

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ OLGULARDA
UYGULANAN İNTRAMEDÜLLER TELESKOPIK ÇİVİ
YÖNTEMİ VE SONUÇLARIMIZ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İlyas ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEMİR**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erhan YILMAZ

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEMİR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimim boyunca; bilgi ve tecrübelerini aktararak, iyi bir uzman olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Erhan YILMAZ, Prof. Dr. Oktay BELHAN, Doç. Dr. Murat GÜRGER ve Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEMİR hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aynı ortamda olmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıda bulunan saygıdeğer şeflerim; Op. Dr. Muhammed KAZEZ ve Op. Dr. Ahmet YILMAZ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Klinik, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığım ve tüm asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen hemşire, personel, sekreter, medikal teknisyen arkadaşlar ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli annem Fatma ÖZER, bu yıl vefat eden babam Murat ÖZER ve tüm kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her an yanımda olan, desteğini, sabrını ve sevgisini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Ferda ÖZER'e ve hayatımızın anlamı olan çocuklarımız Toprak ÖZER ve A. Taha ÖZER'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlyas ÖZER

ÖZET

Genetik olarak osteoporozun en sık sebebi olan, uzun kemiklerde deformite ve kırıkların eşlik ettiği Osteogenezis İmperfekta bir bağ dokusu hastalığıdır. Özellikle Tip 1 kollejenin eksik olması temel kusurdur.

Ortopedik olarak ekstremitelerdeki deformitenin, kırıkların tedavisi ve önlenmesidir.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniği'ne 2015–2021 tarihleri arasında başvuran ve cerrahi olarak tedavi edilen 15 Osteogenezis İmperfekta tanılı hasta retrospektif olarak incelendi.

Osteogenezis İmperfekta tanılı 15 hasta incelendi. Hastaların 7 tanesi erkek, 8 tanesi kız idi. Femur ve tibia kemikleri olmak üzere toplam 43 alt ekstremitte kemiğine teleskopik çivi ile cerrahi tedavi uygulandı. Hastalar ortalama 4 yıl takip edildi. Femur revizyonu için ortalama 28 ay, Tibia revizyon için ortalama 35 ay idi. Revizyon oranı femur cerrahisi için % 16.6 idi. Tibia cerrahisi için revizyon oranı % 7.69 idi.

Teleskopik çivi diğer cerrahi tekniklerle (k teli, plak yada uzamayan intramedüller çivilerle) karşılaştırıldığında teleskopik çivinin kolay olması, enfeksiyon oranının, kanama miktarının ve komplikasyon oranının az olması Osteogenezis İmperfekta tanılı hastalarda özellikle etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis İmperfekta, teleskopik çivi yöntemi, şiş kebab osteotomisi, kırık, deformite

ABSTRACT

INTRAMEDULLARY TELESCOPIC NAIL RESULTS IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA IMPERFECTA

Osteopenia Imperfecta, which is genetically the most common cause of osteoporosis, is a connective tissue disease accompanied by deformity and fractures in long bones. Especially the lack of Type 1 collagen is the main defect.

Treatment and prevention of orthopedically deformity and fractures in the extremities.

In this study, 15 patients with a diagnosis of Osteopenia Imperfecta who were admitted to the Orthopedics and Traumatology Clinic of Firat University Medical Faculty Hospital between 2015 and 2021 and were treated surgically were retrospectively analyzed.

Fifteen patients with a diagnosis of Osteopenia Imperfecta were analyzed. 7 of the patients were boys and 8 of them were girls. A total of 43 lower extremity bones, including femur and tibia bones, were surgically treated with telescopic nails. The patients were followed for an average of 4 years. The mean was 28 months for femoral revision and 35 months for tibia revision. The revision rate was 16.6% for femoral surgery. The revision rate for tibia surgery was 7.69%.

We believe that the telescopic nail is an effective and safe method, especially in patients with Osteopenia Imperfecta, as it is easy to use, the infection rate, the amount of bleeding and the complication rate are low when compared to other surgical techniques (c-wire, plaque or non-extensible intramedullary nails).

Osteopenia Imperfecta, telescopic nail method, shish kebab osteotomy, fracture, deformity

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Embryoloji	2
1.2. Patoloji	3
1.3. Kemik yapısı	4
1.4. Sınıflandırma	6
1.5. Tanı	8
1.5.1. Klinik	8
1.5.2. Ultrasonografi ve Prenatal Tanı	11
1.5.3. Laboratuvar	11
1.5.4. Radyoloji	12
1.5.5. Cilt ve Kemik Biyopsileri	13
1.6. Tedavi	14
1.6.1. Medikal tedavi	14
1.6.1.1. Bifosfonatlar	14
1.6.1.2. Fizik tedavi ve Rehabilitasyon	14
1.6.1.3. Ortezler	15
1.6.1.4. Ortopedik tedavi	15
2. GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
2.1. Femur İçin Cerrahi Teknik	25
2.2. Tibia İçin Cerrahi Teknik	29
2.3. Postoperatif Takip	32

3. BULGULAR	33
3.1. Hastalarımızdan Örnekler	36
5.TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	58
6. ÖZGEÇMİŞ	67



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Shapiro sınıflaması	7
Tablo 2. Sillence sınıflaması	7
Tablo 3. Hastaların yaş dağılımı, cinsiyeti ve hangi kemiğine kaç yaşında teleskopik çivi uygulaması ile cerrahi operasyon yapıldığını ve teleskopik çivi ile revizyonunu gösterir çizelge	22
Tablo 4. Daha önce k teli yada plak uygulaması olan hastaların teleskopik çivi ile revizyonunu gösterir çizelge	23
Tablo 5. Hastalarımızda görülen komplikasyonlar	34
Tablo 6. Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi	35
Tablo 7. Vakalarımızın yaş, Silence sınıflaması, Shapiro sınıflaması ve Ambulasyon derecelenmesi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Osteogenesis İmpfekta'da histolojik kemik anormallikleri	5
Şekil 2.	Vakalarımızdan femurdaki açılanmaya örnekler	10
Şekil 3.	Vakalarımızdan tibiadaki açılanmaya örnekler	10
Şekil 4.	KAFO ön kapak içeren	15
Şekil 5.	Sofield-Millar tekniği, A-C) Açılım ve şaftın uzaklaştırılması, D) Çoklu osteotomi ve yeniden dizilim, E) Kapama	17
Şekil 6.	Modifiye Sofield-Millar prosedürü.	17
Şekil 7.	Osteogenezis imperfekta uzun kemik deformitelerinde çoklu osteotomi ve intramedüller tespit seçenekler	19
Şekil 8.	Hastaların cinsiyet dağılımı	20
Şekil 9.	Yapılan operasyonların bölgesel olarak dağılımı	21
Şekil 10.	Alt ekstremitte cerrahisi	21
Şekil 11.	Hastaların Sillence ve Shapiro sınıflamasına göre dağılımı	23
Şekil 12.	Teleskopik çivi seti (solda), femura uygulanan çivi(ortada) ve tibiaya uygulanan çivi(sağda)	26
Şekil 13.	Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	26
Şekil 14.	Bilateral femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	27
Şekil 15.	Daha önce k teli cerrahisi yapılan hastanın bilateral femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	27
Şekil 16.	Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	28
Şekil 17.	Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	28
Şekil 18.	Daha önce k teli cerrahisi yapılan hastanın sağ femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	29

Şekil 19. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	30
Şekil 20. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	30
Şekil 21. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	31
Şekil 22. Daha önce alçıyla takip edilen hastanın kaynamayan sol tibiasına uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri	31
Şekil 23. Sol femur cerrahisi sonrası bir komplikasyon örneği.	34
Şekil 24. Sol tibia cerrahisi sonrası bir komplikasyon örneği.	34
Şekil 25. Vaka No 1:	36
Şekil 26. Vaka No 2:	37
Şekil 27. Vaka No 3	38
Şekil 28. Vaka No 3	38
Şekil 29. Vaka No 4:	39
Şekil 30. Vaka No 4:	39
Şekil 31. Vaka No 5:	40
Şekil 32. Vaka No 6:	41
Şekil 33. Vaka No 6:	41
Şekil 34. Vaka No 7:	42
Şekil 35. Vaka No 7:	42
Şekil 36. Vaka No 7:	43
Şekil 37. Vaka No 7:	43
Şekil 38. Vaka No 7:	44
Şekil 39. Vaka No 8:	44
Şekil 40. Vaka No 8:	45
Şekil 41. Vaka No 8:	45
Şekil 42. Vaka No 8:	46
Şekil 43. Vaka No 8:	46
Şekil 44. Vaka No 8:	47

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)
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 (Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein)
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
Oİ	: Osteogenezis İmperfekta
PPA	: Pelvi-pedal Alçı
US	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

İskeletin genetik hastalıkları klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktan oluşur (1). Bu hastalıklar tek tek ele alındıklarında “nadir hastalık” olarak değerlendirilseler de grup olarak iskelet displazisi insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmiştir (2). Bununla birlikte ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalar kliniğe; orantısız boy kısalığı, skolyoz, kemik kırığı, ekstremitte anomalileri veya tekrarlayıcı eklem dislokasyonu gibi farklı kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurabilirler. Bunun yanı sıra hastalarda; dismorfik yüz bulguları, konjenital kalp defekti, konjenital megakolon, renal anomaliler ve göz bulguları gibi diğer sistemleri ilgilendiren bulgular da saptanabilir. Doğru tanının zamanında koyulması bu hastalıklara eşlik edebilecek çeşitli morbiditelerin önlenmesinde ve tekrar eden gebelik kayıpları yaşayan ailelere yol gösterilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır (3).

Osteogenesis imperfecta ise, temel klinik belirtisi uzun kemik deformiteleri ve kırıkları olan beraberinde mavi sklera, işitme kaybı, diş bozuklukları, ligamentöz laksite gibi diğer klinik belirtilerle giden, yaklaşık 1/20.000 doğumda görülen bir genetik bağ dokusu hastalığıdır. Genetik osteoporozun en sık sebebi olan Oİ’da, basit bir travma sonrası uzun kemik kırıkları ve vertebra kompresyon kırıkları görülür. Klinik olarak, perinatal ölümcül bir formdan, yetişkinlikte belirlenebilen hafif bir forma kadar oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir (4, 5).

Osteogenesis imperfecta hastalarının tarihsel tanımlamaları Mısırlılar zamanına kadar götürülebilir. Bilinen ilk olgu 1674 yılında bildirilmiş olup ilk bilimsel açıklama 1788 yılında yapılmıştır. “Osteogenesis Imperfecta” terimi 1849 yılında Vrolik adlı şahsın birçok kırıkla doğan bir çocuğu isimlendirmesiyle ortaya çıkmıştır (4,6).

Tez çalışmamızın amacı, kliniğimizde osteogenesis imperfecta tanısı ile yatırılarak, teleskobik çivi yapılan hastaların sonuçlarını literatürle kıyaslayarak değerlendirmektir.

1.1. Embryoloji

İnsan iskeleti 206 kemikten oluşan karmaşık bir organdır. Kas-iskelet sistemi; tendon, bağ, kas, kıkırdak ve kemikten oluşur ve lineer büyüme, hareket sırasında mekanik destek, kan ve mineral depolama ve hayati organların korunması gibi fonksiyonları vardır. İskelet sistemi embriyolojik köken olarak mezoderm ve nöral krest orijinli mezenkim hücrelerinden meydana gelir. Paraksiyel mezoderm nöral tüpün her iki yanında somitomer ve somit adı verilen yapıları oluşturur. Somitler daha sonra ventral bölgede sklerotom ve dorsolateral bölgede dermomiyotom oluşturacak şekilde farklılaşır. Gestasyonel dördüncü haftanın sonunda sklerotom hücreleri polimorf hale gelir, gevşek bir doku olan mezenkim veya embriyonik bağ dokuyu meydana getirir. Mezenkimal hücreler göç ederek çok farklı yollarla farklı hücrelere dönüşebilir. Fibroblast, kondroblast veya osteoblastlar bu şekilde oluşur. Vücut duvarının somatik mezodermindeki hücreler pelvis, omuz bölgesi kemikleri ve ekstremitelerin uzun kemiklerinin oluşumunda etkilidir. Kranial bölgedeki nöral krest hücreleri doğrudan mezenkime dönüşerek yüz ve kafatası kemiklerinin oluşumuna katkıda bulunur. Vertebraların gelişimi anne karnındaki dördüncü haftada başlar. Sklerotom hücreleri spinal kord ve notokordu çevreler. Sklerotom blokları daha az yoğun olan bölgelerle birbirinden ayrılacak ve bu az yoğun bölgelere intersegmental arterler yerleşecektir. Bir sklerotomun kaudal ve sefalik bölgeleri arasındaki bölge, intervertebral disk oluşumuna zemin hazırlayacaktır. Kostalar torasik vertebraların kostal uzantıları tarafından oluşturulur, paraksiyel mezodermin sklerotom kısımlarından gelişir. Sternum ise tamamen bağımsız olarak ventral vücut duvarındaki somatik mezodermden oluşur. İskeletin şekil alması, fetal gelişim sırasında meydana gelir. Mezenkim gelecekte kemik dokusuna dönüşecek bölgelerde endokondral ve intramembranöz ossifikasyon olmak üzere iki farklı mekanizma aracılığıyla hücresel kondansasyona uğrar. Endokondral ossifikasyonda mezenkimal hücreler, öncelikle hiyalin kıkırdak modelleri oluşturur. Ardından bu kıkırdak modelin orta kısımları yıkıma uğrar, mineralize olur ve osteoklast benzeri hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Bu işlem, kemiğin üst ve alt kısımlarına yayılarak devam eder. Bu gelişmeleri vasküler yapıların invazyonu ve kemik öncülü hücrelerin ortama gelmesi izler; şaftın ortasındaki periost osteoblast hücrelerini üretir ve bunlar da korteksi sentezler (7).

İskeletogenezin esas mekanizması olarak bilinen mekanizmalar sonucunda, kemik boyunda uzama ve eklem yüzey çaplarında artış meydana gelir. Bu yolları kodlayan genlerde ve büyüme plağındaki bozukluklar iskelet displazilerine neden olur (5). Bu nedenle, büyüme plağını ve fonksiyonlarını iyi bilmek, bu hastalık grubunun moleküler patofizyolojisini anlamakta çok önemlidir (8).

1.2. Patoloji

Temel kusur genellikle tip I kollajenin kusurudur. Osteogenezis imperfekta formlarının çoğu, tip I kollajen genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Tip I kollajen cilt, tendonlar, dentin ve skleranın ana yapısal proteinidir. 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 I kollajeni oluşturmak için birleşirler. Her iki zincir üçlü GXY aminoasit tekrarları içerir, G glisin, X genellikle prolin ve Y genellikle hidroksiprolindir. Her bir üçüncü kalıntı glisin varlığı sarmalın oluşumu için çok önemlidir. Glisin yerine herhangi bir diğer aminoasit geçmesi sarmalın çok düzenli 2 yapısını bozar. Bu sebeple endokondral ve intramembranöz ossifikasyon, OI türüne göre çok değişkenlik göstermekle birlikte tehlikeye girmiştir (4, 9-11).

Elde edilen fenotip iki alfa zincirinin etkilenmesine bağlı olarak çok hafiften öldürücü olana kadar değişebilir. Bu ikame edilen aminoasidin üçlü sarmaldaki 3 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 I kollajenin tam yokluğu ya da kantitatif bir hata oluşur. Heterozigot bir hastada, anormal tip I kollajen olmadan, yaklaşık normal miktarın yarısı kadar normal tip I kollajen üretilecektir. Bu da fenotipik olarak Sillence sınıflamasındaki tip IA hastalara uymaktadır. Bunun dışında yer değiştirme veya çıkarma hatası olursa anormal kollajen üretimi olacaktır. Kollajen fonksiyonundaki bozulmanın derecesi, hatanın zincirin hangi bölgesinde olduğuyla 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 I kollajen kusuru oluşur ve bu Sillence tip II, III ve IV hastalarda belirlenebilir. Mutasyona uğramış kollajen tip I 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. Oİ hastaları yaşa uyumlu kemik ölçümlerinde daha yüksek bir ortalama mineralizasyon yoğunluğu gösterirler. Kemik matriksi azalmış ve anormal tip I kollajen ve artmış tip III ve tip V 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 bir çok sistemi etkileyebilmektedir (4, 5, 8, 12,13).

