



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE GENETİK İNCELEMESİ, KIRIK TİPLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Mehmet Yiğit GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer SUNKAR BİÇER**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri, tecrübe, sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm değerli hocalarım; Prof. Dr. İsmet TAN, Prof. Dr. Serdar ÖZBARLAS, Prof. Dr. Cenk ÖZKAN, Doç. Dr. Ömer Sunkar BİÇER, Doç. Dr. Mehmet Ali DEVECİ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa TEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Melih BAĞIR'a, Öğr. Gör. Dr. Akif MİRİOĞLU'na ve çalışmamızdaki çok değerli katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Atıl BİŞGİN'e ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Metin Manouchehr Eskandari'ye çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince zamanımın çok büyük kısmını paylaştığım, her konuda destek, saygı ve sevgi gördüğüm çok değerli asistan kardeşlerim ve uzman olan ağabeylerime; birlikte çalıştığımız başta poliklinik hemşiresi Ayşegül Şimşek'e, servis ve ameliyathane hemşirelerine, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, bana verdikleri sonsuz güven, sevgi ve destekleri için annem, babam, kardeşim ve anneanneme teşekkür ederim.

Bu zorlu asistanlık sürecimde, varlığıyla beni güçlü kılan ve her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Sevim'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Mehmet Yiğit GÖKMEN

ADANA-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Patoloji	3
2.2. Genetik Patogenez	4
2.3. Kemik Yapısı	6
2.4. Sınıflandırma	9
2.5. Tanı	14
2.5.1. Klinik	14
2.5.2. Ultrasonografi ve Prenatal Tanı	17
2.5.3. Laboratuvar	17
2.5.4. Radyoloji.....	18
2.5.5. Cilt ve Kemik Biyopsileri	19
2.6. Tedavi	20
2.6.1. Medikal Tedavi	21
2.6.2 Cerrahi Tedaviler	25
2.6.2.1. Uzun Kemiklerin Tedavisi.....	25
2.6.3. Rehabilitasyon	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	35
5. BULGULAR.....	36
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	69
Ek 1. Etik Kurul Onayı	69
ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Osteogenesis İmperfekta ve ilişkili sendromlar	2
Tablo 2. Osteogenesis İmperfekta ile ilişkili tip 1 kollajen genlerinde mutasyon aralığı.....	6
Tablo 3. Osteogenesis İmperfekta’da Fenotip Sınıflandırması	13
Tablo 4. Multidisipliner Osteogenesis İmperfekta destek ekibi	21
Tablo 5. Mevcut Bifosfonatlar	22
Tablo 6. Beighton Eklem Hipermobilete Skorlaması	33
Tablo 7. Hoffer ve Bullock’un Ambulasyon Derecelemesi	33
Tablo 8. Hastaların genetik analiz sonuçları	39
Tablo 9. Hastaların mavi sklera bulgusuna göre genetik mutasyon alt tipi dağılımı.....	40
Tablo 10. Hastaların Dİ bulgusuna göre genetik mutasyon alt tipi dağılımı	41
Tablo 11. Hastaların Silence sınıflamasına göre kırık kemik dağılımı.....	47
Tablo 12. Hastaların Shapiro sınıflamasına göre kırık kemik dağılımı	48
Tablo 13. Düzenli pamidronat tedavisine göre boy, kilo ve VKİ dağılımı.....	49
Tablo 14. Demografik ve klinik değişkenlere göre kırık sayısı dağılımı	50
Tablo 15. Genetik mutasyon tipine göre kırık sayısı dağılımı.....	51
Tablo 16. Kırık sayısı için korelasyon tablosu	52
Tablo 17. Genetik mutasyon tipine göre komplikasyon ve tedavi tipi dağılımı	52

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	Osteogenesis İmperfekta’da histolojik kemik anormallikleri..... 7
Şekil 2.	Mavi sklera..... 10
Şekil 3.	Dentinogenezis İmperfekta 11
Şekil 4.	Vakalarımızdan sol femurda anterolateral eğilmeye örnek 15
Şekil 5.	Beighton tanı kriterlerinin yapılışı 16
Şekil 6.	Sofield ve Millar’ın, ‘parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit’ yöntemi..... 28
Şekil 7.	Çeşitli uzunluk ve çaplarda Sheffield rodları 29
Şekil 8.	Hastaların cinsiyet dağılımı..... 36
Şekil 9.	Hastaların yaş dağılımı..... 36
Şekil 10.	Hastaların kan gruplarının dağılımı..... 37
Şekil 11.	Hastaların genetik mutasyon tiplerinin dağılımı 38
Şekil 12.	Sillence sınıflamasına göre hastaların dağılımı 41
Şekil 13.	Shapiro sınıflamasına göre hastaların dağılımı 42
Şekil 14.	Çocuk hastaların boy ölçüm değerlendirmesi 43
Şekil 15.	Çocuk hastaların kilo ölçüm değerlendirmesi 43
Şekil 16.	Çocuk hastaların VKİ ölçümleri persentil dağılımı..... 44
Şekil 17.	Hastaların Beighton Eklem Hipermobilité Skoru dağılımı 44
Şekil 18.	Hastaların Sillence sınıflamasına göre toplam kırık sayılarının dağılımı..... 47
Şekil 19.	Hastaların Shapiro sınıflamasına göre toplam kırık sayılarının dağılımı 48

KISALTMALAR LİSTESİ

BMD	: Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COL1A1	: Collagen Type 1 Alpha 1 (Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zincirini Kodlayan Gen)
COL1A2	: Collagen Type 1 Alpha 2 (Tip 1 Kollajen Alfa 2 Zincirini Kodlayan Gen)
CRTAP	: Cartilage Associated Protein (Kıkırdak İlişkili Protein)
Dİ	: Dentinogenesis İmperfekta
HKAFO	: Hip Knee Ankle Foot Orthosis (Kalça Diz Ayak Bileği Ortezi)
İV	: İntravenöz (Damar İçi)
KAFO	: Knee Ankle Foot Orthosis (Diz Ayak Bileği Ortezi)
K-teli	: Kirschner teli
LEPRE1	: Leucine proline Enriched Proteoglycan – Leprecan 1
LRP5	: Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 (LDL Reseptör İlişkili Protein)
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
Oİ	: Osteogenesis İmperfekta
PLOD2	: Procollagen-Lysine,2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2
PPA	: Pelvi-pedal Alçı
SERPINF1	: Serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Osteogenezis İmperfekta Tanılı Hastaların Klinik ve Genetik İncelemesi, Kırık Tipleri ve Tedavi Sonuçları

Amaç: Kliniğimizde takip edilen, klinik veya genetik Osteogenezis İmperfekta tanısı alan hastaların yapılan genetik incelemesinde mutasyon tiplerinin belirlenerek; mutasyon tipleri ile kırık sayısı ve kırık tipleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, cerrahi dışı veya cerrahi tedavi gerektiren kırıkların takip sonuçlarını değerlendirmek, elde ettiğimiz sonuçları literatürdeki verilerle karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne, Ocak 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran klinik veya genetik olarak Osteogenezis İmperfekta tanısı alan, kırıkları nedeniyle cerrahi veya cerrahi dışı tedavi uyguladığımız 27 olgu incelenmiş olup, hasta dosyalarından ve hastane sisteminden retrospektif olarak tarama yapıldı.

Bulgular: Tedavi ettiğimiz 27 hastanın, Sillence sınıflamasına göre 15 hasta tip IA (% 55,6), 3 hasta tip IB (% 11,1), 3 hasta tip III (% 11,1), 1 hasta tip IVA (% 3,7), 5 hasta tip IVB (% 18,5) Osteogenezis İmperfekta tanısı aldı. Hastaların genetik analiz sonuçlarına baktığımızda ise, 18 hastada *COL1A1* (% 66,7), 3 hastada *COL1A2* (% 11,1), 1 hastada *SERPINF1* (% 3,7), 5 hasta *COL1A1-COL1A2* dışı (% 18,5) genetik mutasyon olduğu görüldü. Hastaların dokuz yıllık periyotta toplam 131 kez kırık öyküsü olduğu görüldü. Bunların 61'i femur (% 46,6), 42'si tibia (% 32), 13'ü humerus (% 10), 11'i önkol (% 8,4), 2'si dirsek çevresi (% 1,5), 2'si klavikula (% 1,5) kırığıydı. Tüm kırıkların 103 'ü alt ekstremitede (% 78,6), 28'i üst ekstremitede (% 21,4) idi.

Sonuç: Sillence tip IA Osteogenezis İmperfekta tanılı hastalar en sık karşımıza çıkan hasta grubuydu. Osteogenezis İmperfekta'lı hastalarda en sık *COL1A1* gen mutasyonu görüldü. En sık G>A Heterozigot alt mutasyon tipi görüldü Oİ'li hastalarda en sık alt ekstremitte kırıkları görüldü, en sık kırılan kemik ve tipi ise sol femur cisim kırıklarıydı. Kırıkların tedavisinde en sık cerrahi dışı yöntemler kullanıldı.

Anahtar Sözcükler: *COL1A1-COL1A2*, genetik analiz, G>A Heterozigot, kırık sayısı, Osteogenezis İmperfekta,

ABSTRACT

Clinical and Genetic Research of Patients with Osteogenesis Imperfecta, Fracture Types and Treatment Results

Objective: To determine the mutation types and to reveal the relationship between the mutation types and the number and types of fractures which required nonoperative and surgical treatment and to compare the results with the literature

Material & Method: In this study, we examined 27 patients and their hospital records who were diagnosed or treated with nonoperative and surgical measures with Osteogenesis Imperfecta in Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, between Jan 2011 and Jan 2020.

Results: According to the Sillence classification of the 27 patients we treated, 15 were type IA (55,6 %), 3 were type IB (11,1 %), 3 were type III (11,1 %), 1 was type IVA, 5 were diagnosed with type IVB (18,5 %) Osteogenesis Imperfecta. We found *COL1A1* in 18 (66,7 %), *COL1A2* in 3 (11,1 %), *SERPINF1* in 1 (3,7 %) patients. There were 5 non *COL1A1-COL1A2* (18,5 %) genetic mutations. Patients had a total of 131 fractures in a nine-year period. There were 61 (46,6 %) femur, 42 (32 %) tibia, 13 (10 %) humerus, 11 (8,4 %) forearm, 2 (1,5 %) elbow and 2 (1,5 %) clavicle fractures. There were 103 (78,6 %) lower extremity, and 28 (21,4 %) upper extremity fractures.

Conclusion: Patient diagnosed with Sillence type IA Osteogenesis Imperfecta were the most common patient group. *COL1A1* gene mutation was the most common in patients with OI. The most common G>A Heterozygous sub mutation type was observed. Lower extremity fractures were most common in patients with OI, while the most frequently broken bone and fracture type was left femur shaft fractures. Nonoperative methods were used most frequently in the treatment of fractures.

Keywords: *COL1A1-COL1A2*, genetic analysis, G>A Heterozygous, number of fracture, Osteogenesis Imperfecta

1. GİRİŞ

Osteogenezis İmperfekta (OI) diğer adıyla cam kemik hastalığı, artmış kemik fragilitesi ile birlikte, beraberinde mavi sklera, diş bozuklukları, işitme kaybı, ligamantöz laksite gibi klinik bulguların olduğu, uzun kemik kırıkları ve deformitelerin eşlik edebildiği, prevalansı yaklaşık olarak 1/15.000-1/20.000 olan, kalıtsal bağ doku hastalığıdır.¹ Osteogenezis İmperfekta, genetik nedenli osteoporozun en sık nedenidir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.² Çok düşük enerjili travmalar sonrasında vertebra kompresyon veya uzun kemik kırıkları görülebilir. Perinatal ölümcül bir formdan, yetişkinlikte tanı alabilen hafif forma kadar geniş bir klinik prezantasyona sahiptir.³ Tarihsel süreçte bu hastalık farklı isimlerle anılmıştır (Tablo 1).

İlk Osteogenezis İmperfekta olgusu 1674 yılında bildirilmiş olup, 1788 yılında ilk bilimsel açıklamada bulunulmuştur. İlk kez 1831 yılında OI'de, 'kemik kırılabilirliği, mavi sklera, çelimsiz vücut, kolay çıkıkla birlikte hipermobilité' gibi temel klinik bulgular Edmond Axman tarafından tanımlanmıştır.⁴ 1849 yılında Vrolik, birçok kırıkla doğan bir çocuk için '*Osteogenezis İmperfekta*' terimini kullanmıştır.^{5,6}

Hastaların yaklaşık %90-95'inde tip-1 kollajenin alfa 1 ve 2 zincirini kodlayan genlerde mutasyon saptanır.⁷ Sırasıyla 17. ve 7. kromozom üzerinde bulunan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki heterozigot mutasyon sonucu kollajenin alfa zincirinde hatalı üretim olur ve doku bütünlüğü bozulur. İlk 4 tipin patofizyolojisinden bu genler sorumludur. Tip 1 kollajen kemik, deri, göz ve tendonlarda en fazla bulunan proteindir. OI kliniği de bu organlardaki patolojiye bağlı olarak gelişir. Mutasyonun büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre hastalık şiddeti değişkendir. Son yıllarda hastalıkla ilişkili yeni genler ve onların kodladığı proteinler keşfedilmiş, patofizyolojisi daha fazla aydınlatılmış ve çoğunluğu OR kalıtmı olan çok sayıda yeni tipleri tanımlanmıştır.⁸ Bugün Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) veri tabanında yaklaşık 17 tipi bulunmaktadır.

Tez çalışmamızın amacı, kliniğimizde takip edilen, klinik veya genetik olarak Osteogenezis İmperfekta tanısı alan hastaların yapılan genetik incelemesinde mutasyon tiplerinin belirlenerek; mutasyon tipleri ile kırık sayısı ve kırık tipleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, cerrahi dışı veya cerrahi tedavi gerektiren kırıkların takip sonuçlarını

değerlendirmek, elde ettiğimiz sonuçları literatür verileriyle kıyaslamak ve literatüre katkı sunmaktır.

Tablo 1. Osteogenezis İmperfekta ve ilişkili sendromlar

• Adair-Dighton hastalığı [sendromu] (Adair and Dighton 1912) • Aplasia periostalis • Blegvad- Haxthausen sendromu (Blegvad and Haxthausen 1921) • Blue sclera sendromu (Axman 1831) • Blue sclerotics and brittle bones • Blue scleras and fragilitas osseum • Brittle bones and blue sclerae • Dark sclerotics and fragilitas osseum (Eddowes 1900) • Periostal dysplasias • Periostal dystrophia • Eddowes hastalığı [sendromu] (Eddowes 1900) • Ekman sendromu (Ekman 1788) • Ekman-Lobstein sendromu (Caniggia et al. 1958) • Fetal rickets (Kaufman 1892) • Fragile bones (Ostheimer 1914) • Fragilitas ossium heriditaria tarda (Caniggia et al. 1958) • Fragilitas vitrea osseum • Hereditary fibrous osteodysplasia • Hereditary hypoplasia of the mesenchyme (Voorhoeve 1918) • Lobstein's hastalığı (Lobstein 1833) • Molities osseum • Osseous fragility • Osteogenesis imperfecta congenita [Vrolik] (Vrolik 1844-1849) • Osteogenesis imperfecta tarda • Osteomyopathia • Osteoporosis foetalis • Osteitis parenchymatosa chronica • Porak-Durante hastalığı • Rachitis congenita • Spurway sendromu (Spurway 1896) • Spurway-Eddowes sendromu • Triad of Van der Hoeve • Van der Hoeve sendromu • Van der Hoeve-De Kleyn sendromu (Van der Hoeve ve De Kleyn 1918) • Vrolik's hastalığı [sendromu]

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Patoloji

Osteogenezis İmperfekta'da temel kusur genellikle tip 1 kollajenin niteliksel ve niceliksel kusurudur ve alt formlarının çoğu, tip 1 kollajen genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Tip 1 kollajen cilt, tendonlar, dentin ve skleranın ana yapısal proteindir. Kollajen, iki adet $\alpha 1$ zincir ve bir adet $\alpha 2$ zincir içeren üçlü sarmal bir moleküldür. Bu zincirler endoplazmik retikulum içerisinde sentezlenen pro- $\alpha 1$ ve pro- $\alpha 2$ öncü zincirlerden üretilirler. Pro- $\alpha 1$ 17. kromozomun uzun kolunda yerleşen *COL1A1* geni tarafından, pro- $\alpha 2$ ise 7. kromozomun uzun koluna yerleşen *COL1A2* geni tarafından üretilir. Üretilen iki pro- $\alpha 1$ ve bir pro- $\alpha 2$ zinciri tip 1 kollajeni oluşturmak için birleşirler. Her iki zincir üçlü GXY aminoasit tekrarları içerir, G glisin, X genellikle prolin ve Y genellikle hidroksprolindir. Her bir üçüncü kalıntı glisin varlığı sarmalın oluşumu için çok önemlidir. Glisin yerine herhangi bir diğer aminoasit geçmesi, sarmalın düzenli yapısını bozar. Bu sebeple endokondral ve intramembranöz ossifikasyon, Oİ türüne göre çok değişkenlik göstermekle birlikte tehlikeye girmiştir.^{5,9-11}

Elde edilen fenotip, iki alfa zincirinin etkilenme derecesine göre çok hafif formdan lethal forma kadar değişebilir. Bu değişkenlik, ikame edilen aminoasidin üçlü sarmaldaki konumuna ve hangi aminoasitin glisinin yerine ikame edilmesine göre değişir. Kesin olarak belirli bir glisin mutasyonunun fenotipik etkisini tahmin etmek çok zordur. Mutasyonlar *COL1A1* geni içinde erken dur kodonu oluşturduğunda, mRNA yokluğunda tip 1 kollajenin tam yokluğu ya da kantitatif bir hata oluşur. Heterozigot bir hastada, anormal tip 1 kollajen olmadan, yaklaşık normal miktarın yarısı kadar normal tip 1 kollajen üretilenektir. Bu da fenotipik olarak Sillence sınıflamasındaki tip IA hastalara uymaktadır.

Bunun dışında yer değiştirme veya çıkarma hatası oluşursa anormal kollajen üretimi olacaktır. Kollajen fonksiyonundaki bozulmanın derecesi, hatanın zincirin hangi bölgesinde olduğuyula ilişkilidir. Polipeptid zincirlerinin karboksi terminallerine yerleşen yer değiştirmeler genel olarak daha ciddi fenotipe sahip olurlar, çünkü sarmalın karşı bağı zincirlerin karboksi terminalinde başlar. Bunun sonucunda hem kalitatif hem de

kantitatif tip 1 kollajen kusuru oluşur ve bu Sillence tip II, III ve IV hastalarda belirlenebilir.

Mutasyona uğramış tip 1 kollajen geni taşıyan osteoblastlardan başka, matriks proteinlerinin de (proteoglikanlar, hyaluronan, dekorin, fibronektin ve trombospondin gibi) anormal salgılanması olabilir. Organik bileşiklerdeki bu anormallikler de mineralizasyon fazını etkiler. Osteogenezis İmperfekta hastaları yaşa uyumlu kemik ölçümlerinde daha yüksek bir ortalama mineralizasyon yoğunluğu gösterirler. Kemik matriksi azalmış ve anormal tip 1 kollajen ve artmış tip 3, tip 4 kollajen görülür. Matrikste depolanan hidroksiapatit kristalleri liflerin uzun ekseninde yetersiz bir şekilde dizilmişlerdir. Temel kusur kemik dokuda olmakla beraber, deri, ligament, tendon, sklera, burun, kulak gibi değişik organları tutarak birçok sistemi etkileyebilmektedir.^{3,5,12,13}

2.2. Genetik Patogenez

Tip 1 kollajeni kodlayan genlerde toplamda 250'den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir.¹⁴ Kromozom 17 üzerindeki *COL1A1* (17q21) geni pro- α 1 zincirini kodlar ve kromozom 7 üzerindeki *COL1A2* (7q22) geni pro- α 2 zincirini kodlar.⁷ Her zincir 338 kesintisiz üçlü GXY tekrarları içerir. Bu zincirler bir süperheliks oluşturmak için birbirleri etrafında dolanırlar. Her bir üçüncü glisin kalıntısının varlığı sarmal oluşumu ve işlevi için önemlidir.⁹

Çoğu tip I Oİ vakaları, bir allel gendeki sessiz mutasyonlar sonucudur ve sentezlenen normal tip 1 kollajen miktarı azalmıştır. Bu mutasyonlar işlevsiz *COL1A1* veya *COL1A2* genleri üretir ve oluşan zincirler normal zincirlerle ilişki kuramazlar. En sık anlamsız nokta mutasyonları veya bir veya iki baz çifti ekleme/silme vardır ve erken dur kodonunu indükler. Başka bir olasılık ise ekleme mutasyonlardır. Sonuçta kararsız kesilmiş protein oluşur ve heliks oluşumuna katılamaz.^{11,15} Mutant alleli α 1 kollajen zinciri üretmek için beklenen bir mikrosense çerçeve kayması içeren mRNA üretir. Sitoplazmanın yarısı normal miktarda α 1 mRNA içerirken, çekirdek mutant mRNA'yı korur. Böylece, tip I Oİ hastaların çoğunda yapısal olarak normal kollajen üretilirken ancak miktarı önemli ölçüde azaltılmıştır (% 50). Bu yüzden genler ve epigenetik faktörler yüzünden hastalığın şiddeti değişebilir.⁹

Osteogenezis İmperfekta tip II, tip III, tip IV gibi ciddi formları genellikle *COL1A1* ya da *COL1A2* geninin otozomal dominant mutasyonu sonucu normal ve mutant kollajen zincirlerinin bir karışımı üretmesi sonucunda olur. En yaygın mutasyonlar daha büyük olan aminoasitlerin GXY tekrarları içinde bir glisin kalıntısının ikamesini içeren nokta mutasyonlardır (% 85). Bu aminoasitler genellikle alanin, valin, sistein, arginin ve aspartik asit ya da glutamik asittir.^{9,11} Daha seyrek olarak ekleme mutasyonları vardır. Sonuçta anormal bir heliks oluşur.¹⁴

COL1A1 mutasyonlarında, $\alpha 1$ zincirlerinin yarısının normal ve diğer yarısının mutant olması beklenmektedir. Tip 1 kollajen molekülü iki $\alpha 1$ zinciri içerdiğinden, bu moleküllerin % 25'inin normal ve diğer % 75'inin bir veya iki mutant $\alpha 1$ zinciri ihtiva etmesi beklenmektedir. *COL1A2* mutasyonlarında, $\alpha 2$ zincirlerinin yarısının normal ve diğer yarısının mutant olması beklenmektedir. Tip1 kollajen molekülleri tek $\alpha 2$ zinciri içerdiğinden, moleküllerin % 50'si normal olacaktır ve diğer % 50'si mutant $\alpha 2$ zincirleri içerir.⁹

Bir kez mutant moleküller hakim olduğunda, negatif mekanizma yoluyla kemik ekstrasellüler matriks salgılanmasını olumsuz şekilde engelleyebilir. Bu sayede, bir mutant zincir normal bir alfa zincir fonksiyonunu bozarak direkt olarak matriksi zayıflatır. Perinatal ölümcül vakaların çoğu kollajen zincirlerinin karboksil terminal uçlarını içeren mutasyonlar sonucudur. Örneğin; karboksil terminalinde bulunan glisinin, sistein ile ikame edilmesi, bu genel model için öldürücü bir durum oluşturabilirken, amino terminalde ikamesi hafif bir durum oluşturabilir.

