10,4)	3 (6,3)	8 (16,7)
10-13 yaş	0	1 (2,1)	1 (2,1)
13-15 yaş	0	1 (2,1)	1 (2,1)
15-17 yaş	6 (12,5)	0	6 (12,5)
17-19 yaş	3 (6,2)	3 (6,2)	6 (12,4)
19 yaş ve üzeri	20 (41,7)	6 (12,5)	26 (54,2)
<b>Toplam</b>	<b>34 (70,8)</b>	<b>14 (29,2)</b>	<b>48 (100)</b>

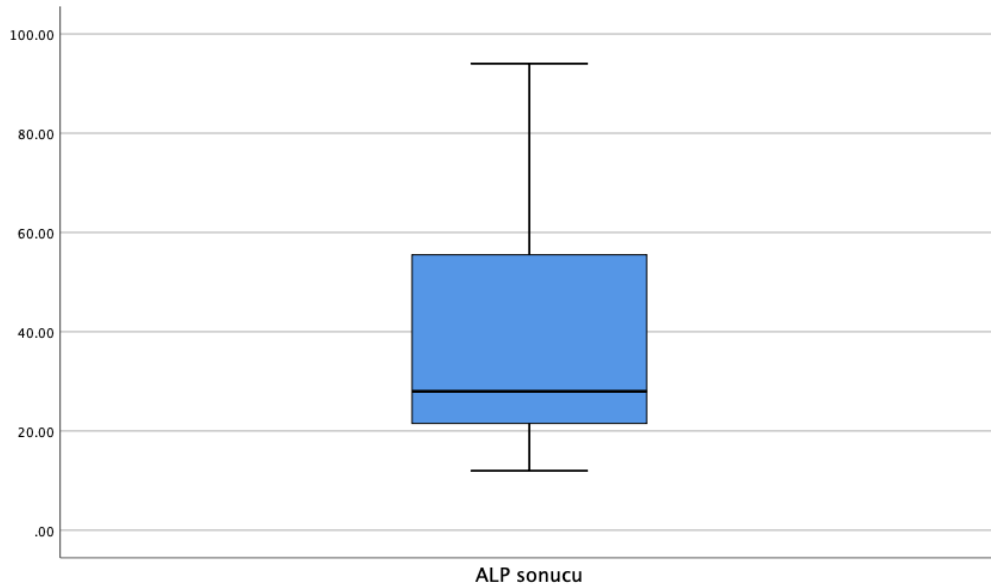
Çalışmaya katılan hastaların soygeçmiş öyküleri sorgulandığında 36 hastanın (%75) anne ve babasında akrabalık öyküsü yokken, 12 hastanın (%25) anne ve babasında akrabalık öyküsü vardı.



**Şekil 4.1.** Hastaların yaş gruplarına göre yüzdeleri.



Hastaların Hacettepe Hastaneleri'nde bakılmış olan ALP sonuçları incelendiğinde, normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenle ortalama yerine ortanca değer dikkate alındı. (Tablo 4.2.) (Şekil 4.2.)



**Şekil 4.2.** ALP sonuçlarının kutu grafiği.

**Tablo 4.2.** ALP sonuçlarına yönelik bilgiler.

<b>ALP sonucu</b>	Ortanca	28 IU/L
	En düşük değer	12 IU/L
	En yüksek değer	94 IU/L
	Çeyrekler açıklığı	34,5

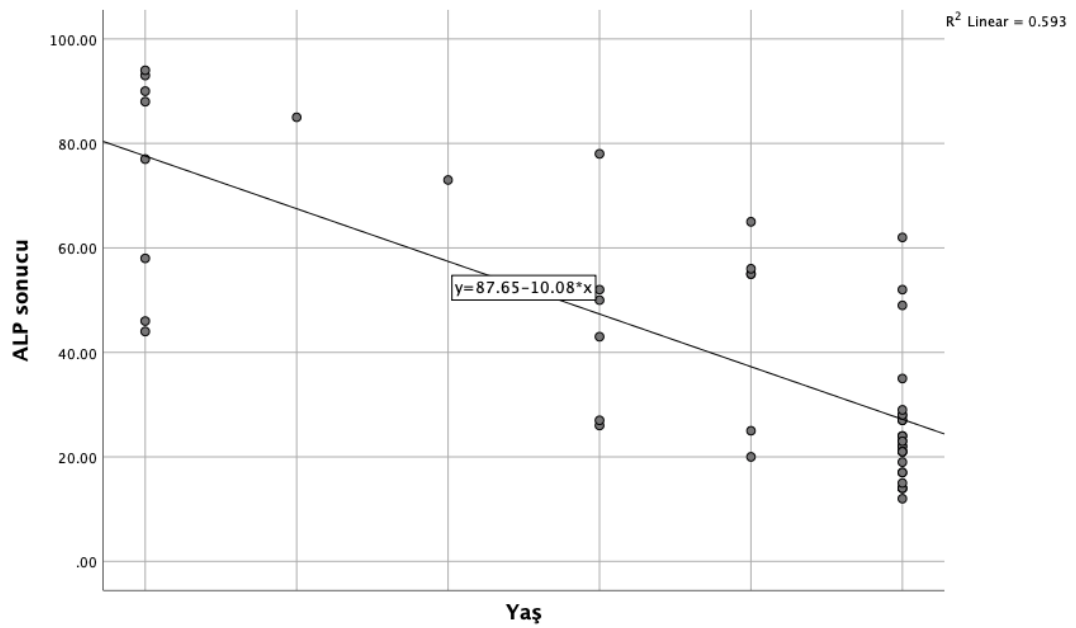
Hastalar çalışmaya dahil edilirken yaş ve cinsiyete göre normal ALP değerleri dikkate alınmıştı. Beklendiği üzere ALP değerlerinin yaş arttıkça azaldığı çalışmamızda da gözlemlendi. Şekil 4.3.'te yaş arttıkça ALP sonucunun azaldığı saçılım grafiği ile gösterilmiştir,  $R^2$  %59,3 hesaplanmıştır. Verilerdeki değişkenliğin %59,3'ü, ALP ve yaş değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir.

Spearman korelasyon analizinde de bu ilişki  $p < 0,01$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3.).

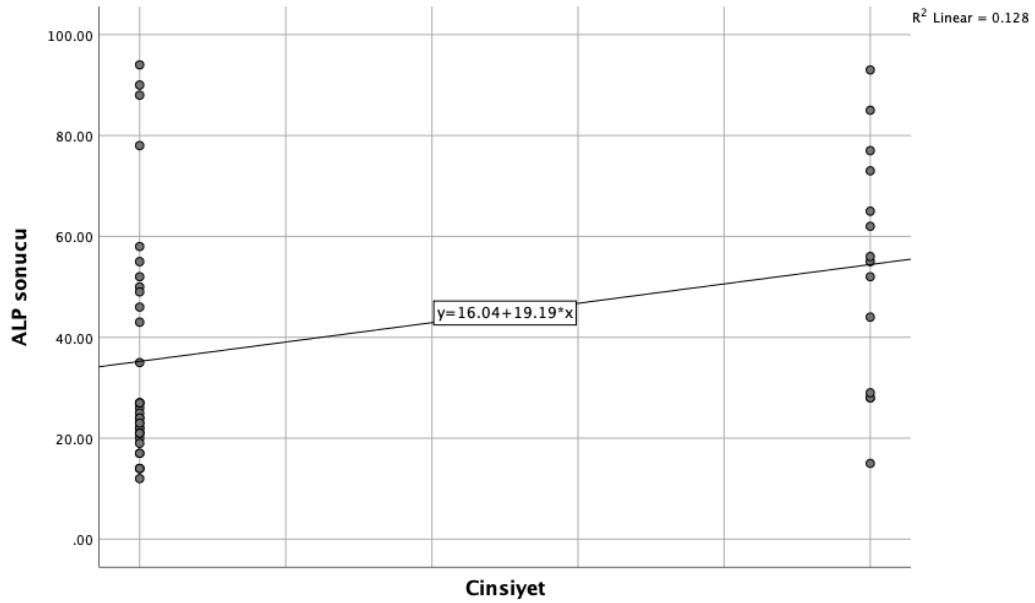
**Tablo 4.3.** ALP ve yaş değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman	Yaş		ALP sonucu
	Yaş	Korelasyon Katsayısı	1,000
	Anlamlılık(2-yönlü)	.	0,000
	Sayı	48	48
ALP sonucu	Korelasyon Katsayısı	-0,725**	1,000
	Anlamlılık (2-yönlü)	0,000	.
	Sayı	48	48

\*\* 0,01 düzeyinde korelasyon anlamlıdır.