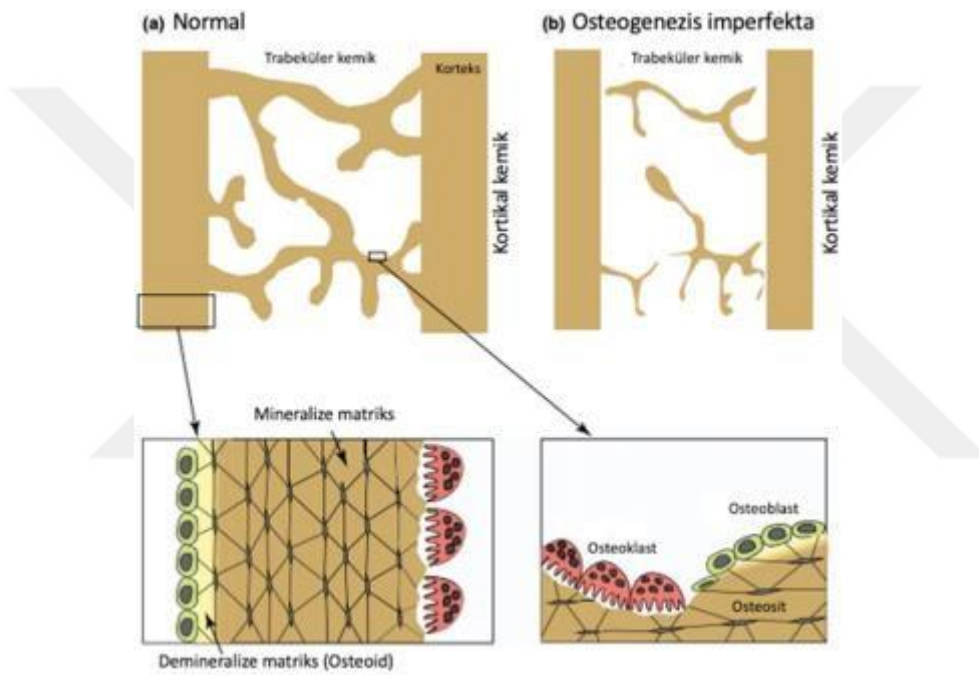
1.3. Kemik yapısı

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. Kemik 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 (14). 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 (9,12,15).

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. Osteogenezis İmperfekta farklı tipleri ile 70 çocuğun kemik biyopsilerini içeren histomorfometrik bir çalışmada, osteoblastların takım olmasına rağmen üretkenliklerinin azaldığı gösterilmiştir (16). 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 (9,11,12) (Şekil 1)



Şekil 1. Osteogenezis İmperfekta'da histolojik kemik anormallikleri (12)

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 malzemedan 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).

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, 17).

1.4. Sınıflandırma

Tip 1 kollajenin genetik kodlamasında 280'den fazla lokasyonda aksama tanımlanmıştır. Hastalığın doğasını ve klinik bulguların çeşitliliğini anlamamızda ufkumuzu genişletmiştir; ancak, sınıflama işlemini basitleştirememiştir, aksine karmaşıklştırmıştır. Doğal seyrinin değişkenliği, başlangıç zamanı, farklı kalıtım paternleri, nispeten spontan mutasyonların yüksek insidansı, kalıtım şekli bilinse dahi sınıflandırma şemalarının etkinliği azalmaktadır.

Cole, orijinal Sillence sınıflamasının, 200 Oİ hastasındaki kollajen kusurlarının kapsamlı bir incelemesi ile modifikasyonunu önermiştir (18). Oİ'ye neden olan nonkollajen gen defektlerinin keşifleri ve geleneksel tiplere göre histolojik özelliklerinin farklı olması Oİ sınıflamasına tip V'ten XI'e kadar ek yapılmasını sağladı (19). Tip V'te otozomal dominant aktarım varken, tip VI'dan XI'e otozomal resesif aktarım mevcuttur. Bu sonraki eklenen tipler Oİ vakalarının %5'ine dikkat etmek için önemlidir. İki sınıflama sistemi, Shapiro (20) ve Sillence (21) sınıflaması kısıtlılıklarına rağmen klinik olarak hala kullanımdadır (Tablo 1-2). Klinisyenler için bir problem de Silence sınıflamasında kemik deformitelerinin ciddiyeti ve kırık sıklığı ciddi değişiklik göstermektedir. Hatta aynı aile içinde bile ambulasyon, deformiteler ve kırık sıklığı oldukça değişkendir.

Looser 1906 yılında, gebelikte (osteogenezis imperfekta konjenita) ve doğum ve sonrasında (osteogenezis imperfekta tarda) görülen kırıklar olarak ikiye ayırdı. Shapiro ise bu sınıflamayı modifiye ederek her tipi 2'ye ayırdı (20). Konjenita A, B ve tarda A, B. Bu sınıflama, klinisyenler için ambulasyon, hayatta kalma ve prognoz açısından daha kullanışlıydı. Shapiro, osteogenezis imperfekta konjenitaya gebelikte görülen kırıklara ek olarak doğum sırasında görülen kırıklı hastaları da eklemiştir.

Tablo 1. Shapiro sınıflaması (20)

Tip	Tanım	Pozitif aile öyküsü	Ölüm	Ambulasyon
Konjenita A	İU veya doğum kırıkları kısa, geniş ve buruşuk görünümlü femur ve kaburgalar	%0	15/16 (%94)	Tekerlekli sandalyeye bağımlı olarak hayatta kalan tek hasta
Konjenita B	İU veya doğum Kırıkları: uzun kemik konturları normal göğüs deformitesi yok	%4	2/27 (%8)	%59 Tekerlekli Sandalyeye bağımlı. %33 ambulator
Tarda A	Doğum sonrası, Yürümeye Başlamadan Önce kırıklar	%11	0/21 (%0)	%33 Tekerlekli sandalyeye bağımlı, %67 ambulator
Tarda B	Yürümeye Başladıktan Sonra kırıklar	%76	0/21 (%0)	% 100 Ambulator

Tablo 2. Sillence sınıflaması (21)

Tip	Kalıtım	Diş	Kemik Fajilitesi	Uzun kemik deformiteleri	Büyüme duraklaması	İştme kaybı(%)	Prognoz	Sklera	Omurga	Kafa tası	insidans
1A	OD	Normal	Daha az ciddi	Orta	Kısaboy ortalamasının %2-3 altında	40	Orta	Yaşam boyu belirginmavi	%20 skolyoz ve kifoz	Radyografi wormian kemikler	1/30000
1B	OD	DI	Daha az ciddi	Orta	Kısaboy ortalamasının %2-3 altında	40	Orta	Yaşam boyu belirgin mavi	%20 skolyoz ve kifoz	Radyografi wormian kemikler	1/30000
II	OR	Bilinmiyor (Perinatal ölüm)	Oldukça ciddi	Buruşuk kemikler (akordeon femur) Uzun kemikler ve omurga progresif eğrilik	Bilinmiyor		Perinatal ölüm	mavi		Belirgin ossifikasyon olmaması	1/62000 canlı doğumda
III	OR	DI	Ciddi		En kısa tip		1.dekatte ölebilirler	Doğumda mavi, yaşla birlikte beyaz	Kifoskolyoz	Hipoplastik worlian kemikler, TipII'den daha ossifiye	Oldukça nadir
IVA	OD	Normal	Orta	Orta	Kısa boy		Orta	Normal	Kifoskolyoz	Hipoplastik worlian kemikler	Bilinmiyor
IVB	OD	DI	Orta	Orta	Kısa boy		Orta	Normal	Kifoskolyoz	Hipoplastik worlian kemikler	Bilinmiyor

1.5. Tanı

1.5.1. 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 ayırımda 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 imperfekta klinik tanısı esas olarak belirli ve bulgulara dayanmaktadır. Klinik tablo hastalığın türüne göre çok değişkenlik gösterebilir. Sillence tip III gibi ölü doğuma gidebilen bir formdan, tip I gibi ergenlik dönemine kadar hiçbir belirti görülmeyen geniş bir klinik spektruma sahiptir. En belirgin klinik gösterge, alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere kemik kırılabilirliği. Büyüme plağı genelde normaldir ama mikro travmalarla bozulduğundan büyüme gecikmesive boy kısalığı sık görülen bir durumdur. Kemiklerde, femurda anterolateral bir eğilme ile proksimalde varus deformitesi, tibiada genelde anterior veya anteromedial eğilme görülür (Şekil 2-3). Humerusta lateral veya anterolateral eğilme, önkol kemiklerinde proksimal eğilme ve rotasyon kısıtlılığı görülür. Koksaya özellikle şiddetli formlarda (tip III) 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 (4, 9, 12,22-24).

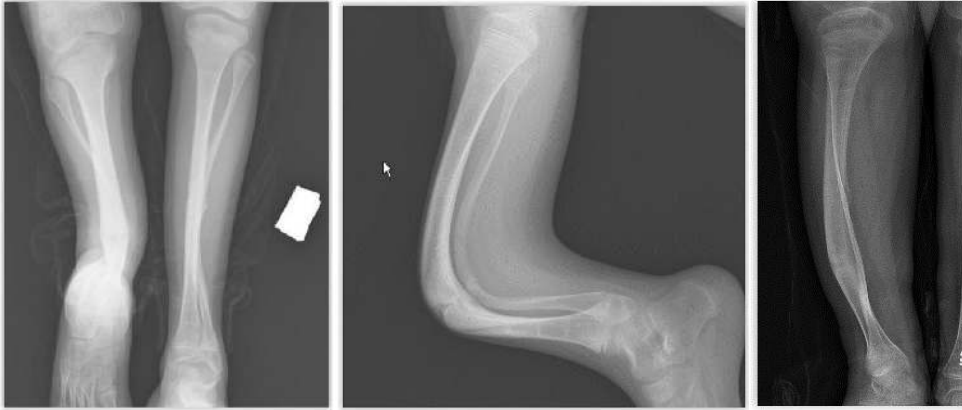
Kafatası ince ve yuvarlaktır, ciddi vakalarda doğumda ezilebilir. Multiple kemikleşme merkezleri özellikle artkafa içinde mevcut olduğundan oksiput büyüktür. Paryetal ve temporal kemiklerin çıkıntı yapması nedeniyle yüz üçgenşeklinindedir. Bu diagnostik görüntü “kask kafa” (helmet head) olarak adlandırılır (4, 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 görölmektedir. Bu hastalar tipik olarak nonambulatori ve birden fazla uzun kemik kırıkları ve göğüs deformitesi vardır. İlerleyici skolyoz ve eşlik eden göğüs deformiteleri ağrılı olabilir ve kişisel bakıma engel olur. Hareketlilikte azalma hayati işlevleri de azaltabilir. Vertebralardaki çökme kırıkları sonucunda oluşan kifoz çok değişik derecelerde görölebilir ve sakatlayıcı olabilir. Skolyoz, hastaların % 20 ila % 40'ında görölr. Açılanma en çok torasik bölgede görölr. Cristofaro ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada % 43 çift, % 28 torasik, % 26 torakolomber, % 3 servikotorasik açılanma saptamışlardır. Oİ hastalarında pars interarticulariste kırık olmaksızın pediküllerin elonge olmasına bağlı olarak spondilolistezis gelişebilmektedir. (4, 25, 26)



Şekil 2. Vakalarımızdan femurdaki açılanmaya örnekler



Şekil 3. Vakalarımızdan tibiadaki açılanmaya örnekler

Ligamentöz laksite eklemlerde hipermobiliteye yol açar. Buna bağlı olarak pes planovalgus, patellofemoral eklem rekurren çıkığı, radius başı çıkığı, kalça eklemi çıkığı ve GKD'ne (gelişimsel kalça displazisi) rastlanabilir. Aşıl tendonu,

triceps tendonu, patellar tendon, medial kollateral ligament ve ön çapraz bağ yırtıkları bildirilmiştir. (4,27,28)

Osteogenezis imperfekta'da otoskleroza benzer bir şekilde sağırılık tanımlanmıştır. Fajil kemikler, mavi sklera ve sağırlıktan oluşan triad, bugün Van Der Hoeve De Kleyen Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Oİ 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 (29-33)

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 (4,34).

1.5.2. 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 (5,9).

1.5.3.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 deoksi piridinolin, piridinolin ve hidroksi prolin gibi idrar belirteçlerinde artış saptanmaktadır. Yeni

doğın döneminde alkalen fosfataz seviyesi normal veya yüksek olabilir ve böylece hipofosfatazyadan ayırt edilebilir (5, 35).

1.5.4.Radyoloji

Osteogenezis imperfekta'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 tümöralkallus oluşumu ve psödoartroz görülebilir. Oİ'da tümöral kallus osteosarkomu taklit yeteneğı açısından alışılmadık ama önemli bir bulgudur. Ciddi vakalarda, uzun kemiklerin metafiz ya da epifizleri sklerotik kenarlı multiple radyolüsen alanlarıçerebilir (4, 9).

Hiperplastik kallus nadir görülen bir durumdur fakat osteogenik 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. Sedimantasyon yüksekliğı ve alkalen fosfataz yüksekliğı laboratuvar bulgusu olarak saptanabilir. Grafide 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. (4)

Erken dejeneratif eklem hastalığı oluşabilir. Kafatası grafilerinde 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 atrofi sonrası asfiktik torasik displaziye benzer görünüm oluşur. Göğüs kafesi deformiteleri Shapiro sınıflamasında konjenita A'yı konjenita B'den ayırt etmede önemli bir belirteçtir. Pelvis daralmışdır, sık sık triradiat ve kompresyon kırıkları mevcut olabilir. Protrusio asetabuli ve femurda çoban değneğı deformitesi görülebilir (4,9).

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 (29, 36, 37). Humphrey ve ark. 15 aylık bir Oİ hastasında normal X-ray grafilerinde saptanamayan atlanto-aksiyel dislokasyon vakasını, koronal ve sagittal BT görüntüleri ile saptamışlardır (38).

Atipik Oİ vakalarında (özellikle tip I), BT ile yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinin oldukça yararlı olduğu ve açıklanamayan kırığı olan çocuklar ile intrensek kemik hastalığını ayırt etmede önemli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte normal kemik yoğunluğu çıkması hafif Oİ vakalarını ekarte ettirmez (39).

Radyografileri normal olabilen daha ılımlı Oİ formlarına sahip vakalarda, düşük kemik mineral yoğunluğunun saptanmasıyla, DEXA (kemik mineral yoğunluğu taraması) tanıda yararlı olabilir (40).

1.5.5.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 kolajenin 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 villus biyopsisi 14 ve

20. haftalar arasında yapılabilir, fakat uygulama biraz risklidir (9, 41-43).

Osteogenezis imperfekta hastalardan elde edilen kemik hücrelerinde 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, biglycan ve dekorin) Oİ kemik hücrelerinde düşük düzeyde mevcut olduğu tespit

edilmiştir. Ancak bazı matriks bileşenlerinin (trombospondin, fibronektin ve hyaluronan), Oİ hücre matriksi içinde yüksek seviyelerde mevcut olduğu tespit edilmiştir (44).

1.6. Tedavi

1.6.1. Medikal tedavi

1.6.1.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar orta ve ağır Oİ hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu bloke ederek etki gösterirler. İntravenöz pamidronat halen en yaygın kullanılan ve hakkında en çok veriye sahip olduğumuz ajandır. Oİ hastalarında azalmış kortikal genişlik ve incelmış trabekülalar mevcuttur. Pamidronat tedavisi sonrası kortikal kalınlıkta ve trabeküla sayısında artış gözlenir. Çoğu çalışmada kemik ağrılarının azaldığı, kemik kitlesinin arttığı ve kırık oranlarında da azalma saptandığı gösterilmiştir. (45,46) İntravenöz zolendronat ile yapılan çalışmalarla da benzer sonuçlar alınmıştır. (47). Montreal pamidronat protokolüne göre hastaların takip ve tedavileri yapılmaktadır (48).

1.6.1.2. Fizik tedavi ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon Oİ hastaları için oldukça önemlidir. Kas atrofileri, osteopeni, eklem kontraktürlerinin önlenmesi ve hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin artırılması açısından zaruridir. Akutik bazlı egzersizler Oİ hastaları için mükemmel bir egzersiz şeklidir. Su içi egzersizlerde zamanla yük verme tedricen arttırılmalıdır. Proprioepsiyon ve eklem çevresi ko-kontraksiyonu ile izometrik güçlendirme egzersizleri, ağırlık vermek için stabil bir alt ekstremité organize eder, kırık riskini azaltır ve eklem ve ligamentleri korur. Pasif, aktif yardımcı ve aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri, kritik açık zincir egzersizleridir (49).