Diğer mutasyonlar ekzon delesyonu, insersiyonu ve çerçeve kaymasıdır.⁹ Osteogenezis İmperfekta ile ilişkili tip 1 kollajen geni mutasyonları çalışılmış olup Tablo 2'de özetlenmiştir.¹¹ Yapısal mutasyonlar açısından genotip ve fenotip arasında tam bir ilişki yoktur. Ölümcül veya ölümcül olmayan mutasyonlar her iki zincirde de eşit meydana gelir ve zincirin değişik bölgelerinde olabilir. Bu yüzden mutasyonlar hiçbir şekilde fenotipi önceden belirlemez.³

Tablo 2. Osteogenezis İmperfekta ile ilişkili tip 1 kollajen genlerinde mutasyon aralığı

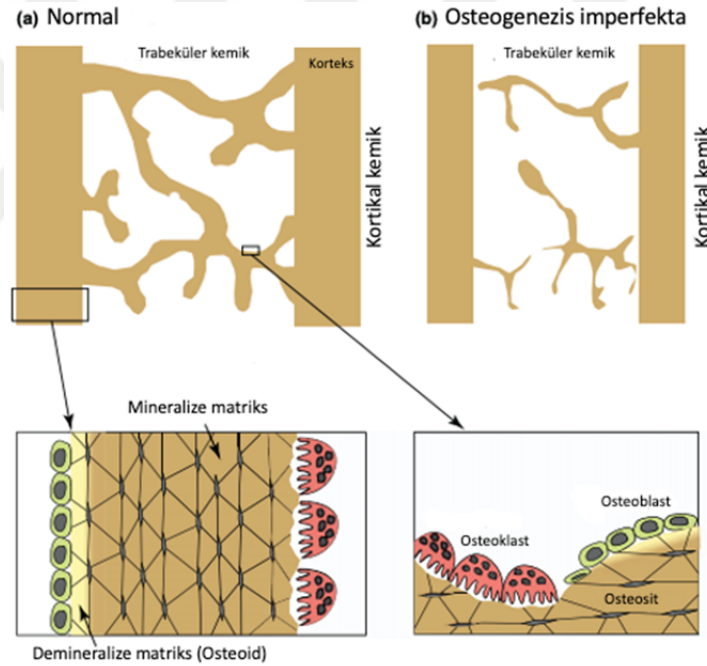
Mutasyon tipi	Sonuçlar	Fenotip
1-2 baz çifti ekleme / silme	Frame kayması Erken stop kodonu	Hafif
Anlamsız nokta mutasyonları	Erken stop kodonu mRNA veya protein instabilitesi	Hafif
Yanlış anlam nokta mutasyonu (en sık)	Glisin için diğer aminoasit ikamesi. Üçlü sarmal etki yapısının bozulması. Anormal kollajen miktar azaltılması	Ölümcülünden hafife değişen formlar
Ekleme mutasyonlar	Kesilmiş veya uzatılabilir protein sentezi bu sarmal oluşumuna katılabilir.	Ölümcül-orta form COL1A1 gen tutulumu COL1A2 gene göre daha ağır fenotip
	Protein heliks oluşumu katılamaz Normal sarmal miktarı azalmıştır	Hafif

2.3. Kemik Yapısı

Kemiklerde artmış kırılabilirlik, Oİ'nin temel özelliğidir. Ciddi etkilenen çocuklarda, on yıl içinde bile yüzden fazla kırık olabilir. Genetik bozuklukların aydınlatılması anormal kemik gelişimi ve kırılabilirlik nedenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemiğin dayanıklılığı üç parametreye bağlıdır: Kemik malzemenin kalitesi, malzeme miktarı ya da kemik kütlesi ve kemik malzeme dağılım alanı ya da kemik geometrisidir. Kemik gücünün bu üç bileşeni de Oİ'de etkilenmiştir.¹¹

Osteogenezis İmperfekta'da etkilenmiş kemik polarize ışık altında çalışılmış ve lameller desenin mevcut olduğu normal kemik ile karşılaştırıldığında daha az düzenli olduğu tespit edilmiştir.¹⁶ Lameller ince ve zayıftır. Elektron mikroskobu, Oİ hastanın kemik matriksinde lameller kemikten (olgun, kollajen liflerin paralel yönelimi olan) daha fazla dokuma kemik (olgunlaşmamış, kötü düzenlenmiş) içerdiğini göstermiştir. Ayrıca, normal kemikten daha fazla mineralize olması nedeniyle daha sert ve daha kırılabilir olması beklenmektedir. Mineralize kemik malzeme düzeyinde güçlü olabilir, ama deforme olduğu zaman normal kemikten daha kolay kırılır. Bu anormalliklerin toplamı Oİ'de kemik kırılabilirliğinden sorumlu olabilir.^{9,12,17}

Kemik trabekülleri ince ve organize bir desenden yoksundur. Hücrelerarası matriks azalmış ve sonuç olarak osteositler arasında nispi bir bolluk oluşmuştur. Osteoklastlar morfolojik olarak normal, sayıca çoktur ve emilim yüzeylerinin sayısı artmıştır. Büyük osteoblastlar ve osteoid bolluğu, artmış kemik döngüsüne yol açar. Osteogenesis İmperfekta farklı tipleri ile 70 çocuğun kemik biyopsilerini içeren histomorfometrik bir çalışmada, osteoblastların takım olmasına rağmen üretkenliklerinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁸ Daha fazla osteoblast kemik boyunca aktive edilir. Aynı zamanda osteoklast aktivitesi biraz artmış ve kemik turnover hızı normalden fazla artmıştır. Tetrasiklin işaretlemesiyle yapılan bir çalışmada Oİ'de kemik turnover hızında artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle her yeniden oluşum döngüsü ile yıkılandan daha az trabeküler kemik oluşturulmuştur (Şekil 1).^{9,11,12}



Şekil 1. Osteogenesis İmperfekta'da histolojik kemik anormallikleri¹⁹

Kemik kalınlığı normal kemiğe göre azalmış, trabekül sayısı azalmış ve incelmıştır. Osteoblast sayısı ve kemik dönüşümü artmıştır, fakat osteoklastların sayısı ve kemik yıkımı da arttığından kemik kütlesi artmaz.

Normal gelişim sırasında kortikal kemiğin giderek genişliği ve kesit alanı artmaktadır. Bu, periosteal yüzeyde aktif kemik oluşumu (modelleme) ile eş zamanlı olarak, endosteal yüzeyde kemik rezorpsiyonu ile sağlanır. Osteoblast performansı

Osteogenezis İmperfekta'da yetersiz olduğundan dış yüzey üzerinde daha az yeni kemik oluşur. Aynı zamanda, kemik yıkımı endosteal yüzeyden devam eder ve hatta hafifçe artar. Bu olayların net etkisi düşük korteks genişliğidir. Zayıf bir malzemeden oluşan ince korteksli uzun bir kemiğin gücünü geliştirmek için tek yol çapını arttırmaktır. Ne yazık ki, çoğu Oİ vakasında uzun kemiklerin diyafiz çapı azalır. Bu da uzun kemiklerin gücünü zayıflatır.¹¹

Periost ve perikondrium genellikle normaldir. Ancak Nogami ve ark. yaptıkları bir çalışmada periostun kalınlaştığını ve damar duvarlarındaki endotel kalınlaşması ve lümendeki daralma sonucu bozulmuş mikrovasküler sistem kusurunu göstermişlerdir.²⁰ Fizis genellikle geniş ve düzensizdir, proliferatif ve hipertrofik zonlar dağınık ve tipik sütunlu düzenleme eksikliği vardır. Epifizler genellikle orantısız geniş iken uzun kemiklerin shaftları kısadır, ince kortekse ve küçük medüller kanala sahiptir. Büyüme plağı ilk bakışta normaldir ama travma ile devamlı olarak bozulur ve parçalanır. Büyüme plağının kalsifiye bölgesi daha incedir ve kan damarları büyüme plağının içine nüfuz ederler.

Osteogenezis imperfekta hastalarının anatomik bulguları; osteopeni, kemik boyutlarına küçülme, asimetrik fizyel büyüme ve kırıklar sonrası oluşan yaygın iskelet sistemi deformasyonlarıdır. Uzun kemikler daha ince ve küçüktür. Kırıkdak epifizial uçları orantısız şekilde genişir ve eklem yüzeylerinde düzensizlik vardır. Ayrıca medüller spongios kemik azdır, kırık ve açılanmalar sonrası deformasyonlarla korteks aşırı incelmıştır. Omurga cisimleri saydam, sık ve kompresyon kırıkları sonrası bikonkav veya kamalaşmıştır. Skolyoz ve kifoz yaygındır. Kafatası ince ve yuvarlaktır ve ciddi vakalarda belki doğumda ezilir. Multiple kemikleşme merkezleri özellikle artkafa (oksipital kemik) içinde bulunmaktadır ve tipik bir teşhis özelliğidir.^{5,9,11,15,21}

Kas kütlesi ve gücü kemik oluşumu üzerinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahiptir. Kırıklar, ameliyatlar, kronik kemik ağrısı sonucu uzun süreli hastanın immobilizasyonu ve ebeveynlerin aşırı koruması, trabeküler kemik hacmini ve kortikal kalınlığı etkiler. 'Kırık-immobilizasyon-kırık' kısır döngüsü ortaya çıkar.^{11,22}

2.4. Sınıflandırma

Osteogenezis İmperfekta sınıflaması, ilk belirtilerin ortaya çıktığı zamanın farklı oluşu ve temeldeki bozuklukların farklı klinik görünümünün çeşitliliğinden dolayı zordur. Bu yüzden Oİ için birçok sınıflandırma öne sürülmüştür. Tip 1 kollajendeki genetik bozukluğun birçok lokalizasyonunun belirlenmesi sınıflamayı değiştirmemiştir.^{5,9} Looser, ilk kırığın meydana geldiği zamanı ele alarak iki tipi tanımlanmıştır.²³ Osteogenezis İmperfekta Konjenita doğumda kırıkların varlığı ile karakterizedir. Osteogenezis İmperfekta Tarda ise perinatal dönemden sonra oluşan kırıklar ile karakterizedir. Seedorff, Oİ Tarda'yı iki gruba ayırmıştır.²⁴ *Tarda Gravis* yaşamın ilk yılında kırık oluşan hastaların, *Tarda Levis* yaşamın ilk yılından sonra kırık olan hastaların oluşturduğu grubu tanımlar. Uzun kemik deformitelerinin *Tarda Gravis* türünde daha şiddetli olduğunu bildirmiştir. Falvo ve ark., hastalığın şiddetinin yaşla ilişkisi dışında uzun kemiklerdeki eğilmeye bağlı olarak, eğilme olan vakaları tarda tip I, eğilme olmayan vakaları tarda tip II olarak alt gruplara ayırmıştır.²⁵ Shapiro, prognoz sorununu gidermek için Looser sınıflandırma sistemini değiştirmiş ve kendi sınıflama sistemini oluşturmuştur.²⁶ Shapiro sınıflama sistemine göre:

Gebelikte veya doğumda kırığı olanlar (Osteogenezis İmperfekta Konjenita)

A- Deforme femur ve deforme kaburgalar,

B- Normal kemik konturu mevcut ancak kırık var

Doğum sonrası görülen kırıklar (Osteogenezis İmperfekta Tarda)

A- Yürümeye başlamadan önce görülen kırıklar

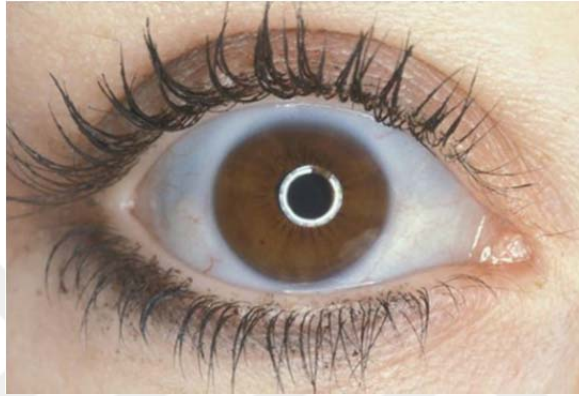
B- Çocuk yürümeye başladıktan sonra görülen kırıklar

Shapiro'nun seri takiplerinde mortalite oranı Konjenita A grubunda % 94 ve Konjenita B grubunda % 8 bulunmuştur. Hastaların Konjenita B grubunda % 33, tarda A grubunda % 67, tarda B grubunda %100 mobilize olduğu saptanmıştır.²⁶

En yaygın kabul gören sınıflandırma klinik, genetik ve radyolojik özellikleri dikkate alan Sillence sınıflamasıdır. Daha önceki hiçbir sınıflamada genetik aktarım biçimi dikkate alınmamıştır. Sillence sınıflamasında, otozomal dominant (tip I, IV) ve otozomal resesif (tip II, III) olarak hastalar sınıflanmıştır.^{4,5,12}

Tip I, geç çocukluk döneminde ortaya çıkan ve ergenliğe doğru kırıklarda frekans azalması ile giden hafif bir formdur. Çoğu tip I vakada mavi sklera (Şekil 2) vardır. Çocuklukta tekrarlayan kırıklar ve % 30-60 arası görülen presenil tip işitme

kaybı mevcuttur. Tipik olarak vertebra kırıkları görülebilir ve hafif skolyoza yol açabilir. En yaygın olarak görülen ve kırıklardan en az etkilenen tiptir. Otozomal dominant (OD) kalıtıma sahip olsa da spontan mutasyonlarla da meydana gelebilir. Tip 1 kollajende niceliksel bir üretim kusuru vardır ve yaklaşık olarak % 50 oranında normal kollajen vardır. Diş bozukluğu görülmeyen hastalar tip IA, diş bozukluğu olan (Dentinogenezis İmperfekta) hastalar tip IB olarak sınıflandırılırlar.



Şekil 2. Mavi sklera

Tip II, perinatal dönemde görülür ve sıklıkla ölümcüldür. Ya ölü doğarlar ya da hayatın ilk yılında sıklıkla ölürlər. Radyografilerinde buruşmuş görünüme yol açan çoklu intrauterin kırıklar vardır. Toraks deformiteleri solunum güçlüğüne yol açar. Skleralar koyu mavi veya gri renktedir. Otozomal resesif (OR) kalıtıma sahiptir. Tip 1 kollajende niceliksel ve niteliksel bozukluk vardır. Yapılan son çalışmalarda, çoğu tip II hastada spontan mutasyonların etkili olduğu ve her hastanın kendine has mutasyona sahip olduğu saptanmıştır. Tip II Oİ ile doğmuş bir fetusa sahip çiftin sonraki çocuklarında görülme olasılığı, eğer kalıtım OR yolla olursa % 25 civarında olur, spontan mutasyon sonucuysa risk sıfırdır. Gerçek riskin % 7 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Tip III, yenidoğan döneminde hayatta kalan çocuklarda görülen şiddetli şekildir. Kırıklar genellikle intrauterin veya doğum esnasında oluşur. Küçük travmalarla dahi kırıklar oluşabilir. Makrosefali ve üçgen yüz mevcuttur. Ciddi fiziksel deformitelere yol açar. Göğüs kafesi dışa dönüktür ve pektal deformite sıktır. Vertebra hemen daima etkilenmiştir. Skolyoz ve vertebra kompresyonları görülür. Hastaların boyları çok kısadır. İleri düzeyde gelişme geriliği mevcuttur. Bu hasta grubunda ölümün

ana nedeni akciğer sorunlarıdır. Skleralar doğumda mavidir yaşla birlikte mavilik azalır ve ergenlikte normale gelir. Kalıtım genellikle otozomal resesiftir.

Tip IV, bu tiplerden birine uymayan orta-şiddetli fenotipi olan hastaları içeren heterojen bir gruptur. İntrauterin kırık, doğumda uzun kemiklerde eğrilik veya yürümeye başladıktan sonra tekrarlayan kırıklarla görülebilir. Kırık oranları puberteden sonra azalır. Radyolojik olarak, osteoporoz sıktır ve vertebral kompresyon vardır. Boy kısalığı orta derecede olup skleralar mavi veya beyaz olabilir. Kalıtım OD yolla olur. Dentinogenezis imperfekta (Şekil 3) bu grupta görülebilir. Diş bozukluğu olmayanlar tip IVA, diş bozukluğu görülen hastalar tip IVB olarak sınıflandırılırlar.



Şekil 3. Dentinogenezis İmperfekta

Osteogenezis İmperfekta'nın her türünde karakteristik olan klinik, kemik kırılabilirliği ve kırık şiddeti azdan çoğa doğru sırasıyla tip I < tip IV, V, VI, VII < tip III < tip II şeklindedir.^{3,5,11,12}

Sillence sınıflama sisteminin bazı eksiklikleri vardır. Modern DNA tabanlı bulgular, hemen hemen tüm tip I ve tip II,IV vakaların % 70-75'inin genetik temelini göstermiştir, tip I kollajeni kodlayan genlerde mutasyon vardır. Bu genler içerisinde, farklı şiddetteki klinik formları doğuran 250'den fazla molekül kusurları mevcuttur. Son yıllarda Oİ için üç yeni tip tarif edilmiştir. Her üçü farklı klinik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bu tiplerde tip I kollajen gen mutasyonları negatiftir ve bu Oİ formları 'non-kollajen' kategori içine yerleştirilmiştir. Altta yatan genetik defekt her tipte aydınlatılmış değildir.¹¹

Glorieux ve ark., tip V hasta grubunu tanımlamışlardır.²⁷ Bu hastalarda uzun kemiklerde ve vertebralarda orta şiddette kırılabilirlik mevcuttur. Önkol kemiklerindeki interosseöz membranda erken kalsifikasyon ve hiperdens metafizyel bantlar mevcuttur.

Bu olay elin hareketini ciddi olarak sınırlar ve radius başı çıkığına yol açabilir. Tip V hastalarda hiperplastik kallus oluşumu için bir yatkınlık vardır ve osteosarkomu taklit edebilir. Mavi sklera veya Dentinogenesis İmperfekta tip V hastaların hiçbirinde yoktur. Kalıtım şekli otozomal dominanttır.

Bir grup Oİ ise tip VI olarak sınıflandırılmıştır ve histolojik bulgular temel alınarak tanımlanmıştır. Bu tip, mineralizasyon defekti ile kırılğan kemik hastalığı formudur, sık kırıklar, vertebra kompresyonu ve uzun kemik deformiteleri vardır. Sklera rengi normaldir, Dİ bulgusu yoktur ve serum alkale fosfataz düzeyleri hafif yükselmiştir. Radyolojik olarak kemik mineral yoğunluğu (BMD) düşüktür. Osteomalazinin özelliği skapulada, uzun kemiklerde ve kaburgada tanımlanmıştır; ancak raşitizmdeki gibi büyüme plağı tutulumu bulgusu yoktur. Osteogenezis İmperfekta'nın bu tipinin en çarpıcı histolojik bulgusu, hipokalsemi, hipofosfatemi olmadan ve vitamin D metabolitlerinin serum düzeyleri azalmadığı halde osteoid bolluğudur (demineralize kemik matriks). Kalıtım şekli henüz aydınlatılamamıştır ve kollajen tip 1 mutasyonu bulma çalışmaları olumsuzdur.²⁸

Tip VII olarak adlandırılan Oİ'nin üçüncü bir yeni tipi, Kuzey Quebec yerli nüfusunda tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik bulgular klasik tip IV Oİ'ye benzemekle birlikte ayırt edici özellikleri rizomelik ekstremite kısalması ve koksa varadır. Genetik geçiş OR'dir.²⁹

2006 yılında, Morello ve ark. ile Barnes ve ark., prolil-3 hidroksilaz *CRTAP* (kıkırdak-ilişkili protein) mutasyonunu göstermişlerdir.³⁰ Bu form, Oİ'de resesif geçiş ile ilişkili öldürücü bir durumdur. Böylece, tip 1 kollajenin arızalı prolil 3-hidroksilasyonu ağır veya ölümcül Oİ'ye neden olur. Bodian ve ark., 63 tip II Oİ hastasında yaptıkları kohort çalışmasında, tip II hastalarının % 5'inde inaktif *CRTAP* ve *LEPRE1* mutasyonlarını göstermişlerdir.²⁹ Bu mutasyonların ağır veya ölümcül Oİ'li hastalarda olduğunu ileri sürmüşler ve tip II veya tip VII Osteogenezis İmperfekta ile fenotipik benzerlik olmadığını göstermişlerdir. Bu yeni form tip VIII olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3). Radyolojik görüntüde epifizde 'popcorn kalsifikasyonlar' bu grubun bir özelliğidir.^{31,32}

Tablo 3. Osteogenesis İmperfekta’da Fenotip Sınıflandırması

Oİ tipi	Fenotip	Kalıtım	Biyokimya
I, hafif, nondeforme	Kısa boy, üçgen yüz, mavi sklera, hafif eklem gevşekliliği	OD	COL1A1 Erken stop kodonu
II, perinatal ölümcül	Boncuklu kaburga, geniş veya dar uzun kemikler, ince kalvaryum, şiddetli pulmoner yetmezlik	OD, OR	Tip 1 kollajende yapısal değişiklikler CRTAP, LEPRE1 mutasyonları
III, şiddetli, deforme	Beyaz sklera, boy kısalığı, şiddetli skolyoz, tekerlekli sandalye bağımlı	Yeni mutasyon OD, OR	Tip 1 kollajen Yapısal değişiklikler CRTAP, LEPRE1 mutasyonları
IV, orta derece deforme	Orta iskelet deformitesi, yaşla hafifleyen mavi sklera, skolyoz	OD	COL1A1 ve COL1A2 mutasyonları
V, hafif-orta deforme	Hafiften şiddetliye değişken fenotip. Beyaz sklera, radius başı dislokasyonu, interosseöz membran kalsifikasyonu, hiperplastik kallus.	OD	Kollajen veya başka mutasyon tanımlanmadı.
VI, hiperosteoidoz	Orta şiddetli, beyaz renkli sklera. Erken başlangıçlı kırıklar, kemik biyopsisinde osteomalazi	Tanımlanmadı	Mutasyon tanımlanmadı
VII, orta derece deforme	Kuzey Quebec aileleri, rhizomelia, orta şiddetli	OR	CRTAP, LEPRE1
VIII, şiddetli, ölümcül	Güney Afrika siyahları, ciddi ölümcül veya şiddetli	OR	CRTAP, LEPRE1

