



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI HASTALARDA
CERRAHİ TEDAVİ OLARAK PLAK VE ÇİVİ KOMBİNASYONUNUN
SADECE ÇİVİ UYGULAMASINA KARŞI AVANTAJLARI
VE DEZAVANTAJLARI**

Dr. Rauf ALIZADA

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Hakan KINIK**

**ANKARA
2023**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI HASTALARDA
CERRAHİ TEDAVİ OLARAK PLAK VE ÇİVİ KOMBİNASYONUNUN
SADECE ÇİVİ UYGULAMASINA KARŞI AVANTAJLARI
VE DEZAVANTAJLARI**

Dr. Rauf ALIZADA

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Hakan KINIK**

**ANKARA
2023**

ÖZGÜNLÜK RAPORU

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI HASTALARDA CERRAHİ TEDAVİ OLARAK PLAK VE ÇİVİ KOMBİNASYONUNUN SADECE ÇİVİ UYGULAMASINA KARŞI AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Osteogenezis İmpfekta Tanılı Hastalarda Cerrahi Tedavi Olarak Plak ve Çivi Kombinasyonunun Sadece Çivi Uygulamasına Karşı Avantajları Ve Dezavantajları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 21.08.2023 tarihinde, **İ07-497-23** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Rauf ALIZADA

Tarih:

İmza:

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Rauf ALIZADA	Sınav tarihi: 09/ 01 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı	: Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Hakan KINIK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Osteogenezis imperfekta tanılı hastalarda cerrahi tedavi olarak plak ve çivi kombinasyonunun sadece çivi uygulanmasına karşı avantajları ve dezavantajları

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Hakan KINIK (Tez Danışmanı)
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr. Mahmut KALEM
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr. Hakan KOCAOĞLU
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca ve tezimin her aşamasında kişiliği, yol göstericiliği, desteği, hastalarına örnek aldığım yaklaşımı, tez konusunun belirlenmesine ve araştırmanın gerçekleşmesine değerli katkıları için değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin Hakan Kınık'a minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümünde Geçirdiğim 5 yılı aşkın sürede sadece cerrahi nosyon ve eğitim kazanmayıp, aynı zamanda kocaman bir aile sahibi oldum. Eğitimim süresi boyunca bana emek veren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeden benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Binnet, Prof. Dr. Bahaddin Güzel, Prof. Dr. Sinan Adıyaman, Prof. Dr. Ali Kemal Us, Prof. Dr. Bülent Erdemli, Prof. Dr. Yusuf Yıldız, Prof. Dr. Hakan Kınık, Prof. Dr. S. Sinan Bilgin, Prof. Dr. Ramazan Akmeşe, Prof. Dr. Mehmet Armangil, Doç. Dr. Kerem Başarır, Doç. Dr. Mahmut Kalem, Dr. Öğretim Üyesi Uğur Bezirgan, Doç. Dr. Hakan Kocaoğlu, Doç. Dr. Abdullah Merter, Doç. Dr. Onur Karaca ve Doç. Dr. Anıl Özbek'e, birlikte çalıştığımız süre içinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda yardımcı olan asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma, ağabeylerime ve tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresi boyunca sabrını, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen biricik eşim Merve Alızada'ya, bu günlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem Mehriban Aliyeva'ya ve 7 yıl önce aramızdan ayrılan, fakat varlığını ve desteğini hep hissettiğim babam Parviz Aliyev'a şükranlarımı sunarım. Ayrıca, bu meşakkatli süreçte eşimin annesi Hatice Aygün ve eşimin babası Adem Aygün'e, ve sevgisini bizden esirgemeyen canım kızım Gulilik'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Rauf ALIZADA

İÇİNDEKİLER

Özgünlük Raporu	ii
Etik Beyan	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	ix
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini.....	xi
1. ÖZET	1
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. KEMİK	7
4.1.1. Kemik İşlevi	7
4.1.2. Kemik Dokusu	7
4.1.3. Kemik Matriksi	10
4.1.4. Kemik Hücreleri.....	10
4.1.6. Kemiğin Kanlanması	14
4.1.7. Kemikleşme	14
4.2. OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA	16
4.2.1. Tarihsel Gelişim.....	16
4.2.2. Epidemiyoloji.....	17
4.2.3. Patofizyoloji.....	18
4.2.3.1. Kollajen Oluşum Kusurları	18
4.2.3.1.1. İşleme Kusurları.....	18
4.2.3.1.2. Katlanma ve Çapraz Bağ Oluşturma Kusurları.....	19
4.2.3.2. Ossifikasyon ve Mineralizasyon Kusurları	19