1.6.1.3. Ortezler

AFO ve KAFO'lar ambulatuvar hastalarda stabilite için kullanılır. Kırıkları önlemek için mutlaka ön kapak içermelidirler (Şekil 4). Aynı zamanda ambule olamayan hastalarda da deformite gelişimini önlerler. Yürüyemeyen hastalara motorlu tekerlekli sandalye kullanımı için uygundur (50)



Şekil 4. KAFO ön kapak içeren

1.6.1.4 Ortopedik tedavi

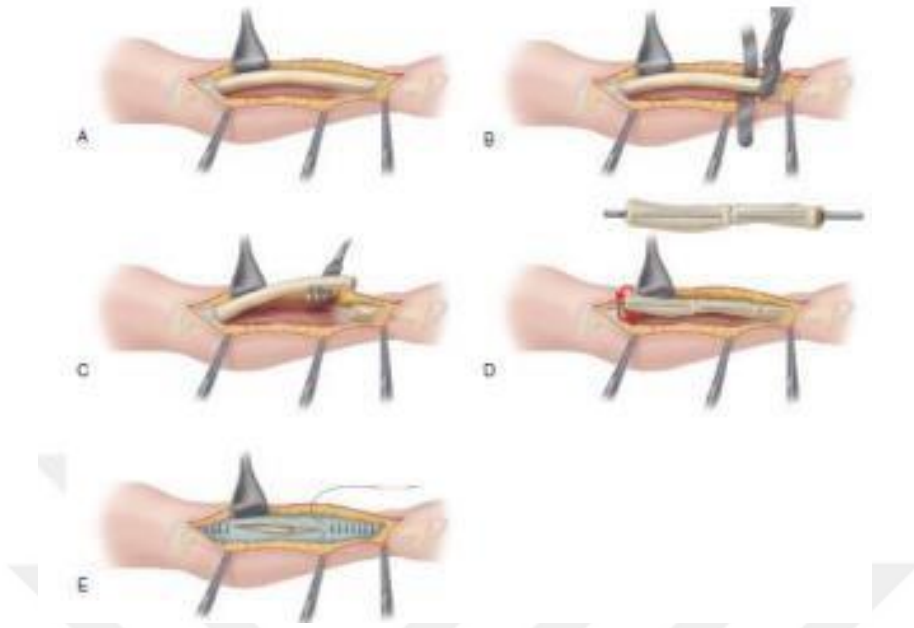
Oİ'nin ortopedik tedavisinin genel hedefleri, konfor ve işlevi en üst düzeye çıkarmak, kırık ve deformiteyi en aza indirmek ve hastanın bağımsızlık kazanmasını sağlamaktır. Bakım öncelikle hastalığın ciddiyetine ve hastanın yaşına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Tip I gibi daha hafif formlarda ortopedik cerrahların rolü nerdeyse kırık bakımı ile sınırlıdır. Tip III ve IV Oİ, kırık önlenmesi, kırık yönetimi, deformitelerin düzeltilmesi ve işlevin iyileştirilmesi açısından ortopedistlere en büyük zorlukları sunar (51).

Cerrahi tedavi, aynı bölgedeki tekrarlayan kırıklar ve işlev bozan deformitelerin varlığında endikedir. Hastanın deformitesinin ciddiyeti, uzun kemiklerin çapı ve her bir tekniğin avantajları ve komplikasyonları göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Genel prensipler arasında, plak vida fiksasyonundan kaçınılıp yerine intramedüller tespitlerin seçilmesi gerekir. Kemik tutma klempleri ve pnömotik turnikeler kırılğan kemiğe ek zararlar verebilecekleri için kullanılmamalıdır. Plak vida osteosentezi, stres arttırıcı etkisiyle plağın altından veya üstünden yeni kırık veya tekrar deformite gelişimine yol açabilmesi nedeniyle, özel durumlar hariç günümüzde güncelliğini kaybetmiştir (52).

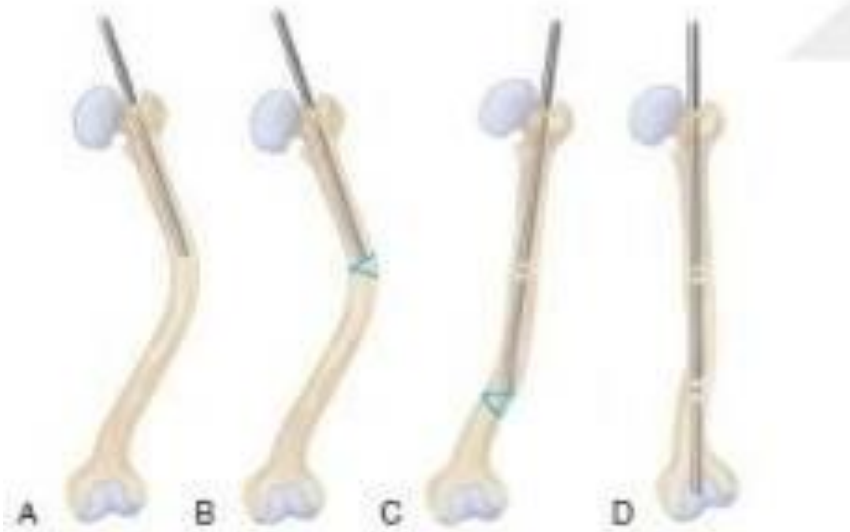
Kırıkların başlangıç tedavisi yine konservatif yöntemlerdir. Kırıklar oluştuğunda, osteopeni ve kas atrofisini en aza indirmek için mümkün olduğunca az immobilize kalmalıdır. Çünkü kırık öncesinde de bu durumlar hastalarda zaten mevcuttur. Kırık tedavisindeki güçlük, açısal-rotasyonel deformitelerin ve immobilizasyon ile ilişkili kısır döngülerin ve kırık tekrarının önlenmesinde yatmaktadır. Hafif atel ve ortezler erken hareketin önemini unutmamak için kullanılmalıdır (53).

Deformite için cerrahi müdahale optimal yaşı tartışmalıdır. Bazı yazarlar intramedüller rod ile 2 yaş altında erken müdahale önermektedir, ancak geleneksel tedavi, hastanın yaklaşık 5 yaşına kadar deformiteyi izlem sonrasında düzeltici osteotomileri içermektedir (51, 52). Cerrahi kılavuzlar günümüzde, deformite ya da sık tekrarlayan kırıkların ya da her ikisinin birlikte çocuğun ambulasyona ilerleyen sürecini engellediği zaman cerrahi tedavi önermektedir (54). Uzun kemik deformite düzeltimi için birçok teknik mevcuttur. Kapalı osteoklazi ile birlikte alçılama ya da ortezleme, kapalı osteoklazi ile birlikte perkutan intramedüller çivileme, çoklu düzeltici osteotomiler ile birlikte açık çivileme uzayan ya da uzamayan sistemlerle tespit seçenekleri tanımlanmıştır (52, 55).

Sofield ve Millar tarafından, 1959'da yayınladıkları 10 yıllık süre boyunca araştırıp geliştirdikleri teknik, deforme olan kemiğin diyafiz ve bitişindeki metafiz boyunca 3 veya 4 düz fragman halinde parçalanması, fragmanların yeniden dizilimi ve intramedüller rod ile tespitini içerir (Şekil 5) (56). Li ve ark. 3'den fazla osteotomi yapılmasının kemiğin incilmesi ve kaynama süresinin anlamlı olarak uzamasına neden olduğunu göstermiştir. Tekniği modifiye ederek, cerrahi travma ve kemiğin devaskülerizasyonunu en aza indirmek için, osteotomi sahalarında küçük kesiler kullanmış ve osteotomi sayısını mümkün olan en aza indirmişlerdir (Şekil 6) (57).



Şekil 5. Sofield-Millar tekniği, A-C) Açılım ve şaftın uzaklaştırılması, D) Çoklu osteotomi ve yeniden dizilim, E) Kapama (56)

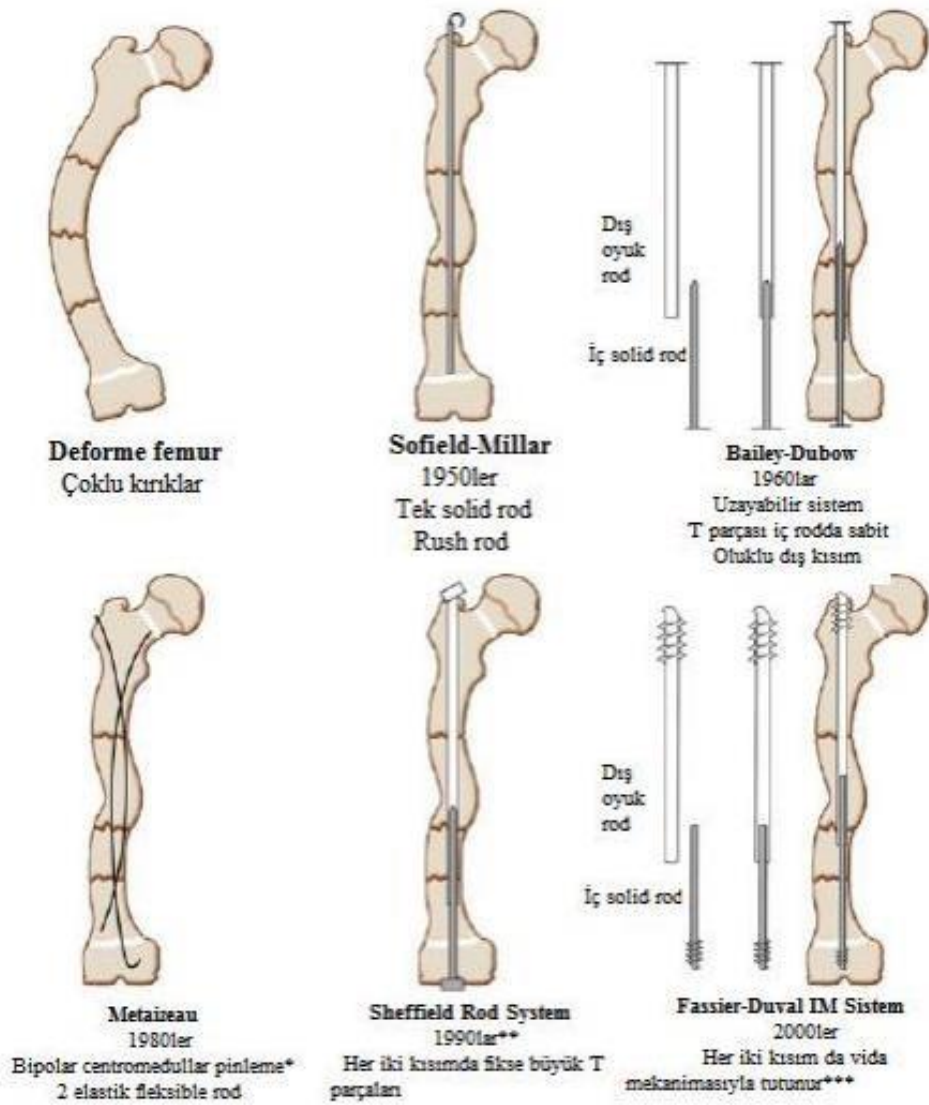


A) Skopi eşliğinde intramedüller rod açılanma noktasına ilerletilir, B) Minimal açılım ile osteotomi gerçekleştirilir ve rod distale kaydırılır, C) İkinci osteotomi açılanma bölgesinde gerçekleştirilir, D) Son düzeltme

Şekil 6. Modifiye Sofield-Millar prosedürü (57).

Pediyatrik Oİ vakalarında intramedüller tespit seçenekleri genel olarak ikiye ayrılır; solid intramedüller rodlar, uzayabilen intramedüller rodlar. Solid intramedüller rodlar iskelet matüritesine kadar bütün yaş gruplarında uzun kemik cerrahi tedavilerinde kullanılabilir. Yaş ya da kemik yapısı olarak çok küçük olan hasta grubunda mevcut tercih edilen stabilizasyon materyalidir. Kirschner telleri, steinmann pinleri, rush rodlar gibi birçok materyal kullanılmaktadır. Uzayan intramedüller sistemlere göre daha kolay yerleştirilmektedir, ancak kemik büyümesiyle metafiz ve diyafizi korumasız bırakarak tekrar kırık gelişimi ve deformite oluşumuna neden olur; bunların önlenmesi için de ek cerrahi girişim ile daha uzun rodlarla değişim gereklidir. Genellikle büyüme sorunsuz olarak devam eder ve eğer solid rod kullanılacaksa, büyümeye rağmen kırık ve deformiteden koruması için kemiğin proksimal ve distal ucuna kadar uzanmalıdır (58).

Uzayabilen sistemler, solid rodlara kıyasla sağ kalımı daha uzundur; ancak daha zayıftır ve cerrahi teknik açıdan daha geniş medulla, santral yerleşim gereksinimleri mevcuttur (Şekil 7). İlk uzayabilen rodları Bailey ve Dubow geliştirmiştir. Teleskopik intramedüller rod, çıkarılabilir T uç ile içi boş dış kısım ve sabit T uçlu iç roddan oluşur. İç rod dış rodun içinde kayarak teleskopik hareket oluşturur. Serilerde solid rodlara göre daha az reoperasyon oranları mevcutken, uzamama, rod migrasyonu, rod bükülmesi, rod kırıkları ve daha fazla enfeksiyon oranlarına sahiptir (59). Komplikasyon oranları genel olarak daha yüksektir (59,60). Sonraki raporlar uzayabilen rodlarda yapılan değişikliklerle sonuçların iyileştiğini göstermiştir. Wilkinson ve ark. epifizde daha iyi fiksasyon sağlaması amacıyla daha büyük ve sabit T parçası ile çiviye modifiye etmişlerdir (61). Sheffield teleskopik rod sistemi, diz ve ayak bileğinde geniş artrotomi gereksinimine neden olmuştur. Ameliyat sonrası ambulasyon oranlarında artış ve komplikasyon oranlarında azalma görülmüştür (61,62). Cho ve ark. distal T parçasını ortadan kaldırarak, distalden kilitlenebilen, artrotomi ihtiyacı olmayan teleskopik roda modifiye ederek sağ kalım sürelerini arttırmışlardır (63). Son olarak en yeni teleskopik rod sistemi Fassier- Duval tanımlanmıştır (64). Bu rodun öncekilere göre avantajı tek proksimal giriş noktasıdır ve dişli epifizyal kısım da vida fiksasyonuna izin vermektedir. Erkek solid çivi distal epifize sabitlenirken, dişli kısım proksimal epifize vidalanır (64,65). Günümüzde teleskopik rod sistemlerinden Fassier-Duval tercih edilmektedir. Ancak hala yüksek komplikasyon oranları mevcuttur (66).



* Luhmann ve ark. Bir antegrad ve bir de retrograd girişli örtüyen Rush rodlar

** Cho ve ark. Modifiye Sheffield sistem. Oluklu dış kısım aynı ancak iç kısım distalde küçük bir deliğe sahip hüylere transverse epifizyal kilirlama pini ile sabitleniyor

*** Vida mekanizması = Spiral uç kısım



Dar osteogenesis imperfecta kemikleri nedeniyle intramedüller rod çapları kısıtlıdır

Rod çap aralıkları: S-M 5/64 - 1/4 inç

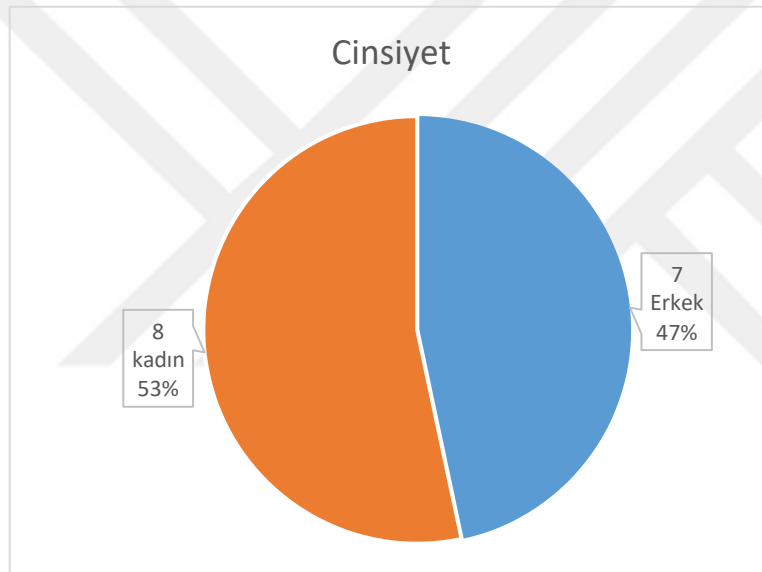
B-D 3.2 - 4.0 mm, Sh 3, 4, 5, 6, 8 mm

F-D 3.2, 4, 4.8, 5.6, 6.4 mm

Şekil 7. Osteogenesis imperfekta uzun kemik deformitelerinde çoklu osteotomi ve intramedüller tespit seçenekleri (66)

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde, Ocak 2015–Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran Osteogenezis İmperfekta tanılı 15 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 06.03.2022 tarih ve 7260 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Osteogenezis İmperfekta hastaların alt ekstremitelerine yönelik yapılan cerrahiler, muayene bulguları ve dosya ve sistemdeki eski X-ray görüntüleri Aralık 2021 tarihine kadar değerlendirildi. Femur ve tibia kemiği başta olmak üzere 15 hastanın toplam 43 alt ekstremitte kemiği için cerrahi tedavi uygulanmıştı. Bu hastaların 7 tanesi erkek 8 tanesi kız idi (Şekil 8).