**Şekil 4.3.** ALP ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

ALP sonuçları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, erkeklerde ALP değerlerinin kadınlara oranla daha yüksek olduğu saptandı. Saçılım grafiğinde de bu gözlemlendi,  $R^2$  %12,8 hesaplandı (Şekil 4.4.). Verilerdeki değişkenliğin %12,8'i ALP ve cinsiyet değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir. Spearman korelasyon analizinde de bu ilişki p 0,01 düzeyinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.4.)



Şekil 4.4. ALP ve cinsiyet değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

Tablo 4.4. ALP ve cinsiyet değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman	Cinsiyet		ALP sonucu
	Cinsiyet	Korelasyon Katsayısı	1,000
	Anlamlılık (2-yönlü)	.	0,003
	Sayı	48	48
ALP sonucu	Korelasyon Katsayısı	0,414**	1,000
	Anlamlılık (2-yönlü)	0,003	.
	Sayı	48	48

\*\* 0,01 düzeyinde korelasyon anlamlıdır.

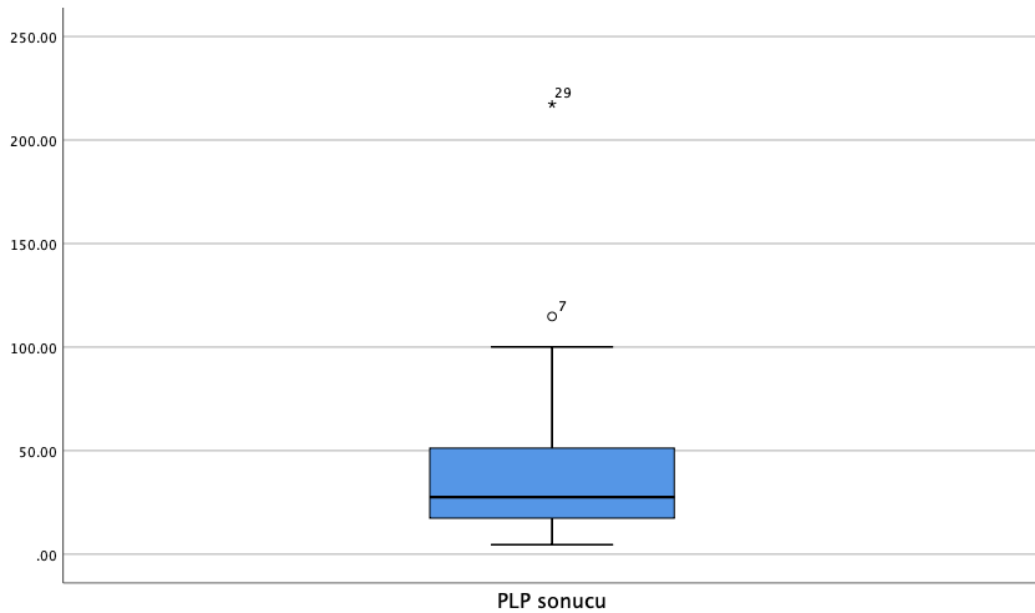
Hastaların PLP ve PEA sonuçları incelendiğinde bu sonuçların da normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenle ortalama yerine ortanca değerler dikkate alındı. Tablo 4.5. ve 4.6.'da PLP ve PEA sonuçlarına ait ortanca, en düşük, en yüksek değerler ve çeyrekler açıklığı verilmiştir. Şekil 4.5. ve 4.6.'da PLP ve PEA sonuçlarının dağılımları kutu grafikleri ile gösterilmiştir.

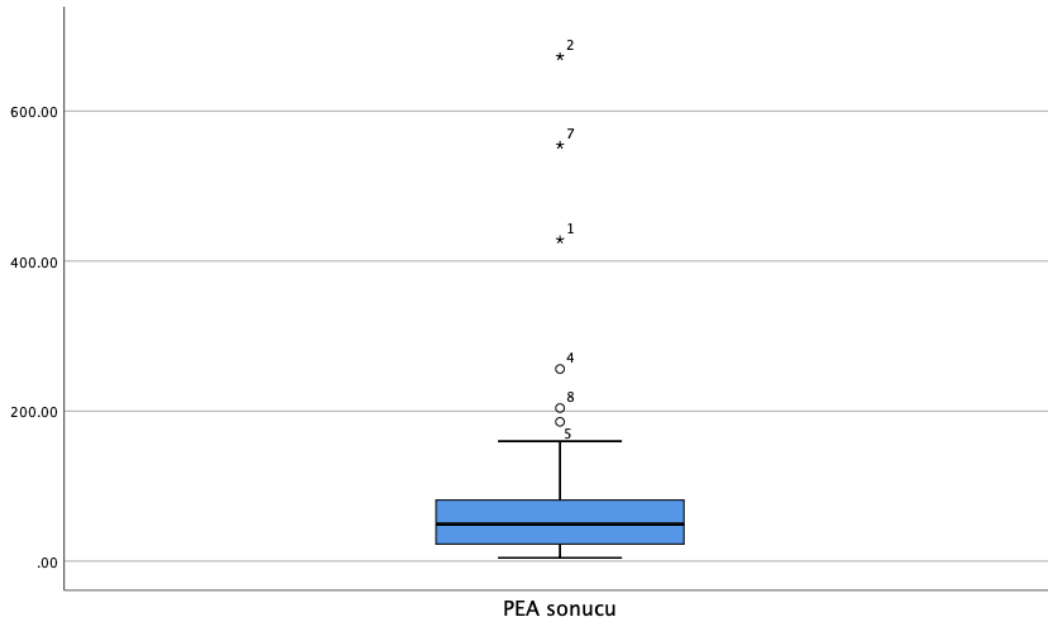
**Tablo 4.5.** PLP sonuçlarına yönelik bilgiler.

<b>PLP sonucu</b>	Ortanca	27,6 $\mu\text{g/L}$
	En düşük değer	4,6 $\mu\text{g/L}$
	En yüksek değer	217,3 $\mu\text{g/L}$
	Çeyrekler açıklığı	35,38

**Tablo 4.6.** PEA sonuçlarına yönelik bilgiler.

<b>PEA sonucu</b>	Ortanca	49,35 $\mu\text{mol/g krea}$
	En düşük değer	4,4 $\mu\text{mol/g krea}$
	En yüksek değer	672,6 $\mu\text{mol/g krea}$
	Çeyrekler açıklığı	62,35

**Şekil 4.5.** PLP sonuçlarının kutu grafiği.



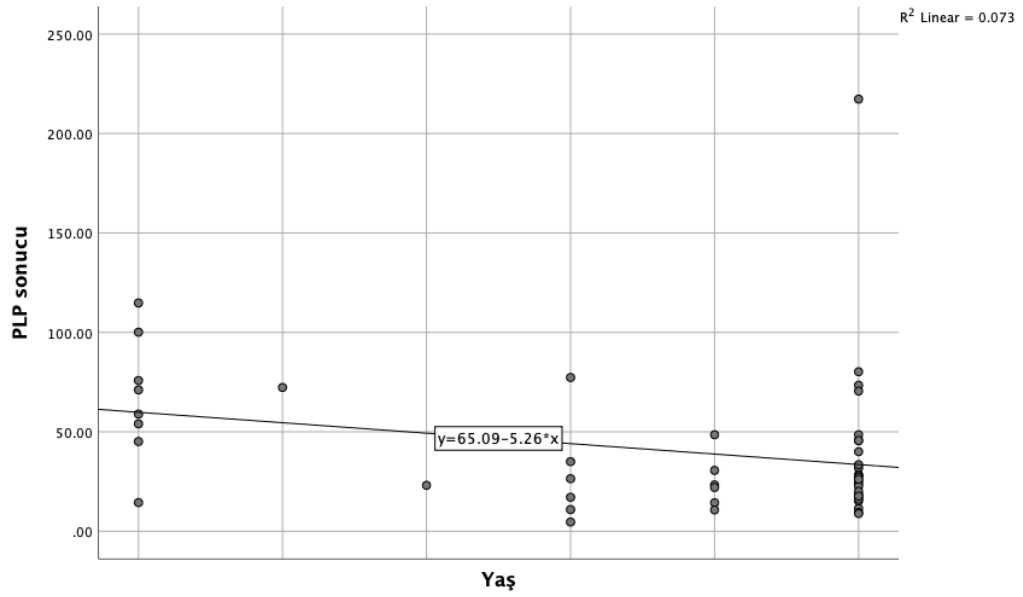
**Şekil 4.6.** PEA sonuçlarının kutu grafiği.

PLP sonucu yüksek gelen 12 hasta (%25), PEA sonucu yüksek gelen 21 hasta (%43,7) saptandı. Hem PLP hem PEA sonucu yüksek 7 hasta (%14,5) saptandı (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Yaşa göre PLP ve PEA sonuçlarının sıklıkları.