Tip 1 kollajen kusuru olmaksızın Oİ’de yeni tiplerin tanımlanması, tip 1 kollajenopati algısını değiştirdi. Osteogenezis İmperfekta daha farklı genetik bozukluklar gösteren kollajenöz ve non-kollajen bir klinik antite olarak kabul

edilmelidir ki, bunların ortak özelliği kemik kırılabilirliği ve düşük kemik kütlesidir. Osteogenezis İmperfekta gibi fenotipe sahip iki sendrom bulunmuştur.⁹ Bruck sendromunda (diz, ayak bilekleri ve ayakların konjenital kontraktürleri, Wormian kemikler, çoklu kırıklar, otozomal resesif kalıtım), kemik kollajeninin anormal çapraz bağlantıları ile sonuçlanan kemik-spesifik telopeptid lizil hidroksilaz eksikliği vardır. *PLOD2* mutasyonları vardır.³³ İkinci sendrom ise, osteoporoz-pseudoglioma sendromudur (düşük kemik kütlesi, kırıklar ve deformiteler, oküler yapı-fizik bozulması, otozomal resesif kalıtım). Protein 5 ile ilgili düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünü (*LRP5*) kodlayan bir gende inaktif mutasyonlar tespit edilmiştir. *LRP5*'in osteoblast çoğalması ve farklılaşmasına aracılık ettiğine inanılmaktadır.³⁴

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik

Çoğu vaka klinik özellikler ve araştırmaların bir kombinasyonu yoluyla Sillence sınıflamasına göre teşhis edilebilmesine rağmen, hastalığın kesin güvenilir bir göstergesi yoktur. Tanıda iskelet displazisi yapan diğer kemik hastalıkları (örneğin hiperparatiroidizm veya idiopatik juvenil osteoporoz gibi) ile olan ayırırda büyük zorluk olabilir. Ayrıca nörofibromatozis, raşitizm ve Menke sendromu gibi diğer bozukluklarla birlikte Oİ olması mümkündür. Doğru tanı için multidisipliner çalışmak çok önemlidir.⁹

Osteogenezis İmperfekta klinik tanısı, esas olarak hastalığın türüne göre çok değişkenlik gösterebilen klinik bulgulara dayanmaktadır. Sillence tip III gibi ölü doğuma gidebilen bir formdan, tip I gibi ergenlik dönemine kadar hiçbir belirti görülmeyen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere artmış kemik kırılabilirliği en belirgin klinik göstergedir. Büyüme plağı genellikle normaldir ama mikro travmalarla bozulduğundan büyüme gecikmesi ve boy kısalığı sık görülen bir durumdur. Kemiklerde, femurda anterolateral bir eğilme (Şekil 4) ile proksimalde varus deformitesi, tibia da genelde anterior veya anteromedial eğilme görülür. Humerusta lateral veya anterolateral eğilme, önkol kemiklerinde proksimal eğilme ve rotasyon kısıtlılığı görülür. Koksa vara özellikle tip III gibi şiddetli formlarda sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda genelde Trendelenburg testi pozitif olarak

saptanır ve kalçada abduksiyon ve iç rotasyon kısıtlılığı görülür. Pelvis genelde daralmıştır, sıkça triradiat kırıkları görülebilir. Minör travma ile asetabulum kırıkları ve protüzyo asetabuli rapor edilmiştir.^{5,9,12,35,37}



Şekil 4. Vakalarımızdan sol femurda anterolateral eğilmeye örnek

Kafatası ince ve yuvarlaktır, ciddi vakalarda doğumda ezilebilir. Multiple kemikleşme merkezleri özellikle artkafa içinde mevcut olduğundan oksiput büyüktür. Parietal ve temporal kemiklerin çıkıntı yapması nedeniyle yüz üçgen şeklindedir. Bu diagnostik görüntü “kask kafa” (helmet head) olarak adlandırılır.^{5,9}

Vertebradaki deformiteler, vertebra kompresyon kırıkları ve ligament laksitesi sonucunda oluşur. Ligament gevşekliği sonrası gövde giderek çöker ve postür değişir. İlerleyici olabilir ve sonrasında yapısal deformitelere yol açarak sonunda bir omurga deformitesi oluşturur. Vertebra deformiteleri kompresyon kırıkları tarafından başlatılabilir ve kompresyon şiddetli ise büyüme plağı açık olan küçük çocuklarda vertebralarda büyüme anormalliklerine neden olabilir. Sonuçta, hastalarda kifoz, skolyoz, kifoskolyoz, spondilolizis ve spondilolistezis gibi çok çeşitli deformitelere yol açar. Omurga deformitesi daha çok şiddetli hastalık tipleri ile ilişkilidir. Tip I ile karşılaştırıldığında, tip III ve IV'de daha ciddi deformiteler görülmektedir. Bu hastalar tipik olarak nonambulatuardır ve birden fazla uzun kemik kırıkları ve göğüs deformitesi vardır. İlerleyici skolyoz ve eşlik eden göğüs deformiteleri ağırlı olabilir ve kişisel bakıma engel olur. Hareketlilikte azalma hayati işlevleri de azaltabilir. Vertebralardaki

çökme kırıkları sonucunda oluşan kifoz çok değişik derecelerde görülebilir ve sakatlayıcı olabilir. Skolyoz, hastaların % 20 ila 40'ında görülür. Açılanma en çok torasik bölgede görülür. Cristofaro ve ark., yaptıkları bir çalışmada % 43 çift, % 28 torasik, % 26 torakolomber, % 3 servikotorasik açılanma saptamışlardır.³⁷ Osteogenezis İmperfekta hastalarında pars interarticulariste kırık olmaksızın pediküllerin elonge olmasına bağlı olarak spondilolistezis gelişebilmektedir.^{5,37,38}

Ligamentöz laksite eklemlerde hipermobiliteye yol açar. Buna bağlı olarak pes planovalgus, patellofemoral eklem rekurren çıkığı, radius başı çıkığı, kalça eklemi çıkığı ve gelişimsel kalça displazisine rastlanabilir. Aşil tendonu, triceps tendonu, patellar tendon, medial kollateral ligament ve ön çapraz bağ yırtıkları bildirilmiştir.^{5,40,41}

Eklem hipermobilitesi tanısını koymada Beighton kriterleri kullanılmaktadır (Şekil 5).⁴¹ Beighton kriterlerine göre hastalar ilk dört eylemde sağ ve sol ekstremitte için birer ve son eylemde ise bir puan olmak üzere toplam dokuz puan üzerinden değerlendirildiler. Dört ve üzerinde puan alan hastalar hipermobil olarak kabul edilirler.



Şekil 5. Beighton tanı kriterlerinin yapıları

Osteogenezis İmperfekta'da otoskleroza benzer bir şekilde sağırılık tanımlanmıştır. Frajil kemikler, mavi sklera ve sağırılıktan oluşan triad, bugün Van Der Hoeve De Kleyn Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Osteogenezis İmperfekta hastalarında işitme kaybı % 46 ila % 72 arasında bildirilmiş olmasına rağmen, genç hastalarda otitis media gibi nedenler de işitme kaybı yapabildiğinden gerçek prevalansın daha düşük olması muhtemeldir. Fakat şu açıktır ki; ilerleyici işitme kaybı yetişkin hastaların yaklaşık % 50'sini etkileyen başlıca semptomlardan biridir. En çok tip I daha az sıklıkla tip IV hastalarda görülür. İşitme kaybı otoskleroz nedeniyle yani iletim tipi veya sensorinöraldır. Klasik otosklerozdan; erken başlangıçlı olması (ikinci ve üçüncü dekatta), daha ciddi orta kulak tutulumu olması, işitme kaybının daha yüksek insidansla görülmesiyle ayrılır.⁴²⁻⁴⁶

Bazı Oİ hastalarında, özellikle tip III hastalarda, muhtemelen tiroid fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak kronik bir hipermetabolik durum ortaya çıkar. Buna bağlı olarak aşırı terleme, sıcağa tahammülsüzlük, uyum problemleri ve kronik kabızlık gibi sorunlar oluşur. Vücut ısısı, kalp hızı ve solunum sayısı yükselmiştir. Ateş yüksekliği, metabolik asidoz oluşumu ve kardiyak aritmi oluşabildiğinden, anestezi sırasında malign hipertermiye karşı dikkat edilmesi gerekir.^{5,47}

2.5.2. Ultrasonografi ve Prenatal Tanı

Ciddi Oİ vakalarında gebeliğin 16. haftasında Ultrasonografi (US) ile prenatal olarak tanı konulabilir. Tip I ve tip IV diğer formlara göre daha hafif seyrettiğinden prenatal tanısı konamaz ve tanı doğumdan sonra görülen kırık veya deformiteler sonrasında konulur. Tip II ve bazen tip III Oİ tanısı, US incelemesi ve koryon villüs örneklerinde DNA dizi analizi ile yapılabilir.^{3,9}

2.5.3. Laboratuvar

Laboratuvarda ağır kemik deformitelerine karşın serum kalsiyum, inorganik fosfor, parathormon ve vitamin D düzeyleri genellikle normal referans aralığında bulunmaktadır. Bununla birlikte kemik rezorbsiyonunu gösteren deoksipiridinolin, piridinolin ve hidroksiprolin gibi idrar belirteçlerinde artış saptanmaktadır. Yeni doğan döneminde alkalen fosfataz seviyesi normal veya yüksek olabilir, böylece hipofosfatazyadan ayırt edilebilir.^{3,48}

2.5.4. Radyoloji

Osteogenezis İmperfekta'da klasik bulgu değişik derecelerde kemik yoğunluğundaki yaygın azalmadır. Kırıklar en sık alt ekstremitelerde oluşur ve genellikle transvers kırıklardır. Multiple teleskopik kırıkların sekelleri mikromeli ve açısal deformitelerdir. Kırık iyileşmesi genellikle normaldir ancak geniş tümöral kallus oluşumu ve psödoartroz görülebilir. Osteogenezis İmperfekta'da tümöral kallus osteosarkomu taklit yeteneği açısından alışılmadık ama önemli bir bulgudur. Ciddi vakalarda, uzun kemiklerin metafiz ya da epifizleri sklerotik kenarlı multiple radyolüsen alanlar içerebilir. Goldman ve ark. tarafından diagnostik bir görünüm olarak "popcorn" kalsifikasyonlar olarak adlandırılır ve çocukluk döneminde görülür. Alt ekstremitede, üst ekstremiteye göre daha sık görülür.^{5,9,49}

Hiperplastik kallus, nadir görülen bir durumdur fakat osteojenik sarkomla ayırıcı tanısının yapılması gerekliliğinden, önemli bir klinik tablo olarak karşımıza çıkar. Spontan olarak, travma veya kırıklardan sonra, özellikle intramedüller çivilemeden sonra görülen enflamatuvar bir süreçtir. Etkilenen ekstremitede ağrı, hassasiyet, ele gelen kitle, deride gerginlik ve ateş görülür. Sedimentasyon yüksekliği ve alkalin fosfataz yüksekliği laboratuvar bulgusu olarak saptanabilir. Grafilerde genişlemiş düzensiz bir kallus dokusu görülür. Ayırıcı tanı açısından şüphede kalındığından sarkomu ekarte etmek amacıyla biyopsi ve derin enfeksiyon ekartasyonu için kültürler yapılmalıdır. Tedavisi semptomatiktir.⁵

Erken dejeneratif eklem hastalığı oluşabilir. Kafatası grafilерinde frontal ve mastoid sinüslerde genişleme görülebilir. Ossifikasyonda gecikme vardır. Wormian kemikler Oİ hastaların kafatasında bulunur ve belirgin bir radyolojik özelliktir. Vertebrada basıklık ve şiddetli kifoskolyoz hastaların yaklaşık % 40'ında meydana gelir. Kırılmış ve boncuklu kaburga, pektus karinatum ve kifoskolyoz gibi birçok torasik deformiteler, solunum fonksiyonunun tehlikeye girmesine katkıda bulunabilirler. Çoklu kaburga kırıkları ve göğüs kafesi atrofisi sonrası asfiktik torasik displaziye benzer görünüm oluşur. Göğüs kafesi deformiteleri Shapiro sınıflamasında Konjenita A'yı Konjenita B'den ayırt etmede önemli bir belirteçtir. Pelvis daralmıştır, sık sık triradiat ve kompresyon kırıkları mevcut olabilir. Protrusio asetabuli ve femurda çoban değneği deformitesi görülebilir.^{5,9}

Kırılğan kemik, mavi sklera ve ilerleyici işitme bozukluğunun görüldüğü Van der Hoeve-de Kleyn Sendromunda temporal kemiğin görüntülenmesi için BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MR (Manyetik Rezonans) sıklıkla kullanılmaktadır. BT ayrıca özellikle tip IVB hastalarında görülen Odontoid anomalileri ve baziller basıları görüntülemeye oldukça yararlıdır. MR görüntüleri olası nörolojik belirti ve bulguları saptamada kullanılabilir.^{42,50,51}

Humphrey ve ark. 15 aylık bir Oİ hastasında normal X-ray grafilinde saptanamayan atlanto-aksiyel dislokasyon vakasını, koronal ve sagittal BT görüntüleri ile saptamışlardır.⁵²

BT ile yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinin, atipik Oİ vakalarında, özellikle tip I hastalarda oldukça yararlı olduğu ve açıklanamayan kırığı olan çocuklar ile intrinsek kemik hastalığını ayırt etmede önemli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte normal kemik yoğunluğu çıkması hafif Oİ vakalarını ekarte ettirmez.⁵³

DEXA (kemik mineral yoğunluğu taraması), radyografileri normal olabilen daha ılımlı Oİ formlarına sahip vakalarda, düşük kemik mineral yoğunluğunun saptanmasıyla tanıda yararlı olabilir.⁵⁴

2.5.5. Cilt ve Kemik Biyopsileri

Cilt biyopsisi, Oİ tanısı için standarttır. Punch biyopsisi ile alınan fibroblastlar yetiştirilir ve üretilen fibroblastlar tarafından sentezlenen kolajen değerlendirilir. Poliakrilamid jel elektroforez, kültürlü hücreler tarafından üretilen kollajenin protein tipini gösterir. Cilt biyopsisi % 85-87 arasında bir doğruluğa sahiptir. Ne yazık ki, Oİ bütün tipleri için moleküler temel kurulamamıştır. *COL1A1* veya *COL1A2* genlerin direkt sıralamalarında, öldürücü vakaların yaklaşık % 95'inde mutasyon tespit edilmiş ve kalan % 3-5'inde *CRTAP/LEPRE1* mutasyonları tespit edilmiştir. Genomik DNA dizileri, fibroblast kültürlerinden daha duyarlıdır ve diğer aile üyeleri için mutasyonları tanımlar. DNA analizi ve cilt biyopsisini birlikte yapmak çok az durumda gereklidir. DNA analizi için koryon villüs biyopsisi 14 ve 20. haftalar arasında yapılabilir, fakat uygulama biraz risklidir.^{9,31,55,56} Osteogenezis İmperfekta'lı hastalardan elde edilen kemik hücreleride matriks bileşenlerinin kararlı durum seviyeleri karşılaştırılmıştır. Dikkat çekici bulgu olarak, sadece kollajenin toplam düzeylerinde bir azalma olmadığı, özel kemik hücresi matriks bileşenlerinin (kollajen, osteonektin, büyük kondroitin sülfat

proteoglikan, biglikan ve dekorin) kemik hücrelerinde düşük düzeyde mevcut olduğu tespit edilmiştir. Ancak bazı matriks bileşenlerinin (trombospondin, fibronektin ve hyaluronan), hücre matriksi içinde yüksek seviyelerde mevcut olduğu tespit edilmiştir.⁵⁷

2.6. Tedavi

Osteogenezis İmperfekta hastaları genellikle iyi motive kişilerdir ve kendi fiziksel sınırlamalarına rağmen çok başarılıdırlar. Ne yazık ki, bazı durumlarda olumsuz bir şekilde duruma tepki olarak depresyon ve özgüven eksikliği gösterebilmektedirler. Şişmanlık nispeten hareketsiz hastalarda görülebilen bir sorundur. Tedavinin hedefleri tanımlarken bu olumsuz faktörler dikkate alınmalıdır. Mevcut hastalarda semptomlar geniş bir yelpaze olarak karşımıza çıkar. Bu durum aynı zamanda sadece kemikleri değil, aynı zamanda yumuşak dokuları da içeren bir hastalık olduğu gerçeğini karşımıza çıkarır. Ayrıca nörolojik bozukluk, diş problemleri, kabızlık ve terleme gibi tüm sistemlerin etkilendiğini gösteren belirtiler vardır. Bu nedenle, tedavi planlanırken, sorunlar genel olarak kabul edilmeli ve tedavi hedefleri belirlenmiş olmalıdır.

Osteogenesis İmperfekta tedavisi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) ile Ortopedik cerrahi eşliğinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi çabaları, hastanın en hareketli halini elde etmesini ve diğer fonksiyonel özellikleri elde etmesini hedefler. Ortopedik olarak hedef, tekrarlayan kırıkların, uzun kemik ve omurga deformasyonlarının tedavi ve kontrolünü sağlamaktır. Cerrahi sonrası rehabilitasyon kısmında fizyoterapi ve kemik kalitesini elde etmek için medikal tedavi cerrahi tedavi kadar önemlidir. Multisistemik bir hastalık olduğu için, gerekli olduğu durumlarda bir diş hekimi, KBB uzmanı veya kardiyolog ekibe dahil olabilir. Çocukların sosyal hayata adaptasyonu, özellikle okuldaki süreçte sosyal destek görevlileri ekibin çok önemli parçalarıdır (Tablo 4).^{5,9,12}

Tablo 4. Multidisipliner Osteogenesis İmperfekta destek ekibi

Endokrinolog	Kemik kütlesi bakım yönetimi
Ortopedik Cerrah	Kırık onarımı, rodding, skolyoz
Fizyoterapist	Ameliyat sonrası rehabilitasyon, yürüme eğitimi ve kas gücü gelişimi
Diş Hekimi	Dentinogenezis İmperfekta; kapatma, ortodonti
Sosyal Görevli	Okul ayarı, anaokulundan çalışma ortamına geçiş hazırlığı

2.6.1. Medikal Tedavi

Osteogenesis İmperfekta medikal tedavisinde birçok ilaç tedavide kullanılmış ancak anlamlı sonuçlar alınamamıştır. Albright,, hormonları (kalsitonin, kortizon, östrojen, androjen ve tiroksin), vitaminleri (A, C, D), mineralleri (alüminyum, kalsiyum, flor, magnezyum, fosfat ve stronsiyum) ve birçok yaklaşımları (arsenik, radyasyon, dilüe hidroklorik asit ve dana-kemik özü gibi) içeren 20 farklı tedaviyi içeren 96 raporu incelemiş, fakat sonuçta bu tedavilerin etkin olmadığını bildirmiştir.⁵⁸ Oİ medikal tedavisinde bifosfonat kullanımı ilk kez 1980’li yıllarda rapor edilmiştir. ‘*Pamidronate disodium*’ın olumlu etkileri anlaşılmaya başladıktan sonra, bu hastalığın tedavisinde kullanılmasıyla klinik semptomların düzeldiğini gösteren sonuçlar yayınlanmaya başlanmıştır.^{48,59}

Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden inorganik pirofosfat sentetik analoglarıdır. Maligniteye bağlı hiperkalsemide ve postmenopozal osteoporozda erişkin yaşta kullanımı yaygındır. Bifosfonat kullanımı Oİ’de ki temel anormallikleri düzeltmemesine rağmen, bu hastalığın önemli ölçüde doğal seyrini değiştirebilir ve hastaların klinik durumu ve yaşam kalitesini artırmak için ilk tedavidir. Osteogenesis İmperfekta oluşumunda esasen osteoblastların defektif tip 1 kollajen üretiminin sorumlu olmasına rağmen, bifosfonatların tedavide etkin olduğu görülmektedir.^{9,48,60}

Bifosfonatların, azotlu ve azotlu olmayan bifosfonatlar olmak üzere iki farklı türü vardır. Azotlu bifosfonatlar osteoklast oluşumu, canlılığını ve iskelet dinamiklerini bozar. Azotlu olmayan bifosfonatlar osteoklast apoptozunu başlatırlar. Ağızdan alındıklarında etkinliği ve emilimini azalmaktadır. Mevcut bifosfonatlar Tablo 5’te özetlenmiştir.⁶¹

Tablo 5. Mevcut Bifosfonatlar

Bifosfonatlar	Etki Mekanizması	Uygulama Yolu
Alendronat	Azotlu	Oral
Clodronat	Azotlu olmayan	Oral, İV
Etidronat	Azotlu olmayan	Oral
Ibandronat	Azotlu	Oral
Neridronat	Azotlu	İV
Olpadronat	Azotlu	Oral, İV
Pamidronat	Azotlu	İV
Risedronat	Azotlu	Oral
Tiludronat	Azotlu olmayan	Oral
Zoledronat	Azotlu	İV

Erişkinlerde özellikle osteoporoz tedavisinde risedronat, alendronat ve zoledronat (zoledronik asit) gibi bifosfonatlar kullanılırken; çocukluk çağında Oİ tedavisinde pamidronat kullanımı en çok çalışılan ve uygulanan tedavidir.⁹ Glorieux ve ark. Oİ'li çocuklarda bifosfonat tedavisinde öncü olmuşlardır.⁶² Yaptıkları çalışmada şiddetli Oİ'li 30 çocuk hastaya 3 yılda periodik olarak intravenöz pamidronat tedavisi uygulanmış, pamidronat 6.8 mg / kg ortalama doz 4-6 ay aralıklarla verilmiş ve lomber omurga BMD Z-skoru -5.3 ± 1.2 dan 3.4 ± 1.5 e gelişmiştir, metakarpaların kortikal genişliği yılda % $27,0 \pm 20.2$ artmıştır, kırık insidansı yılda 1,7 oranında azalmış, yürüme kapasitesi hastaların yarısında artmış ve çalışmaya katılanların % 13'ü tekerlekli sandalye bağlı olmaktan kurtulup bağımsız yürümeye başlamışlardır. Bütün çocuklarda, kronik kas-iskelet ağrısı ve yorgunluğun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Pamidronat tedavisinde bir sonraki önemli gelişme, tedavinin başlangıcının erken bebekliğe kayması olmuştur. Boy kısalığı, sakatlayıcı omurga ve ekstremiteler deformitelerini önlemek amacıyla, 2 yaş altındaki Oİ'li dokuz çocuğun 1 yıllık tedavi sonuçları Plotkin ve ark. tarafından yayınlanmıştır.⁶³ Çalışmalarında pamidronat 12,4 mg/kg yılda ortalama doz ile 1,5-3-aylık aralıklarla uygulanmıştır. BMD Z-skoru anlamlı olarak artmış, vertebral yükseklik tüm tedavi edilen hastalarda artmış, tedavi almayan hastalarda düşmüştür. Kırık oranı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Tedaviye yanıtın 2 yaş altındaki infantlarda, diğer çocuklara göre daha hızlı ve daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır. İnfüzyonun klinik etkisi; özellikle kısa süreli kemik ağrısıdır, bu nedenle bebeklerde pamidronat tedavi döngüleri büyük çocuklara göre daha sık tekrarlanmıştır. Bifosfonat tedavisi genellikle 2 aydan küçük infantlara önerilmemektedir.