Şekil 8. Osteogenezis İmperfekta hastaların cinsiyet dağılımı

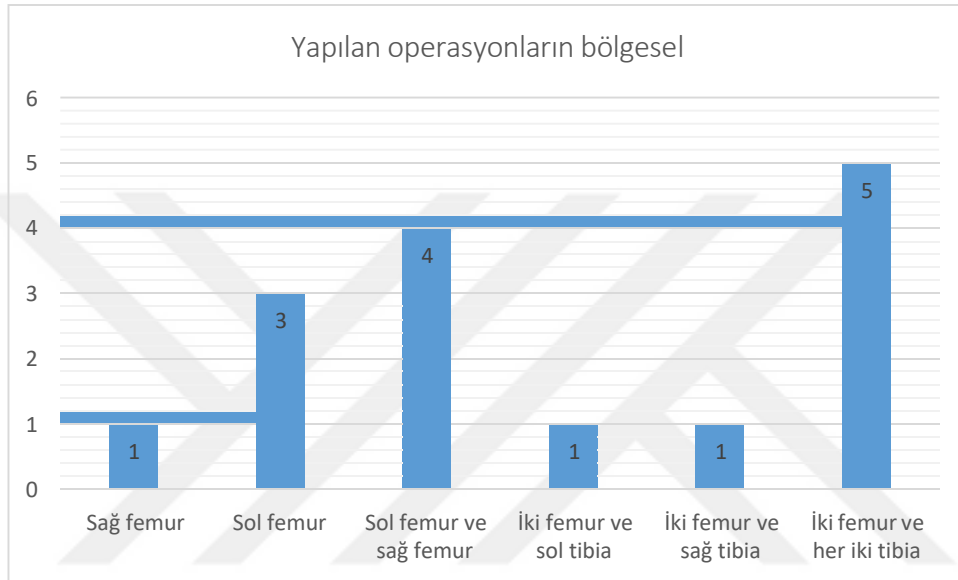
Hastaların yaş ortalaması 14.86 (6 -25yıl) yıldı. Bu hastalardan 1 tanesi (vaka 11) başka bir klinikte daha önceden cerrahi tedavi yapılmış ve kliniğimizce sonradan tedavisi yapılmıştır. Diğer hastaların ilk cerrahisi kliniğimizde yapılmıştır (Tablo 3).

Bir hastaya sağ femur(vaka 2), 3 hastaya sol femur (vaka 3,5,12), 4 hastaya sol femur ve sağ femur (vaka 1,6,8,14,15), 1 hastaya her iki femur ve sol tibia (vaka 15), 1 hastaya her iki femur ve sağ tibia(vaka 4), 5 hastayada her iki femur ve her iki tibia (vaka 7,9,10,11,13) operasyonları yapıldı (Şekil 9).

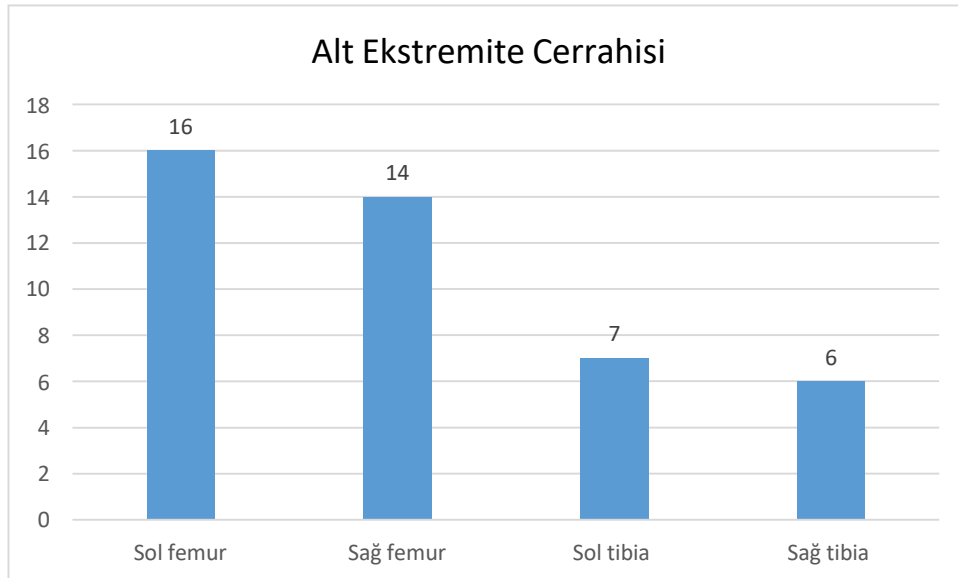
Hastaların 16'sı sol femur, 14'ü sağ femur, 7'si sol tibia ve 6'sı sağ tibia operasyonu olmak üzere toplamda 43 alt ekstremitteye yönelik cerrahi tedavi yapıldı (Şekil 10).

Yapılan cerrahi uygulamalarının dışında, basit ayrışmamış kırıklarda konservatif tedavi uygulanarak takip edildi.

Silence sınıflamasına göre hastalar sınıflandırıldığında; 11 hasta tip IA, 3 hasta tip III, 1 hasta tip IVA olarak değerlendirildi. Bu hastalar Shapiro sınıflamasına göre; 1 hasta Tarda A, 9 hasta Tarda B ve 5 hasta Konjenita B idi (Şekil 11). Hastalardan biri hariç hepsi Pediatrik Endokrinoloji tarafından takip ediliyordu ve bu hastalar pamidronat tedavisi alıyordu.



Şekil 9. Yapılan operasyonların bölgesel olarak dağılımı



Şekil 10. Alt ekstremitte cerrahisi

Tablo 3. Hastaların cinsiyeti, yaş dağılımı, femur yada tibia kemiğine kaç yaşında teleskopik çivi uygulaması ile cerrahi operasyon yapıldığını ve teleskopik çivi ile revizyonunu gösterir çizelge

	D. Tarihi	Cinsiyet	Sol Femur	Sağ Femur	Sol Tibia	Sağ Tibia	Revizyon Yeri ve Süresi
Vaka 1= CK	2015	K	4Y	6Y	Ø	Ø	
Vaka 2= DO	2016	E	Ø	5Y	Ø	Ø	
Vaka 3= FD	1997	K	24Y	Ø	Ø	Ø	
Vaka 4= GO	2007	K	8Y	8Y	Ø	14Y	
Vaka 5= MÖ	2005	E	13Y-15Y	Ø	Ø	Ø	Sol Femur 24 ay
Vaka 6= RO	2006	K	9Y	9Y	Ø	Ø	
Vaka 7= RY	2004	K	11Y	12Y	16Y	16Y	
Vaka 8= SO	2013	K	8Y	8Y	Ø	Ø	
Vaka 9= SY	2005	E	13Y	14Y	13Y	15Y	
Vaka 10= SÇ	2007	E	12Y	12Y	11Y	13Y	
Vaka 11= SY	2005	K	16Y	16Y	14Y	16Y	Sağ Femur 24 ay
Vaka 12= TO	2002	K	13Y	Ø	Ø	Ø	
Vaka 13= YU	2010	E	8Y	6Y	6Y-9Y	6Y	Sol Tibia 35 AY
Vaka 14= YS	2005	E	14Y	15Y-16Y	Ø	Ø	Sağ Femur 19 ay
Vaka 15= YY	2010	E	5Y-11Y	5Y-11Y	8Y	Ø	Sol Femur 72 ay- Sağ Femur 72 ay
Toplam	43 alt ekstremité	7 erkek, 8 kız	16 sol femur	14 sağ femur	7 sol tibia	6 sağ tibia	6
Revizyon sayısı	6	5 erkek, 1 kız	2 sol femur	3 sağ femur	1 sol tibia	Ø	6

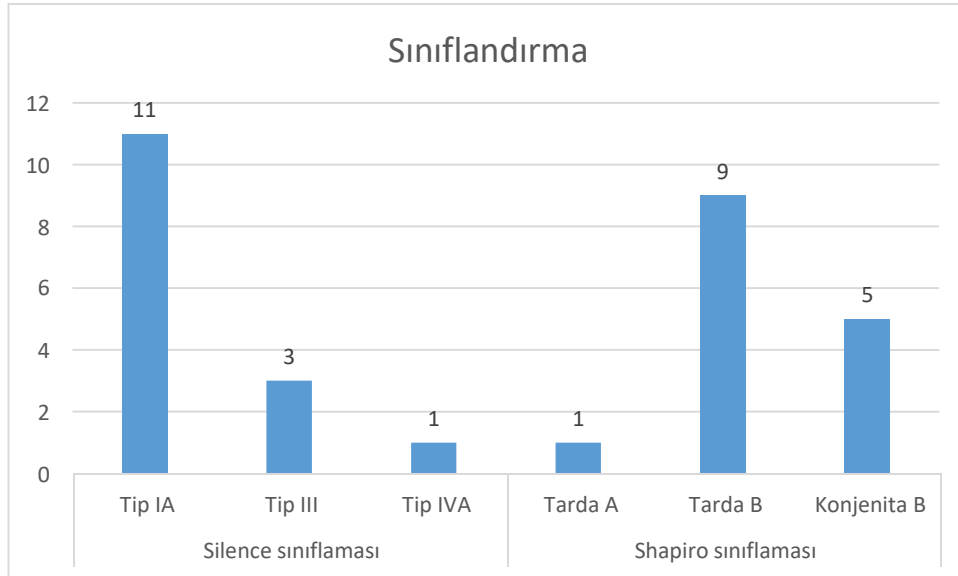
Koyu renkli olanlar teleskopik çiviyle revizyon, diğerleri ilk uygulanan teleskopik çivi uygulamasını gösterir. Ø işareti cerrahi yapılmadığı gösterir.

Tablo 4. Daha önce k teli yada plak uygulaması olan hastaların teleskopik çivi ile revizyonunu gösterir çizelge

	D.Tarihi	Sol femur	Sağ femur	Sol tibia	Sağ tibia
Vaka 1= CK	2015	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 2= DO	2016	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 3= FD	1997	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 4= GO	2007	8y	8y	Ø	Ø
Vaka 5= MÖ	2005	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 6= RO	2006	6y	6y	Ø	Ø
Vaka 7= RY	2004	11y	12y	16y	16y
Vaka 8= SO	2013	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 9= SY	2005	13y	14y	Ø	Ø
Vaka 10= SÇ	2007	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 11= SY	2005	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 12= TO	2002	13y	Ø	Ø	Ø
Vaka 13= YU	2010	Ø	6y	Ø	Ø
Vaka 14= YS	2005	Ø	Ø	Ø	Ø
Vaka 15= YY	2010	Ø	Ø	Ø	Ø
TOPLAM	12	5 sol femur	5 sağ femur	1 sol tibia	1 sağ tibia

Ø işareti cerrahi yapılmadığı gösterir.

Hastaların 6 tanesine daha önce k teli yada plak uygulamasına bağlı 12 alt ekstremitesine teleskopik çivi yöntemiyle revizyon cerrahisi uygulandı. Revizyon cerrahisi uygulanan bu hastalar revizyon oranında dışlandı.



Şekil 11. Silence ve Shapiro sınıflamasına göre dağılım

Hastalara yönelik yapılan cerrahilerin tümü femur ve tibiaya uygulandı. Üst ekstremitelere ve vertebraya yönelik cerrahi tedavi yapılmadı. Toplam 15 hastanın 43

alt ekstremitesine teleskopik çivi uygulaması yapılmış ve 37 tanesi primer cerrahi iken 6 tanesi revizyon cerrahisiydi. Bunlardan 1 tanesi dış merkezde teleskopik çivi uygulanmış ve eski kırık yerinin distalinde yeni kırık oluşması nedeniyle merkezimizde revizyon cerrahisi uygulandı. Geriye kalan 5 hastada da eski kırık yerinin dışında yeni travmaya bağlı refraktür gelişmiş ve merkezimizde revizyon cerrahisi uygulandı. Revizyon cerrahisi yapılan hastaların 5 tanesi femura, 1 tanesi tibiaya uygulandı. Revizyon cerrahisi yapılan hastalara temel olarak Sofield prosedürü uygulandı. İntramedüller tespit için hastaların yaşına uygun değişik kalınlıktaki teleskopik çivi kullanıldı ve medullayı dolduracak en büyük çapda teleskopik çivi seçildi.

Kliniğimizde takip edilen ve cerrahileri yapılan hastaların primer tibia ve femur cerrahisinin temel endikasyonları; Yeni kırık, açılanma ve konservatif tedaviyle kaynamamış kırıklar (psödoartroz) idi.

Revizyon cerrahisindeki temel endikasyonlar; En başta refraktür olup, psödoartroz, açılanma artışı, çivi migrasyonu idi.

Genel olarak hastalarda cerrahi endikasyonlar;

- Konservatif tedaviyle kaynamayan kırıklar
- Konservatif tedavi sonrası oluşabilecek kırıklar veya yanlış kaynama
- Hayatını etkileyecek derecede açılanma artışı olan kemikler
- Profilaktik olarak yeni kırık oluşumunu engellemek ve kırık sıklığını azaltmak gibi kriterler kabul edildi.

Sofield prosedürü olarak anılan Sofield ve Millar (56)'ın tariflediği cerrahi teknik temel olarak kabul edildi. Osteotomi deforme olan bölgede deformiteyi düzeltecek sayıda uygulandı. Ayrıca kemiğin tamamı subperiostal olarak sıyrılmadı.

Radyolüsen masada yatan hastaya skopi cihazı altında cerrahi operasyon yapıldı. Antibiyotik profilaksisi olarak her hastaya İV sefazolin hastanın yaşına ve kilosuna göre operasyondan 30 dakika önce verildi. Operasyonlar genelde supin pozisyonunda ve genel anestezi ile yapıldı. Kırık riski oluşturabilecek tansiyon manşonu, turnike gibi uygulamalar hiçbir hastaya uygulanmadı. Cerrahi operasyon esnasında kanama kontrolü yapılarak kanama açısından dikkatli olundu. Kanamanın fazla olduğu durumlarda cerrahi müdahale sayısı kısıtlandı. Fazla kanamanın olduğu durumlarda (Hemoglobin 8 g/dl ve altında veya hematokrit % 25 ve altında ise,

linik olarak uyumluysa) ise hastalara 8-10 ml/kg dozunda tam kan veya eritrosit süspansiyonu verildi.

Cerrahi sonrası hastalara uzun bacak alçı-atel veya pelvipedal alçı (PPA) yapıldı.

Femur İçin Cerrahi Teknik

Ameliyat masasında supin pozisyonunda cerrahi operasyonlar yapıldı. Cerrahi operasyon yapılacak taraf göbek hizasından ayak parmakları dahil steril şekilde boyanarak örtüldü. Daha sonra ayak kontaminasyonunu engellemek için steril sargı bezi ile ayak sarıldı. Hastadaki kırık yeri skopi cihazıyla belirlendikten sonra trokanter major tipinden proksimale doğru longitudinal 1.5-2 cm lik mini insizyon yapıldı. Trokanter majör tipinden giriş deliği açıldı. Trokanter majör tipinden kılavuz tel gönderildikten sonra medulla reamerizasyonu yapıldı. Hastaya uygun boy ve kalınlıkta teleskopik çivi belirlendikten sonra erkek ve dişi çivi intramedüller olarak skopi eşliğinde femurda AP ve lateral olarak tam ortada olacak şekilde femur distale ilerletildi. Erkek çivinin femur epifizini geçip eklemden olmadığı skopi eşliğinde kontrol edildi. Skopi yardımıyla kırık fragmanların redüksiyonu kontrol edildikten sonra yaralar kapatıldı. Hastanın femurundaki açılanmasına yönelik cerrahisinde ise deformite bölgesi skopi cihazıyla belirlendikten sonra yaklaşık 3-5 cm'lik lateral insizyonla girildi. Kemiğe ulaştıktan sonra deformitenin derecesine göre normal aks elde edilene kadar bir veya iki adet osteotomi uygulandı. Tüm kemik subperiosteal olarak sıyrıldı. Trokanter major tipinden proksimale doğru longitudinal 1.5-2 cm lik mini insizyon yapıldı. Trokanter majör tipinden giriş deliği açıldı. Trokanter majör tipinden kılavuz tel osteotomi yapılan fragmanlardan gönderildikten sonra medulla reamerizasyonu yapıldı. Hastaya uygun boy ve kalınlıkta teleskopik çivi belirlendikten sonra erkek ve dişi çivi intramedüller olarak skopi eşliğinde femurda AP ve lateral olarak tam ortada olacak şekilde femur distale ilerletildi. Erkek çivinin femur epifizini geçip eklemden olmadığı skopi eşliğinde kontrol edildi. Skopi yardımıyla osteotomi yapılmış fragmanlar redükte edildikten sonra çivi ilerletildi. Skopide redüksiyon kontrolü yapıldıktan sonra açılan yaralar kapatıldı.