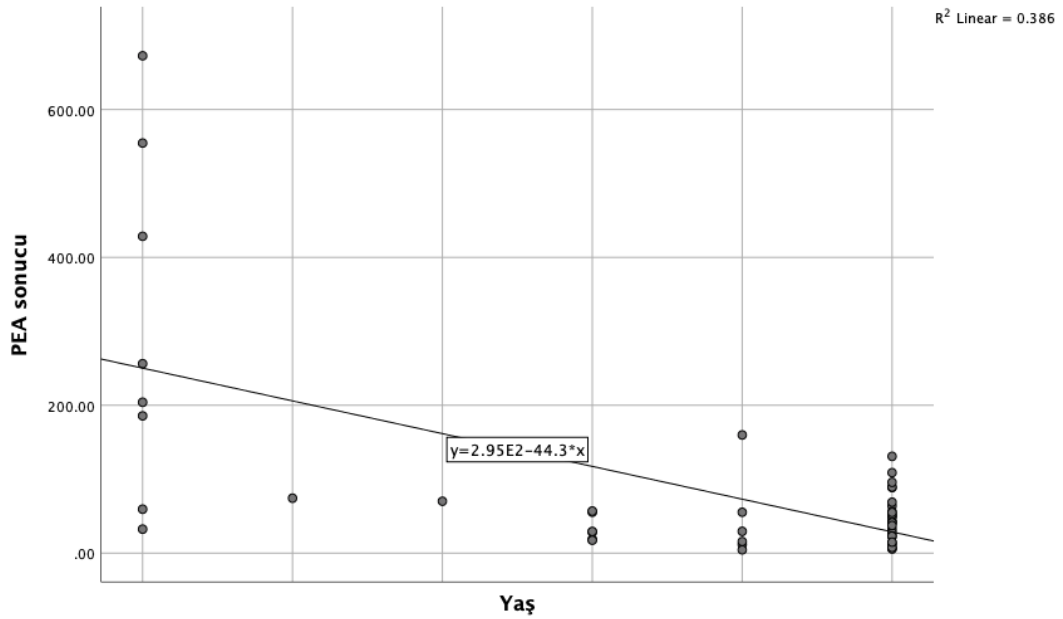
Yaşa Göre PLP				
Yaşa Göre PEA		Düşük ve normal n (%)	Yüksek n (%)	Toplam n (%)
	Düşük ve normal	22 (45,8)	5 (10,4)	27 (56,2)
	Yüksek	14 (29,2)	7 (14,6)	21 (43,8)
	Toplam	36 (75)	12 (25)	48 (100)

PLP sonucunun tüm yaş gruplarında normal aralığı 5-50  $\mu\text{g/L}$  olup, çalışmamıza katılan hastalarda da yaş grupları ve PLP sonuçları arasındaki ilişki incelenmiş, saçılım grafiğinde  $R^2$  %7,3 hesaplanmıştır. Verilerdeki değişkenliğin sadece %7,3'ü, PLP ve yaş değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. PLP sonucu ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

PEA sonucunun normal aralığı yaş gruplarına göre değişmekte olup, 16 yaşından büyük bireylerde bu 0-48  $\mu\text{mol/g}$  kreatinin aralığındadır. Yaş azaldıkça normal aralığın üst limiti artmaktadır. Çalışmamıza katılan hastalarda yaş grupları ile PEA sonuçları arasındaki ilişki incelenmiş, saçılım grafiğinde  $R^2$  %38,6 hesaplanmıştır. Verilerdeki değişkenliğin %38,6'sı, PEA ve yaş değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir (Şekil 4.8.).



**Şekil 4.8.** PEA sonucu ve yaş değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

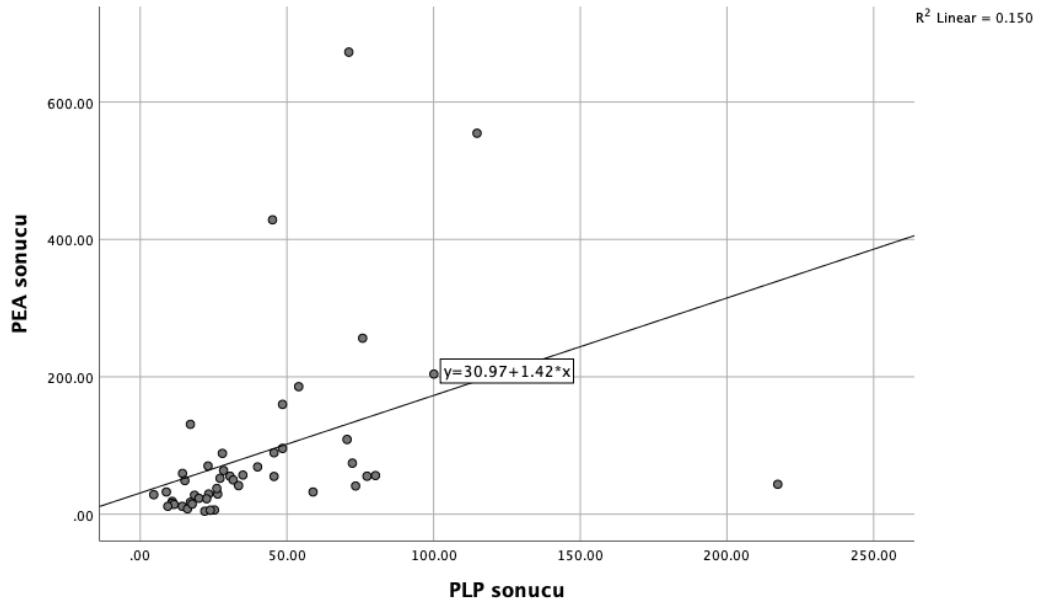
PLP ve PEA sonuçları arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiş olup iki parametre arasındaki ilişki pozitif yönlü çıkmış ve p 0,01 düzeyinde anlamlı saptanmıştır (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** PLP ve PEA değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman			PLP sonucu	PEA sonucu
	PLP sonucu	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,666**
	Anlamlılık (2-yönlü)	.	0,000	
	Sayı	48	48	
PEA sonucu	Korelasyon Katsayısı	0,666**	1,000	
	Anlamlılık (2-yönlü)	0,000	.	
	Sayı	48	48	

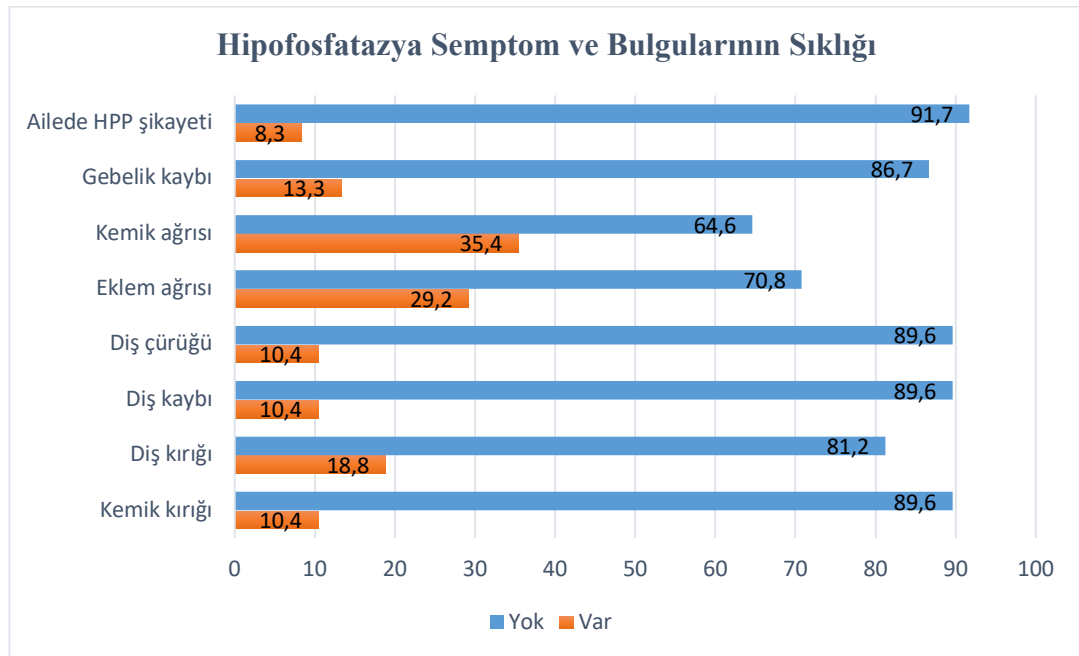
\*\* 0,01 düzeyinde korelasyon anlamlıdır.

Yine PEA ve PLP sonuçları arasındaki ilişki saçılım grafiğinde incelenmiş,  $R^2$  %15 hesaplanmıştır. Verilerdeki değişkenliğin %15'i, PEA ve yaş değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. PEA ve PLP değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

Hastaların kemik kırığı, diş kırığı, diş kaybı, diş çürüğü, eklem ağrısı, kemik ağrısı, gebelik kaybı, HPP semptom ve bulguları olan akraba öyküleri sorgulandı, Şekil 4.10.'da bu bilgilere yönelik yüzdeler gösterilmiştir.