İntravenöz (İV) pamidronat dozu; 2 yaşın altında genellikle üç gün süre ile 0,5 mg/kg/gün iki ay ara ile, 2 yaşın üstünde üç gün 1 mg/kg/gün dört ay ara ile, en az 3-4 saatte ve 0,1 mg/ml konsantrasyonda infüzyon şeklinde önerilmektedir. Pamidronatın infüzyon etkisi, serum kalsiyum konsantrasyonlarında düşüş yapar, düzenleyici paratiroid hormonu artar ve 1,25 D vitamini üretilir. Pamidronat infüzyon tedavisi alan tüm hastalara ihtiyacı olan günlük D vitamini ve Ca eklemesi önerilir.^{12,59,63}

Erken bifosfonat tedavisi uzun kemik deformitelerini tamamen önlemez; ancak kemik mineralizasyonunda artış, vertebra yüksekliği artışı, hareket kabiliyetinde artma, büyüme gelişmesi, kronik kemik ağrısı azalması ve kırık oranının azalması gibi bariz iyileşmeler sağlar.^{11,12,59}

Pamidronat tedavisinin kemik üzerindeki etkilerinin; vertebra kemik mineral kitlesinde artma, uzun kemik diyafizlerinde kütsel olarak artma, kortikal kalınlık artışı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{12,62} İliak kemik örneklerinin incelendiği bir histomorfometrik çalışmanın bulgularında, pamidronat tedavisinin temel etkisinin kortikal kalınlığı arttırmak olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, ilacın trabeküler kalınlığa saptanabilir bir etkisinin olmadığı, trabekül sayısı arttığından dolayı trabeküler kemik miktarının yine de biraz yükseldiği gösterilmiştir.¹⁸

Osteogenezis İmperfekta'da pamidronat tedavisinin sonuçlarının yayınlandığı çalışmaların çoğunda tedavi ile kırık sayılarında belirgin bir azalma elde edildiği, fakat kırık sayısı ile kemik dansite artışı arasında birebir korelasyon bulunmadığı belirtilmiştir. Pamidronat tedavisinin erken dönem sonuçlarında BMD'de belirgin bir artış olduğu, ancak ilk iki yıldan sonra BMD'de ki artışın durduğu hatta yavaş da olsa azalma olduğunu belirtilmektedir. Pamidronat tedavisinin hem kısa dönem hem de uzun dönem sonuçlarında, kas gücünde artış, kavrama kuvvetinde artış, kemik ağrılarında azalma ve sonuçta mobilizasyonda artış görülmektedir. Böylece hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlanabildiği gösterilmiştir.^{12,48,64-66}

Pamidronatın tedavisinde; kemikte lineer büyümenin etkilenmediği, büyüme plağı görünümünün değişmediği ve kırık iyileşmesinin gecikmediği Glorieux ve ark., yaptığı çalışmada gösterilmiştir.⁶² Oral bifosfonat tedavisinin etkisi pek bilinmemektedir.¹²

İlk pamidronat infüzyonu sonrası sıklıkla ateş, kızarıklık ve kusma gibi ‘influenza-like’ reaksiyon görülebilir. Bu semptomlar genellikle ilk 12-36 saatte görülür ve antipiretik tedavi ile genellikle kontrol altına alınır. Sonraki uygulamalarında tekrarlamamaktadır. Bu yanıtı azaltmak için sadece ilk pamidronat tedavisinde olmak üzere yarı doz uygulaması önerilmektedir Bununla birlikte, bu reaksiyon solunum güçlüğü olan bebekler ve küçük çocuklarda endişe verici olabilir.^{12,59}

Bifosfonatların uzun vadede uzunlamasına kemik büyümesi üzerine olası zararlı etkisi olduğu kaygıları devam etmektedir. Klinik araştırmacıların erken izlenimi, şu anda kullanılan dozlarda, intravenöz pamidronat tedavisinin Oİ’nin orta-şiddetli formları olan hastalarda büyüme üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı yönündedir.^{12,62}

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bifosfonatların düzenli dozlarda herhangi bir teratojenik etkisi olmadığı, plasentayı geçerek, fetusta ve büyük ihtimalle kemiklerde biriktiği bildirilmiştir.⁶⁷

Osteogenezis İmperfekta’lı yetişkinlerde de intravenöz pamidronat veya benzer bir bifosfonat olan neridronattan yararlanılır. Adami ve ark. intravenöz neridronatın omurga ve kalçada alansal kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olarak kırık riskini azalttığını saptamışlardır.⁶⁸ Osteogenezis imperfekta hastalarında pamidronat şu an itibari ile en etkin seçenek olarak görülmekle birlikte, bifosfonat tedavisini ilgili; bu tedavi yaklaşımının uzun vadeli faydaları nelerdir, oluşabilecek komplikasyonları azaltmak için kullanılabilecek doz ve süre nedir, tedavi kesildikten sonra ne olabilir, diğer bifosfonatlar pamidronat kadar etkili midir gibi birçok önemli cevaplanmamış sorular mevcuttur.

Büyüme hormonu, Oİ için olası bir tedavi olarak önerilmiştir. Çalışmaların bulguları büyüme hormonu tedavisinin bazı hastalarda kısa süreli büyümeyi hızlandırmak olabileceğini düşündürmektedir. Büyüme hormonu tedavisi sırasında gelişmiş kemik döngüsü iliak kemik örneklerinin histomorfometrik incelenmelerinde bildirilmiştir. Büyüme hormonu bifosfonatlar ile kombinasyon halinde faydalı olabilir, ancak kullanımı halen tartışmalıdır.^{9,12}

Paratiroid hormonu, postmenopozal osteoporozda kırık insidansını azaltan güçlü bir kemik anabolik ajanıdır. Osteogenezis İmperfekta'lı çocukların tedavisi için cazip bir aday olarak görülse de, paratiroid hormonla yapılan hayvan deneylerinde osteosarkom geliştiği görülmüştür. Benzer bir etki insanlarda görülebileceği düşünüldüğünden paratiroid hormonunun çocuklarda kullanılmasının sakıncalı olduğu bildirilmiştir.^{12,69}

Hastalığın kesin tedavisi şüphesiz ki, *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki bozukluğun giderilmesidir. Fakat günümüzde böyle bir tedavi mevcut değildir. Horwitz ve ark., kardeşlerinden yapılmış kemik iliği transplantasyonu yapılarak tedavi edilmiş üç hastanın sonuçları yayınlamışlar ve hastalarda kemik mineral içeriği artışı olduğu, büyüme hızında artış ve kemik kırığı frekansında azalma olduğunu göstermişlerdir.⁷⁰

2.6.2 Cerrahi Tedaviler

Osteogenezis İmperfekta hastalarında bifosfonat tedavisi sonrasında, özellikle şiddetli ve hafif Oİ tiplerinin çoğunda uzun kemiklerin intramedüller tespitlerle sağlanacak iç desteğe ihtiyacı vardır. Dış destek kontrendikedir çünkü plak üzerinde ve altında kırık riski yüksek ve vida fiksasyonu zayıftır. Plaklama, Oİ'li çocuklarda kırık ve deformite tedavisinde bir seçenek olarak görülsede, Enright ve ark.'nın yayınladığı çalışmada plaklama yönteminin yüksek komplikasyon oranları (% 69,2), revizyon için kısa zaman uzunluğu (27 ay) ve boyuna büyümeye bilinmeyen etkisinden dolayı, intramedüller çivilerin daha üstün olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Plaklama yönteminde sık görülen komplikasyon olarak, vida gevşemesi, plak eğilmesi ve kırılması ve yeni kırık oluşumu olarak gösterilmiştir.^{3,9,11,71}

2.6.2.1. Uzun Kemiklerin Tedavisi

Osteogenezis İmperfekta hastalarının tedavisindeki amaç, kırıklarla oluşan deformiteleri düzeltmek, kırık oluşumunu önlemek ve sonucunda fonksiyonu arttırmaktır. Tedavi gerektiren en sık durum uzun kemiklerin deformasyonudur. İntramedüller çubuklarla implantasyon, önceden var olan deformitenin düzeltilmesi ve kırıkların tespiti için mevcut tedaviler içerisinde en cazip seçenektir. Yeni doğan bebeklerdeki kırıklar genellikle alçı atellerle tespit edilir. Bir-iki hafta yani yumuşak kallus oluşana kadar tespit yeterlidir. Osteogenezis İmperfekta'nın ciddi formlarında alt

ekstremitelerin tespiti ilk ayağa kalkma denemesinden sonra gerçekleştirilir. Yürümeye başlama yaşından önce tespit tartışmalıdır ve pamidronat kullanımından sonra nadiren ihtiyaç duyulur. Uzun kemiklerin eğilmesi kas yapısını deforme eder ve bu tekrarlayan kırıkların oluşmasına yol açar. Bu yüzden en önemli cerrahi endikasyon, deformasyona bağlı kemik kırığının oluşmasıdır. Kırıkları önleyip yürümeye yardımcı olmak göreceli bir cerrahi endikasyondur.^{5,7,72,73}

Çoklu osteotomi ve intramedüller rod kullanımı ilk olarak raşitizm hastalarının uzun kemik deformitelerinin düzeltilmesi amacıyla 1921 yılında tanımlanmıştır. Ama gerçek anlamda Sofield prosedürü olarak bilinen tekniğin ilk detaylı tanımlaması 1959 yılında yapılmıştır. İntramedüller çubuklar kullanılarak ‘parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit’ yönteminin Osteogenesis İmperfekta, tibia konjenital psödoartrozu, dirençli raşitizm, fibröz displazi ve uzun kemiklerin konjenital kısalığı tedavisinde kullanımı Sofield ve Millar tarafından tanımlanmıştır.⁷⁴ Daha sonra bu teknik Oİ tedavisinde, Sofield, Page ve Mead tarafından popüler hale getirilmiştir.⁷⁴⁻⁷⁶

Sofield ve Millar’ın ilk tariflediği teknikte, kemiğe subperiostal olarak olarak ulaşıldıktan sonra kemiğin diyafizi proksimal ve distal metafizden kesilerek ayrılır, kemik düz olacak şekilde fragmanlara ayrılır ve bir rot etrafına dizilir, rot olarak düz Rush veya Kuntscher çivileri kullanılır.⁷⁴ Tiley ve Albright, maksimum uzunlukta ve kalınlıkta çivi kullanmayı önermişlerdir.⁷⁶ Kullanılan çivinin fizisi geçmesini ve yerleştirilen çivinin merkezi olmasını, en kalın çiviye yerleştirmek için gerekirse medullayı oymayı önermişlerdir. Ryöppy ve ark. geliştirdikleri teknikte ise, çiviler yarı kapalı olarak kemiğe tespit edilmiştir.⁷⁷ Kemik kapalı olarak (osteoklazi) kırılır ya da açılanmanın olduğu yerden sınırlı bir insizyonla osteotomi yapılır. Böylece hastalarda daha az travma oluşturarak, daha kısa zamanda, en az morbidite ile cerrahi yapılabileceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple hastalara daha erken yaşlarda, hatta doğumdan sonra bile cerrahi yapılabileceğini, bunun sonucunda da hastaların motor gelişiminin daha iyi olacağını, yürüme kabiliyetlerinin daha tatminkar olacağını iddia etmişlerdir.

Hiçbir şekilde cerrahi yapılamayan küçük çocuklarda sedasyon veya anestezi altında deformasyonların kapalı olarak osteoklazi de tanımlanmıştır. Deformite düzeltildikten sonra ekstremiteler atellerle immobilize edilir. Elastik çubuklar Metaizeau tekniği geliştirilerek Oİ tedavisinde kullanılmış, beş yaşından önceki çocuklarda cazip

bir alternatif olarak sunulmuştur. Ayrıca Rush çivileri kullanılarak teleskopik çivilerle yapılan bir çalışma yayınlanmıştır. Bu tür çivilerin maliyeti ve kullanım kolaylıkları göz önünde tutulduğunda, özellikle bazı ülkelerde önemi hala devam etmektedir.^{5,10,78-81}

Sofield prosedürü için endikasyonlar, tekrarlayan kırıklardan dolayı oluşan uzun kemik deformasyonları ve kullanılan ortezi uyum ve fonksiyonunun bozulması olarak gösterilebilir. Cerrahi planlama ve özen çok önemlidir. Humerus kırığı riski sebebiyle tansiyon manşonu bağlamak bile sakıncalıdır. Anestezik açıdan malign hipertermi, metabolik asidoz ve kardiyak aritmi yönünde dikkatli olunmalıdır. Osteogenezis İmperfekta hastalarında platelet disfonksiyonu görülebildiğinden ve deformite düzeltimi için çok fazla girişim yapılabildiğinden kanama için çok dikkatli olunmalıdır. Bu yüzden ekstremitelerdeki operasyonlar gerekirse farklı seanslarda yapılmalıdır.^{5,82,83}

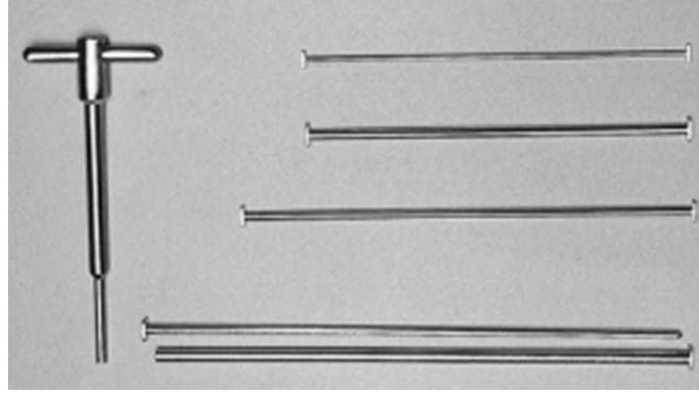
Sofield kendi tariflediği teknikte, intramedüller rod olarak Rush rodu ve Kuntscher rodu kullanmıştır.⁷⁴ Bundan başka birçok intramedüller sistem kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Operasyon tekniğinde; femura anterolateral, tibiaya anterior yaklaşımla ulaşılır. Kemiğe ulaşıldıktan sonra düz bir diyafiz elde edene kadar gerekli miktarda osteotomiler deforme bölgelerinden yapılarak rot etrafına dizilir. Bu durum bir şiş-kebaba benzetildiğinden ‘şiş-kebab osteotomisi’ (Şekil 6) olarak da adlandırılır. Bu yapılırken mümkün olduğunca periostu korumaya dikkat etmek gerekir. Rotu medulladan geçirmek için gerektiğinde oyma gerekebilir. Cerrahi sonrası hasta yaşı ve cerrahi bölgeye bağlı olarak; pelvipedal alçı, uzun bacak alçı veya atel uygulanabilir ve radyolojik kaynama elde edilince çıkartılır. Prosedüre has komplikasyonlar sık olmamakla birlikte rod migrasyonu, kemik çok fazla devaskülerize edildiğinde; kaynamama ve enfeksiyondur.^{5,74}



Şekil 6. Sofield ve Millar'ın, 'parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit' yöntemi⁷⁴

Klasik Sofield tekniğinde kullanılan düz çiviler kemiğin boyu uzadıkça kısa kaldığından araştırmacıları yeni implant tasarımına itmiştir. Bailey ve Dubow, üst ve altında T şeklindeki uçları sayesinde kemiğe sabitlenen ve kemik uzadıkça uzayabilen teleskopik yeni bir çivi tasarlamışlardır.⁸⁵ T şeklindeki uçları diz ve ayak bileği kemiğinde subkondral epifiz içine ve trokanter majöre gömülüdür. İmplantın femur ve tibiaya yerleştirilmesi için diz artrotomisi ve geniş bir ayak bileği artrotomisi gerekir. Kemik uzadıkça uzayan çivi sayesinde kemik tespitsiz kalmadığından reoperasyon sıklığı azalmıştır. Yıllardır birçok merkezde başarıyla kullanılmaktadır. Bu çivilerin mekanik komplikasyonların % 7 ila % 100 arasında değişen ve yüksek oranda olması (migrasyon, T-parçaların ayrılması, rodun yumuşak dokuya çıkması) sebebiyle T-parçasının kopma sorunu çözmek için Bailey-Dubow çivileri modifiye edilmiş ve Sheffield çubukları geliştirilmiştir (Şekil 7). Wilkinson ve ark.'nın yaptığı karşılaştırmalı çalışmada hiçbir epifiz hasarı görülmediği saptanmış ve daha düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir.⁸⁴

Fassier ve Duval tarafından yeni bir konsept geliştirilmiştir.⁸⁶ Fassier-Duval çivisiyle eklemlerin daha az zarar görmesi, daha az invaziv girişim ve daha az mekanik komplikasyon elde edilmiştir. Aynı zamanda, femur cerrahisinde diz artrotomisi, tibia cerrahi için ayak bileği artrotomisini ortadan kaldırma avantajına sahiptir. Çivi perkütan osteotomilerle birlikte floroskopi kontrolü altında küçük kesiler yardımıyla yerleştirilir. Ancak, bu dik bir öğrenme eğrisi olan zor bir tekniktir.^{5,10,11,80,87}



Şekil 7. Çeşitli uzunluk ve çaplarda Sheffield rodları⁸⁴

Cerrahi teknik birçok cerrah tarafından değiştirilmiş, fakat temel cerrahi ilke olan ‘çoklu osteotomiler, yeniden düzenleme ve uzun kemikler üzerinde intramedüller çivi ile fiksasyon’ ilkesi sabit kalmıştır.^{88,89}

Osteogenezis İmperfekta ciddi formlarında, pamidronat ile tedaviyle kavrama gücünün arttığı gösterilmiştir. Fakat önemli deformiteler veya özellikle humerustaki tekrarlayan kırıklar fonksiyonel aktiviteleri bozabilir. Literatürde hastaların üst ekstremité kullanma yeteneği ve performansı (tuvalet, beslenme, kendine bakım, diş fırçalama, koltuk değneği veya tekerlekli sandalye kullanma gibi) incelenmiştir. Hastalarda hafif ve tek taraflı deformitelerin sadece hareket fonksiyonunu sınırladığı, ama ciddi deformitelerin öz bakım ve hareketlilik işlevlerini bozduğu görülmüştür.

Osteogenezis İmperfekta’lı çocuklarda üst ekstremité deformitelerinin cerrahi düzeltilmesi seyrek yapılır. Çünkü üst ekstremité kırıkları alt ekstremitéye göre daha az görülür ve kırıkları ile deformiteler daha iyi tolere edilir. Yayınlanan birçok üst ekstremité cerrahi çalışmalarında genel endikasyon olarak, hastaların koltuk değneği veya tekerlekli sandalye kullanma becerisini artırmak gösterilmiştir. Teleskopik çiviler veya Rush çubuklar kullanılarak yapılan intramedüller tespit, üst ekstremité fonksiyonunu arttırabilir. Osteogenezis İmperfekta’lı çocuklarda üst ekstremité deformitelerinin cerrahi düzeltilmesi özellikle önkolda, teknik olarak zordur. Önkolda Kirschner teli (K-teli) gibi küçük çaplı basit çubuklar kullanılırken humerusta hem basit hem de teleskopik çubuklar kullanılabilir.^{11,66,90-94}

Olekranon apofiz kırıkları Oİ’li çocuklarda, özellikle tip I hastalarda normal çocuklara göre daha sık ve daha erken yaşlarda görülür. Tip 1 kollajen bozukluğu temelinde proksimal olekranon ve triseps kasında artan gevşeklik nedeniyle fizis ve

bitişik subkondral kemik zayıflığı nedeniyle olekranon apofizinin, Oİ'li çocuklarda kopmaya karşı daha hassas hale geldiği öne sürülür. Bilateral görülme olasılığı sıktır (% 70). Cerrahi dışı tedavi minimal deplase olekranon apofizyel kırıklarında dikkatli haftalık aralıklarla takip kaydıyla, başarılı olabilir. 6 hafta ekstremitte alçıda tutulmalıdır. Deplasman miktarı hakkında herhangi bir uzlaşma olmamasına rağmen (genellikle 5 mm üzeri deplasmanlar cerrahi sınırdır), araştırmacılar olekranon deplase kırıklarında cerrahi tedaviyi tavsiye ederler. Cerrahide açık redüksiyon sonrası küçük çocuklarda emilebilir sütür ile daha büyük hastalarda ise iki intramedüller K-teli ve paslanmaz çelik tel ya da emilebilir sütür ile gergi bandı kullanılarak stabil internal tespit sağlanır.^{80,95}

2.6.3. Rehabilitasyon

Osteogenezis İmperfekta patolojisindeki osteoporoz sebebiyle, hastalardaki immobilizasyon sonrası mevcut osteoporoz daha da artacağından rehabilitasyon oldukça önemlidir. Doğum sonrası kırıklarda basit bir atel veya splintle 1-2 hafta tespit yeterlidir. Cerrahi yapılan hastalarda ise kırığın yeri ve hasta yaşına göre pelvipedal alçı veya uzun bacak alçı ateller kırığın radyolojik kaynama bulguları elde edilene kadar uygulanır. Tam kaynama elde edilene kadar destek amacıyla diz-ayak bileği ortezleri (KAFO) veya kalça-diz-ayak bileği ortezleri (HKAFO) oldukça sık kullanılır. Bu cihazlar ciddi hastalarda yürümeye yardımcı cihaz olarak ve kırıkları önlemek amacıyla da kullanılabilir. Böylece hasta erken mobilize edilerek kemikteki stres artırılıp, osteoporoz azaltılır. 'Kırık-immobilizasyon-kırık' kısır döngüsü kırılmaya çalışılır. HKAFO kullanılan hastalarda alt ekstremitelerde kırık oranlarında azalma olduğu, artan kalça fleksiyonu ve adım uzunluğu ile ilişkili olarak transvers planda pelvik rotasyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu ortezler dışında hava ile şişen pantolon tipi veya vakumlu spintlerde kullanılmaktadır. Ayrıca yürümeye yardımcı olmada koltuk değnekleri ve yürüteçler sıkça kullanılır. Yürüyemeyen hastalarda kas gücü yetersizliğinden dolayı elektrikli tekerlekli sandalye tercih edilir.^{5,73,96-100}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 4 Ekim 2019 tarih 92 sayılı toplantısında alınan 7. Karar ile yapılmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne, Ocak 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran klinik veya genetik olarak Osteogenezis İmpperfekta tanısı alan, kırıkları nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi uyguladığımız 33 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. 4 hastaya genetik analiz yapılmadığı için ve 2 hastada bu dokuz yıllık periyotta hayatlarını kaybettiği için çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya halen hayatta olan 27 hasta ile devam edildi.

Hastaların tümüne Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Kliniği'nde genetik analiz yapılmıştı. Hastaların son muayeneleri Kasım 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında poliklinikte veya uzaktan aranarak yapılmış olup dosyaları, sistemdeki eski X-ray görüntüleri incelendi. Hastane dijital kayıt sistemi 2011 yılı ve sonrasını içerdiği için hastaların Ocak 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında geçirdikleri kırıklar kayıt altına alınabildi.