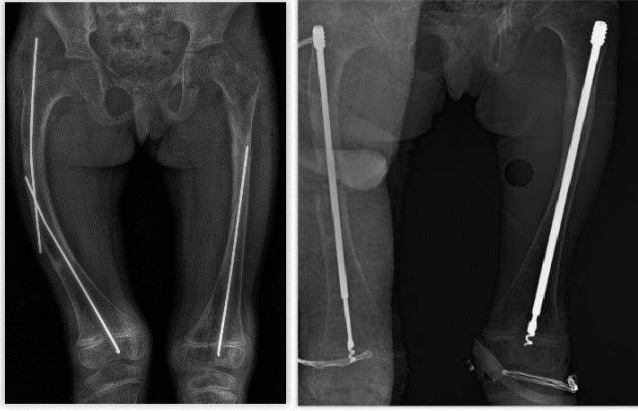
Şekil 12. Teleskopik çivi seti (solda), femura uygulanan çivi(ortada) ve tibiaya uygulanan çivi(sağda)



Şekil 13. Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivin preop ve postop grafileri



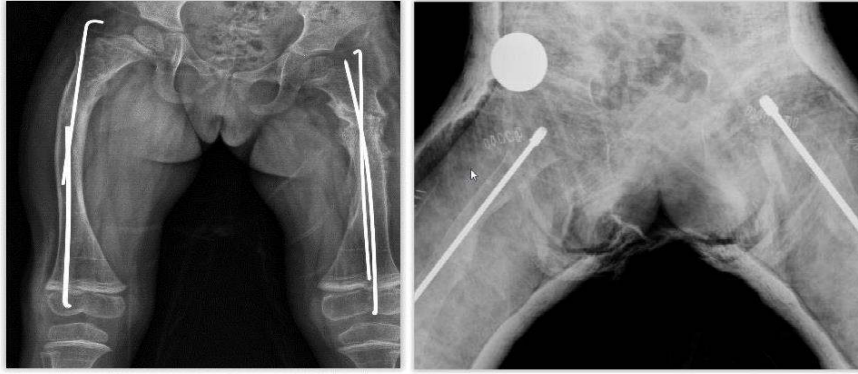
Şekil 14. Bilateral femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



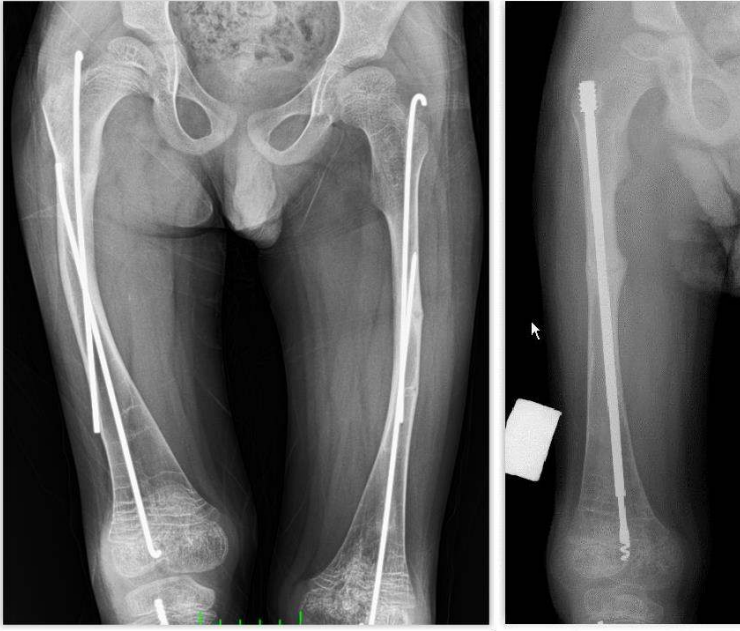
Şekil 15. Daha önce k teli cerrahisi yapılan hastanın bilateral femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 16. Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 17. Femurdaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomiler ve femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 18. Daha önce k teli cerrahisi yapılan hastanın sağ femura uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri

Tibia İçin Cerrahi Teknik

Ameliyat masasında supin pozisyonunda cerrahi operasyonlar yapıldı. Hastanın ameliyat yapılacak tarafı dizüstünden başlanarak ayağa kadar steril bir şekilde boyanarak örtüldü. Hastadaki kırık yada deforme olan bölgesi skopi ile belirlendikten sonra bu bölge merkez alındı ve daha sonra yaklaşık 4 cm'lik anteromedial bir insizyonla girildi. Deformitenin derecesine göre bir veya iki adet osteotomi ile normal aks elde edildi. Sonra patellar tendonun önünden 2-3 cm lik insizyonla patellar tendon splint olarak ayrıldı. Tibianın tipinden kılavuz teli yardımıyla medulla reamerizasyon yapıldıktan sonra hastaya uygun boy ve kalınlıkta teleskopik çivi belirlendikten sonra erkek ve dişi çivi intramedüller olarak skopi eşliğinde tibiada AP ve lateral olarak tam ortada olacak şekilde tibia distale ilerletildi. Erkek çivinin tibia epifizini geçip eklemden olmadığı skopi eşliğinde kontrol edildi. Skopi yardımıyla osteotomi yapılmış fragmanlar redükte edildikten sonra çivi ilerletildi. Skopide redüksiyon kontrolü yapıldıktan sonra açılan yaralar kapatıldı. Uzun bacak alçı veya atel uygulandı.



Şekil 19. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 20. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 21. Tibiadaki deformitenin yeri belirlendikten sonra yapılan osteotomi ve tibiaya uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri



Şekil 22. Daha önce alçıyla takip edilen hastanın kaynamayan sol tibiasına uygulanan intramedüller teleskopik çivinin preop ve postop grafileri

Postoperatif Takip

Hastalar operasyondan sonra kliniğimizde takip edildi. Dolaşım ve yara yeri takibi yapıldı. Cerrahi olan alt ekstremiteye elevasyon yapıldı. Hastalara postoperatif hematokrit, hemoglobin takibi, gerekli görüldüğünde ek biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Postoperatif yara yerinde akıntı yoksa sefazolin tedavisi bir gün verildi. Laboratuvar tetkikleri ve klinik ve olarak stabil olan ve yara yerinde akıntı olmayan hastalar, ortalama 4 gün sonra (2-8 gün) taburcu edildi. Sirküler alçı yapılmayan hastalara hergün pansuman yapıldı ve kontrole ameliyat sonrası 15. günde çağrıldı. Yara yeri temiz olması halinde sütürları alındı. Hastalar; 15, 30, 60 ve 90. günlerde kontrole çağrıldı. Yaklaşık olarak 4. haftada atel veya alçılar çıkartıldı. Eklem hareketleri başlanarak hastalara kontrollü mobilizasyon teşvik edildi.

3. BULGULAR

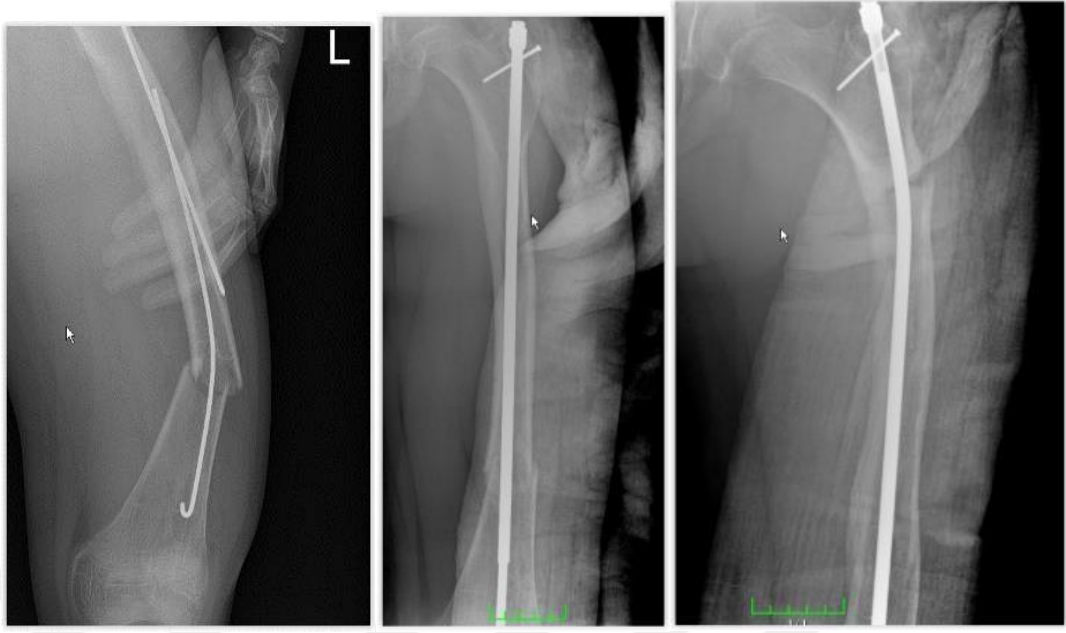
Teleskopik çivi uygulaması toplam 15 hastanın 43 alt ekstremitesine uygulandı. Hastalar yaklaşık 4,12 (1-6yıl) yıl takip edildi.

Femur ve tibia cerrahileri sonrası yaklaşık kaynama süresi 45 gün (30-60 gün) idi. Hastaların kaynama kriterleri; hastalarda radyolojik olarak 4 korteksten üçünde kaynama bulgusu (kallus köprü oluşumu) görülmesi ve kırık bölgesinde ağrı olmamasıydı. Hastalardaki kaynama durumuna göre ekstremitedeki alçı veya atel sonlandırılarak, eklem hareketleri ve yüklenme başlandı. İlk cerrahiden diğer cerrahiye kadar olan süre, femur revizyonu olan 5 hasta için yaklaşık 42.2 ay (19-72 ay), tibia revizyon olan 1 hasta için ise 35 ay idi. Femur cerrahisi için revizyon oranı % 16.6 idi. Tibia cerrahisi için revizyon oranı % 7.69 idi (Tablo 3).

Alt ekstremitte cerrahileri sonrasında; komplikasyon olarak 30 femur operasyonunda 5 vakada refraktür olmak üzere 5 komplikasyon, 13 tibia operasyonunda ise 1 vakada refraktür görüldü. Hiçbir hastamızda yara yeri problemi, damar sinir hasarı ve enfeksiyon görülmeydi. Femurda komplikasyon oranı % 16.6 olup tibiada ise %7.69 idi. Toplam 43 alt ekstremitte cerrahisinin komplikasyon oranı % 13.9 idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarımızda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Femur (n=30)	Tibia (n=13)	Toplam (n=43)
Kaynamama	0	0	0
Çivi migrasyonu	0	0	0
Yeniden Kırık	5	1	6
Enfeksiyon	0	0	0
Sinir hasarı	0	0	0
Toplam	5	1	6



Şekil 23. Sol femur cerrahisi sonrası bir komplikasyon örneği. Daha önce k teli cerrahi yapılan hastanın sol femur şaftta kırığı olmuş(solda) daha sonra teleskopik çiviyle revizyonu yapılmış(ortada) ve sol femurda 24 ay sonra travma sonrası sol subtrokanterik bölgede yeni kırık olmasıyla beraber çivi eğilmiş (sağda)



Şekil 24. Sol tibia cerrahisinden sonra görülen bir komplikasyon örneği. Sol tibia cerrahi sonrası 35 ay sonra distalde refraktür olması nedeniyle (solda) hastaya revizyon cerrahisi yapılarak yeni çivi uygulaması (sağda)

Tablo 6. 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

Tablo 7. Vakalarımızın yaş, silence sınıflaması,Shapiro sınıflaması ve Ambulasyon derecelenmesi

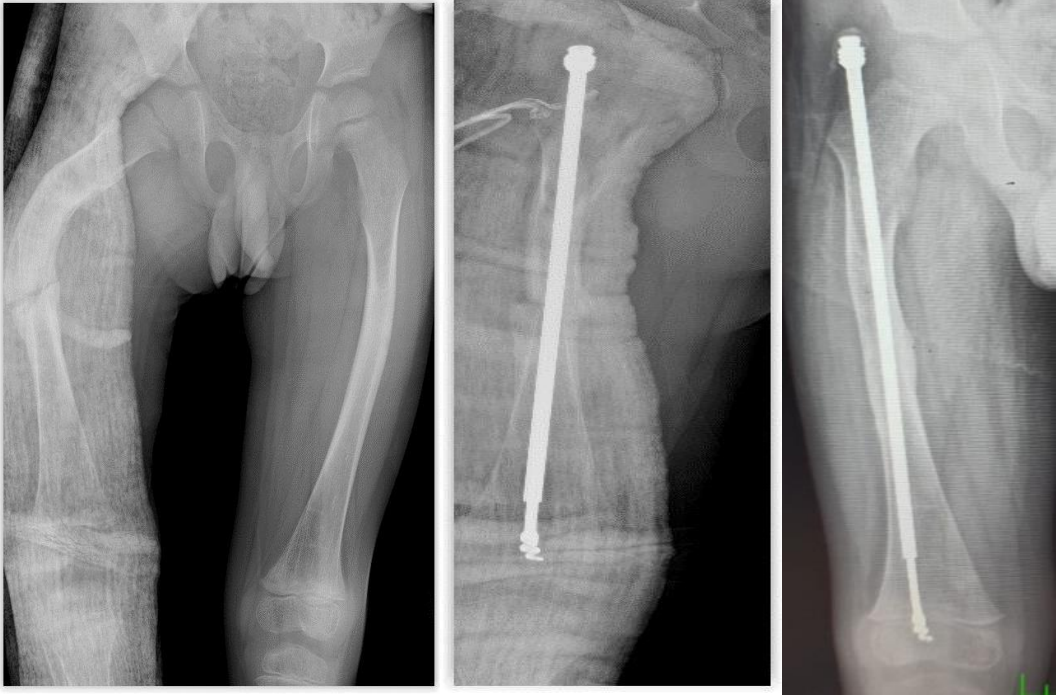
	Yaş	Silence sınıflaması	Shapiro sınıflaması	Ambulasyon Derecesi
Vaka 1: CK	7	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1a
Vaka 2: DO	6	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1a
Vaka 3: FD	25	Silence TİP3A	Tarda B	Derece 5
Vaka 4: GO	15	Silence Tip IA	Konjenita A	Derece 1a
Vaka 5: MÖ	17	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1a
Vaka 6: RO	16	Silence Tip IA	Konjenita A	Derece 1a
Vaka 7: RY	18	Silence Tip 3A	Tarda B	Derece 5
Vaka 8: SO	9	Silence Tip 4A	Tarda B	Derece 1a
Vaka 9: SY	17	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1a
Vaka 10: SÇ	15	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1a
Vaka 11: SY	17	Silence Tip3A	Tarda A	Derece 4
Vaka 12: TO	20	Silence Tip IA	Konjenita A	Derece 1a
Vaka 13: YU	12	Silence Tip IA	Konjenita A	Derece 1a
Vaka 14: YS	17	Silence Tip IA	Tarda B	Derece 1b
Vaka 15: YY	12	Silence Tip IA	Konjenita A	Derece 1a

Silence sınıflamasına göre; çalışmadaki 11 hasta tip IA, 3 hasta tip III, 1 hasta tip IVA olarak değerlendirildi. Diğer bir sınıflama olan Shapiro sınıflamasına göre ise; 1 hasta tarda A, 9 hasta tarda B ve 5 hasta konjenita B idi (tablo 7).

Hoffer ve bullock'un ambulasyon derecelemesine baktığımızda; 11'i cihazsız toplumsal ambulasyon, 1'i cihazla toplumsal ambulasyon, 1'i tekerlekli sandalye bağımsız, 2'si tekerlekli sandalye bağımlı olduğu görüldü (tablo 7).

3.1. Hastalarımızdan Örnekler

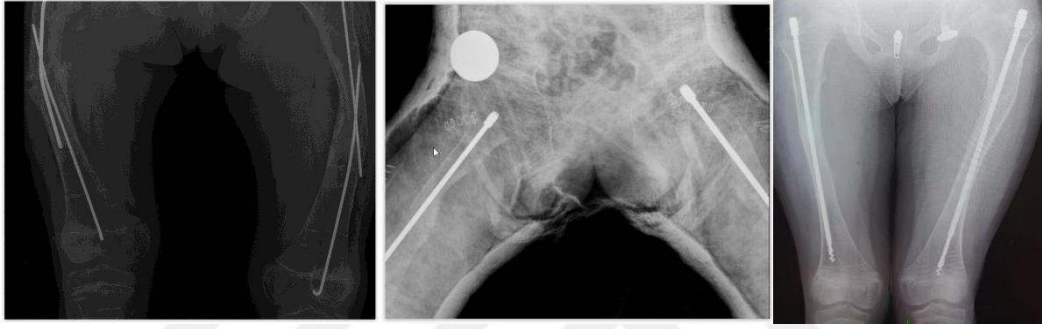
Vaka No 1: DO 2016 doğumlu erkek hasta. İlk doğduğunda normal doğmuş, yürümeye başladıktan sonra ilk kırığı 3 yaşındayken olmuş. Sağ femurda kırık olmuş ve atel ile takip edilmiş. Vertebralaları normal, üst ekstremitesinde de kırıklar olmuş, sağ femurda 5 yaşındayken tekrar kırık olmuş. Teleskopik çiviyle 03.09.2021’de cerrahi operasyon yapıldı.. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş.Silence Tip 1A, Shapiro Tarda B.



03.09.2021 tarihli (5 yaş) grafisinde sağ femurda psödoartroz ve açılanma mevcut. Hastanın son kontrol grafisinde kaynaması tam, desteksiz yürüyor ve tam eklem hareketleri mevcut.

Şekil 25. Vaka No 1:

Vaka No 2: RO 2006 doğumlu kız hasta. İlk doğduğunda sağ femurda kırık varmış. Teşhisi 2 yaşındayken konulmuş. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. Sonrasında normal yürümeye başlamış. Yürümeye başladıktan sonra sol femurda kırık olmuş ve alçıyla takip edilmiş daha sonra hastaya 2008 de (2 yaş) bilateral femur açılanmasından dolayı k teli ile cerrahisi yapılmış. 12.05.2015 de (9 yaş) daha önce k teli uygulaması ile cerrahi yapılan hastaya psodoartroz ve malunion cerrahisi için bilateral femura teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut.hasta normal yürüyor. Silence Tip 1A, Shapiro konjenita A.