Şekil 4.10. HPP semptom ve bulgularının sıklığı.



Hastaların şikayetleri ile ALP, PLP ve PEA sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde;

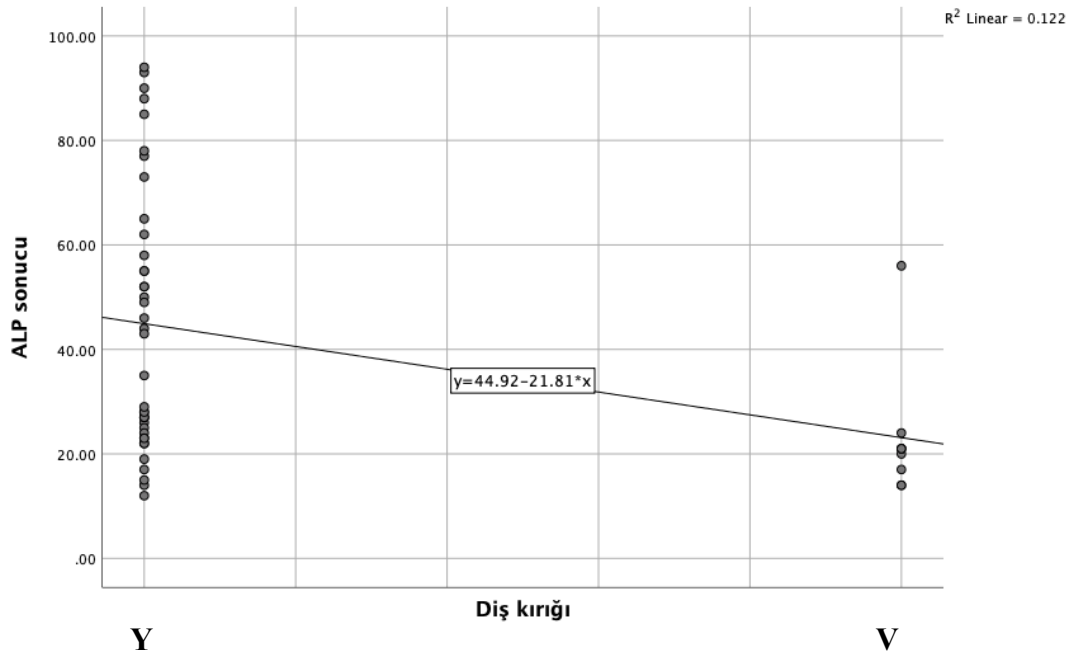
- Kırık öyküsü, eklem ağrısı, kemik ağrısı, gebelik kaybı ve ailede HPP şikayetleri öyküsü ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
- Diş kırığı öyküsü ile PLP ve PEA sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamadı ancak ALP ile anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptandı. Sayısal olarak diş kırığı olan 9 (%18,8) hastanın ALP ortalaması 12,11 IU/L iken diş kırığı olmayan 39 (%81,2) hastada 27,36 IU/L saptandı. Spearman Korelasyon Analizi ile incelendiğinde de p 0,002 düzeyinde ALP ve diş kırığı öyküsü arasında saptanan negatif yönlü ilişki anlamlı bulundu (Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** ALP ve diş kırığı değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman	ALP sonucu		Diş kırığı	
	ALP sonucu	Korelasyon Katsayısı	1,000	-0,430**
	Anlamlılık (2-yönlü)		0,002	
	Sayı	48	48	
Diş kırığı	Korelasyon Katsayısı	-0,430*	1,000	
	Anlamlılık (2-yönlü)	0,002	.	
	Sayı	48	48	

\*\* 0,01 düzeyinde korelasyon anlamlıdır.

ALP sonucu ile diş kırığı arasındaki ilişki saçılım grafiğinde incelenmiş,  $R^2$  %12,2 hesaplanmıştır. Verilerdeki değişkenliğin %12,2'si, ALP ve diş kırığı öyküsü değişkenleri arasındaki ilişki ile açıklanabilir (Şekil 4.11.).



**Şekil 4.11.** ALP ve diş kırığı değişkenlerine yönelik saçılım grafiği.

- Diş kaybı öyküsü ile ALP, PLP ve PEA sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da, diş kaybı olan 5 (%10,4) hastanın ALP ortalaması 15,3 IU/L iken olmayan 43 (%89,6) hastanın 25,57 IU/L saptandı. Anlamlı fark olmasa da sayısal fark olduğu görüldü.
- Diş çürüğü öyküsü ile ALP, PLP ve PEA sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ancak diş çürüğü olan 5 (%10,4) hastanın ALP ortalaması 15,3 IU/L iken olmayan 43 (%89,6) hastanın 25,57 IU/L saptandı, sayısal fark olduğu görüldü.

Cinsiyet ile HPP şikayetleri arasındaki ilişki incelendiğinde kemik ağrısının 34 kadın hastanın 16'sında (%47), 14 erkek hastanın sadece 1'inde (%0,7) olduğu görüldü (Tablo 4.10.). Fisher'in Kesin Olasılık Testi kullanıldığında p değeri 0,009 olarak hesaplanmış olup anlamlıdır (Tablo 4.11.).

**Tablo 4.10.** Kemik ağrısının cinsiyete göre görülme sıklığı.

		Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
<b>Kemik Ağrısı</b>	Yok	18	13	31
	Var	16	1	17
	Toplam	34 (70,8)	14 (29,2)	48 (100)

**Tablo 4.11.** Kemik ağrısı ve cinsiyet değişkenlerine yönelik olasılık testleri.

Ki-Kare Testleri	Değer	df	Asymptotic Sig. (2 yönlü)	Exact Sig. (2 yönlü)
<b>Pearson Ki-Kare</b>	6,908 <sup>a</sup>	1	0,009	
<b>Fisher Test</b>				0,009

a. Tablonun bir hücresinde 5'ten az sayıda veri olması nedeniyle Pearson Ki-Kare yerine Fisher Testi kullanılmalıdır.

Cinsiyet ile diğer HPP şikayetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hastaların antropometrik ölçümleri incelendi, erişkinler için vücut kütle indeksi (VKİ), çocuklar için ise Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) VKİ standart sapma skorları (SDS) hesaplanmıştır. Erişkin hastaların VKİ sonuçları Tablo 12'de cinsiyete göre dağılımları ile verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Erişkin hastaların cinsiyete göre VKİ gruplarına dağılımı.

VKİ	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
<b>Zayıf - &lt;18,5</b>	1 (4)	1 (4)	2 (8)
<b>Normal – 18,5-25</b>	11 (44)	2 (8)	13 (52)
<b>Fazla Kilolu - 25-30</b>	6 (24)	3 (12)	9 (36)
<b>Obez - &gt;30</b>	1 (4)	0	1 (4)
<b>Toplam</b>	19 (76)	6 (24)	25 (100)

Çocuk hastaların VKİ SDS skorlarına ve cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 13'te gösterilmiştir. Buna göre çalışmamıza katılan çocuk hastaların hiçbirisi obez kategorisine girmemiştir. Çocuk hastaların VKİ SDS skorlarının yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** Çocuk hastaların cinsiyete göre VKİ-SDS gruplarına dağılımı.

VKİ-SDS	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
<b>Çok Zayıf (&lt;-2 SDS)</b>	0	1 (4,3)	1 (4,3)
<b>Zayıf (-2-1 SDS)</b>	2 (8,7)	2 (8,7)	4 (17,4)
<b>Normal (-1+1 SDS)</b>	12 (52,2)	4 (17,4)	16 (69,8)
<b>Fazla Kilolu (+1-+2 SDS)</b>	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (8,7)
<b>Obez (&gt;+2 SDS)</b>	0	0	0
<b>Toplam</b>	15 (65,2)	8 (34,8)	23 (100)

**Tablo 4.14.** Çocuk hastaların yaş gruplarına göre VKİ-SDS gruplarına dağılımı.

	Çok Zayıf n (%)	Zayıf n (%)	Normal n (%)	Fazla Kilolu n (%)	Toplam n (%)
<b>1-10 yaş</b>	0	1 (4,3)	7 (30,5)	0	8 (34,8)
<b>10-13 yaş</b>	0	1 (4,3)	0	0	1 (4,3)
<b>13-15 yaş</b>	0	0	1 (4,3)	0	1 (4,3)
<b>15-17 yaş</b>	0	0	5 (21,8)	1 (4,3)	6 (26,1)
<b>17-19 yaş</b>	1 (4,3)	2 (8,7)	3 (13,2)	1 (4,3)	7 (30,5)
<b>Toplam</b>	1 (4,3)	4 (17,4)	16 (69,8)	2 (8,6)	23 (100)

Çalışmaya katılan hastaların VKİ'leri ile ALP, PLP ve PEA değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Piridoksal fosfat ve PEA düzeyi normal aralıkta olan 15 kişi ile sadece PEA ya da PLP sonucu yüksek olan 2 kişi, toplamda 17 kişi genetik analiz yaptırmadı. Toplamda 31 hastaya ALPL geni dizi analizi yapıldı. Bu hastaların ALP, PLP, PEA sonuçları ile genetik analiz sonuçlarına Tablo 4.15.'de yer verilmiştir.