Hasta adı ve soyadı, dosya numarası, doğum tarihi, cinsiyeti, genetik analiz sonuçları, kan grupları, anne baba arasındaki akraba evlilik durumu, klinik muayeneleri, kırık sayıları, kırılan kemik ve tarafı, kırık yerleşimi, kırıkları için yapılan tedaviler, düzenli pamidronat tedavisi alma durumu, son muayenelerindeki hipermobilitate ve ambulasyon skorlamaları kaydedildi. Son muayenelerinde hasta ve hasta yakınlarıyla tekrar ayrıntılı görüşülerek dosyada yer alan kırık öykülerinin doğruluğu teyit edildi.

Çalışmamız kapsamında yapılan moleküler genetik çalışmalar Çukurova Üniversitesi AGANTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesinde yapıldı. Bu çalışmalarda kullanılmak üzere seçilen hastalardan 2 cc periferik kan örneği toplandı. Alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu otomatize sistem (QiaSymphony, Qiagen, Almanya) ve hazır kitler, (DNAmidi kit, Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. DNA izolasyonu gerçekleştirilen örneklerin konsantrasyonu ölçülerek (Qubit, ThermoFisher, ABD) yeni nesil dizileme işlemleri için yeterli miktarda DNA eldesinin sağlandığı tespit edildi. Yeterli miktarda DNA elde edilen örnekler *COL1A1* ve *COL1A2* genlerini içeren yeni nesil dizileme panelleri ile

kütüphane hazırlığı aşamasına alındı.

Kütüphane hazırlığında öncelikle ‘fragmentasyon’ aşamasına alındı ve örnekler fragmente edildi. Sonra ‘ligasyon’ aşamasında örnekler ilk barkodları iliştilirdi. ‘Target PCR’ aşamasında dizaynı merkez bünyesinde yapılan çok genli panele yönelik hedef bölgeler PCR yöntemiyle çoğaltıldı. ‘Universal adaptör PCR’ aşamasında, hazırlanan örnekler ikinci barkodları ve sekanslama adaptörleri iliştilirdi. Sonrasında oluşturulan kütüphanelerin qPCR ile kalite ve miktarı ölçüldü ve ölçülere uygun olarak kütüphane havuzu oluşturuldu. Oluşturulan kütüphane havuzu Miseq (Illumina, ABD) yeni nesil dizileme sistemine yüklenerek dizilendi.

Hasta örneklerine ait elde edilen sekans verilerinin biyoinformatik analizleri 3 aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle dizileme verilerinin kalite kontrolleri yapılarak elde edilen verilerin analizler için uygunluğu tespit edildi. Sonrasında ise elde edilen verilerin varyant analizleri ve tespit edilen varyantların klinik olarak anlamlarının değerlendirilmesi yapıldı. Tespit edilen değişikliklerin her biri önce veri bankaları aracılığı [Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, PubMed ve hastalığa özgün veri kaynakları] değerlendirildi. Daha önce tespit edilmemiş ya da klinik önemi bilinmeyen varyantların olası etkisi (patolojiktan benigne kadar geniş bir spektrumda) en az üç ayrı in-sliko analiz aracı (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster vb.) kullanılarak analiz edildi. Yapılan analizler sonucunda tespit edilen hastalık etiyolojisi ve/veya prognostik öneme sahip olan varyantların klinik raporlaması uluslararası standartlara uygun olarak ilgili uzmanlar (Tıbbi Genetik alanında uzman hekim) tarafından yapılarak sonlandırıldı.

Hastaların yapılan genetik analizlerine bakıldığında; ana mutasyon tipleri *COL1A1*, *COL1A2*, *SERPINF1* olarak belirlendi. Genetik analiz yapılmasına rağmen ana mutasyon tipi tespit edilememiş Oİ’nin diğer nadir genetik temelli tipleri *COL1A1*-*COL1A2* dışı olarak belirlendi; alt mutasyon tipleri ‘belirsiz’ olarak değerlendirildi.

Hastaların son muayenelerinde boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler üzerinden çocukların ve yetişkinlerin vücut kitle indeksleri ayrı ayrı hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ): Ağırlık (kg)/boy uzunluğu (m)² formülü ile hesaplandı. Erişkin hastaların VKİ değerleri <20 ise ‘zayıf’, 20-25 arasında ise ‘normal’, 25-30 arasında ise ‘fazla kilolu’, >30 ise ‘obez’ olarak değerlendirildi.

Persentil eğrisi, aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların kilo, boy ve baş çevresi açısından değerlendirilmesi ve karşılaştırılması kullanılmaktadır. Çocuk hastaların boy, kilo ve VKİ değerleri persentil eğrisi hesaplamaları da yapıldı. Buna göre <% 3, % 3-10 , % 10-25 , % 25-50, % 50-75, % 75-90 ve >% 97 değerlerine ulaşıldı. Normal persentil değerleri % 25-75 arası olarak belirlendi. Boy ölçümleri için; >% 75 olan değerler ‘uzun’, <% 25 olan değerler ‘kısa’ olarak değerlendirme yapıldı. Kilo ölçümleri için; >% 75 olan değerler ‘kilolu’, <% 25 olan değerler ‘zayıf’ olarak değerlendirme yapıldı. VKİ ölçümleri için; >% 75 olan değerler ‘yüksek’, <% 25 olan değerler ‘düşük’ olarak değerlendirme yapıldı.

Hastalar klinik sınıflandırmaları, muayenelerine ve öykülerine göre Sillence sınıflaması ve Shapiro sınıflaması kullanılarak yapıldı. Beighton tanı kriterlerine (Tablo 6) göre tüm hastalar hipermobilité varlığına yönelik değerlendirildi. Hastaların mobilizasyonu ise Hoffer ve Bullock’un Ambulasyon Derecelemesi (Tablo 7) ile değerlendirildi.

Tablo 6. Beighton Eklem Hipermobilité Skorlaması

Başparmağın pasif olarak ön kol iç yüzüne değmesi	R- 1 / 0 puan	L- 1 / 0 puan
5. Metakarpal eklemnin dorsifleksiyonu > 90°	R- 1 / 0 puan	L- 1 / 0 puan
Dirseğin hiperekstansiyonu > 10°	R- 1 / 0 puan	L- 1 / 0 puan
Dizin hiperekstansiyonu > 10°	R- 1 / 0 puan	L- 1 / 0 puan
Ayakta ve dizler ekstansiyonda iken el ayasının yere değmesi	1 / 0 puan	

Tablo 7. Hoffer ve Bullock’un Ambulasyon Derecelemesi

Derece 1	Toplumsal ambulasyon	a- cihazsız	b- cihazla
Derece 2	Ev içi ambulasyon	a- cihazsız	b- cihazla
Derece 3	Fizyolojik ambulasyon	a- cihazsız	b- cihazla
Derece 4	Tekerlekli sandalye bağımsız		
Derece 5	Tekerlekli sandalye bağımlı		
Derece 6	Yatağa bağımlı		

Yapılan tedaviler tipi, cerrahi dışı ve cerrahi tedaviler olarak ikiye ayrıldı. Osteotomiler, TEN, K-teli, gergi bandı, plak, vida tespitleri veya ilizarov ekstretnal fiksator uygulamaları cerrahi tedavilerimizi oluştururken; atel, pelvipedal alçı, kol askısı, velpau ve pavlik bandaj uygulamaları cerrahi dışı tedavilerimizdi.

Akut gelişmiş kırıklar, cerrahi dışı tedavi sonrası yanlış kaynama oluşan kırıklar, ambulasyonu ve yaşam standartlarını engelleyecek derecede açılanma artışı gösteren kemik kırıkları, kırık sıklığını azaltmak ve yeni kırık oluşumunu engellemek cerrahi tedavi endikasyonlarımız olarak kabul edildi.

Cerrahi dışı tedaviler veya cerrahi tedaviler sonrasında; açılanma, kısalık, tel migrasyonu ve tespit yetersizliği gibi komplikasyonlarımız belirlendi. Cerrahi tedavi sonrası revizyon cerrahisi sayıları kaydedildi.

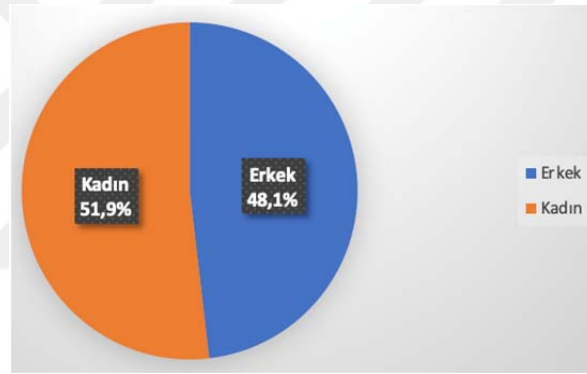
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis Testi testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r \geq 0.91$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 \leq r < 0.71$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 \leq r < 0.51$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 \leq r < 0.31$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r \leq 0.3$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

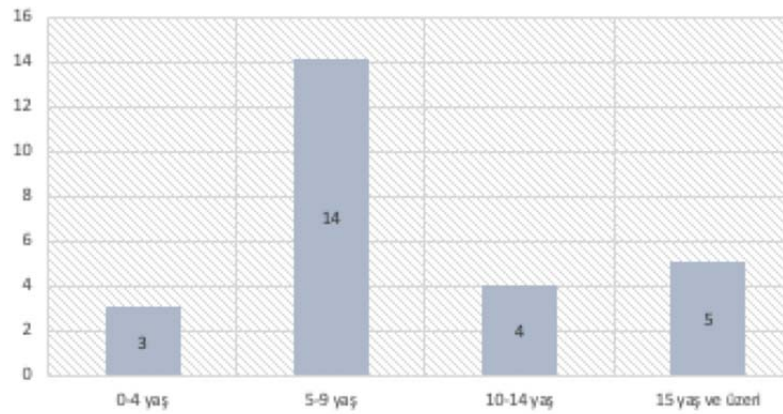
5. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne, Ocak 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran, klinik veya genetik olarak Osteogenezis İmperfekta tanısı alan, kırıkları nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi uyguladığımız halen hayatta olan 27 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin dağılımları incelendiğinde; çalışmaya alınan toplam 27 hastanın 13'ü (% 48,1) erkek, 14'ü (% 51,9) kadındı (Şekil 8). Hastaların yaş ortalaması $10,4 \pm 7,4$ yıl idi. En genç hasta 3, en yaşlı hasta 39 yaşındaydı. Hastaların yaş dağılımlarına Şekil 9'da yer verilmiştir.



Şekil 8. Hastaların cinsiyet dağılımı

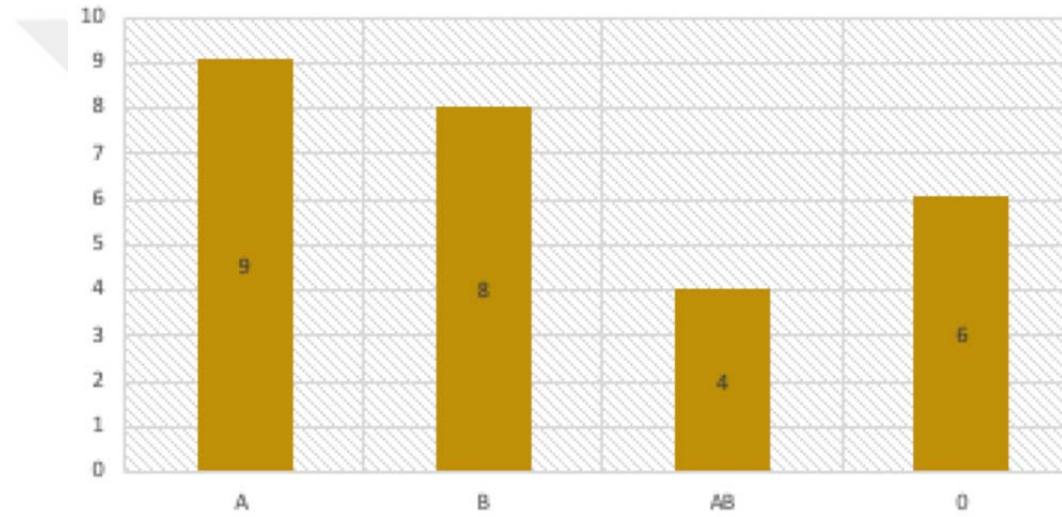


Şekil 9. Hastaların yaş dağılımı

Dokuz yıllık periyotta, hastaların tamamının bir veya birçok kez kırık nedeniyle kliniğimize başvurduğu görüldü. 13 hastanın kırıkları için cerrahi dışı tedavi yöntemleri yanında cerrahi tedavi uygulandığı görüldü; bunların 8'i erkek, 5'i kadındı. Diğer 14 hastanın kırıkları için sadece cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulandığı görüldü; bunların 7'si erkek, 7'si kadındı.

Hastaların ebeveynleri arasında akraba evliliği durumu sorgulandığında; 15'inde (% 55,6) vardı, 12'sinde (% 44,4) yoktu.

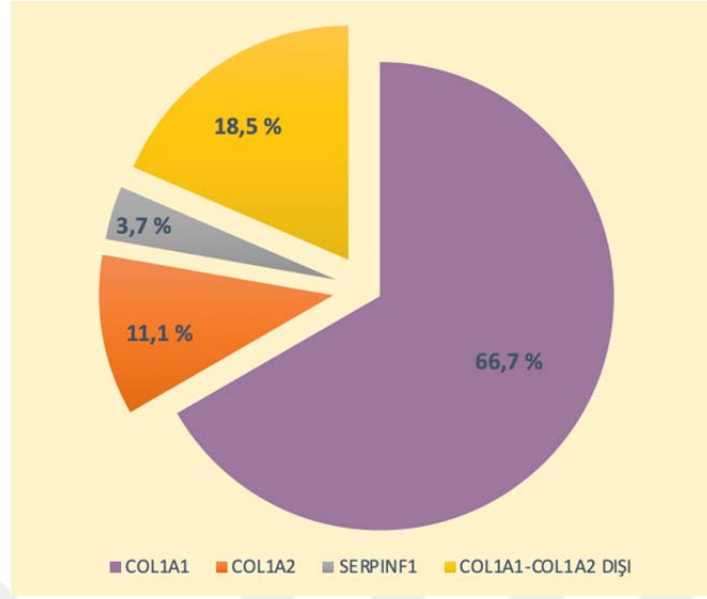
Hastaların kan gruplarına bakıldığında; 9'u (% 33,3) A, 8'i (% 29,7) B, 4'ü (% 14,8) AB ve 6'sı (% 22,2) 0 (Sıfır) kan grubu olduğu görüldü (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların kan gruplarının dağılımı

Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nden de takipli olan 15 hasta pamidronat tedavisi düzenli alıyordu, 12'si ise düzenli almıyordu. Bu 12 hastanın 4'ü 15 yaş ve üzerindeydi. Pamidronat tedavisini düzenli alan hastaların yaş ortalaması $7,7 \pm 3,5$ yaş (3 yaş-15 yaş) iken, düzenli almayanların yaş ortalaması $14 \pm 10,1$ yaş (3 yaş-39 yaş) idi.

Hastaların yapılan genetik analizlerine bakıldığında; 18'inde (% 66,7) *COL1A1*, 3'ünde (% 11,1) *COL1A2*, 1'inde (% 3,7) *SERPINF1* tespit edilmiştir. 5'inde (% 18,5) genetik analiz yapılmasına rağmen ana mutasyon tipi tespit edilememiş olup (non-kollajen grup) *COL1A1-COL1A2* dışı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların genetik mutasyon tiplerinin dağılımı

Hastaların 22'sinin genetik mutasyon alt tipleri belirlenebilmiş; 11'i (% 50) G>A Heterozigot, 4'ü (% 18) C>T Heterozigot, 3'ü (% 14)G>T Heterozigot, 1'i (% 4) insCT Homozigot, 1'i (% 4) delG Heterozigot, 1'i (% 5) delinsA Heterozigot, 1'i (% 5) insC Heterozigot olduğu görülmüştür. Genetik analiz yapılmasına rağmen genetik mutasyon alt tipi tespit edilememiş 5 hasta 'belirsiz' olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların genetik analiz sonuçları

	Genetik Mutasyon Tipi	Genetik Mutasyon Alt Tipi
Vaka 1 = HHY	COL1A1	c.769 G>A Heterozigot
Vaka 2 = ZY	COL1A1	c.769 G>A Heterozigot
Vaka 3 = ŞY	COL1A1	c.769 G>A Heterozigot
Vaka 4 = AMA	SERPINF1	c.319_320 insCT Homozigot
Vaka 5 = EG	COL1A1	c.2644 C>T Heterozigot
Vaka 6 = AS	COL1A1	c.3076 C>T Heterozigot
Vaka 7 = REB	COL1A1	c.1588 G>A Heterozigot
Vaka 8 = YRR	COL1A1	c.3207+1 G>A Heterozigot
Vaka 9 = MA	COL1A1	c.769 G>A Heterozigot
Vaka 10 = MA	COL1A1	c.769 G>A Heterozigot
Vaka 11 = ZA	COL1A1	c. 2089 C>T Heterozigot
Vaka 12 = ÇB	COL1A1	c.823 G>T Heterozigot
Vaka 13 = YC	COL1A1	c.2021_2021 delG Heterozigot
Vaka 14 = VA	COL1A1	c.2067_2068 delinsA Heterozigot
Vaka 15 = ESE	COL1A1	c.3421 C>T Heterozigot
Vaka 16 = ZY	COL1A1	c.668_669 insC Heterozigot
Vaka 17 = MK	COL1A1	c.2461 G>A Heterozigot
Vaka 18 = YK	COL1A1	c.910 G>A Heterozigot
Vaka 19 = HSB	COL1A1	c.661 G>A Heterozigot
Vaka 20 = İA	COL1A2	c.910 G>A Heterozigot
Vaka 21 = BEA	COL1A2	c.1045 G>T Heterozigot
Vaka 22 = MOE	COL1A2	c.865 G>T Heterozigot
Vaka 23 = AKI	COL1A1-COL1A2 dışı	Belirsiz
Vaka 24 = NET	COL1A1-COL1A2 dışı	Belirsiz
Vaka 25 = ACG	COL1A1-COL1A2 dışı	Belirsiz
Vaka 26 = EA	COL1A1-COL1A2 dışı	Belirsiz
Vaka 27 = SD	COL1A1-COL1A2 dışı	Belirsiz

Hastaların mavi sklera bulgusu sıklığı araştırıldığında; 17'sinde (% 62,9) vardı, 10'unda (% 37,1) yoktu. Mavi sklerası olan hastaların 11'i (% 64,8) tip I, 3'ü (% 17,6) tip III, 3'ü (% 17,6) tip IV idi. En sık tip I'de gözlemlendi. Mavi sklera varlığının hastalarımızın genetik mutasyon tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; mavi sklera bulgusu olan 17 hastanın 10'u (% 58,9) *COL1A1*, 3'ü (% 17,6) *COL1A2*, 3'ü (% 17,6) *COL1A1-COL1A2* dışı, 1'i (% 5,9) *SERPINF1* idi. Genetik mutasyon alt tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; mavi sklera bulgusu olan 17 hastanın; 6'sı G>A Heterozigot, 3'ü C>T Heterozigot, 2'si G>T Heterozigot, 1'i insCT Homozigot, 1'i insC Heterozigot, 1'i delinsA Heterozigot idi. Mavi sklera bulgusu olan ve olmayan hastaların genetik mutasyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.925).

Tablo 9. Hastaların mavi sklera bulgusuna göre genetik mutasyon alt tipi dağılımı

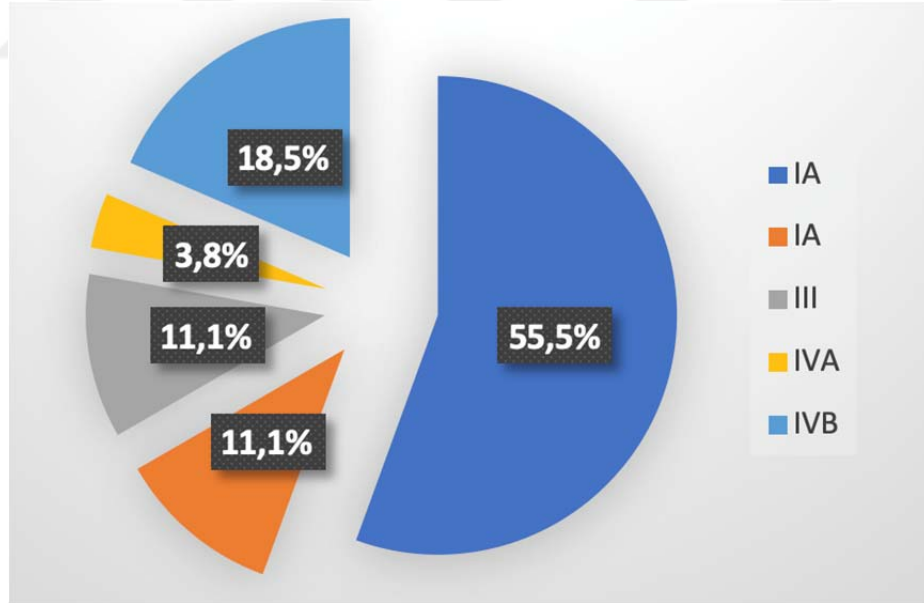
	Mavi Sklera Bulgusu	
	Var	Yok
Mutasyon Alt Tipi		
1- G>A Heterozigot	6	5
2- G>T Heterozigot	2	1
3- C>T Heterozigot	3	1
4- delinsA Heterozigot	1	1
5- insC Heterozigot Heterozigot	1	0
6- insCT Homozigot	1	0
7- Belirsiz	3	2

Dentinogenezis İmperfekta bulgusu sıklığı araştırıldığında 12'sinde (% 44.4) vardı, 15'inde (% 55.6) yoktu. Dİ'si olan hastaların 4'ü tip IV, 7'si tip I, 1'i tip III idi. Dİ varlığının hastalarımızın genetik mutasyon tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; Dİ bulgusu olan 12 hastanın 8'i (% 66,6) *COL1A1*, 2'si (%16,7) *COL1A2*, 2'si (%16,7) *COL1A1-COL1A2* dışı idi. Genetik mutasyon alt tipleri ile olan ilişkisi aşağıdaki Tablo 10'da özetlenmiştir. Dİ'si bulgusu olan ve olmayan hastaların genetik mutasyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.667).