Şekil 26. Vaka No 2:

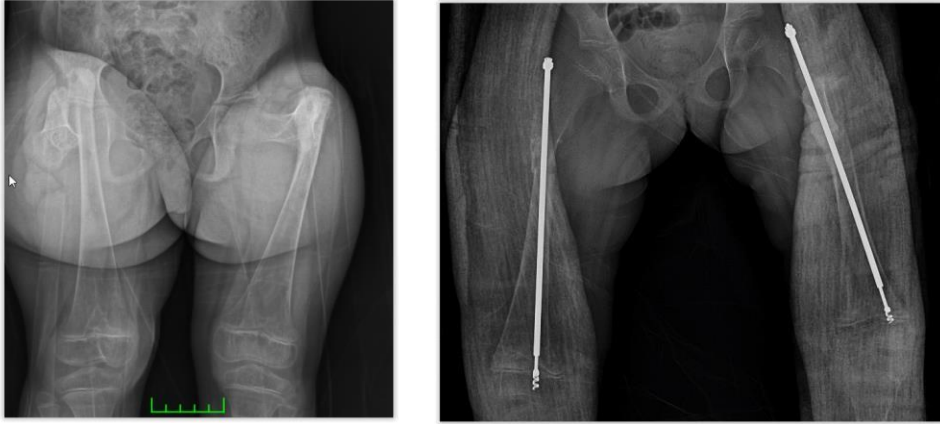
RO isimli hastaya 2008 de (2 yaş) bilateral femur açılanmasından dolayı k teli ile cerrahisi yapılmış. 12.05.2015 de (9 yaş) daha önce k teli uygulaması ile cerrahi yapılan hastaya psodoartroz ve malunion cerrahisi için bilateral femura teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta normal yürüyor.

Vaka No 3: SO 2013 doğumlu kız hasta. İlk doğduğunda normal doğmuş. İlk tanısını 4 yaşındayken almış. 8 aylıkken ablası kaldırırken sağ femurda kırık olmuş ve alçıyla takip edilmiş sonrasında kaynamış. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. Sonrasında normal yürümeye başlamış. 4 yaşındayken bilateral femurda deformite nedeniyle merkezimize başvuran hastaya bilateral femura teleskopik çivi yapıldı. 6 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor. Silence Tip 4A, Shapiro Tarda B.



SO isimli hastanın sol femurdaki deformitesinin AP ve yan görüntüsü preop

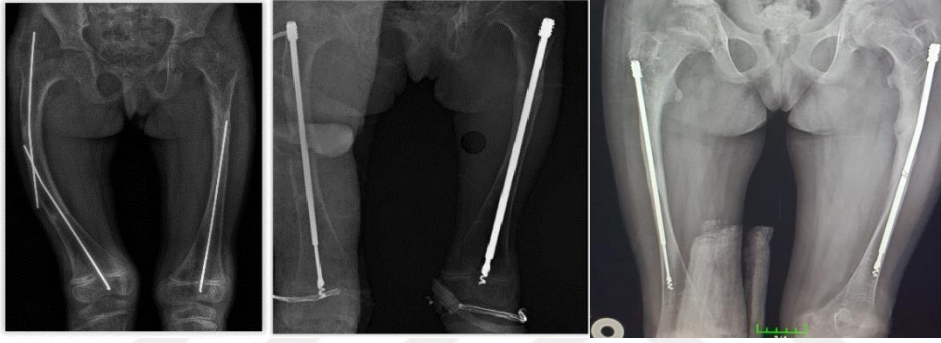
Şekil 27. Vaka No 3



Şekil 28. Vaka No 3

SO isimli hastaya 2021’de (8 yaş) bilateral femur deformitesinden dolayı bilateral femura teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı. 6 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut.hasta aksayarak desteksiz yürüyor.

Vaka No 4: GO 2007 doğumlu kız hasta. İlk doğduğunda sağ femurda kırık olmuş. Alçıyla takip edilmiş ve kırık kaynamış. Sonrasında normal yürümeye başlamış. İlk tanısını 2 yaşındayken almış. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. 3 yaşındayken bilateral femurda deformite nedeniyle k teli cerrahisi yapılmış ve sonrasında kaynamış. 8 yaşındayken biltarel femur açılanması nedeniyle bilateral femura teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı.4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut.13 yaşındayken sağ tibidaki açılanma nedeniyle tibiaya teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı.hasta aksayarak desteksiz yürüyor. Silence Tip 1A, Shapiro Konjenita A.

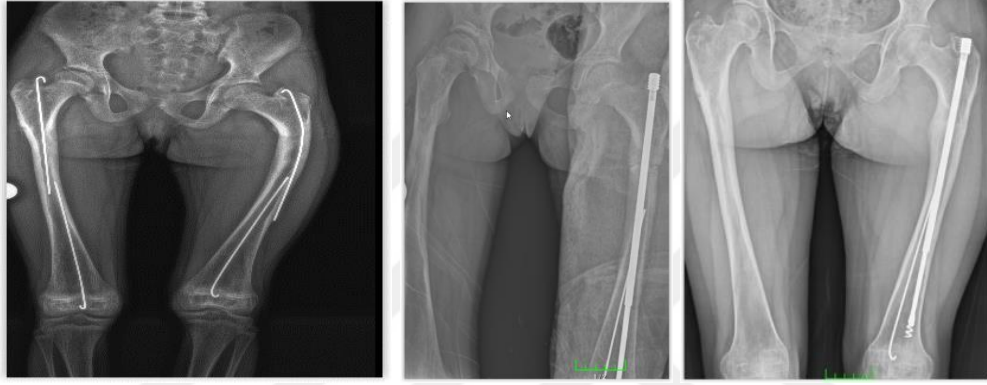


Şekil 29. Vaka No 4: GO isimli hastaya 2015’de (8 yaş) bilateral femur deformitesinden dolayı daha önce k teli ile(solda) cerrahisi yapılan bilateral femura teleskopik çiviyle(sağda) cerrahisi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor.



Şekil 30. Vaka No 4: GO isimli hastaya 2020 de (13 yaş) sağ tibiadaki deformiteye çift osteotomi yapılarak teleskopik çiviyle(sağda) cerrahisi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor.

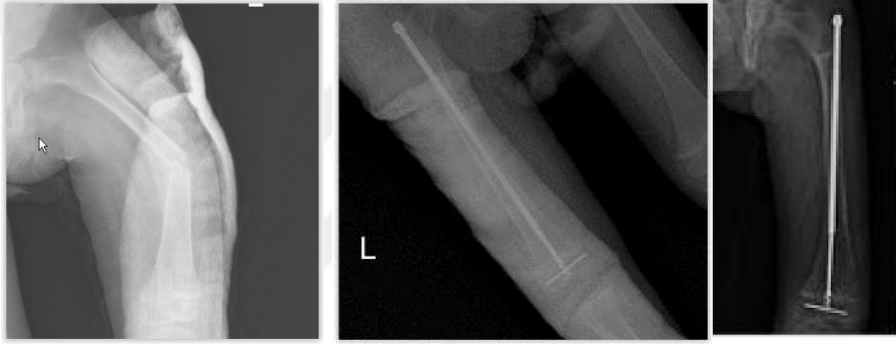
Vaka No 5: TO 2002 doğumlu kız hasta. İlk doğduğunda sol femurda kırık olmuş. Alçıyla takip edilmiş ve kırık kaynamış. Sonrasında normal yürümeye başlamış. İlk tanısını 4 yaşındayken almış. İlaç tedavisi almıyormuş. Yürümeye başlamadan önce kol ve bacaklarda kırıkları olmuş. Kol Sonrasında normal yürümeye başlamış. 4 yaşındayken bilateral femurda deformite nedeniyle merkezimize başvuran hastaya bilateral femura teleskopik çivi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor. Silence Tip 1A, Shapiro Konjenita A.



Şekil 31. Vaka No 5: TO isimli hastaya daha önce k telleriyle (solda) cerrahisi yapılan hastaya 2015’de (13 yaş) sol femur deformitesinden dolayı sol femura osteotomi yapılarak teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor.

Vaka No 6: CK 2015 doğumlu kız hasta. İlk doğduğunda normal doğmuş. İlk tanısını 1 yaşındayken almış. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. Sonrasında normal yürümeye başlamış. Yürümeye başladıktan sonra kırıkları olmaya başlamış. Üst ekstremitte kırıkları olmuş. Vertebrada kırık olmamış, deformite yok. 4 yaşındayken sol femurda kırık olması nedeniyle sol femura teleskopik çivi yapılmış. 6yaşındayken sağ femurda kırık olması nedeniyle sağ femura teleskopik çivi yapılmış. 4 ay sonraki kontrolünde tam kaynama mevcut. Hasta normal yürüyor.Silence Tip 1A, Tarda B.

Şekil 32. Vaka No 6: CK isimli hastaya 2019 de (4 yaş) sol femurda kırık



olmasına bağlı (solda) teleskopik çiviyle cerrahisi(ortada) yapıldı. 4 ay sonraki kontrolünde (sağda) tam kaynama mevcut. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor.



Şekil 33. Vaka No 6: CK isimli hastaya 2021 de (6 yaş) sağ femurda kırık olmasına bağlı teleskopik çiviyle cerrahisi yapıldı.

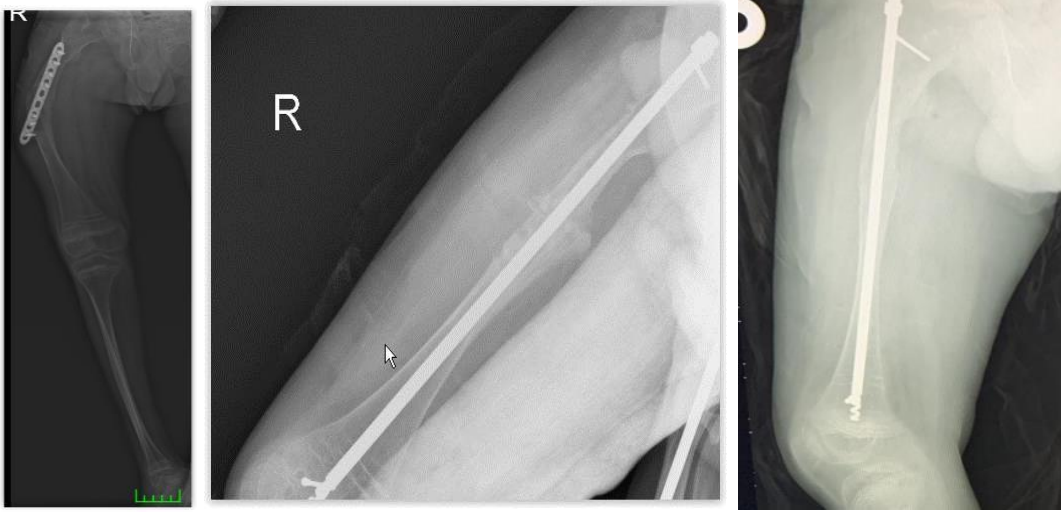
Vaka No 7: SY 2005 doğumlu erkek hasta. İlk doğduğunda normal doğmuş. İlk tanısını 1 yaşındayken almış. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. Sonrasında normal yürümeye başlamış. Yürümeye başladıktan sonra kırıkları olmaya başlamış. Üst ekstremit ve vertebrada kırık olmamış, deformite yok. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor. Silence Tip 1A, Tarda B.



Şekil 34. Vaka No 7: SY isimli hastaya daha önceden bilateral femura plakla cerrahisi yapılmış(solda). Daha sonra hastaya 2018 (13 yaş) de sol femurdaki plak çıkarılıp çift osteotomi yapılarak telekopik çiviyle cerrahisi yapılmış(ortada). Son kontrolde sol femurda kaynama tam(sağda).



Şekil 35. Vaka No 7: SY isimli hastaya 2018’de (13 yaş) sol tibiadaki açılanma ve kaynamamasına bağlı (solda) teleskopik çiviyle (ortada)cerrahisi yapıldı. Son kontrolde sol tibiada kaynama tam (sağda).



Şekil 36. Vaka No 7: SY isimli hastaya 2019 de (14 yaş) sağ femurdaki açılanmaya bağlı(solda) teleskopik çiviyle (ortada)cerrahisi yapıldı. Son kontrolde sağ femurda kaynama tam(sağda).



Şekil 37. Vaka No 7: SY isimli hastaya 2020 de (15 yaş) sağ tibiadaki kırık için (solda) teleskopik çiviyle (sağda)cerrahisi yapıldı.



Şekil 38. Vaka No 7: SY isimli hasta eklem hareketleri tam aksayarak desteksiz yürüyor.

Vaka No 8: SÇ 2007 doğumlu erkek hasta. İlk doğduğunda normal doğmuş. İlk tanısını 4 yaşındayken almış. Çocuk Hastalıkları kliniğinde takip edilip bifosfonat tedavisi alıyormuş. Sonrasında normal yürümeye başlamış. Yürümeye başladıktan sonra kırıkları olmaya başlamış. Üst ekstremiteler ve vertebrada kırık olmamış, deformite yok. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor. Silence Tip 1A, Tarda B.



Şekil 39. Vaka No 8: SÇ isimli hastanın 2018’de (11 yaş) çekilen femur ve tibianın grafileri



Şekil 40. Vaka No 8: SÇ isimli hastaya 2018’de (11 yaş) sol tibiadaki açılanma ve kaynamamasına bağlı (solda) teleskopik çiviyle (sağda) cerrahisi yapıldı.



Şekil 41. Vaka No 8: SÇ isimli hastaya 2019’de (12 yaş) sol femurdaki açılanmaya ve kırığa bağlı (solda) teleskopik çiviyle (sağda) cerrahisi yapıldı.



Şekil 42. Vaka No 8: SÇ isimli hastaya 2019’de (12 yaş) sağ femurdaki açılanmaya bağlı (solda) çift osteotomi ile teleskopik çiviyle (sağda) cerrahisi yapıldı.



Şekil 43. Vaka No 8: SÇ isimli hastaya 2020’de (13 yaş) sağ tibiadaki açılanma ve kaynamamaya bağlı (solda) çift osteotomi ile teleskopik çiviyle (ortada ve sağda) cerrahisi yapıldı.



Şekil 44. Vaka No 8: SÇ isimli hastanın dört alt ekstremitesi teleskopik çiviyle cerrahisi yapılmış ve 2021’de çekilen grafilerinde femurda (solda) ve tibiada (sağda) tam kaynama mevcut. Eklem hareketleri tam. Hasta aksayarak desteksiz yürüyor.

5. TARTIŞMA

Osteogenezis İmperfekta (OI), osteoporozun genetik nedenli en sık sebebi olan bir bağ dokusu hastalığıdır. Sık kemik kırıklarıyla giden sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Diğer majör klinik belirtiler; mavi sklera, işitme kaybı, diş bozuklukları (Dentinozis İmperfekta) ve ligamentöz laksitedir (4, 67). Hastalarımızda mavi sklera karşılaştığımız sık görülen bir klinik belirtiydi. İşitme kaybı ve Dentinozis İmperfekta hastalarımızın hiçbirinde görülmedi.

Osteogenezis imperfekta teşhisi, temel klinik belirtilerle birlikte diğer kırık sebeplerinin dışlanması ile konur. Cilt biyopsisi kesin teşhis konulabilmesi için altın standarttır (41). OI tanısı prenatal US ile, doğumdan sonra görülen kırık ve diğer kırık nedenleri dışlandıktan sonra konulabilir. Çocuk Hastalıkları Kliniğinde diğer metabolik nedenlerin ayırıcı tanısı yapılan hastalar OI tanısı ile kırık tedavisi için kliniğimize yönlendirildi. Cilt biyopsisi hastanemizde uygulanabilir değildi. Silence tip II ve şiddetli tip III vakaları prenatal US ile teşhis edilir (9). Bu sebeple hastalarımızın hiçbirine prenatal US teşhisi konulmamıştır. Osteogenezis imperfekta hastalarında kabul edilen en sık sınıflandırma Silence sınıflamasıdır. En çok görülen tip I'dir, bu büyük kemiklerin hafif tutulumu ile major deformitenin olmadığı hastaları kapsayan tipdir. Diş bozukluğu olmayan hastalar tip IA, diş bozukluğu görülen hastalar tip IB olarak sınıflandırılır. Perinatal dönemde görülen Tip II ölümcül seyreden formdur. Yenidoğan döneminde hayatta kalan en ağır şekil tip 3'tür. Ağır seyreden bu hastalar çok kısa boylu olup ve birçok kırıkla birlikte ekstremitelerde ve vertebrada deformiteler vardır, akciğer sorunları ölümün en sık sebebidir. Bu gruplara dahil olmayan hastalar tip IV olarak sınıflanabilir. Silence sınıflamasına göre, tip I ve IV otozomal dominant olup, tip II ve III otozomalresesiftir (4, 9, 12, 21). Bir hastayı tam olarak bir gruba dahil etmek mümkün olmayabilir. Hastalarımızı Silence sınıflamasına göre değerlendirdik. Silence sınıflamasına göre; 11 hasta tip IA, 3 hasta tip III, 1 hasta tip IVA olarak değerlendirildi. Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımız da en sık tip I grup hastalardı (% 73.3).