Hasta No	Yaş	ALP Sonucu	PEA	PEA Sonucu	PEA Normal Aralık	PLP	PLP Sonucu	PLP Normal Aralık	ALPL Geni Dizi Analizi Sonucu	ACMG
1	2 yaş	44	428,5	YÜKSEK	33-342	45,1	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(334G>A)(334=) p.G112S HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
2	4 yaş 5 ay	77	672,6	YÜKSEK	19-164	71,1	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(334G>A)(334=) p.G112S HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
3	11 yaş 3 ay	85	74,3	NORMAL	12-118	72,3	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(657G>T)(657=) p.M2191 HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
4	5 yaş 7 ay	88	256,2	YÜKSEK	12-118	75,8	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1454C>T)(1454=) p.A483V HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
5	6 yaş 4 ay	58	185,7	YÜKSEK	12-118	54	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(244G>A)(244=) p.Gly82Arg HETEROZİGOT	Patojenik
7	7 yaş 4 ay	46	554,6	YÜKSEK	12-118	114,8	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(334G>A)(334=) p.G112S HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
8	7 yaş 8 ay	90	204	YÜKSEK	12-118	100,1	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1375G>A)(1375=) p.V459M HETEROZİGOT	Patojenik
9	9 yaş	94	32,4	NORMAL	12-118	58,9	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(657G>T)(657=) p.M2191 HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
11	15 yaş 6 ay	26	55,3	NORMAL	0-88	77,3	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1190G>A)(1190=) p.G397D HETEROZİGOT	Patojenik
15	16 yaş 4 ay	27	56,9	YÜKSEK	0-48	35	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(668G>A)(668=) p.R223Q HETEROZİGOT	Patojenik
16	16 yaş 8 ay	50	17,4	NORMAL	0-48	17,1	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
17	17 yaş 2 ay	25	159,8	YÜKSEK	0-48	48,5	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(668G>A)(668=) p.R223Q HETEROZİGOT	Patojenik
19	18 yaş	20	55,3	YÜKSEK	0-48	30,6	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(659G>C)(659=) p.Gly220Ala HETEROZİGOT	Patojenik
21	18 yaş	56	29,4	NORMAL	0-48	23,3	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
23	19 yaş	49	14,2	NORMAL	0-48	11,5	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
24	20 yaş	22	49,8	YÜKSEK	0-48	31,7	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1068G>A)(1068=) p.D356E** HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
29	25 yaş	14	43,5	NORMAL	0-48	217,3	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(782C>T)(782=) p.P261L HETEROZİGOT	Önemli belirsiz
30	26 yaş	17	48,9	YÜKSEK	0-48	15,2	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
31	28 yaş	27	11,5	NORMAL	0-48	9,4	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
32	30 yaş	14	56,3	YÜKSEK	0-48	80,2	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(799_804del)(799_804=) p.His267_Phe268del HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
33	32 yaş	17	88,6	YÜKSEK	0-48	28	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(407G>A)(407=) p.Arg136His HETEROZİGOT	Patojenik
36	35 yaş	22	52,2	YÜKSEK	0-48	27,2	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(331G>A)(331=) p.A111T HETEROZİGOT	Patojenik
38	37 yaş	19	130,9	YÜKSEK	0-48	17,1	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1172G>A)(1172=) p.R391H HETEROZİGOT	Patojenik
39	37 yaş	14	89,4	YÜKSEK	0-48	45,6	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1375G>A)(1375=) p.V459M HETEROZİGOT	Patojenik
40	38 yaş	15	95,8	YÜKSEK	0-48	48,5	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(407G>A)(407=) p.R136H HETEROZİGOT	Patojenik
41	38 yaş	21	68,9	YÜKSEK	0-48	40	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(668G>A)(668=) p.R223Q HETEROZİGOT	Patojenik
42	39 yaş	21	27,7	NORMAL	0-48	18,5	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(657G>T)(657=) p.M2191 HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
43	39 yaş	12	23,2	NORMAL	0-48	20	NORMAL	5,0-50,0	Mutasyon saptanmadı.	Mutasyon saptanmadı.
45	50 yaş	24	108,8	YÜKSEK	0-48	70,5	YÜKSEK	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1426G>A)(1426=) p.E476K HETEROZİGOT	Patojenik
46	50 yaş	23	55	YÜKSEK	0-48	45,6	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(657G>T)(657=) p.M2191 HETEROZİGOT	Muhtemelen patojenik
48	53 yaş	29	14,8	NORMAL	0-48	17,7	NORMAL	5,0-50,0	NM_000478.5:c(1078G>A)(1078=) p.G360R HETEROZİGOT	Önemli belirsiz

\*\*Daha önce bildirilmemiş mutasyon.

Tablo 4.15. Genetik Analiz Sonuçları

## 5. TARTIŞMA

HPP ilk defa 1936 yılında tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen hastalık ile ilgili bilgi düzeyi düşüktür. Hastalığın ağır formları çoğunlukla bebeklik döneminde diğer formlara göre daha ağır seyretmekte olduğundan bu formlar daha kolay tanınmakta, ancak çocukluk, erişkinlik dönemi ve odonto HPP daha hafif semptom ve bulgulara neden olması nedeniyle çoğunlukla gözden kaçırılmaktadır. Klinisyenlerin ALP yüksekliğine olan dikkatleri ALP düşüklüğüne olandan çok daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra ALP düşüklüğüne yönelik bilginin de az olduğu bir gerçek. Bu çalışma ile laboratuvar bulgularından biri olan ALP'nin düşük değerlerinin gözden kaçırıldığı gösterilmiştir.

Saraff, Narayanan ve ark. (1) yapmış oldukları çalışma bizim çalışmamıza benzer bir çalışmadır. Sekiz yılı kapsayacak şekilde geriye dönük olarak ALP sonucu 100 IU/L'nin altında olan 16 yaşından küçük hastalar taranmış, ALP düşüklüğüne neden olabilecek diğer nedenler dışlanmış, toplamda 323.064 ALP sonucu incelendiğinde çalışmaya uygun 13 hastaya ulaşılabilmiş. Bu hastalardan ALP, PLP ve PEA bakılmış 2 hastanın PLP ve PEA sonuçları yüksek bulunarak yapılan ALPL dizi analizinde iki hastada da mutasyon saptanmıştır. Ancak bu iki hastanın da çalışmaya katıldıkları dönemde HPP açısından semptomu olmadığına dikkat çeken yazarlar HPP seyrinin heterojenliğine, hafif vakaların atlanabildiğine ve bunlara yönelik alınması gereken önlemlere dikkat çekmiştir, HPP için tanısal bir algoritma önerilmiştir.

Pek çok yayın HPP tanısal tetkiklerinde ALP düşüklüğünden sonra en iyi biyokimyasal belirtecin PLP olduğuna dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda ALP'si düşük hastalarımızın PLP ve PEA sonuçları incelendiğinde 48 hastanın 21'inin PEA sonucu yüksekken, 12'sinin PLP sonucu yüksek bulundu. Hem PEA hem PLP yüksekliği olan 7 hasta mevcuttu. McKiernan ve ark. (23) yapmış olduğu çalışmada 2002-2015 yılları arasında ALP düşüklüğü olan hastalar geriye dönük olarak incelenmiş, 165 hasta çalışmaya uygun bulunmuş bunlardan çalışmaya katılmayı kabul eden 50 hastadan PLP, PEA ve ALPL dizi analizi gönderilmiştir. Hastalardan 17'sinin PLP sonucu, 27'sinin PEA sonucu, 14'ünün ise hem PLP hem PEA sonucu yüksek saptanmıştır. Elli hastanın 42'sinde ALPL geninde heterozigot mutasyon

saptanmıştır. Bu çalışma ile sadece PEA sonucu yüksekliğinin de HPP tanısında kıymetli olduğu, ayrıca hafif hastalık formlarında ALP substratlarındaki yüksekliğin hafif-orta derecede olduğu ve hatta hafif hastalık formlarında mutasyon saptanmış hastaların bazılarında ALP substratlarının normal saptanabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle ALP değerleri sürekli düşük olan hastalarda yapılabiliyorsa ALPL dizi analizinin önemine dikkat çekilmiştir.