Tablo 10. Hastaların Dİ bulgusuna göre genetik mutasyon alt tipi dağılımı

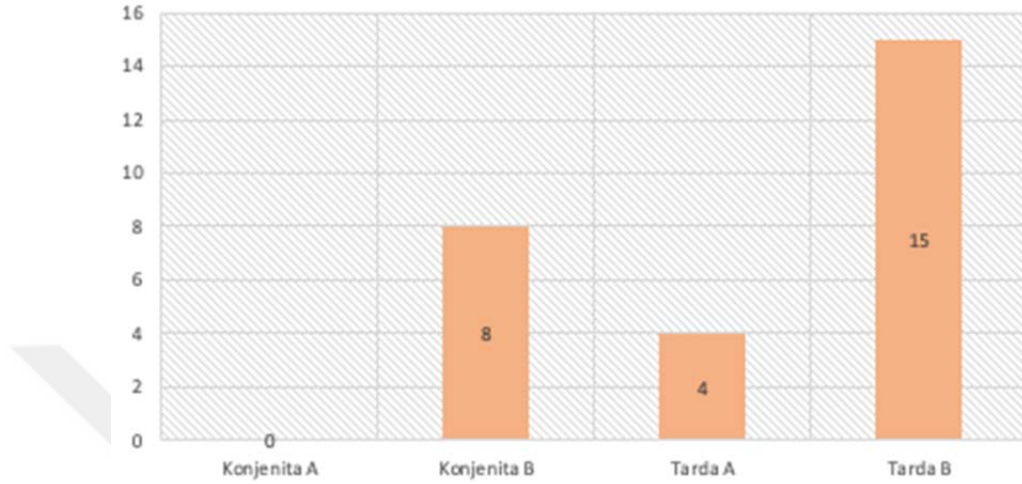
	Dentinogenesis İmperfekta	
	Var	Yok
Mutasyon Alt Tipi		
1- G>A Heterozigot	4	7
2- G>T Heterozigot	2	1
3- C>T Heterozigot	3	1
4- delinsA Heterozigot	1	1
5- insC Heterozigot Heterozigot	0	1
6- insCT Homozigot	0	1
7- Belirsiz	2	3

Hastalar Sillence sınıflamasına göre sınıflandırıldığında; 15'i (% 55,5) tip IA, 3'ü (% 11,1) tip IB, 3'ü (% 11,1) tip III, 1'i (% 3,8) tip IVA ve 5'i (% 18,5) tip IVB olarak değerlendirildi (Şekil 12).



Şekil 12. Sillence sınıflamasına göre hastaların dağılımı

Hastalar Shapiro sınıflamasına göre sınıflandırıldığında ise; konjenita A hastasına rastlanmadı, 8'i (% 29,7) konjenita B, 4'ü (% 14,8) tarda A, 15'i (% 55,5) hastada tarda B idi.

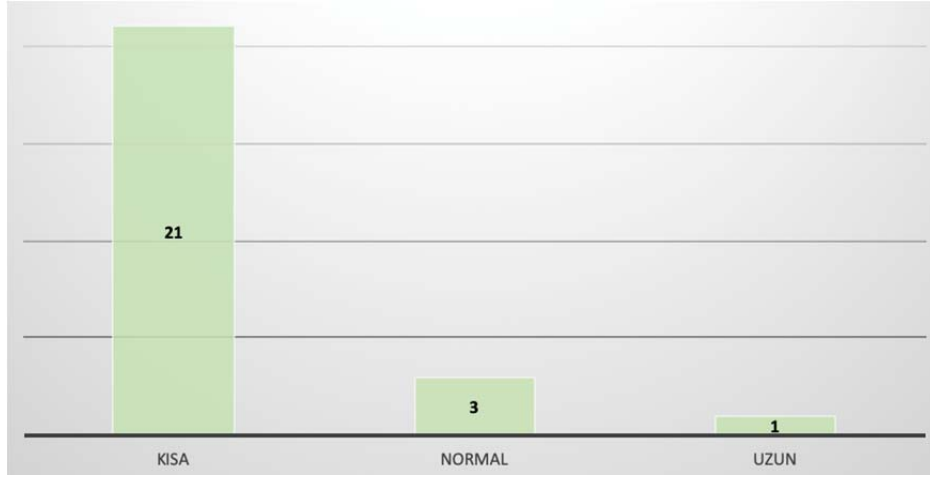


Şekil 13. Shapiro sınıflamasına göre hastaların dağılımı

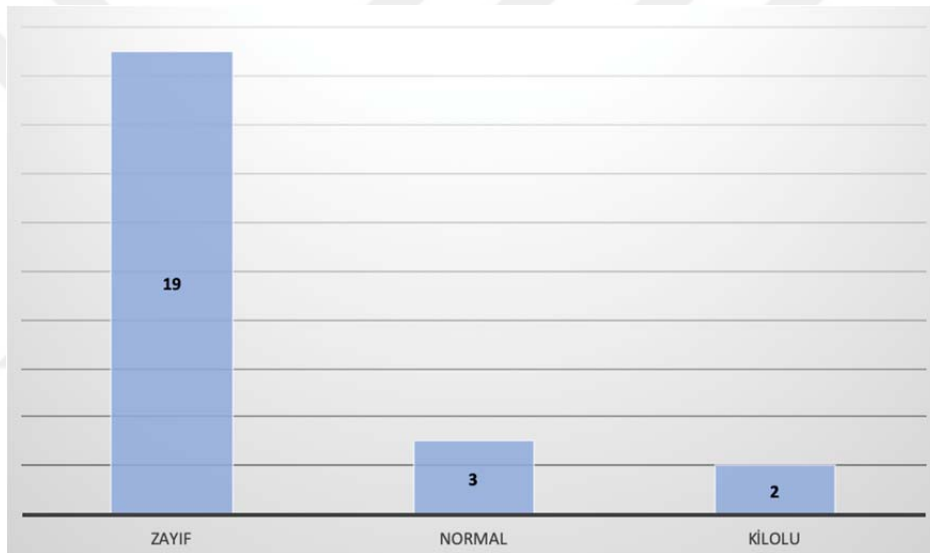
Hastaların son muayenelerinde boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Toplam 27 hastanın 24'ü çocuk, 3'ü erişkin hastaydı. Ölçümler değerlendirildiğinde, boy ortalaması $117,8 \pm 25,1$ cm, kilo ortalaması $26,0 \pm 15,5$ kg bulundu.

Çocuk hastaların boy persentilleri ölçüldüğünde; 15'i <%3 persentil, 1'i %3-10 persentil, 5'i %10-25 persentil, 2'si %25-50 persentil, 1'i >%97 persentil olarak değerlendirildi. Bu hastaların 21'i (% 87,5) 'kısa', 2'si (% 8,3) 'normal', 1'i (% 4,2) 'uzun' olarak değerlendirildi (Şekil 14).

Çocuk hastaların kilo persentilleri ölçüldüğünde; 14'ü <%3 persentil, 4'ü %3-10 persentil, 1'i %10-25 persentil, 1'i %25-50 persentil, 2'si %50-75 persentil, 2'si %75-90 persentil olarak değerlendirildi. Bu hastaların 19'u (% 79,2) 'zayıf', 3'ü (% 12,5) 'normal', 2'si (% 8,3) 'kilolu' olarak değerlendirildi (Şekil 15).

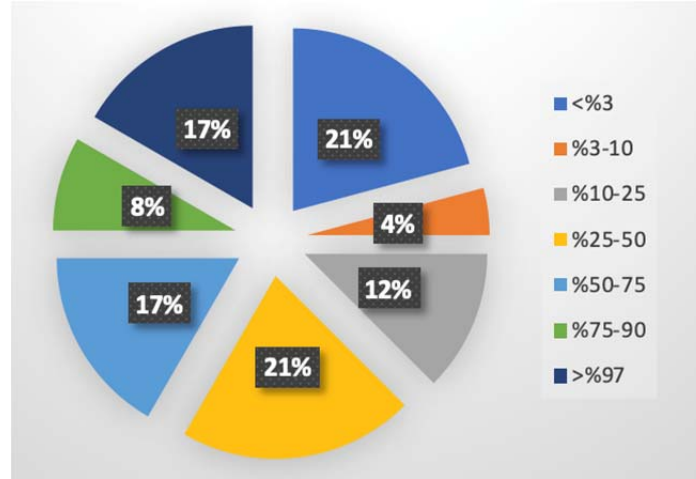


Şekil 14. Çocuk hastaların boy ölçüm değerlendirilmesi



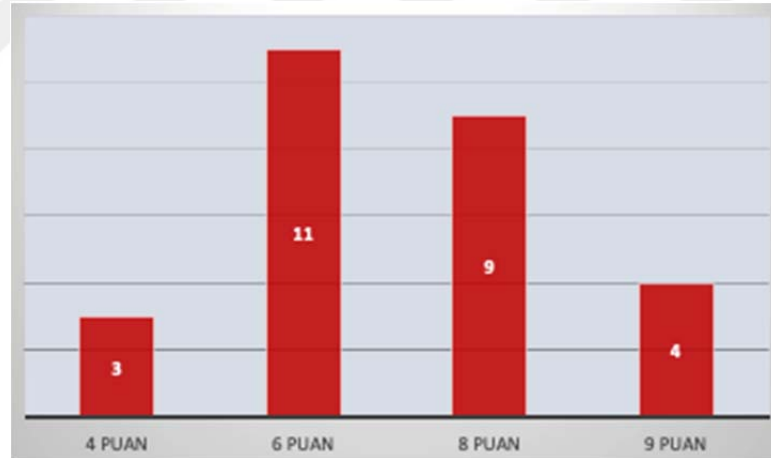
Şekil 15. Çocuk hastaların kilo ölçüm değerlendirilmesi

Çocuk hastların VKİ persentilleri ölçüldüğünde; 5'i <%3 persentil, 1'i %3-10, 3'ü %10-25, 5'i %25-50 persentil, 4'ü %50-75 persentil, 2'si %75-90 persentil, 4'ü >%97 persentil olarak değerlendirildi (Şekil 16). Bu hastaların 9'u (% 37,5) 'düşük', 9'u (% 37,5) 'normal', 6'sı (% 25) 'yüksek' olarak değerlendirildi. 27 hastanın genel olarak VKİ hesaplaması yapıldığında 10'u (% 37) 'düşük', 10'u (% 37) 'normal', 7'si (% 26) 'yüksek' olarak değerlendirildi.



Şekil 16. Çocuk hastaların VKİ ölçümleri persentil dağılımı

Hastaların eklem laksiteleri Beighton Eklem Hipermobilité Skoruması ile değerlendirildiğinde; 27 hastanın 3'ü 4 puan, 11'i 6 puan, 9'u 8 puan ve 4'ü 9 puan aldı. Beighton Eklem Hipermobilité Skoru ortalaması $6,9 \pm 1,5$ bulundu. Hastaların tümü 4 ve üzerinde puan aldığı için hiper mobil olarak değerlendirildi.



Şekil 17. Hastaların Beighton Eklem Hipermobilité Skoru dağılımı

Hastaların mobilizasyonları Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi ile değerlendirildiğinde; 27 hastanın 14'ü derece 1a, 3'ü derece 1b, 6'sı derece 2b, 4'ü derece 5 olduğu görüldü.

Çalışmadaki 27 hastanın, Ocak 2011-Ocak2020 yılları arasındaki bu dokuz yıllık periyotta toplam 131 kez kırık öyküsü olduğu görüldü. Bunların 61'i (% 46,5) femur, 42'si (% 32) tibia, 13'ü (% 9,9) humerus, 11'i (% 8,4) önkol, 2'si (% 1,6) dirsek

çevresi, 2'si (% 1,6) klavikula kırığıydı. Tüm kırıkların 103 'ü (% 78,6) alt ekstremitede, 28'i (% 21,4) üst ekstremitede idi.

Hastaların 20'sinde (% 74) femur kırığı görülürken, 7'sinde (% 26) görülmedi. Femur kırığı görülen hastaların toplamda 61 kez kırık öyküsü mevcuttu, 29'u (% 47,5) sağ femur, 32'si (% 52,5) sol femurdu. Tüm femur kırıklarının 59'u cisim yerleşimli, 2'si metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkların tespiti 26'sı atel, 13'ü TEN, 10'u PPA, 10'u osteotomi+TEN, 1'i pavlik bandajı, 1'i plak ile yapılmıştı.

Femur kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 20 hastanın 9'unda komplikasyon görüldü. Bu 9 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 15 idi. Femur kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.320$).

Femur kırıkları için yapılan; 7 atel tedavisi sonrasında 'açılanma', 5 TEN tedavisi sonrasında 3'ünde 'kısalık', 1'inde 'açılanma+kısalık', 1'inde 'açılanma+tespit yetmezliği', 3 PPA tedavisi sonrasında hepsinde 'açılanma' görüldü.

Hastaların 18'inde (% 66,7) tibia kırığı görülürken, 9'unda (% 33,3) görülmedi. Tibia kırığı görülen hastaların toplamda 42 kez kırık öyküsü mevcuttu, 11'i (% 26,2) sağ tibia, 31'i (% 73,8) sol tibiaydı. Tüm tibia kırıklarının 41'i cisim yerleşimli, 1'i metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkları tespiti 39'u atel, 1'i TEN, 1'i İlizarov EF, 1'i osteotomi+TEN ile yapılmıştır.

Tibia kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 18 hastanın 2'sinde komplikasyon görüldü. Bu 2 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 4 idi. Tibia kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları değerlendirildiğinde; tibia kırığı olan hastalarda istatistik anlamlı olarak daha az sayıda komplikasyon olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$).

Tibia kırıkları için yapılan; 3 atel tedavisi sonrasında 'açılanma', 1 osteotomi+TEN tedavisi sonrasında 'açılanma+tespit yetmezliği' görüldü.

Hastaların 10'unda (% 37) humerus kırığı görülürken, 17'sinde (% 63) görülmedi. Humerus kırığı görülen hastaların toplamda 13 kez kırık öyküsü mevcuttu, 6'sı (% 46,2) sağ humerus, 7'si (% 53,8) sol humerustu. Tüm humerus kırıklarının 11'i cisim yerleşimli, 2'si metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkların tespiti 5'i kol askısı, 4'ü atel, 2'si TEN, 1'i velpau bandaj, 1'i vida ile yapılmıştı.

Humerus kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 10 hastanın 1'inde komplikasyon görüldü. Bu 1 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 1 idi. Yapılan atel tedavisi sonrasında 'açılanma' görüldü. Humerus kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları değerlendirildiğinde; humerus kırığı olan hastalarda istatistik anlamlı olarak daha az sayıda komplikasyon olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$).

Hastaların 10'unda (% 37) önkol kırığı görülürken, 17'sinde (% 63) görülmedi. Önkol kırığı görülen hastaların toplamda 11 kez kırık öyküsü mevcuttu, 5'i (% 45,5) sağ önkolda, 6'sı (% 54,5) sol önkoldaydı. Tüm önkol kırıklarının 8'i cisim yerleşimli, 3'ü metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkların tespiti 10'u atel, 1'i TEN ile yapılmıştı.

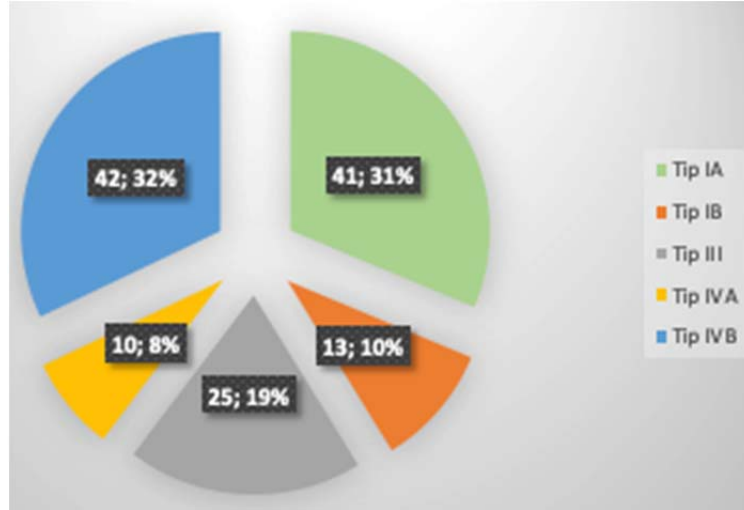
Hastaların 1'inde (% 3,7) dirsek çevresi kırık görülürken, 26'sında (% 96,3) görülmedi. Dirsek çevresi kırık görülen hastanın toplamda 2 kez kırık öyküsü mevcuttu, 1'i (% 50) sağ dirsek çevresinde, 1'i (% 50) sol dirsek çevresindeydi. Her iki dirsek çevresindeki kırık olekranon kırığıydı, yani metafizer yerleşimliydi ve kırıkların tespiti K-teli ve gergi bandı ile yapılmıştı.

Hastaların 1'inde (% 3,7) klavikula kırığı görülürken, 26'sında (%96,3) görülmedi. Klavikula kırığı görülen hastanın toplamda 2 kez kırık öyküsü mevcuttu, 1'i (% 50) sağ klavikula, 1'i (% 50) sol klavikula kırığıydı. Her iki klavikula kırığıda cisim kırığıydı ve kırıkların tespiti kol askısı ile yapılmıştı.

Önkol kırığı, dirsek çevresi kırık ve klavikula kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 12 hastanın hiçbirinde komplikasyon görülmedi.

Sillence sınıflamasına göre hastaların toplam kırık sayılarının dağılımı incelendi (Şekil 18). Tip IA olan 15 hastada toplam 41 kez kırık görülmüş; bunların 17'si femur, 14'ü tibia, 4'ü humerus, 2'si dirsek çevresi, 2'si önkol, 2'si klavikula kırığıydı. Tip IB olan 3 hastada toplam 13 kez kırık görülmüş; bunların 8'i tibia, 2'si femur, 2'si önkol, 1'i humerus kırığıydı. Tip III olan 3 hastada toplam 25 kez kırık görülmüş; bunların 13'ü femur, 6'sı tibia, 3'ü humerus, 3'ü önkol kırığıydı. Tip IVA olan 1 hastada toplam 10 kez kırık görülmüş; bunların 7'si femur, 1'i tibia, 1'i humerus, 1'i önkol kırığıydı. Tip IVB olan 5 hastada toplam 42 kez kırık görülmüş; bunların 22'si femur, 13'ü tibia, 4'ü humerus, 3'ü önkol kırığıydı.

Hastaların kırık yeri ile Silence sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.779$). Kırık yerine göre silence sınıflama değerinin değişmediği saptanmıştır.



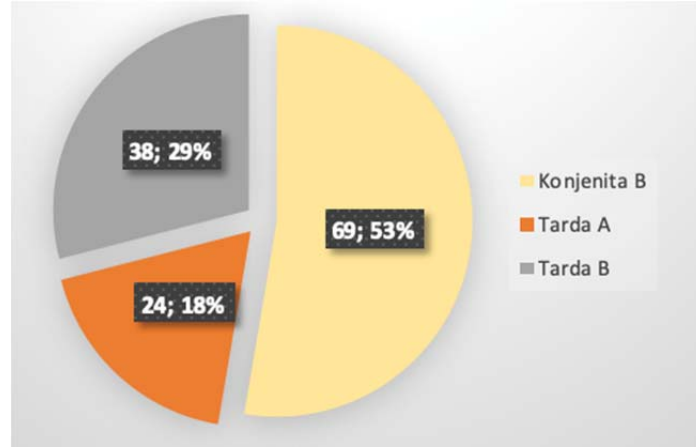
Şekil 18. Hastaların Sillence sınıflamasına göre toplam kırık sayılarının dağılımı

Tablo 11. Hastaların Silence sınıflamasına göre kırık kemik dağılımı (p=0.779)

	Hasta sayısı	Kırık sayısı	Femur	Tibia	Humerus	Diğer
Silence sınıflamasına						
Tip IA	15	41	17	14	4	6
Tip IB	3	13	2	8	1	2
Tip III	3	25	13	6	3	3
Tip IVA	1	10	7	1	1	1
Tip IVB	5	42	22	13	4	3

Shapiro sınıflamasına göre hastaların toplam kırık sayılarının dağılımı incelendi (Şekil 19). Tip Konjenita B olan 8 hastada toplam 69 kez kırık görülmüş; bunları 36'sı femur, 20'si tibia, 7'si humerus, 6'sı önkol kırığıydı. Tip Tarda A olan 4 hastada toplam 24 kez kırık görülmüş; bunların 15'i femur, 4'ü tibia, 3'ü humerus, 2'si önkol kırığıydı. Tip Tarda B olan 15 hastada toplam 38 kez kırık görülmüş; 18'i tibia, 10'u femur, 3'ü humerus, 3'ü önkol, 2'si dirsek çevresi, 2'si klavikula, kırığıydı.

Kırık yerleri ve Shapiro sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.252). Kırık yerine göre Shapiro sınıflama değerinin değişmediği saptanmıştır.



Şekil 19. Hastaların Shapiro sınıflamasına göre toplam kırık sayılarının dağılımı

Tablo 12. Hastaların Shapiro sınıflamasına göre kırık kemik dağılımı (p=0.252)

	Hasta sayısı	Kırık sayısı	Femur	Tibia	Humerus	Önkol	Diğer
Shapiro Sınıflamasına							
Tip Konjenita B	8	69	36	20	7	6	0
Tip Tarda A	4	24	15	4	3	2	0
Tip Tarda B	15	38	10	18	3	3	4

Hastaların kırık sayıları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = -0,09$; $p = 0.669$).

Genetik mutasyon alt tipi G>A Heterozigot olanlarında kırık sayıları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = -0,42$; $p = 0.202$).

Genetik mutasyon alt tipi G>A Heterozigot dışındaki grupta, kırık sayıları ile yaş arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça istatistiksel anlamlı olarak kırık sayısının düşmesi beklenir ($r = -0,71$; $p = 0.015$).

Genetik mutasyon alt tipi 'belirsiz' olanlarında kırık sayıları ile yaş arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça istatistiksel anlamlı olarak kırık sayısının düşmesi beklenir ($r = -0,82$; $p = 0.049$).

24 çocuk hastanın 15'i (% 62,5) düzenli pamidronat tedavisi alıyordu. Tedavi alanların Sillence sınıflamasına göre 6'sı tip IA, 2'si, tip IB, 3'ü tip III, 4'ü tip IVB idi.

Toplam kırık sayısı 98 idi. Bu sayı tüm kırık sayısının % 74,8 'ini oluşturuyordu. Kırıkların 44'ü femur, 35'i tibia, 10'u humerus, 7'si önkol, 2'si klavikula kırığıydı.

Düzenli pamidronat tedavisi alan 15 hastanın Hoffer ve Bullock'un ambulasyon derecelemesine baktığımızda; 6'sı cihazsız toplumsal ambulasyon, 3'ü cihazla toplumsal ambulasyon, 2'si cihazla ev içi ambulasyon, 4'ü tekerlekli sandalye bağımlı olduğu görüldü. Düzenli pamidronat tedavisi alan ve almayan hastaların Hoffer ve Bullock'un ambulasyon derecelemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.071$).

Düzenli pamidronat tedavisi alan 15 hastanın boy, kilo ve VKİ persentilleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde 14'ü kısa, 13'ü zayıf, 6'sı VKİ düşük olarak değerlendirildi. Düzenli pamidronat tedavisi alan ve almayan hastalar arasında kilo durum dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 13). Düzenli pamidronat tedavisi alan hastaların kilo değerlendirmesi yapıldığında 'zayıf' hasta oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.043$).