Diğer bir sınıflama olan Shapiro (20) sınıflamasına göre hastalar doğumda kırığı olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. Doğumda kırığı olan hastalar 'Osteogenezis İmperfekta Konjenita' olarak sınıflanmış, yine aynı grup içerisinde,

doğumda kemiklerde deformasyon varsa Konjenita A, deformasyon olmayıp sadece kırık olanlar ise Konjenita B olarak sınıflandırılmıştır. Doğumdan sonra kırığı olan hastalar ise ‘Osteogenezis İmperfekta Tarda’ olarak sınıflandırılmıştır. Eğer kırık yürümeden önce olduysa Tarda A, yürümeye başladıktan sonra olduysa Tarda B olarak sınıflandırılmıştır (4, 9). Bizde Shapiro sınıflamasına göre; 1 hasta Tarda A, 9 hasta Tarda B ve 5 hasta Konjenita B idi (tablo 7).

Hoffer ve bullock’un ambulasyon derecelemesine baktığımızda; 11’i cihazsız toplumsal ambulasyon, 1’i cihazla toplumsal ambulasyon, 1’i tekerlekli sandelye bağımsız, 2’si tekerlekli sandelye bağımlı olduğu görüldü (tablo 7). Literatürün desteklediği üzere ve çalışmamızdaki sonuca göre tip I hastaların mobilizasyonları daha rahat olmaktadır.

Osteogenezis imperfektanın tedavisinde en önemli nokta multidisipliner yaklaşımdır. Bu yüzden Çocuk Endokrinoloji, Ortopedi ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniklerince beraber çalışmalıdır. Bu ekibe hastaların ailelerini de katmak çok önemlidir. Ailelerin, çocuklarının kırıklarını tanınması ve bu konudabilgili olmaları süreçte önemlidir (1, 9, 12).

Asıl sorun osteoporoz olduğu için medikal tedavinin temelini bifosfonatlar oluşturur. Çocukluk çağında en çok kullanılan ve üzerine çalışılan bifosfonat pamidronattır. Risedronat, alendronat ve zoledronat (zoledronik asit) gibi diğer bifosfonatlar özellikle yetişkinlerde kullanılmaktadır. Bir bifosfonat olan pamidronatın kemik ağrısı ve kırık sıklığında azalmaya ve hareket kabiliyetinde artmaya yol açarak Oİ tedavisinde etkinliğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Pamidronat infüzyon tedavisi alan tüm hastalara ihtiyacı olan günlük D vitamini ve kalsiyumun verilmesi gerekmektedir (1, 9, 68). Bizim serimizdeki bir hasta hariç tüm hastalar periodik olarak Çocuk Endokrin kliniğinde İV pamidronat tedavisi alıyordu.

Hastalarda osteoporozu engellemenin yolu sadece medikal tedavi değildir. Bu yüzden hastaları mobil olarak tutmak gerekir. Yöntem ne olursa olsun, esas gaye kırıkları önlemektir. Herring Ortopedik tedavinin hedefini, kırık ve deformasyonları düzeltmek ve tekrardan gelişimini engellemek ve neticede hastanın fonksiyonlarını sürdürmesini sağlamak olarak özetlemiştir (1).

Kırıklar en sık alt ekstremitelerde oluşur. Bu yüzden ortopedik cerrahı en çok uğraştıran konu alt ekstremitte 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 (56) tarafından tanımlanmıştır. Sofield bu teknikte deformite olan kemiği parçalara ayırarak bir rot üzerinde sıralayarak, düzgün bir ekstremitte elde etmeyi ve içerisindeki rotla kırığı önlemeyi amaçlamıştır. Rot üzerine kemiğin büyümesi sonrası tekrar deformite geliştiğini ve ortalama olarak bu sürenin bir buçuk ila iki yıl arasında olduğunu bildirmiştir. Sofield kendi makalesinde bu tekniğin avantajlarını şöyle sıralamıştır:

1. Kırık sıklığı ve ağrıda azalma.
2. Deformite düzeltilmesi ve oluşmadan önlenmesi.
3. Daha az ağırlı ve daha stabil olduğu için ekstremitenin daha iyi kullanılabilmesi.

Sofield bu tekniği ayrıca, raşitizm, tibia konjenital psödoartroz, 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. Williams (69) bunu sorgulamış ve çocuğun gelişme gösterdiği ilk zamanda cerrahi yapmayı ve daha fazla geciktirmemeyi önermiştir. Kendi serisinde cerrahi yaptığı en genç hasta 10 aylık olarak bildirilmiş. Cerrahi geciktirildiği zaman ilerleyici deformite gelişeceği ve uzunluk kaybının kaçınılmaz olduğu bildirmiş, fakat çok erken cerrahinin de yaklaşık üç yıllık revizyon süresi olacağından hastaya daha fazla cerrahi yapılma durumu göz önünde tutularak deformite gelişmeye başladığı zaman cerrahi yapmayı önermiştir.

Zeitlin ve ark. (11), ciddi Oİ formlu çocuklarda alt ekstremitte çivilemesini ilk ayağa kalkma denemesinden sonra ancak yürümeden önce önermişler, böylelikle deformitelerin düzeltilmesini ve yürümeye başlamadan önce kırıklar için önleyici koruma sağlamak amacını gerçekleştirmeyi düşünmüşlerdir. Yürümeye başlama yaşından önce çivileme tartışmalıdır ve pamidronat kullanımından sonra nadiren ihtiyaç duyulacağını da bildirilmişlerdir. Oİ hastasında motor gelişimin pamidronat tedavisi ile daha hızlı olduğu ve ameliyat yaşının azaldığını ve şimdi 18 ay civarında olduğunu öne sürmüşlerdir. Plastik breyslerin kemik çapı çivilemeye izin verene kadar çocuklarda geçici olarak kullanılabileceği, düşük kırılma oranına sahip ve düz bir ekstremitteye sahip hafif Oİ formları olan çocuklarda çivileme gerekmediğini bildirmişlerdir.

Ryöppy ve ark. (70) ise uzamayan çiviler ile çocuklara yaş alt sınırı olmadan erken müdahalenin alt ekstremit motor gelişimini artırdığını öne sürmüşlerdir. Tiley ve Albright (71) ise hastanın ilk ayağa kalkmaya başlama zamanını alt ekstremit için düzeltmeye başlama yaşı olduğunu bildirmişlerdir.

Kliniğimizde ilk cerrahisini yaptığımız 15 hastanın yaş ortalaması 10.5 yaş (4-24yaş) idi. Cerrahi yapılan en küçük yaş 4 yaş iken en büyük 24 yaş idi. Literatürde cerrahiye başlama yaşında bir görüş birliği olmadığı gibi bizim hastalarımızda da ilk cerrahi yaşı için bir yaş skalası yoktu. Bunda hastanın klinik durumunun cerrahi karar vermede en önemli belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Biz ilk cerrahiye başlama kriterleri olarak; kırığın konservatif yolla kaynamaması veya açılanmanın yürüme kabiliyetini engellemesini ve belirgin kısalık, ağrı gibi sorunlarayol açmasını aldık. Bu sebeplerden dolayı cerrahiye başlama yaşını baştan belirlemenin zor olduğunu, her hastaya göre değişiklik gösterebileceğini düşünüyoruz.

Cerrahi kararı verilemeyen hastaların kırıklarının tedavisi hastanın kırığı ve yaşına göre değişkenlik gösterir. Yeni doğan hastaların kırıkları unstabil ya da bebeğin normal bir şekilde hareketine engel değilse, alüminyum veya alçı atellerle takip edilebilir (4). Büyük çocuklarda ise intramedüller tespit yapılmadan kapalı olarak deformitenin elle düzeltilmesi (osteoklazi) tanımlanmıştır. Morel ve ark. (72) kendi geliştirdikleri teknikte küçük çocuklarda elle kapalı olarak, daha büyük çocuklarda ise perkütan osteotomilerle deformiteyi düzelterip cilt traksiyonu uygulamışlar ve hastaları pnömatik splintlerle mobilize etmişlerdir. Bu metodla Sofield tekniğinde görülen kan kaybı, enfeksiyon, rot migrasyonu gibi komplikasyonların önüne geçmeyi amaçlamışlardır.

Middleton (73) ve Ryöppy (70) gibi bazı cerrahlar yine hastalara erken yaşta müdahale etmek ve komplikasyonları en aza indirmek için kapalı teknikler tanımlamışlar, fakat Morel ve ark. (72)'dan farklı olarak kapalı osteoklaziye takiben dış destek sağlama yerine kapalı olarak intramedüller çivi göndermişlerdir. Zaten dar olan bir medüller kanaldan kapalı olarak çivi göndermek teknik olarak oldukça güçtür.

Herring (4) hastalara intramedüller tespit ile açık osteoklazi için yaşları, kemik boyutları ve stabiliteleri izin verene kadar konservatif tedaviyi önerir. Hiçbir hastamızda kapalı osteoklazi ile deformite düzeltici cerrahi yapmadık. Deformite

apeksi skopi ile belirlenerek sınırlı insizyonla deformite düzeltilti. Böylece daha az periost hasarı ve daha az kan kaybı oluşturduk. Ayrıca çivileme yapıldıktan sonra oluşan kırıklarda, eğer kemikte ciddi deformasyon yoksa revizyon yapmadan önce kapalı redüksiyon ve alçı atellerle takip ettik. Bu teknik özellikle kan kaybını tolere edemeyecek ve cerrahi olamayacak fakat deformitesi veya kırığı düzeltilmesi gereken küçük çocuklarda etkili görünmektedir.

Sofield tekniği günümüze kadar farklı intramedüller cihazlar kullanılarak ve çok çeşitli modifikasyonlara uğrayarak başarılı şekilde uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Teknik her ne kadar başarılı olsa da genel olarak tekniğin 3 ana komplikasyonu mevcuttur (4).

1. Kaynamama ve geç kaynama
2. Enfeksiyon
3. Rot migrasyonu

Sofield (56) kendi makalesinde hiçbir hastasında kaynamama bildirmemiş olmasına rağmen Oİ hastalarında kaynamama nadir bir olgu değildir. Williams (69), 11 hastaya toplam 50 cerrahi uygulamış, bir hastasında femurda ve kaynamama bir hastasının tibiasında geç kaynama bildirmiştir. Tiley ve Albright (71), 13 hastaya 129 cerrahi uygulamışlar ve genç hastalarda hiçbir kaynamama vakasıyla karşılaşmazken, iskelet matüritesini tamamlamış bir hastanın bilateral tibiasında kaynamama bildirmişlerdir.

Kaynamama hakkında yapılmış ilk ve en kapsamlı çalışma Gamble ve ark. (74) tarafından yayınlanmıştır. Yaptıkları çalışmada 52 hastanın 10 tanesinde toplam 12 kaynamama (% 19) vakasıyla karşılaşmışlardır. Ancak bu vakaların sadece iki tanesi cerrahi sonrası görülen kaynamama vakasıdır. Kaynama kriterleri olarak, kırık yerinde hareket ve ağrı olmaması ve kortikal süreklilik kullanılmıştır. Kaynamamalarının yedisi atrofik ve beşi hipertrofik tip olarak tanımlanmış. Beş kaynamama femurda, dört kaynamama humerusta, birer kaynamama da radius, ulna ve pubis kemiklerinde saptanmış. Oniki kaynamamanın dokuzu kaynamama alanının eksizyonu ve intramedüller çivileme ve greftleme ile tedavi edilmiş, iki hastada (üç kaynamama vakası) non-operatif tedavi uygulanmış (biri pubis ve diğeri bilateral humerus kırığı). Gamble ve ark. (74)'nın deneyimlerine göre, kaynamama daha çok aynı bölgede birçok kırık oluşan ve ilerleyici deformite gelişen kemiklerde görülmektedir. Ayrıca Oİ hastalarında ömür boyu meydana gelen kırıklar arasında

kaynamama sıklığını hesaplamak mümkün olsa genel frekansın çok daha düşük olacağını düşünmektedirler.

Agarwal ve Joseph (75) 44 Oİ hastasıyla yaptıkları bir çalışmada sekiz hastanın dokuz uzun kemiğinde (% 18) kaynamama tespit etmişlerdir. Bunlardan üç tanesi hipertrofik, dört tanesi atrofik tipmiş ve iki tanesinde defekt mevcutmuş. Altı vaka humerus, 1 vaka femur, 1 vaka tibia ve 1 vaka ise ulnada görülen kaynamama vakasıymış. Bu dokuz kaynamama vakasının dört tanesi cerrahi (osteotomi ve intramedüller tespit) yapılmış hastalarda görülmüş. Çalışmacılar osteotomi sayısı ile kaynamama arasındaki ilişkiyi sorgulamışlar ve anlamlı bir ilişki kuramamışlar. Kaynamama gelişen vakalarda yeterli immobilizasyon uygulanmadığını düşünmüşler ve atrofik kaynamama riskini en aza indirmek için Oİ'daki uzun kemik kırıklarının yeterli immobilizasyon ile tedavi edilmesi gerekliliğini bildirmişlerdir.

Bizim serimizde toplam 15 hastanın 43 alt ekstremitte kemiğine (femur ve tibia) yapılan cerrahi sonrasında kaynamama görülmedi. Kaynamama kriterleri Gamble ve ark. (74) ile benzerdi. Kaynamama kriterlerimiz;

1. Kırık veya osteotomi alanında ağrı
2. Kırık veya osteotomi alanında hareket
3. Radyolojik olarak kırık/ostetomi alanında kortikal devamsızlık

Gamble ve ark. (74) ile Agarwal ve Joseph (75) yaptıkları çalışmalarda Oİ hastalarında tüm kaynamama vakalarının incelemişlerdir. Gamble ve ark. (74) 2 hastada cerrahi sonrası kaynamama, Agarwal ve Joseph (75) ise 4 hastada cerrahi sonrası kaynamama saptamışlar. Hasta popülasyonu ve cerrahi sonuçlarının bildirmesi açısından, Williams (69)'ın 11 hastada 50 cerrahi sonrasında 2 hastada kaynamama ve kaynama gecikmesi tespit etmişlerdir.

Cerrahi tekniğin bir diğer önemli komplikasyonu da enfeksiyondur (4). Sofield ve Millar (56) kendi yayınlarında 2 ciddi enfeksiyon vakası bildirirken, Tiley ve Albright (71) ise bir hastada büyüme bozukluğuna yol açan enfeksiyon vakası bildirmişlerdir. Williams (69) ise hiçbir hastasında ciddi enfeksiyon vakası bildirmemiştir. Li ve ark. (57) klasik Sofield prosedürünün bir modifikasyonunu tanımlamışlardır. Klasik Sofield prosedüründe kemik deformitesinin tamamen düzeltilmesi için diafiz boylu boyunca açılır. Li ve ark. (57) ise bir görüntüleyici yardımıyla deformite yerinin belirlenip sınırlı insizyon ile osteotomi yapmayı önermişlerdir. Böylece daha az kanama, daha az periost hasarı ile devaskülerize

kemik oranını azaltmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonrasında hiçbir enfeksiyon vakası bildirmemişlerdir. Abulsaad ve Abdelrahman (76), Li ve ark. (57)'nin tanımladığı minimal invaziv cerrahi tedavisini uygulamışlar ve 14 hastanın sonuçlarını yayınlamışlar ve hiçbir enfeksiyon ve kaynamama vakası bildirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız cerrahi teknik de Li ve ark. (57)'nin kullandığı modifiye Sofield tekniğine benzerlik göstermektedir. Hiçbir hastamızda postoperatif enfeksiyon ve kaynamama görülmedi. Minimal insizyonlarla yapılan cerrahilerde enfeksiyon oranının düşük olması daha az insizyonla yapılan cerrahinin ve daha az periost hasarı yapılmasının enfeksiyon oranını azalttığını desteklemektedir. Bu yüzden biz de devaskülerize kemik oranını azaltmak için sınırlı insizyon, sınırlı periost hasarı ve sınırlı osteotomi öneriyoruz.