Hastalığın geç çocukluk ve erişkin dönem formları en sık kemik-eklem ağrısı gibi açık ve belirgin olmayan yakınmalara neden olduğundan, bu hastalar özellikle romatoloji, algoloji ve fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniklerine başvurumaktadırlar.

İnci, Ezgü ve ark. (43) yapmış olduğu çalışmada ise 2014-2019 yılları arasında ALP düzeyi yaşa göre belirlenen normal aralığın altında olan hastalar geriye dönük olarak incelenmiş, ALP düşüklüğüne neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra toplamda 37 hasta çalışmaya uygun bulunmuş ve 8 hastanın ALPL dizi analizinde mutasyon saptanmıştır. Erişkin hastalarda en sık saptanan semptom kas-iskelet ağrısı olarak belirlenirken bu hastaların romatoloji, algoloji, ortopedi kliniklerinde izlenmekte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da ALP düzeylerinin düşüklüklerinin gözden kaçırılabilmesine, hastalığın hafif formlarının kliniklerde atlanabilmesine dikkat çekilmiştir.

Feurstein ve ark. (44) yaptığı çalışmada, romatoloji kliniğine 2008-2018 yılları arasında başvurmuş olan hastaların ALP sonuçları geriye dönük olarak incelenmiş ve 9522 hastadan 524'ünün ALP sonuçları hep 40 IU/L altında sonuçlandığı saptanmıştır. ALP düşüklüğü yapabilecek ikincil nedenler dışlanan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 29 hastanın 23'ü genetik test yaptırmayı kabul etmiş ve bu hastaların 13'ünde ALPL gen analizinde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Romatoloji kliniklerine başvurunun önde gelen nedenlerinden olan kas ve iskelet sistemi ağrısına eşlik eden ALP düşüklüğünün atlanmaması; romatolojik hastalık tanılarına yönelik tedavilere cevap vermeyen hastalarda ayırıcı tanılar arasında hipofosfatazyanın da bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.

Bickford ve ark. (27) çalışmasında 71 yaşında osteoporozis nedeniyle izlenmekte olan bir kadın hasta kemik ağrısı ile kliniğe başvurduğunda ALP düzeyi düşük, B6 vitamin düzeyi yüksek saptanmış, hastanın bisfosfonat tedavisi aldığı ve

kemik ağrılarının tedavi ile arttığı gözlenmiştir. Kemik ağrısı nedeniyle hastanın pek çok klinikte değerlendirildiği, hatta en son bu nedenle Romatoloji bölümünde görüldüğü belirtilmiştir. Hastanın bisfosfonat tedavisi kesildikten sonra ağrı şikayetinin de azaldığı görülmüş ve HPP tanısı alan hastaya enzim tedavisi başlanması planlanmıştır. Yayında kırık, diş kaybı, nöbet, nefrokalsinozis gibi belirgin bulguları olmayan hastaların tanısında gecikme olabildiği, bu hastaların çok farklı kliniklerce değerlendirilmelerine karşın düşük ALP düzeylerinin çoğunlukla gözden kaçırıldığına değinilmiştir.

Bizim çalışmamızda da yaygın kemik ve eklem ağrısı olan iki hastadan biri romatoloji kliniğinde Sjögren Sendromu açısından takip edilmekteydi ve eklem ağrılarının tedavilere yanıt vermediği öğrenildi. Diğer hasta ise fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğinde fibromiyalji nedeniyle izlenmekteydi ve pek çok ağrı kesici denenmesine karşın şikayetlerinde azalma olmamıştı.

Çalışmamıza katılmış olan hastaların şikayetleri sorgulandığında hastaların %35,4'ünde kemik ağrısı, %29,2'sinde eklem ağrısı mevcuttu. Bu oranlar daha önce yapılmış çalışmalar ile benzer saptanmış olup hastaların en sık yakınmalarıydı.

Hepp ve ark. (45) hipofosfatazya tanısı olan 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrolü değerlendirmiş; kırık sıklığı, kemik mineral yoğunluğu, fiziksel performans, ağrı karakteri ile biyokimyasal parametreler açısından iki grubu karşılaştırmıştır. Hipofosfatazya tanısı olan hastalarda, düşük enerjili vertebral olmayan kırıkların prevalansı daha yüksek bulunmuş, bu durum düşük kemik mineral yoğunluğu ile açıklanamamıştır. Hipofosfatazya tanılı hastalarda lomber vertebralar ve femur boynunda daha yüksek kemik yoğunluğu saptanması ve bu grupta kemik belirteçlerinin daha düşük saptanması, ALP aktivitesinin bozulmuş olması ile ilişkilendirilmiştir. Altı dakika yürüme testi ve alt ekstremitte gücü değerlendirmesi için 30 saniye sandalyede otur-kalk testi yapıldığında, sağlıklı kontrollerle yağsız vücut ağırlığı benzer saptansa da HPP tanılı hastalarda bu testlerde fiziksel performans azalmış olarak bulunmuştur. Kronik ağrı, HPP tanılı erişkinlerde daha fazla ve çoğunlukla sırt, kas ve ayak ağrısı şeklinde olduğu belirtilmiştir.

Erişkin HPP tedavisinde AA rutin olarak önerilmemekle birlikte, ağrı kesicilere yanıt vermeyen kronik ağrısı olan, çok sayıda kemik kırığı olan HPP tanılı hastalarda enzim tedavisinin işe yaradığı gösterilmiştir. Bu hastaların tedavi ile ağrı



şikayetlerinin azaldığı, fiziksel kapasitelerinin arttığı gösterilmiştir. Koyama ve ark. (46) çalışmasında 40 yaşında yorgunluk ve kas güçsüzlüğü ile kliniğe başvuran bir kadın hastanın öyküsünden geçici dişlerin 4 yaşında döküldüğü öğrenilmiş ve ALP değeri de düşük olan hastanın genetik analizi HPP ile uyumlu sonuçlanmıştır. Asfotaz alfa başlanan, tedavinin altıncı ayında tekrar değerlendirilen hastada, yorgunluk şikayetinin azaldığı, 6 dakika yürüme mesafesi 137 metreden 258 metreye yükseldiği ve kas kuvvetinin arttığı gözlenmiştir.

Magdaleno ve ark. (47) yapmış olduğu bir yayında; 52 yaşında HPP tanısı alan bir hastanın enzim tedavisi öncesi ve sonrası durumu değerlendirilmiş, tedavi sonrası hastanın günlük adım sayısının arttığı, kırık iyileşmesinin hızlandığı, golf oynayabildiği ve ALP değerlerinin arttığı gösterilmiştir.

Strandbech, Ostergaard ve ark. (48) yapmış olduğu bir yayında ise 13 aylıkken HPP tanısı alan, izlemde grafilerde belirgin kemik bulguları olmamasına rağmen yaygın kemik ağrısı olan ve günlük aktivitelere katılımı azalan bir hastaya 13 yaşındayken enzim tedavisi başlandığı bildirilmiştir. Tedavi ile hastanın ağrı şikayetinde belirgin azalma, günlük aktivitelere katılımında artış gözlenmiştir. Ancak tedavi ile büyümesinde belirgin bir artış izlenmemiştir. Çalışmada parasetamol ve NSAİİ ile ağrı şikayetlerinin önüne geçilemediğinde enzim tedavisinin mutlaka düşünülmesi önerilmiştir.

Shapiro ve ark. (38) yayınlarında erişkin hastalarda tedaviye başlamak için yeni bir öneride bulunmuş, erişkin hastaların çocukluk döneminde HPP açısından anlamlı bir bulgu olması ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik etmesi durumunda enzim tedavisi başlanmasını önermiştir: 1) kas-kemik ağrısı, 2) poliartropati veya kondrokalsinozis, 3) düşük enerjili majör kırık, 4) kırık iyileşmesinde gecikme/duraklama, 5) tekrarlayan ortopedik cerrahiler, 6) işlevselliğin azalması, 7) düşük kemik mineral dansite (KMD) skoru ve 8) radyolojik olarak gösterilmiş nefrokalsinozis.