Tablo 13. Düzenli pamidronat tedavisine göre boy, kilo ve VKİ dağılımı

	Düzenli pamidronat tedavisi		p
	Evet n (%)	Hayır n (%)	
Boy			
Kısa	14 (93,3)	8 (72,7)	0,299
Normal	1 (6,7)	2 (18,2)	
Uzun	0 (0,0)	1 (9,1)	
Kilo			
Zayıf	13 (86,7)	5 (45,4)	0,043
Normal	2 (13,3)	3 (27,3)	
Kilolu	0 (0,0)	3 (27,3)	
VKİ Durum			
Düşük	6 (40,0)	3 (27,3)	0,763
Normal	5 (33,3)	5 (45,4)	
Yüksek	4 (26,7)	3 (27,3)	

Hastaların ortanca kırık sayısı 4 (1-16) bulundu. Kırık sayısını etkileyeceği düşünülen değişkenler değerlendirildi. Hastaların persentillerine göre kilo durumlarının 'zayıf' olması, düzenli bifosfanad kullanması olarak saptanmıştır. VKİ, cinsiyet, akraba evliliği, mavi sklera ya da Dentinogenezis İmparfekta bulgusu olmasının kırık sayısı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Demografik ve klinik değişkenlere göre kırık sayısı dağılımı

	Kırık sayısı		p
	n	Med (MiMax)	
Boy			
Kısa	23	4,0 (1-16)	0,473
Normal	3	3,0 (2-4)	
Uzun	1	2,0 (2-2)	
Kilo			
Zayıf	19	5,0 (1-16)	0.037
Normal	5	3,0 (2-4)	
Kilolu	3	1,0 (1-2)	
VKI Durum			
Düşük	10	4,0 (1-10)	0,824
Normal	10	4,0 (1-12)	
Yüksek	7	3,0 (1-16)	
Düzenli Pamidronat Kullanımı			
Evet	15	7,0 (2-16)	0,001
Hayır	11	2,0 (1-4)	
Mavi Sklera			
Evet	17	4,0 (1-16)	0,369
Hayır	10	4,0 (1-7)	
Dentinogenezis İmperfekta			
Evet	12	4,0 (1-16)	0,426
Hayır	15	3,0 (1-12)	
Cinsiyet			
Erkek	13	4,0 (1-10)	0,994
Kadın	14	4,0 (1-16)	
Akraba Evliliği			
Evet	15	4,0 (1-16)	0,247
Hayır	12	4,0 (1-8)	

Hastaların genetik mutasyon tipi ve alt tiplerine göre kırık sayısı değerlendirildi. Sonuç olarak genetik mutasyonu *COL1A1-COL1A2* dışı ya da *SERPINF1* olanların kırık sayısının istatistiksel anlamı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 15) ($p=0.004$).

Genetik mutasyon alt tiplerine göre incelediğimizde de G>A Heterozigot ve diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır; ancak genetik mutasyon alt tipi belirsiz olan hastaların kırık sayısı istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 15) ($p=0.006$).

Tablo 15. Genetik mutasyon tipine göre kırık sayısı dağılımı

	Kırık sayısı		p
	n	Med (MiMax)	
Genetik mutasyon tipi			
COL1A1	18	3,0 (1-7)	0,004
COL1A2	3	5,0 (3-8)	
SERPINF1	1	8 (8-8)	
COL1A1-COL1A2 dışı	5	10 (7-16)	
Genetik mutasyon alt tipi			
G>A	11	3,0 (1-7)	0,006
Diğer	11	4,0 (1-8)	
Belirsiz	5	10 (7-16)	

Kırık sayısı ile sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Hasta boyu, kilosu, Shapiro sınıflaması ve kırık yaşı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Yani kırık sayısı arttıkça bu değişkenlerin değerinin düşmesi beklenir. Hastalarda Silence sınıflaması kategorikal ilerlemesi ile geçirilen kırık sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Kırık sayısı için korelasyon tablosu

	Korelasyon	Kırık sayısı
Boy (cm)	r	-0,42
	p	0,027
Kilo (kg)	r	-0,41
	p	0,032
Vücut Kitle İndeksi	r	-0,143
	p	0,478
Beighton Eklem Hiper mobilite Skorlaması	r	-0,22
	p	0,256
Sillence Sınıflaması	r	0,72
	p	0,0001
Shapiro Sınıflaması	r	-0,80
	p	0,0001
Tedavi Yaşı	r	-0,41
	p	0,036

Hastaların genetik mutasyon tipi ve alt tiplerine göre komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastalar genetik mutasyon tiplerine göre gruplaştırılıp, yapılan tedavi yöntemlerine göre karşılaştırıldıklarında, tip *COL1A1*'de diğer tiplere göre cerrahi tedavinin anlamlı bir şekilde daha fazla tercih edildiği sonucuna varıldı (Tablo 17) (p=0.008).

Tablo 17. Genetik mutasyon tipine göre komplikasyon ve tedavi tipi dağılımı

	Komplikasyon		p	Yapılan Tedavi		p
	n (%)	n (%)		Cerrahi	Cerrahi dışı	
Genetik mutasyon tipi						
COL1A1	6 (31,6)	49 (43,8)	0,662	22 (61,1)	33 (34,7)	0,008
COL1A2	2 (10,5)	14 (12,5)		0 (0,0)	16 (16,8)	
SERPINF1	1 (5,3)	7 (6,3)		3 (8,3)	5 (5,3)	
COL1A1-COL1A2 dışı	10 (52,6)	42 (37,5)		11 (30,6)	41 (43,2)	
Genetik mutasyon alt tipi						
G>A	6 (31,6)	29 (25,9)	0,199	14 (38,9)	21 (21,1)	0,140
Diğer	3 (15,8)	41 (36,6)		11 (30,6)	33 (34,7)	
Belirsiz	10 (52,6)	42 (37,5)		11 (30,6)	41 (43,6)	

6. TARTIŞMA

Çalışmamız kapsamında, klinik veya genetik olarak Osteogenezis İmperfekta tanısı alan 27 hasta incelendiğinde 13'ü (% 48,1) erkek, 14'ü (% 51,9) kadındı. Cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Özbek ve ark.'nın 15'i (% 49) erkek, 16'sı (% 51) kadın, toplam 31 Osteogenezis İmperfekta olgusuyla yaptıkları bir çalışmada benzer cinsiyet dağılımı olduğu görülmüştür.⁴⁸ Literatürde 223 hastanın değerlendirildiği bir diğer geniş çalışmada cinsiyet dağılımı % 53,6 erkek, % 46,4 kadın olup, cinsiyetler dağılımları çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.¹⁰¹ Genel literatür bilgisi de Oİ'nin kadın ve erkekte görülme sıklığının eşit olduğu yönündedir.²

Osteogenezis İmperfekta klasik sınıflamasında hastalar kollajen tip 1 proteininin 2 zincirini kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerdeki heterozigot mutasyonla ortaya çıkan tip I,II,III ve IV gruba dört gruba ayrılır. Otozomal dominant kalıtılan bu tiplerin yanı sıra son yıllarda otozomal resesif kalıtılan 10'dan fazla tipi tanımlanmıştır. Bu nedenle hasta grubumuzda akraba evliliğinin sıklığını araştırdık ve topluma göre oldukça yüksek bulduk. Türkiye'de akraba evliliği oranı % 21,4 iken¹⁰² hasta grubumuzda bu oran oldukça yüksek (% 55,6) idi.

Hastalığın en az 17 tipi tanımlanmışsa da klinik olarak hastaları bu tiplere ayırmak mümkün değildir. Bu kadar farklı tipi ayırmak ancak moleküler genetik incelemelerle olur. Klinik sınıflamada hastalar halen Silence 1979'da yaptığı sınıflamaya göre 4 ana grupta incelenmekte, 17 tipi oluşturan alt gruplar bu sınıflamada klinik olarak benzer tiplerin içinde gruplanmaktadır.¹⁰³ Çalışmamızda hastaların 15'i (% 55,5) tip IA, 3'ü (% 11,1) tip IB, 3'ü (% 11,1) tip III, 1'i (% 3,8) tip IVA ve 5'i (% 18,5) tip IVB olarak değerlendirildi. Literatürde olguların tiplere göre sıklığını araştıran ilk çalışmalarda en sık görülen tipin yaklaşık %60 ve %40 ile Tip I olduğu belirtilmiştir.^{104,105} Yapılan geniş bir çalışmada ise 223 Oİ hastasının % 67,7'si tip I, % 18,8 tip IV, %13'ü ise tip III idi.¹⁰¹ Bizim hasta grubumuzdan elde ettiğimiz verileri literatür bilgisi destekler niteliktedir.

Sillence sınıflamasına göre hastalarımızın toplam kırık sayılarının dağılımı incelendi: Tip IA olan 15 hastada toplam 41 kez kırık görülmüş; bunların 17'si femur, 14'ü tibia, 4'ü humerus, 2'si dirsek çevresi, 2'si önkol, 2'si klavikula kırığıydı. Tip IB

olan 3 hastada toplam 13 kez kırık görülmüş; bunların 8'i tibia, 2'si femur, 2'si önkol, 1'i humerus kırığıydı. Tip III olan 3 hastada toplam 25 kez kırık görülmüş; bunların 13'ü femur, 6'sı tibia, 3'ü humerus, 3'ü önkol kırığıydı. Tip IVA olan 1 hastada toplam 10 kez kırık görülmüş; bunların 7'si femur, 1'i tibia, 1'i humerus, 1'i önkol kırığıydı. Tip IVB olan 5 hastada toplam 42 kez kırık görülmüş; bunların 22'si femur, 13'ü tibia, 4'ü humerus, 3'ü önkol kırığıydı. Hastaların kırık yeri ile Silence sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.779$). Kırık yerine göre silence sınıflama değerinin değişmediği saptanmıştır.

Shapiro sınıflamasına göre hastaların toplam kırık sayılarının dağılımı incelendi (Şekil 19). Tip Konjenita B olan 8 hastada toplam 69 kez kırık görülmüş; bunları 36'sı femur, 20'si tibia, 7'si humerus, 6'sı önkol kırığıydı. Tip Tarda A olan 4 hastada toplam 24 kez kırık görülmüş; bunların 15'i femur, 4'ü tibia, 3'ü humerus, 2'si önkol kırığıydı. Tip Tarda B olan 15 hastada toplam 38 kez kırık görülmüş; 18'i tibia, 10'u femur, 3'ü humerus, 3'ü önkol, 2'si dirsek çevresi, 2'si klavikula, kırığıydı. Kırık yerleri ve Shapiro sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.252$). Kırık yerine göre Shapiro sınıflama değerinin değişmediği saptanmıştır.

Çalışmamızdan edindiğimiz sonuca göre; Oİ'li hastaların Silence ve Shapiro sınıflamalarına göre farklı tiplerde olması gelişen kırıkların yerlerini önceden tahmin edebilmemize yardımcı olmamaktadır.

Mavi sklera bulgusu, Oİ hastalığında tanıya yardım eden bir bulgudur ancak patognomonik değildir. Tip I ve II de sıktır. Tip II' de koyu mavi renktedir, Tip III'te infant döneminde görülür sonra rengi açılır, Tip IV'de ise nadirdir. Bir çalışmada mavi sklera tip I'de % 98, tip III'de % 67, tip IV'de ise % 33 oranında olduğu rapor edilmiştir.¹⁰¹ Hasta popülasyonumuzda mavi sklera % 62,9 oranında idi. Mavi sklerası olan hastaların 11'i (% 64,8) tip I, 3'ü (% 17,6) tip III, 3'ü (% 17,6) tip IV idi. En sık tip I'de gözlemlendi.

Mavi sklera varlığının hastalarımızın genetik mutasyon tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; mavi sklera bulgusu olan 17 hastanın 10'u (% 58,9) *COL1A1*, 3'ü (% 17,6) *COL1A2*, 3'ü (% 17,6) *COL1A1-COL1A2* dışı, 1'i (% 5,9) *SERPINF1* idi. Genetik mutasyon alt tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; mavi sklera bulgusu olan 17 hastanın; 6'sı G>A Heterozigot, 3'ü C>T Heterozigot, 2'si G>T Heterozigot, 1'i insCT Homozigot, 1'i insC Heterozigot, 1'i delinsA Heterozigot idi. Mavi sklera

bulgusu olan ve olmayan hastaların genetik mutasyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.925$).

Dentinogenezis imperfekta (Dİ) ile birlikte dişlerde renk değişikliği , hipodonti ve erken erupsiyon gibi diğer diş bozuklukları sık görülen bulgulardır. Dİ sıklığının Tip I olgularında % 13, tip III'de % 58, tip IV de ise % 43 oranında olduğu rapor edilmiştir.¹⁰² Hasta popülasyonumuzda Dİ bulgusu, hastaların 12'sinde (% 44.4) vardı, 15'inde (% 55.6) yoktu. Dİ'si olan hastaların 4'ü tip IV, 7'si tip I, 1'i tip III idi. Sillence'in 1988 yılındaki çalışmasında Dİ olduğunu bildirdiği olguların tamamı tip III Oİ'li olgulardı.¹⁰⁵

Dİ varlığının hastalarımızın genetik mutasyon tipleri ile olan ilişkisine baktığımızda; Dİ bulgusu olan 12 hastanın 8'i (% 66,6) *COL1A1*, 2'si (%16,7) *COL1A2*, 2'si (%16,7) *COL1A1-COL1A2* dışı idi. Genetik mutasyon alt tipleri ile olan ilişkisi Tablo 10'da özetlenmiş olup, Dİ bulgusu olan ve olmayan hastaların genetik mutasyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.667$).

Çalışmamızdan edindiğimiz sonuca göre mavi sklera ve Dentinogenezis İmperfekta bulguları, Oİ'li hastalarda genetik mutasyon tiplerinde bağımsız olarak varlık göstermektedir. Literatürde yer aldığı üzere, mavi skleranın Oİ için patognomonik olmayışını sonucumuz da desteklemektedir.

Hafif seyirli tip I Oİ'de boy gelişimi sağlıklı yaşlıları ile aynıdır. Tip III ve IV gibi ağır tiplerinde ise boy persantili 2-3 yaşlarından sonra büyüme hızı düşmeye başlar, 5 yaşına kadar bir plato çizer, 5 yaşından sonra normal büyüme hızını yakalanırsa da erken dönemde yavaşlamanın oluşturduğu açık kapatılamadığı için final boy normalden kısadır. Tip 3 hastalarının çoğunda ise final boy 100 cm altındadır. Tip 3 de klinik ağır olduğu ve ciddi ekstremitte deformitesi ve kırıkları ve vertebra kırıkları boy kısalığında rol oynar.

Boy kısalığının nedeni bilinmez, epifizlerin erken kapanması ve ciddi ekstremitte kırıklarının oluşturduğu deformiteler ve vertebra deformiteleri neden olarak ileri sürülmektedir.¹⁰⁸ Yapılan bir çalışmada Oİ hastalarında İGF-1 ve İGFBP-3 ölçümleri normal saptanmış, ancak Büyüme hormonu-somatomedin aks aktivitesi yavaşlama saptanmış ve ciddi kısa boylu Oİ çocuklarda büyüme hormonu tedavisinin faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰⁹ İsveç'te yapılan bir çalışmada tip 1 Oİ hastalarının boy

SDS – 1.08 ± 1.38 , tip 3'ün – 6.73 ± 3.04 , tip 4 ise – 2.59 ± 2.61 ve – 0.95 ± 1.39 – 4.97 ± 1.58 – 1.77 ± 1.25 olarak bulunmuştur.¹⁰¹

Bizim hasta grubumuzun 24'ü çocuk, 3'ü erişkin hastaydı. Ölçümler değerlendirildiğinde, boy ortalaması $117,8 \pm 25.1$ cm, kilo ortalaması $26,0 \pm 15.5$ kg bulundu.

Özbek ve ark.'nın çalışmasında hastalığın ağırlığına paralel şekilde boy SDS'inde gerilik saptanmış, ayrıca tedavi ile boy SDS'de anlamlı bir değişiklik gözlenmezken Oİ tipleri arasında boy SDS'i açısından belirgin fark olduğu tespit edilmiştir.⁴⁸

Zeitlin ve ark.'nın dört yıllık siklik pamidronat tedavisi ile sadece tip 4 Oİ'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir boy skoru elde ettiklerini bildirmelerine karşın Oİ'li hastalarda pamidronat tedavisinin hastaların boylarında bir düzelme sağlamayacağı belirtilmektedir.¹¹ Bizim çalışmamızda da düzenli pamidronat tedavisi alan 15 hastanın boy, kilo ve VKİ persentilleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde 14'ü kısa, 13'ü zayıf, 6'sı VKİ düşük olarak değerlendirildi. Çalışmamızda düzenli pamidronat tedavisi alan ve almayan hastalar arasında; boy ve VKİ durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, kilo durum dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$).

Osteogenezis imperfektanın kırık sıklığını hastalığın tiplerine göre araştırdık. Bulduğumuz oranlar literatürle kıyaslamaya çalışıldı, ancak bu konuda yapılmış geniş serileri içeren çalışmaların çok az olduğunu görüldü. Trejo ve ark.'nın 132 osteogenezis imperfekta hastası üzerinde yaptığı çalışmada en sık kırılan ve bu yüzdende deformite gelişimine en müsait kemiğin femur olduğu anlaşılmaktadır.¹⁰⁸ Çalışmamızdaki 27 hastanın, Ocak 2011-Ocak 2020 yılları arasındaki bu dokuz yıllık periyotta toplam 131 kez kırık öyküsü olduğu görüldü. Bunların 61'i (% 46,5) femur, 42'si (% 32) tibia, 13'ü (% 9,9) humerus, 11'i (% 8,4) önkol, 2'si (% 1,6) dirsek çevresi, 2'si (% 1,6) klavikula kırığıydı. Tüm kırıkların 103 'ü (% 78,6) alt ekstremitede, 28'i (% 21,4) üst ekstremitededeydi. En sık kırılan kemiğin femur olduğu görüldü.

Hastalarımızın genetik mutasyon tipi ve alt tiplerine göre de kırık sayısı değerlendirildi; genetik mutasyonu *COL1A1-COL1A2* dışı ya da *SERPINF1* olanların kırık sayısının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Genetik mutasyon alt tiplerine göre incelediğimizde de G>A Heterozigot ve diğer gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır; ancak genetik mutasyon alt tipi belirsiz olan hastaların kırık sayısı istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kırık sayısı ile sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Hasta boyu, kilosu, Shapiro sınıflaması ve kırık yaşı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Yani kırık sayısı arttıkça bu değişkenlerin değerinin düşmesi beklenir. Sillence sınıflaması ile kırık sayısı arasından pozitif korelasyon saptanmıştır.

Alt ekstremitelerdeki artmış kırık sıklığı, bu hasta grubunun yürüme kapasitesini oldukça etkiliyor. Daly ve ark. hastalarda Sillence sınıflamasının yürüme olasılığını tahmin etmede faydalı olduğunu vurgulamışlardır. 10 aylıkken bağımsız oturabilen çocukta yürüme potansiyelinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Cerrahi tedavinin motor gelişimini etkilediği ve yürüme kapasitesini artırdığı gibi genel bir kanı olmasına rağmen, sonuçlarında intramedüller çivilemenin motor gelişimi üzerinde büyük bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir Khoshhal ve Ellis, Sofield prosedürünün kırık sıklığı ve deformitelerini azaltabildiğini, ancak ambulasyon durumunu belirleyen tek değişken olmadığını belirtmişlerdir.¹⁰⁹

Motivasyon, vücut kitle artışı ve azalmış kas gücü gibi diğer faktörlerin eşdeğer veya daha önemli faktörler olabileceğini söylemişlerdir. Uzun yatış süreleri ve çoklu operasyonların çocuğun gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu vurgulamışlardır. Engelbert ve ark. 49 Oİ hastasında yaptıkları çalışma sonrasında toplam kas gücü ve hastalık tipinin ambulasyon derecesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve vücut ağırlığının ambulasyon yeteneğinin gelişmesi veya gerilemesinde önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁰

Çalışmamızdaki hastaların mobilizasyonları Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi ile değerlendirildiğinde; 27 hastanın 14'ü derece 1a, 3'ü derece 1b, 6'sı derece 2b, 4'ü derece 5 olduğu görüldü. Yani hastalarımızın %51'i cihazsız, % 33 'ü cihazla, %16'sı tekerlekli sandalye ile mobilize oluyordu. Tekerlekli sandalye ile mobilize olan hastalarımızın 2 si tip III, 2'si tip IVB idi. Literatürün desteklediği üzere ve çalışmamızdaki sonuca göre tip I hastaların mobilizasyonları daha rahat olmaktadır. Shapiro'nun seri takiplerinde hastaların Konjenita B grubunda % 33, tarda A grubunda % 67, tarda B grubunda %100 mobilize olduğu saptanmıştır.²⁶

Eklemelerde hipermobilité en fazla tip I Oİ olgularında tanımlanmıştır ancak tip II ve III'de de görülebilir.¹¹¹ Hastalarımızın eklem laksiteleri Beighton Eklem Hipermobilité Skorlaması ile değerlendirildiğinde; 27 hastanın 3'ü 4 puan, 11'i 6 puan, 9'u 8 puan ve 4'ü 9 puan aldı. Beighton Eklem Hipermobilité Skoru ortalaması 6,9 bulundu. Hastaların tümü 4 ve üzerinde puan aldığı için hipermobil olarak değerlendirildi. Yüksek puan alan hastaların en sık tip I Oİ hastaları olduğu görüldü.

Osteogenezis İmperfekta hastalarında kırıklar en sık alt ekstremitede oluşur, bu yüzden ortopedik cerrahı en çok uğraştıran konu alt ekstremité sorunlarıdır. Uzun kemikler için en çok uygulanan ve kabul gören klasik ameliyat, osteotomi ile birlikte veya olmadan intramedüller stabilizasyondur. Bu yöntem ilk olarak Sofield ve Millar tarafından tanımlanmıştır.⁷⁶ Sofield bu tekniği ayrıca, raşitizm, tibia konjenital psödoartrozu, fibröz displazi ile femur ve tibia konjenital kısalıklarının tedavisinde de kullanmıştır. Sofield, cerrahiye başlama yaşı hakkında bir görüş bildirmemiş ve serisinde cerrahi yaptığı en küçük yaşı 6 ay bildirmiştir. Plak-vida sistemleri, Oİ tedavisinde sık kullanılan bir tedavi seçeneği değildir. Yüksek komplikasyon oranları, kısa revizyon zamanı ve büyümeye bilinmeyen etkisi göz önüne alındığında, uzayan çubukların çok gerisinde kalmışlardır.⁷³ Jones ve ark., uzun kemiklerin stabilizasyonun yürüme potansiyeli olan bir çocukta yürümeye izin vereceğini, ağır Oİ hastalarında intramedüller çivilemenin ağrıyı dindirmek ve sınırlı hareketlilik kazanmak için yararlı olabileceğini söylemişlerdir.⁹

Çalışmamızdaki femur, tibia ve humerus kırıkları için yaptığımız cerrahi dışı veya cerrahi tedavilerini inceledik. Tüm femur kırıklarının 59'u cisim yerleşimli, 2'si metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkların tespiti 26'sı atel, 13'ü TEN, 10'u PPA, 10'u osteotomi+TEN, 1'i pavlik bandajı, 1'i plak ile yapılmıştı. Femur kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 20 hastanın 9'unda komplikasyon görüldü. Bu 9 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 15 idi. Femur kırıkları için yapılan; 7 atel tedavisi sonrasında 'açılanma', 5 TEN tedavisi sonrasında 3'ünde 'kısalık', 1'inde 'açılanma + kısalık', 1'inde 'açılanma + tespit yetmezliği', 3 PPA tedavisi sonrasında hepsinde 'açılanma' görüldü. Femur kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.320).