Klasik Sofield prosedürünün belki de üzerinde en çok konuşulan ve tartışılan komplikasyonu rot migrasyonudur. Rotun yerleşimi ve tasarımı hakkında detaylı olarak çalışan ve uygulanacak rotun santralizasyonunu belirten Tiley ve Albright (71), yayınlanan çalışmasında, yaptıkları 112 cerrahi uygulamada 20 adet rot migrasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Rotun kısa kullanımının en büyük sebep olduğu ve revizyon yapılan hastaların % 90'ında rotun kısa olduğunu saptamışlardır. Uygulanan kısa rotun, deformitenin oluşmasını engelleyemediği ve bu hastalarda stres noktası oluşturarak, ekstremitede deformite gelişimine sebep olduğunu belirtmişlerdir. Femura uygulanan 57 cerrahide migrasyonların 9'u trokantermajörden, 1 tanesi de distalden gerçekleşmiş. Hastalara rot kullanırken proksimal hook olanlarda migrasyon oranı % 8 iken, olmayanlarda ise bu oran % 26 olarak bildirilmiş. Rot yerleştirirken uygulanacak rotun kemiğin distal metafizinin tam ortasına yerleştirilmesini vurgulamışlardır. 80 vakada rotun anterior veya laterale yerleştirilmesi sonrası, tümünde rotun anterolaterale protüze olması sonucu ortalama

22.6 ay sonra revizyon yaptıklarını, 30 vakada rotun merkezi konulduğunu ve sadece 4 tanesinin laterale ve 1 tanesinin posteriora migrasyon gösterdiğini, ayrıca bu hastalarda revizyon zamanının ortalama 48.7 ay olduğunu bildirmişlerdir. Willimas (69), rot migrasyonunun longitudinal veya yana doğru olabileceğini söylemiş ve femurda distal migrasyonun proksimalde hook kullanılarak engellenebileceğini ancak bunun tibiada yapılamayacağını belirtmiştir ve 2 rot migrasyonu vakası bildirmiştir. Abulsaad ve Abdelrahman (76), revizyonların sebepleri olarak; 14 hastada rotun korteks dışına çıkması, 7 hastada tekrar deformite gelişmesi, 3 hastada

kırık oluşumu olarak bildirmişlerdir. Vakalarımızda femurda kullanılan teleskopik çivi trokanter majörden femur distal epifizine doğru gönderildi ve epifize gömüldü. Tibiada ise tibia'nın tipinden distal epifize doğru gönderildi ve epifize gömüldü. Hiçbir vakamızda çivi migrasyonu görülmedi.

Yapılan çalışmaların çoğunda, uzamayan rotlar ile yapılan cerrahi sonrası kemiğin büyümesi sonucunda, implanta bağlı olarak rot eğilmesi veya kırılması, rot migrasyonu, rot dışı kemik büyümesi sonrası rotun korteks dışına çıkması ve kırık oluşumu ve/veya deformite gibi sorunlarla sıkça karşılaşıldığı görülmektedir. Görülen bu komplikasyonlar, kullanılan implantlara ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (77). İntramedüller olarak uygulanan uzamayan çivilerde görülen revizyon ve yüksek komplikasyonlar sebebiyle Bailey veDubow (78) kemik uzadıkça uzayabilen yeni implant tasarlamışlardır. Ancak sistemin uygulanması oldukça zordur ve komplikasyon oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Görülen bu komplikasyonların çoğu implant nedenlidir (başta sistemin T parçasının yerinden çıkması) (59, 60, 79-81). Klasik Sofield prosedürüyle Bailey- Dubow çivilerini karşılaştıran birçok yayında, Porat ve ark. (79) komplikasyon olarak uzamayan çivilerle % 50 görülürken Bailey- Dubow çivileriyle % 72 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Gamble ve ark (74)'da ise uzamayan çivilerle % 55 oranında komplikasyon görürken Bailey- Dubow çivilerinde ise % 69 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Bu yüzden Bailey-Dubow çivilerindeki yüksek orandaki mekanik kaynaklı sorunları çözmek için bir başka çivi olan Sheffield ve Fassier-Duval çivileri geliştirilmiştir. Sheffield çivilerini kullanan Wilkinson ve ark. (61)'ı Bailey-Dubow çivilerinde görülen % 32'lik komplikasyonun, T parçasındaki sorununu buldukları için % 20'ye azalttığını bildirmişlerdir. Hastalarımızdaki implanta bağımlı görülen en önemli sorun, yeni bir travma sonrası teleskopik çivinin medullada eğilmesi ve deformiteye ve yeni bir kırığa neden olmasıydı. Yeni travma sonrası 6 hastanın farklı bölgelerinde gelişen kırığı nedeniyle revizyon yapıldı.

El-Adl ve ark. (82)'nın 2009 yılında yayınladıkları bir çalışmada implanta bağlı komplikasyon yüzdeleri, uzamayan çivilerde % 68.4'lük görülen komplikasyona Sheffield uzayan çivilerinde ise % 28.6 oranında bulmuşlardır. Bu teleskopik çubuklarda görülen düşük komplikasyon oranını, çubukları yerleştirirken

dikkatli olmaya ve Bailey-Dubow çubuklarının yerine Sheffield çubuklarını kullanımına bağlamışlardır.

Luhmann ve ark. (83) toplam 12 hastaya, 42 Bailey- Dubow çivisiyle 6 çift rot sistemi uygulamışlar. Luhmann ve ark. (83) uzayan çivilerle yapılan cerrahilerde 14 komplikasyonla (% 39) karşılaşmışlar ayrıca bu komplikasyonların 12 tanesine revizyon gerekmiştir. Komplikasyon olarak; 3 rodun eğilmesi ile beraber görülen kırık, 4 kortikal rotun çıkması, 2 T parça sorunu, 2 rodun migrasyonu ile kısa kalması ve kırık, 2 kırıkla beraber görülen migrasyon ve bir hastada revizyon migrasyon bulmuşlardır. Hastaların hiçbirinde kaynamama ya da enfeksiyon görmemişler. Çift rot sistemi uygulanan hastalarda komplikasyonla karşılaşmamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmamızda, 30 femur kemiğinde ve 13 tibia kemiğinde toplam 6 komplikasyonla karşılaştık. Klasik Sofield prosedürü ile uzayabilen çivilerin karşılaştırmalı sonuçlarının yayınlandığı çalışmalarda yüksek (% 50-70) komplikasyon oranları ile karşılaştırıldığında 43 alt ekstremiteye cerrahi uygulanan hastaların toplam revizyon oranı 13,9 olup oranlarımız daha düşüktü. Hastalarımızda gördüğümüz komplikasyon ise alt ekstremitte cerrahilerinde ortak olarak, yeni travmasonrası farklı bir bölgede yeni kırık olmasıydı.

Osteogenezis imperfekta hastaların tedavisinde ortezlerin kısıtlı bir rolü vardır. Ayak, ayak bileği ve dizi içeren KAFO ortezlerle ambulasyon erken postoperatif dönemde kolaylaşır. Hastalarımızda, ameliyat sonrası radyolojik olarak kırık kaynaması olana kadar alçı ve ateller ile destek verdik. Yürümeye yardımcı ortezler, koltuk değneği ve yürüteçler gibi cihazlar mobilizasyona yardımcı olmak için sık kırık görülen hastalarımızda kullandık.

Oİ hastalarında yürüme kapasitesi önemlidir. Ancak hastaların yürüme kapasitesini etkileyen birden fazla neden vardır. Bu durumun önceden tahmin edilmesi epeyce zordur. Daly ve ark. (84), Sillence sınıflamasının hastalarda yürüme ihtimalini tahmin etmede yararlı olduğunu önemle belirtmişlerdir. Ayrıca, 10 aylıkken desteksiz oturabilen bebeklerde yürüme ihtimalinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Yapılan cerrahi uygulamaların motor gelişimi ve yürüme kapasitesi üzerinde olumlu bir kanaat olmasına rağmen, intramedüller çivileme sonrasında motor gelişiminde büyük bir etkinin olmadığını göstermişlerdir. Sofield prosedürünün açılanmanın ve kırık sıklığını azaltabildiğini ancak ambulasyon durumunu belirleyen tek değişkenin olmadığını Khoshhal ve Ellis (85)

belirtmişlerdir. Motivasyon, azalmış kas gücü ve vücut kitle artışı gibi diğer etkenlerin daha önemli faktörler olabileceğini söylemişlerdir. Çoklu operasyonlar ve uzun yatış sürelerinin, çocuğun gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu vurgulamışlardır. Osteogenezis imperfekta 49 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonrasında Engelbert ve ark. (86) hastalık tipi ve toplam kas gücünün, ambulasyon derecesiyle ilgili olduğunu bulmuş olup ambulasyon yeteneğinin gelişmesi yadagerilemesinde hastanın vücut ağırlığının önemli bir etken olduğunu ifade etmişlerdir. Hoffer ve Bullock'un ambulasyon derecesini incelediğimizde; 11'i cihazsız toplumsal ambulasyon, 1'i cihazla toplumsal ambulasyon, 1'i tekerlekli sandelye bağımsız, 2'si tekerlekli sandelye bağımlı olduğu görüldü (tablo 7). Literatürün desteklediği üzere ve çalışmamızdaki sonuca göre tip I hastaların mobilizasyonları daha rahat olmaktadır. Uyguladığımız cerrahilerden sonra hastalarımızın hiçbirinin mobilizasyon durumunda anlamlı bir fark görülmedi. Cerrahi sonrası kırık riskinin azaltılması, mobilize olmayan hastalarda ağrının azaltılması eklem hareketi ve yaşam kalitesinin artışı gözlemlendi. Deformite sıklığı ve kırık azaltılarak mobilize hastalarda mobilizasyonun devam edilebildiği sağlandı. Cerrahi uygulamalarla mobilizasyonun anlamlı bir şekilde artırılmayacağını, ancak deformite ve kırık riski azaltılarak, hastalardaki mevcut durumun iyileşebileceği düşüncesindeyiz. Jones ve ark. (9), yürüme potansiyeli olan bir çocukta uzun kemiklerin stabilizasyonu ile yürümeye başlayacağını, intramedüller olarak yapılan çivilemenin ağır osteogenezis imperfekta hastalarda ağrıyı azaltmak ve sınırlı eklem hareketliliği kazanmak için faydalı olabileceğini söylemişlerdir.

Sonuç olarak; teleskopik çivi uyguladığımız hastalarımızda en fazla görülen komplikasyon refraktür olup Modifiye Sofield-Millar prosedürüyle uygulanan teleskopik çivide daha az kanama, devaskülerize kemik oranının azalması, daha az periost hasarı görüldü. Hastalarımızın hiçbirinde enfeksiyon ve kaynamama gibi komplikasyonlar görülmedi. Bu nedenle bu hastalardaki en etkili ve güvenilir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. . Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015; 167(12): 2869–2892
2. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23(4): 328–32
3. Kurt-Sukur ED, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: a five-years retrospective analysis. *Am J Med Genet A* 2015; 167(9): 2065–74
4. Herring JA. Osteogenezis Imperfekta. Centel T (Çvr. Ed). Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. Türkçe Baskı, Cilt 3, Hayat Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2007: 1717-1740)
5. Joan CM. Osteogenezis Imperfecta. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Akçay T (Çvr. Ed), Nelson Pediatri Türkçe Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2008: 2336-2338.
6. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* 2002; 184: 1-7.
7. Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23(1): 1–8.
8. Karsenty G. Transcriptional control of skeletogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 183–196.
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: 1190-1194.

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. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000; 26: 581– 589.
15. 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.
16. Makareeva, Elena, Nydea A. Aviles, and Sergey Leikin. "Chaperoning osteogenesis: new protein-folding disease paradigms." *Trends in cell biology* 2011; 21(3): 168- 176.
17. Losser E. Zur Kenntnis der Osteogenesis Imperfecta Congenita und tarda (sogenannte idiopathische Osteopsathynosis) mit Grenzgebieten. *Med Chir* 1906; 15:161.
18. Cole WG. The Nicholas Andry Award-1996. The molecular pathology of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (343): 235-248.
19. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(9): 540-557.
20. Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985; 5(4): 456-462.
21. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101–116.

22. 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.
23. 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.
24. Darmanis S, Bircher M. Fractures of the acetabulum in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 670-372.
25. Cristofaro RL, Hoek KJ, Bonnett CA, Brown JC. Operative treatment of spine deformity in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Rel Res* 1979; 139: 40-48.
26. 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.
27. Ogilvie-Harris DJ, Khazim R. Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 155-156.
28. Cortes ZE, Maloney MD. Anterior cruciate ligament reconstruction in osteogenesis imperfecta: a case report. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1317-1322.
29. 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.
30. 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.
31. Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int* 2011; 2011: 9839-9842.
32. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 515-519.

33. Shea JJ, Postma DS. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 467-470.
34. Cropp GJ, Myers DN. Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 1972; 49: 375-391.
35. Özbek MN, Yüksel B, Mungan NÖ, Topaloğlu AK, Çıtırık D. Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010; 25: 52-57.
36. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 427-430.
37. 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.
38. Humphrey J, Wilson-MacDonald J. Rotatory atlanto-axial dislocation in an infant with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J* 2009; 18: 168–171.
39. Miller ME, Hangartner TN. Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int* 1999; 9: 427- 432.
40. Moore MS, Minch CM, Kruse RW, Harcke 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.
41. Shapiro JR, Sponseller PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 709–716.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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(9): 1293-1299.
46. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome. *J Pediatr Orthop* 2007; 27(2): 225-227.
47. Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 2010; 28(4): 451-455.
48. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1): 85- 100.
49. Oleszek J, Pickler L, Matthews D. Adults with Childhood-Onset Disabling Conditions. In: DeLisa’s Physical Medicine & Rehabilitation. 5th ed. 2010: 1175- 1248.
50. Koehler M. Orthotics and Osteogenesis Imperfecta. In: *Osteogenesis Imperfecta: A Translational Approach to Brittle Bone Disease* 2013: 467-470.
51. Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 1998; 6(4): 225-236.
52. Shapiro F. Skeletal Dysplasias. In: *Pediatric Orthopedic Deformities* 2016: 255-410
53. Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, Cruz AI, Daniels AH. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Orthopedics* 2016: 1-6.

54. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 52-57.
55. Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am* 2013; 44(4): 565-573.
56. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a ten year appraisal. *J Bone Joint Surg Am* 1959; 41(8): 1371- 1391.
57. Li YH, Chow W, Leong JC. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82(1): 11-16.
58. Li WC, Kao HK, Yang W-E, Chang CJ, Chang CH. Femoral non-Elongating rodding in osteogenesis imperfecta - The importance of purchasing epiphyseal plate. *Biomed J*. 2015; 38: 143-147.
59. Gamble JG, Strudwick WJ, Rinsky LA, Bleck EE. Complications of intramedullary rods in osteogenesis imperfecta: Bailey-Dubow rods versus nonelongating rods. *J Pediatr Orthop* 1988; 8(6): 645–649
60. Marafioti RL, Westin GW. Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Jt Surg* 1977; 59(4): 467-472.
61. Wilkinson J, Scott B. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Jt Surg* 1998; 80-B(6): 999-1004.
62. Nicolaou N, Bowe JD, Wilkinson JM, Fernandes JA, Bell MJ. Use of the Sheffield telescopic intramedullary rod system for the management of osteogenesis imperfecta: clinical outcomes at an average follow-up of nineteen years. *J bone Jt Surg Am* 2011; 93(21): 1994-2000.
63. Cho TJ, Choi IH, Chung Y, Yoo J, Lee KS, Lee DY. Interlocking Telescopic Rod for Patients with Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Jt Surg Am* 2007; 89: 1028-1035

64. Fassier F, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology 2003; 1-8.
65. Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the FassierDuval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. J Pediatr Orthop 2011; 31(4): 458-464.
66. Canale ST. Osteochondrosis or Epiphysitis and Other Miscellaneous Affections. In: Campbell's Operative Orthopaedics. 13th ed. 2017: 1175-1248.
67. Bayraktar S, Ataoğlu E, Bayraktar ST, Ayaz A, Şengül H, Elevli M. Osteogenezis imperfekta tip II. Haseki Tıp Bülteni 2005; 43: 126-129.
68. Özdemir ÖMA, Kılıç İ, Semiz S, Candemir M. Osteogenezis imperfekta tedavisinde pamidronat tedavisi: SDÜ Tıp Fak Derg 2008; 15: 39-42.
69. Williams PF. Fragmentation and rodding in osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br 1965; 47: 23-31.
70. Ryöppy S, Alberty A, Kaitila I. Early semiclosed intramedullary stabilization in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop 1987; 7: 139-144.
71. 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.
72. Morel G, Houghton GR. Pneumatic trouser splints in the treatment of severe osteogenesis imperfecta. Acta Orthop Scand 1982; 53: 547-552.
73. Middleton RWD. Closed Intramedullary Rodding for osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br 1984; 66: 652-655.
74. Gamble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Am 1988; 70: 439-443.
75. Agarwal V, Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop B 2005; 14: 451-455.

76. Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2009; 33: 527–532.
77. 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.
78. 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.
79. Porat S, Hiller E, Serdnan DS, Meyer S. Function results of operation in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1991; 11: 200- 203.
80. Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M. Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 240-245.
81. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJ. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. An interim report of results and complications. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 227-232.
82. El-Adl G, Khalil MA, Enan A, Mostafa MF, El-Lakkany MR. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg* 2009; 75: 200-208.
83. Luhmann SJ, Sheridan JJ, Capelli AM, Schoenecker PL. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20-year experience. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 88-94.
84. Daly K, Wisbeach A, Sanpera I, Fixsen JA. The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 477-480.
85. .Khoshhal KI, Ellis RD. Effect of lower limb Sofield procedure on ambulation in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 233-235.

- 86.** 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.



6. ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu Palu’da bitirdim, ortaokul ve liseyi Elazığ’da bitirdim. Elazığ Balakgazi Lisesi’nden 2001 yılında mezun oldum. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne 2002 yılında başladım. 2008 yılında mezun olup, ilk görev yerim olan Kırkağaç Devlet Hastanesi’nde çalışmaya başladım. 2017 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D.’da halen asistan olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