HPP kemik kırıklarına neden olabilen bir hastalık olması nedeniyle, kemik kırıkları ile giden osteogenezis imperfekta (OI) gibi hastalıklarla karışabilmektedir. Bu iki hastalığın tedavisi birbirinden farklı olup klinisyenlerin tedaviden fayda görmeyen hastalarda diğer tanıları akılda bulundurması gerekmektedir. Freitas ve ark. (38, 49) bir yayında, çocuklukta çok sayıda kemik kırığı olması nedeniyle OI tanısı alan, sekiz

yıl alendronat tedavisi almasına karşın tedaviden fayda görmeyen ve bu nedenle araştırıldığında, HPP tanısı alan 36 yaşında bir erkek hastadan söz etmişlerdir. Hastanın ALP düzeyi 6 IU/L saptanmış, bunun bisfosfonat tedavisi ile ilişkili olabileceği söylenmiş; ancak diğer kemik belirteçleri normalken B6 vitamini yüksekliği ile tanı desteklenmiş ve genetik ile doğrulanmıştır. Fazla kalsiyum ve D vitamini kullanımının bu hastalarda nefrokalsinozis, nefrolitiazis, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olabileceği bilindiğinden, hastanın öncesinde almakta olduğu kalsiyum ve D vitamini kesilmiştir. Kemik mineralizasyonunu bozan bisfosfonat tedavisi kesilen hastada enzim tedavisi ile kemik mineralizasyonunun arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların %18,8'inde diş kırığı, %10,4'ünde diş kaybı ve %10,4'ünde diş çürüğü olduğu öğrenilmiştir. Odontohipofosfatazyanın sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte sıklıkla dominant kalıtıldığından, resesif kalıtılan bebeklik ve perinatal letal formlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Hastalığın sadece diş kaybı ve kırığı yapmasının yanında bunlara neden olmadan periodontal hastalıklara da neden olabileceği unutulmamalıdır. Michalus ve ark. (50) yapmış oldukları bir çalışmaya HPP tanılı 16 hasta dahil edilmiş, bu hastaların kliniği hakkında bilgi verilmiştir. Hastaların %68,7'sinde geçici veya kalıcı diş kaybı, %62,5'inde kemik deformiteleri, %56,2'sinde kemik ağrısı, %50'sinde kırık ve %37,5'inde denge problemleri olduğu gösterilmiştir. Daha az sıklıkla görülen diğer yakınma ve bulgular ise; hastaların %31'inde motor gelişim basamaklarında gecikme, %25'inde nefrokalsinozis, %18,5'inde kraniyel sütürlerin erken kapanması ve %12,5'inde nöbet olarak belirlenmiştir. Hastalığın farklı akınma ve bulgularının olması ve ALP düşüklüğünün öneminin klinikte yeterli kadar bilinmemesinin tanıyı geciktirebildiği vurgulanmıştır.

Weider ve arkadaşlarının (51) HPP tanılı hastalarda ağız sağlığı ile ilgili yaptıkları çalışmada; otozomal resesif hastalıkta dişlerin ortalama 3,6 yaşta döküldüğü, heterozigotlarda ise süt dişlerinin erken dökülmediği görülmüştür (süt dişleri heterozigotlarda ortalama 5,6 yaşta dökülmüştür). Heterozigot formlarda diş kaybından daha çok periodontal hastalıklar izlenmiş, bu hastalarda diş kaybı olmasa da diş sağlığının yaşla beraber kötüye gittiği saptanmıştır. İki allelde ALPL mutasyonu olan erişkin hastalarda ise kalıcı diş kaybı görülme riski de yüksek bulunmuştur.

Heterozigot HPP erişkin çağda genellikle ağrı ve kas-iskelet sorunları ile gündeme gelirken, hastaların çoğunda erken diş kaybı izlenmez. Ancak bu sonuçlar heterozigot hastaların ömür boyu diş kontrollerine gitmeleri gerektiğini ve periodontal hastalık riskinin yaşla arttığı gerçeğini değiştirmemektedir. ALP aktivitesindeki bozukluğun proinflatuar metabolitleri arttırdığı, kronik sistemik inflamasyon ve mukozal bariyer fonksiyonlarında zayıflama ile oral floranın değişiminin periodontiti başlatabileceği düşünülmektedir. Diş hekimlerinin HPP takibinde önemli bir rolü olduğu unutulmamalı; anlamlandırılmayan periodontal hastalıklarda HPP tanısı atlanmamalıdır.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların da süt dişlerinin dökülme yaşları sorgulandığında hiçbirinin süt dişlerinin zamanından önce dökülmediği öğrenildi. Hastaların dokuzunun diş kırığı, beşinin diş kaybı, beşinin ise diş çürüğü öyküsü mevcuttu. Diş kaybı olan hastalardan birinin 30 yaşından sonra üst çenede bulunan tüm dişleri kökleri ile birlikte döküldüğü (hasta no:45), hastanın yaygın eklem ve kemik ağrısı nedeniyle fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğinde fibromiyalji ön tanısı ile takip edildiği öğrenildi.

Hipofosfatazya kemik mineralizasyonunun etkilendiği bir hastalık olmasına rağmen KMD tanıda rutin kullanılmamaktadır. Hipofosfatazya hastalarında KMD verileri değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda hastaların tanısal süreçlerine KMD dahil edilmemiş olup, bu açıdan daha önceki yayınlar incelendiğinde KMD'nin tanısal süreçte kullanılmasına yönelik net öneriler bulunamamıştır. Bazı yayınlarda tanısal tetkik sürecinde maliyetin azaltılmasına yönelik KMD bakılması önerilmiş; örneğin Sadhukhan ve ark. (52) daha önce yapılmış olan çalışmalarını inceleyerek HPP tanısına yönelik KMD'nin kullanıldığı bir algoritma oluşturulmaya çalışmışlardır. Bu konuda daha önce yapılan en geniş çalışma 110 hasta ile yapılmıştır ve lomber vertebralarda KMD artışı görülmüştür. (53) İki mutasyonu bulunan, daha düşük ALP ve daha yüksek PLP, PEA düzeyleri olan hastaların lomber vertebra T ve Z skorlarının daha yüksek olduğu ve yaşla lomber vertebra skorlarının arttığı saptanmıştır. Bunun yüksek PPI düzeylerine ikincil heterotopik yumuşak doku kalsifikasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Aksine, femoral KMD skorlarının ALP düzeyi ve mutasyon sayısından etkilenmediği görülmüştür ve femoral KMD skorları HPP ilişkili olan veya olmayan kırıklarla ilişkilendirilememiştir. Bu nedenle ALPL varyantı olan yaşlı

hastalarda femoral KMD skorunun osteoporoz ilişkili kırık riskini göstermede yararlı olabileceği düşünülmüş, lomber vertebra skoru patolojik olarak yüksek saptanan hastaların HPP ilişkili kırıklara daha yatkın olabileceği öne sürülmüştür.(53)

Çalışmamız ile saptanan hastaların tedavi süreçlerine hastaların izlemlerine göre karar verilecektir. Hastalarımıza bu sonuçlarla şu ana kadar tedavi başlanmamıştır. Bu örneklem grubu ile gelecekte tedavi ile ilgili randomize kör kontrollü çalışmalar planlanabilir.

Çalışmanın retrospektif olması, bazı hastaların demografik bilgilerine ulaşamamış olması ve PLP, PEA, ALPL geni dizi analizi tetkiklerinin başka bir laboratuvarında çalıştırılmış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalışmaya katılan 48 hastanın 31 tanesine ALPL geni dizi analizi yapılabildi, 17 hasta genetik tetkik yaptırmak istemedi. Çalışmada kontrol grubunun olmaması nedeniyle hasta şikayetleri ve hasta sonuçları arasında yapılan istatistiksel analizlerin bazılarında anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu çalışma toplumu yansıtmamaktadır, bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

HPP konusunda yapılmış olan çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızla 2014-2022 yılları arasında ALP düzeyi düşük gelen hasta verileri incelenerek HPP tanısı atlanmış olabilecek hastalar değerlendirildi. Toplam 48 hasta çalışmaya dahil edildi. ALP düzeylerini etkileyebilecek durumlar örneklem grubundan dışlanmış olması çalışmamızın diğer bir güçlü yönüdür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ALP düzeylerindeki düşüklükler sıklıkla gözden kaçırılmaktadır. ALP düzeyleri değerlendirilirken hastaların yaş ve cinsiyetine dikkat edilmelidir. Çalışmamıza dahil edilen 48 hastanın 31'ine genetik analiz yapıldı, 25'inde (%80) heterozigot mutasyon saptandı, altı hastada mutasyon saptanmadı.

- ALP düşüklüğü yapabilen nedenler gözden geçirilmelidir, örneğin doğru alındığı ve uygun koşullarda laboratuvara iletiğinden emin olunmalıdır. Biz de çalışmamıza dahil edeceğimiz hasta grubunu seçerken ALP düşüklüğü yapabilecek diğer nedenleri örneklem dışı bıraktık.

- HPP ağır formları hafif formlardan daha erken tanınmaktadır, ağır formlar sıklıkla resesif kalıtıldığından daha nadir görülmektedir. Hafif formlar sanıldığı gibi aksine daha sık görülmektedir ancak çoğunlukla müphem semptomlara neden olduğundan ve klinisyenlerin hastalıkla ilgili bilgisi kısıtlı olduğundan hastalar çoğunlukla tanı alamamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbiri ağır hastalık formları ile örtüşmüyordu.