Tüm tibia kırıklarının 41'i cisim yerleşimli, 1'i metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkları tespiti 39'u atel, 1'i TEN, 1'i İlizarov EF, 1'i osteotomi+TEN ile yapılmıştır. Tibia kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 18 hastanın 2'sinde komplikasyon görüldü. Bu 2 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 4 idi. Tibia kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları değerlendirildiğinde; tibia kırığı olan hastalarda istatistik anlamlı olarak daha az sayıda komplikasyon olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$).

Tüm humerus kırıklarının 11'i cisim yerleşimli, 2'si metafizer yerleşimli kırıklardı; kırıkların tespiti 5'i kol askısı, 4'ü atel, 2'si TEN, 1'i velpau bandaj, 1'i vida ile yapılmıştı. Humerus kırığı nedeniyle cerrahi dışı veya cerrahi tedavi yöntemlerinden herhangi biriyle tedavi gören 10 hastanın 1'inde komplikasyon görüldü. Bu 1 hastanın komplikasyon görülen toplam kırık sayısı 1 idi. Yapılan atel tedavisi sonrasında 'açılanma' görüldü. Humerus kırığı olan ve olmayan hastaların komplikasyon sayıları değerlendirildiğinde; humerus kırığı olan hastalarda istatistik anlamlı olarak daha az sayıda komplikasyon olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$).

Çalışmamızda, Oİ'li hastalardaki en sık kırılan kemiğin femur olduğu gördük. Uzun kemik kırıklarında cerrahi dışı veya cerrahi tedavisi sonrasında en sık görülen komplikasyonun 'açılanma' olduğunu gördük. Bu durum artmış deformite sıklığının nedenini açıklamaktadır. Yapılan birçok çalışma, Oİ'li hastalarda artmış deformite sıklığı varlığını destekler niteliktedir.

Hastaların genetik mutasyon tipi ve alt tiplerine göre komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan tedavi tipi ile genetik mutasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Genetik mutasyon tipi *COL1A1* olan hastalarda cerrahi uygulama oranının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdan edindiğimiz bu bulgu, yapılacak genetik danışmalığa katkı sağlayacak, Oİ'li hastaların ileriki yaşlarda morbiditesini azaltmaya yönelik yol gösterici olacaktır.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Çalışmamız Çukurova Bölgesi'nde yapılmış, Osteogenezis İmperfekta tanılı hastaların genetik mutasyon tipleri ile kırık tipleri ve sayılarının arasındaki ilişkiyi ortaya koyan en geniş kapsamlı çalışmadır.
- 2- Çalışmamızdaki hasta grubunun % 48,1'i erkek, % 51,9'u kadın olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubumuzda % 55,6'sında akraba evliliği saptanmıştır. Bu oranının Türkiye ortalamasının oldukça üzerinde çıkmıştır.
- 3- Osteogenezis İmperfekta tanısı temel klinik belirtilere göre konur. Sillence sınıflaması en çok kullanılan sınıflamadır. Shapiro sınıflaması da diğer sık kullanılan bir sınıflamadır. Osteogenezis İmperfekta'lı hastaların Sillence ve Shapiro sınıflamalarına göre farklı tiplerde olması gelişen kırıkların yerlerini önceden tahmin edebilmemize yardımcı olmamaktadır.
- 4- Hastalar tiplere göre değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre 15'i (% 55,5) tip IA, 3'ü (% 11,1) tip IB, 3'ü (% 11,1) tip III, 1'i (% 3,8) tip IVA ve 5'i (% 18,5) tip IVB olduğu saptanmıştır. Bulgularımız genel literatür bilgisiyle uyumluydu.
- 5- Çalışmamızdaki hastaların yıllık ortalama kırık sayılarını tiplere göre baktığımızda; tip IA'da 4,55/yıl, tip IB'de 1,44/yıl, tip III'de 2,77/yıl, tip IVA'da 1,11/yıl, tip IVB'de 4,66/yıl olarak saptadık. 2015 yılında İsveç'te yapılmış geniş çaplı çalışma ile uyumlu idi.
- 6- Hastaların genetik mutasyon tipi ve alt tiplerine göre kırık sayısı değerlendirildiğinde; genetik mutasyonu *COL1A1-COL1A2* dışı (OI'nin diğer nadir genetik temelli tipleri) ya da *SERPINF1* olanların kırık sayısının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Genetik mutasyon alt tiplerine göre incelediğimizde de G>A Heterozigot ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır; ancak genetik mutasyon alt tipi belirsiz olan hastaların kırık sayısı istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır Bu yüzden hastaların ileriki yaşamlarında gelişebilecek olası morbiditeleri önleyebilmek adına ileri genetik analiz yaptırmalı ve doğru bir genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir.

- 7- Çalışmamızdaki çocuk hastaların % 87,5'i kısa, % 79,2 zayıf olarak değerlendirildi. Bu hasta grubunun kırık sayılarının yüksek olduğu görüldü. Artmış kırık sayısının Oİ'li çocuklarda gelişme gerili nedenlerinden biri olduğunu düşünmekteyiz.
- 8- Çalışmamızda hastalarda görülen en sık kırık femur cisim kırıklarıydı.
- 9- Çalışmamızda tibia ve humerus kırıklarının tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak daha az sayıda komplikasyon olduğu saptanmıştır.
- 10- Hastalarımızda görülen kırıklar sıklıkla cerrahi dışı tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiştir; özellikle 5 yaşına kadar görülen kırıkların çok büyük bir kısmı cerrahi dışı tedavi almıştır.
- 11- Ortopedide Oİ hastalarında alt ekstremité sorunları için en çok uygulanan ve kabul gören cerrahi tedavi, osteotomi ile birlikte veya olmadan intramedüller stabilizasyondur.
- 12- Çalışmamızdaki hastalarda, cerrahi dışı veya cerrahi tedaviler sonrasında en sık görülen komplikasyon açılanmadır. Bu yüzden poliklinik takiplerinin aksatılmadan düzenli yaptırılması gerektiğini düşünmekteyiz.
- 13- Çalışmamızda cerrahi dışı veya cerrahi tedaviler ile genetik mutasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Genetik mutasyon tipi *COL1A1* olan hastalarda cerrahi uygulama oranının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, yapılacak genetik danışmalığa katkı sağlayacak, Oİ'li hastaların ileriki yaşlarda morbiditesini azaltmaya yönelik yol gösterici olacaktır.
- 14- Çalışmamızda Tip I Oİ hastaların mobilizasyonları değerlendirildiğinde, sıklıkla cihaz bağımsız ve rahat olduğunu gördük.
- 15- Çalışmamızda düzenli pamidronat tedavisi alan hastaların kırık sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Bu yüzden erken tanı ve Çocuk Endokrinoloji'de düzenli takibin çok önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Forlino A, Marini JC.** Osteogenesis imperfecta. *Lancet* **2016**; 387: 1657–1671.
2. **Saphiro JR,** *Clinical and Genetic Classification of Osteogenesis Imperfecta and Epidemiology.* Jay R. Saphiro, Peter H. Byers, Francis H, editors. Osteogenesis Imperfecta, A Translation Approach to Brittle Bone Disease .Elsevier **2014**; s.28.
3. **Joan CM.** Osteogenezis Imperfecta. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Akçay T (Çvr. Ed), *Nelson Pediatri Türkçe Baskı*, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Cilt **2008**: 2336-2338.
4. **Sillence DO, Senn A, Danks DM.** Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* **1979**; 16: 101–116.
5. **Herring JA.** Osteogenezis Imperfekta. Centel T (Çvr. Ed). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics.* Türkçe Baskı, Cilt 3, Hayat Tıp Kitapçılık, İstanbul, **2007**: 1717-1740.
6. **Baljet B.** Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* **2002**; 184: 1-7.
7. **Van Dijk FS, Cobben JM , Kariminejad A et al.** Osteogenesis imperfecta: A review with clinical examples. *Mol Syndromol* **2011**; 2: 1–20.
8. **Harrington J, Sochett E, Howard E.** Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin N Am* **2014**;61: 1243–1257.
9. **Jones D, Hosalkar H, Jones S.** The orthopaedic management of osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedics* **2002**; 16: 374-388.
10. **Canale TS.** Osteokondroz veya Epifizit ve Diğer Çeşitli Hastalıklar; Doğumsal Bozukluklar: Osteogenezis Imperfekta. In: Canale Terry S (Ed), Akgün I (Çvr. Ed), *Campbell's Operative Orthopaedics Türkçe Baskısı*, İstanbul, Hayat Tıp Kitapçılık. **2007**: 1190-119.
11. **Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH.** Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Ped Orthop B* **2003**; 10: 77–87.
12. **Rauch F, Glorieux FH.** Osteogenesis imperfecta. *Lancet* **2004**; 363: 1377-1385.
13. **Boyde A, Travers R, Glorieux FH, Jones SJ.** The mineralization density of iliac crest bone from children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* **1999**; 64: 185–90.
14. **Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ.** Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril- associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat* **1997**; 9: 300-315.
15. **Bateman JF, Lamande SR, Dahl HH, Chan D, Mascara T, Cole WG.** A frameshift mutation results in a truncated nonfunctional carboxyl-terminal pro alpha 1(I) propeptide of type I collagen in osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* **1989**; 264: 10960–10964.
16. **Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH.** Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* **2000**; 26: 581–589.
17. **Jones SJ, Glorieux FH, Travers R, Boyde A.** The microscopic structure of bone in normal children and patients with osteogenesis imperfecta: a survey using backscattered electron imaging. *Calcif Tissue Int* **1999**; 64: 8–17.

18. **Makareeva, Elena, Nydea A. Aviles, and Sergey Leikin.** "Chaperoning osteogenesis: new protein-folding disease paradigms." *Trends in cell biology* 21.3 (2011); 168-176.
19. **Nogami H, Ono Y, Katoh R, Oohira A.** Microvascular and cellular defects of the periosteum of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 292: 358-365.
20. **Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A.** Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983; 17: 204-207.
21. **Frost HM.** Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 145-156.
22. **Losser E.** Zur Kenntnis der Osteogenesis Imperfecta Congenita und tarda (sogenannte idiopathische Osteopsathynosis) mit Grenzgebieten. *Med Chir* 1906; 15: 161.
23. **Seedorff K S.** Osteogenesis imperfecta: a study of clinical features and heredity based on 55 Danish families: comprising 180 affected persons. *Copenhagen Ejnar Munksgaard*, 1949.
24. **Falvo KA, Root L, Bullough PG.** Osteogenesis imperfecta: clinical evaluation and management. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56: 783-793.
25. **Shapiro F.** Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985; 5: 456.
26. **Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al.** Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-1658.
27. **Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R.** Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-38.
28. **Bodian DL, Madhan B, Brodsky B, Klein TE.** Predicting the clinical lethality of osteogenesis imperfecta from collagen glycine mutations. *Biochemistry* 2008; 47: 5424-5432.
29. **Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al.** Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006; 355: 2757-2764.
30. **Obafemi AA, Bulas DI, Troendle J, Marini JC.** Popcorn calcification in osteogenesis imperfecta: incidence, progression, and molecular correlation. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2725-2732.
31. **Shapiro JR, Sponseller PD.** Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 709-716.
32. **Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al.** LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-523.
33. **Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, Fassier F.** High prevalence of coxa vara in patients with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2006; 26: 24-28.
34. **Wenger DR, Abrams RA, Yaru N, Leach J.** Obstruction of the colon due to protrusio acetabuli in osteogenesis imperfecta: treatment by pelvic osteotomy. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1103-1107.

35. **Darmanis S, Bircher M.** Fractures of the acetabulum in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* **2006**; 88: 670-372.
36. **Cristofaro RL, Hoek KJ, Bonnett CA, Brown JC.** Operative treatment of spine deformity in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Rel Res* **1979**; 139: 40-48.
37. **Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE.** Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta: results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation. *Eur Spine J* **2000**; 9: 486-491.
38. **Ogilvie-Harris DJ, Khazim R.** Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* **1995**; 77: 155-156.
39. **Cortes ZE, Maloney MD.** Anterior cruciate ligament reconstruction in osteogenesis imperfecta: a case report. *Am J Sports Med* **2004**; 32: 1317-1322.
40. **Beighton P, Solomon L, Soskolne CL.** Articular mobility in an African population. *Annals Rheumatic Diseases* **1973**; 32: 413-7.
41. **Alkadhi H, Rissmann D, Kollias SS.** Osteogenesis imperfecta of the temporal bone: CT and MR imaging in Van der Hoeve-de Kleyn syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* **2004**; 25: 1106-1109.
42. **Ceylan K, Çelik H, Oğuz H, Samim E, Felek SA, Arslan N.** Olgu Sunumu: Van Der Hoeve De Kleyn Sendromu. *Otoscope* **2004**; 1: 30-33.
43. **Pillion JP, Vernick D, Shapiro J.** Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int* **2011**; 2011: 983942.
44. **Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I.** Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* **2000**; 159: 515-519.
45. **Shea JJ, Postma DS.** Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. *Arch Otolaryngol* **1982**; 108: 467-470.
46. **Cropp GJ, Myers DN.** Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* **1972**; 49: 375-391.
47. **Özbek MN, Yüksel B, Mungan NÖ, Topaloğlu AK, Çıtırık D.** Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği. *Göztepe Tıp Dergisi* **2010**; 25: 52-57.
48. **Goldman AB, Davidson D, Pavlov H, Bullough PG.** "Popcorn" calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta. *Radiology* **1980**; 136: 351-358.
49. **Sillence DO.** Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol* **1994**; 24: 427-430.
50. **Kaissi AA, Klaushofer K, Grill F.** Distinctive tomographic abnormalities of the craniocervical region in a patient with osteogenesis imperfecta type IV B. *Clinics (Sao Paulo)* **2010**; 65: 647-649.
51. **Humphrey J, Wilson-MacDonald J.** Rotatory atlanto-axial dislocation in an infant with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J* **2009**; 18: 168-171.
52. **Miller ME, Hangartner TN.** Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int* **1999**; 9: 427-432.

53. **Moore MS, Minch CM, Kruse RW, Harche HT, Jacobson L, Taylor A.** The role of dual energy X-ray absorptiometry in aiding the diagnosis of pediatric osteogenesis imperfecta. *Am J Orthop* **1998**; 27: 797–801.
54. **Pace JM, Wiese M, Drenguis AS, Kuznetsova N, Leikin S, Schwarze U, et al.** Defective C-propeptides of the proalpha2(I) chain of type I procollagen impede molecular assembly and result in osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* **2008**; 283: 16061–16067.
55. **Bodian DL, Chan TF, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH, et al.** Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Hum Mol Genet* **2009**; 18: 463–471.
56. **Fedarko N S, Robey P G, Vetter U K.** Extracellular matrix stoichiometry in osteoblasts from patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* **1995**; 10: 1122–1129.
57. **Albright JA.** Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* **1981**; 159: 88–96.
58. **Özdemir ÖMA, Kılıç İ, Semiz S, Candemir M.** Osteogenesis imperfecta tedavisinde pamidronat tedavisi: *SDÜ Tıp Fak Derg* **2008**; 15: 39–42.
59. **Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al.** Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proceedings of the National; Proc Natl Acad Sci USA* **1999** 5; 96: 133–138.
60. **Phillipi CA, Remington T, Steiner RD.** Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* **2008**; 8: 4.
61. **Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R.** Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* **1998**; 339: 947–952.
62. **Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH.** Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85: 1846–1850.
63. **Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH.** The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* **2002**; 110: 1293–1299.
64. **Aström E, Söderhall S.** Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* **1998**; 87: 64–68.
65. **Aström E, Söderhall S.** Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* **2002**; 86: 356–364.
66. **Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH.** Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* **2003**; 111: 601–603.
67. **Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A.** Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* **1999**; 60: 68–73.
68. **Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L.** Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* **2003**; 18: 126–130.

69. **Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al.** Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* **2002**; 30: 312–321.
70. **Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al.** Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* **1999**; 5: 309–313.
71. **Enright WJ, Noonan KJ.** Bone Plating in Patients with Type III Osteogenesis Imperfecta: Results and Complications. *Iowa Orthop J* **2006**; 26: 37–40.
72. **Mulpuri K, Joseph B.** Intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **2000**; 20: 267–273.
73. **Daly K, Wisbeach A, Sanpera I Jr, Fixsen JA.** The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* **1996**; 78: 477–480.
74. **Sofield HA, Millar EA.** Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a tenyear appraisal. *J Bone Joint Surg* **1959**; 41: 1371–1391.
75. **Li YH, Chow W, Leong JC.** The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br* **2000**; 82: 11–16.
76. **Tiley F, Albright JA.** Osteogenesis imperfecta: treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion: report on 13 patients. *J Bone Joint Surg* **1973**; 55: 701–713.
77. **Ryöppy S, Alberty A, Kaitila I.** Early semiclosed intramedullary stabilization in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **1987**; 7: 139–144.
78. **Boutad B, Laville J.** Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta: fourteen cases at eight years follow-up. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* **2004**; 90: 304–311.
79. **Joseph B, Rebello G.** The choice of intramedullary devices for the femur and the tibia in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* **2005**; 14: 311–319.
80. **Esposito P, Plotkin H.** Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* **2008**; 20: 52–57.
81. **Morel G, Houghton GR.** Pneumatic trouser splints in the treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Scand* **1982**; 53: 547–52.
82. **Hathaway WE, Solomons CC, Ott JE.** Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfecta. *Blood* **1972**; 39: 500–509.
83. **Oakley I, Reece LP.** Anesthetic implications for the patient with osteogenesis imperfecta. *AANA J* **2010**; 78: 47–53.
84. **Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ.** Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Joint Surg Br* **1998**; 80: 999–1004.
85. **Bailey RW, Dubow HI.** Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. *Clin Orthop Relat Res* **1981**; 159: 157–170.

86. **Fassier F, Duval P.** New concept for telescoping rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. *Proceedings of the Annual Meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA). Mexico: Cancun, 2001*: 101.
87. **Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F.** Fassier–Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop* **2011**; 5: 217–224.
88. **Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R.** Surgical treatment of deformities and fractures on lower limbs with osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Bras* **2009**; 17: 202–206.
89. **Abulsaad M, Abdelrahman A.** Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* **2009**; 33: 527– 532.
90. **Amako M, Fassier F, Hamdy RC, Aarabi M, Montpetit K, Glorieux FH.** Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **2004**; 24: 689–694.
91. **Khoshhal KI, Ellis RD.** Functional outcome of Sofield procedure in the upper limb in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **2001**; 21: 236–237.
92. **Gargan MF, Wisbeach A, Fixsen JA.** Humeral rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **1996**; 16: 719–722.
93. **Mirbaha M.** Multiple osteotomies and intramedullary fixation of the radius and the ulna to correct severe deformity and improve function in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg* **1966**; 48: 523–527.
94. **Root L.** Upper limb surgery in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* **1981**; 159: 141–146.
95. **Zionts LE, Moon CN.** Olecranon apophysis fractures in children with osteogenesis imperfecta revisited. *J Pediatr Orthop* **2002**; 22: 745–750.
96. **Bossingham DH, Strange TV, Nicholls PJ.** Splints in severe osteogenesis imperfecta. *Br Med J* **1978**; 1: 620–621.
97. **Bleck EE.** Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res* **1981**; 159: 111–122. .
98. **Furey JG, McNamee DC.** Air splints for long-term management of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* **1973**; 55: 645–649.
99. **Gerber LH, Binder H, Berry R, Siegel KL, Kim H, Weintrob J, et al.** Effects of withdrawal of bracing in matched pairs of children with osteogenesis imperfecta. *Arch Phys Med Rehabil* **1998**; 79: 46–51.
100. **Letts M, Monson R, Weber K.** The prevention of recurrent fractures of the lower extremities in severe osteogenesis imperfecta using vacuum pants: a preliminary report in four patients. *J Pediatr Orthop* **1988**; 8: 454–457.
101. **Lindahl K, Åström E, Rubin CJ et al.** Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* **2015**; 23 1042–1050.
102. **Türkiye nüfus ve sağlık araştırması (TNSA) Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü,** **2013**: s106–107.
103. **Van Dijk FS, Sillence DO.** Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med GenetA* **2013**;164A:1470–1481.

104. **Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM.** Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser* **1979**;15(5B):113-129.
105. **Sillence DO.** Osteogenesis Imperfecta. *Nosology and Genetics Ann N Y Acad Sci.* **1988**;543:1-15.
106. **De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al.,** editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. Osteogenesis Imperfecta.Joan Marini, M.D. Update: April 22, **2015**.
107. **Monti E, Mottes M.** Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta.*Ther Clin Risk Manag* **2010**; 6: 367–381.
108. **TREJO, Pamela, et al.** Diaphyseal femur fractures in osteogenesis imperfecta: characteristics and relationship with bisphosphonate treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* **2017**, 32.5: 1034-1039.
109. **Khoshhal KI, Ellis RD.** Effect of lower limb Sofield procedure on ambulation in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* **2001**; 21: 233-235.
110. **Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ.** Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* **2004**; 85: 772-778.
111. **Engelbert RH, van der Graaf Y et al.** Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. *Pediatrics* **1997**; 9: E3.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
92	4 Ekim 2019

KARAR NO 7- Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Ömer Sunkar Biçer yönetiminde, Doç. Dr. Atıl Bişgin'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Mehmet Yiğit Gökmen tarafından yürütülmesi öngörülen, "Osteogenezis İmperfekta Tanılı Hastaların Klinik ve Genetik İncelemesi, Kırık Tipleri ve Tedavi Sonuçları" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Yiğit GÖKMEN
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.04.1990 / KÜTAHYA
Medeni Durumu : Evli
Adres : Gürselpaşa Mh. Abidin Dino Cd. 75548. Sk. Sarus Eva
Sitesi No:16/1 B Blok Kat:4 Daire:12 Seyhan/ADANA
Telefon : 0535 20 20 111
E.posta : mehmet_yigit_gokmen@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : R. T. E. Ü. Ortopedi ve Travmatoloji ABD
Ç. Ü. T. F. Ortopedi ve Travmatoloji ABD
Dernek Üyelikleri : TOTBİD
Yabancı Diller : İngilizce, Almanca