- ALP düşüklüğü ile birlikte kemik-eklem ağrısı olan hastalar sıklıkla ağrı nedeniyle pek çok poliklinikte değerlendirilmekte; romatolojik hastalıklar ve kronik ağrı sendromları düşünülerek gereksiz tedaviler almaktadır. Bizim hastalarımızdan biri Sjögren sendromu diğeri ise fibromiyalji ön tanıları ile izlenmekteydi ve tedavilerden fayda görmemişti.

- Romatoloji, algoloji, ortopedi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon klinikleri kemik ve eklem ağrısı şikayetleri nedeniyle başvuru alan bölümlerin başlarında gelmektedirler. Bu bölümlere başvuran hastaların HPP açısından ek şikayetleri olsa da olmasa da ALP değerine bakılmalı, düşük ise hastanın önceki ALP sonuçları gözden geçirilmelidir. Daha önce normal veya yüksek ALP değeri olmayan hastalarda ALP düşüklüğüne neden olabilecek diğer sebepler dışlandıktan sonra HPP açısından ek tetkikler yapılmalıdır.

- Erken yaşta kalıcı dişlerini kaybetmiş olan hastalar çoğunlukla odontohipofosfatazya açısından araştırılmadan takma diş, implant gibi tedavilere yönlendirilmektedir. Diş hekimlerinin de bu hastalık açısından farkındalığının

arttırılması gereklidir. Beş hastada (%10,4) diş kaybı öyküsü vardı, ancak bu açıdan araştırılmamıştı.

- HPP tanınması halinde çoğunlukla kontrol edilebilen, tedavisi olan, multidisipliner yaklaşım ile izlenmesi gereken kalıtsal bir hastalıktır. Laboratuvarların raporlama sistemlerine ALP düşüklüklerine yönelik ek uyarılar getirilmelidir. ALP düşüklüğü olan hastalar, ALP düşüklüğü yapabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra HPP açısından değerlendirilmeli ve tanısal tetkikler için yönlendirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, Shaw NJ, Preece MA, Hogler W. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphatasia. *J Pediatr*. 2016;172:181-6 e1.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-46.
3. Michigami T. Skeletal mineralization: mechanisms and diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(4):213-9.
4. Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):9-24.
5. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res*. 2017;32(4):667-75.
6. Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):116.
7. Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3147-61.
8. Siller AF, Whyte MP. Alkaline Phosphatase: Discovery and Naming of Our Favorite Enzyme. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):362-4.
9. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):398-416.
10. Su N, Zhu M, Cheng X, Xu K, Kocijan R, Zhang H. Six ALPL gene variants in five children with hypophosphatasia. *Ann Transl Med*. 2021;9(10):888.
11. Okawa R, Nakano K. Dental manifestation and management of hypophosphatasia. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:208-16.
12. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:40.
13. Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):469-80.
14. Chuck AJ, Patrick, Martin G, Hamilton, Edith, Wilson, Robin, MICHAEL DOHERTY. Crystaldepositionin hypophosphatasia: a reappraisal. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989.
15. Whyte MP. Hypophosphatasia and the Role of Alkaline Phosphatase in Skeletal Mineralization. *Endocrine Reviews*. 1994;15(4).
16. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr*. 2007;7:3.
17. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Mughal MZ, Freemont AJ, Whitehouse R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1493-505.

18. Whyte MPG, Cheryl R; Salman, Nada J. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *The New England Journal of Medicine*. 2016;366(10).
19. Seshia S DG, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65.
20. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2389-98.
21. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatric Pathology*. 1988;8(5):483-93.
22. Villa-Suarez JM, Garcia-Fontana C, Andujar-Vera F, Gonzalez-Salvatierra S, de Haro-Munoz T, Contreras-Bolivar V, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
23. McKiernan FE, Dong J, Berg RL, Scotty E, Mundt P, Larson L, et al. Mutational and biochemical findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2343-8.
24. Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713-22.
25. Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev*. 2020;41(1):13-27.
26. Sivaprasad M, Shalini T, Reddy PY, Seshacharyulu M, Madhavi G, Kumar BN, et al. Prevalence of vitamin deficiencies in an apparently healthy urban adult population: Assessed by subclinical status and dietary intakes. *Nutrition*. 2019;63-64:106-13.
27. Bickford BW, Bennett S, Markert RJ. Not Your Typical Bisphosphonate Intolerance: A Case of Unusual Bone Pain With Low Alkaline Phosphatase. *Cureus*. 2022;14(3):e23163.
28. Table of mutations - ALPL. [Available from: <https://alplmutationdatabase.jku.at/table/>].
29. Mulivor R, Mennuti M, Zackai E, Harris H. Prenatal Diagnosis of Hypophosphatasia: Genetic, Biochemical, and Clinical Studies. *The American Journal of Human Genetics*. 1978.
30. Rudd N, Miskin M, Hoar D, Benzie R, Doran T. Prenatal Diagnosis of Hypophosphatasia. *The New England Journal of Medicine*. 1976;295(3).
31. Orimo H, Nakajima E, Hayashi Z, Kijima K, Watanabe A, Tenjin H, et al. First-Trimester Prenatal Molecular Diagnosis of Infantile Hypophosphatasia in a Japanese Family. *Prenatal Diagnosis*. 1996;16(6):559-63.
32. Henthorn P, Whyte MP. Infantile Hypophosphatasia: Successful Prenatal Assessment By Testing For Tissue-Non-Specific Alkaline Phosphatase Isoenzyme Gene Mutations. *Prenatal Diagnosis*. 1995;15.



33. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):334-42.
34. Seefried L, Dahir K, Petryk A, Hogler W, Linglart A, Martos-Moreno GA, et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. *J Bone Miner Res.* 2020;35(11):2171-8.
35. Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):80.
36. Sabir AH, Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):300.
37. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4-17.
38. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):1977-80.
39. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19863997.
40. Iijima O, Miyake K, Watanabe A, Miyake N, Igarashi T, Kanokoda C, et al. Prevention of Lethal Murine Hypophosphatasia by Neonatal Ex Vivo Gene Therapy Using Lentivirally Transduced Bone Marrow Cells. *Hum Gene Ther.* 2015;26(12):801-12.
41. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):48-57.
42. Seefried L, Baumann J, Hemsley S, Hofmann C, Kunstmann E, Kiese B, et al. Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *J Clin Invest.* 2017;127(6):2148-58.
43. Inci A, Ergin FBC, Yuce BT, Ciftci B, Demir E, Buyan N, et al. Hypophosphatasia: is it an underdiagnosed disease even by expert physicians? *J Bone Miner Metab.* 2021;39(4):598-605.
44. Feurstein J, Behanova M, Haschka J, Roetzer K, Uyanik G, Hadzimuratovic B, et al. Identifying adult hypophosphatasia in the rheumatology unit. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):435.
45. Hepp N, Frederiksen AL, Duno M, Jorgensen NR, Jensen JB. Biochemical and clinical manifestations in adults with hypophosphatasia: a national cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2022;33(12):2595-605.
46. Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y, Shimizu Y, Hasegawa C, et al. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. *Intern Med.* 2020;59(6):811-5.
47. Magdaleno AL, Singh S, Venkataraman S, Perilli GA, Lee YY. Adult-Onset Hypophosphatasia: Before and after Treatment with Asfotase Alfa. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5(6):e344-e8.

48. Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. *JIMD Rep.* 2021;59(1):10-5.
49. Freitas TQ, Franco AS, Pereira RMR. Improvement of bone microarchitecture parameters after 12 months of treatment with asfotase alfa in adult patient with hypophosphatasia: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13210.
50. Michalus I, Gawlik A, Wieczorek-Szukala K, Lewinski A. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4).
51. Weider M, Schlagenhauf U, Seefried L. Oral health status of adult hypophosphatasia patients: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2022;49(12):1253-61.
52. Sadhukhan S, Mehta P, Rajender S, Gupta SK, Chattopadhyay N. Proposing a clinical algorithm for better diagnosis of hypophosphatasia in resource-limiting situations. *Osteoporos Int.* 2022;33(12):2479-93.
53. Genest F, Claussen L, Rak D, Seefried L. Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia. *Osteoporos Int.* 2021;32(2):377-85.

## 8. EKLER

## EK-1. Veri Toplama Formu

<b>Hasta Çalışma No</b>		
<b>Doğum tarihi</b>		
<b>Yaş (yıl)</b>		
<b>Yaşadığı şehir</b>		
<b>Cinsiyet</b>	K( )	E ( )
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>		
<b>Boyu (cm)</b>		
<b>Eşlik eden kronik bir hastalığı var mı?</b>		
<b>Fraktür öyküsü</b>		
<b>Diş kaybı/diş kırığı öyküsü</b>		
<b>Aile Öyküsü</b>		
<b>Anne-baba arasında akrabalık öyküsü</b>		
<b>ALP (U/L)</b>		
<b>İdrar PEA düzeyi</b>		
<b>Plazma PLP düzeyi</b>		
<b>Yapıldıysa genetik analiz sonucu</b>		