4.2.3.3. Osteoblast Gelişim Kusurları	19
4.2.4. Klinik Tablo.....	20
4.2.4.1. Kemik Yapısı.....	20
4.2.4.2. Boy Kısılığı.....	22
4.2.4.3. Ekstremitte Deformitesi	22
4.2.4.4. Omurga Patolojileri.....	22
4.2.4.5. Eklem Hiper mobilitesi	23
4.2.4.6. Duyma Kusuru.....	24
4.2.4.7. Solunum Sistemi Patolojiler	24
4.2.4.8. Kardiovasküler Sistem Patolojileri	24
4.2.4.9. Dentinogenezis İmperfekta	25
4.2.5. Görüntüleme	25
4.2.5.1. Prenatal US	25
4.2.5.2. Spesifik Radyografik Bulgular.....	26
4.2.5.3. Kemik Mineral Dansitometres	27
4.2.6. Deri Biyopsisi ve Genetik Analizler	27
4.2.7. Sınıflandırma	27
4.2.7.1. Shapiro Sınıflaması.....	28
4.2.7.2. Sillence Sınıflaması	28
4.2.8. Tedavi.....	32
4.2.8.1. Bifosfonatlar	32
4.2.8.2. Ortopedik Tedavi.....	33
4.2.8.3. Ortez Kullanımı ve Rehabilitasyon	36
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
5.2. Etik Kurul Onayı.....	37
5.3. Hasta Seçimi.....	38
5.4. Femur İçin Cerrahi Teknik	39
5.5. Arşiv ve Hastane Kayıtlarından Veri Toplama	41

5.5.1. Hasta Bazlı Veriler	41
5.5.2. Segment Bazlı Veriler	42
5.5.3. İstatistik ve Analiz	45
6. BULGULAR	46
6.2. Fenotipik Özellikler, Kırık Öyküsü ve İskelet Dışı Bulgular	47
6.3. Semptomlar ve Fonksiyonel Durum	48
6.4. Çivi ve Çivi + Plak Kombinasyonu Karşılaştırması	49
6.5. Örnek Vakalar	54
7. TARTIŞMA	57
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
9. KAYNAKLAR	72
10. EKLER	89
Ek 1. Sillence Sınıflaması	89
Ek 2. Beighton skorlaması	90
Ek 3. Barthel Puanlama Sistemi	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFO	: ankle foot orthosis
AP	: Anteroposterior
BMP	: bone morphogenic protein
Col1a1	: collagen type 1alpha 1
Col1a2	: collagen type 1alpha 2
CRTAP	: cartilage associated protein
DEXA	: dual energy x ray avsorptiometry
Dİ	: dentinogenesis imperfekta
DNA	: deoksiribonükleik asit
FD	: fassier duval
FTR	: fizik tedavi ve rehabilitasyon
HKAFO	: hip knee ankle foot orthosis
HSP47	: ısı şok proteini 47
İM	: intramedüller
KAFO	: knee ankle foot orthosis
KMY	: kemik mineral yoğunluğu
L	: lumber
LCP	: locking compression plate
MM	: milimetre
MÖ	: milattan önce
OD	: otozomal dominant
Oİ	: osteogenesis imperfekta
OR	: resesif
PHILOS	: proximal humeral internal locking system
TEN	: titanyum elastik çivisi
US	: ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kemik morfolojisi.....	9
Şekil 2.	Kemik hücreleri ve struktural yapısı.....	12
Şekil 3.	Kolajen üçlü sarmalına yukarıdan ve yandan bakış. (G Glisin X-Y Diğer aminoasitler).	13
Şekil 4.	Kemikte kallus oluşumu	15
Şekil 5.	MÖ 850. yıla ait London British Museumda sergilenen oi hastasına ait kemik kalıntıları.	16
Şekil 6.	Osteogenezis imperfekta’da histolojik kemik anomalişi	21
Şekil 7.	Vakalarımızdan AP ve lateral planda femur deformitesine örnek verilmiştir.	22
Şekil 8.	Beighton skorlaması.....	24
Şekil 9.	Dentinogenezis imperfekta	25
Şekil 10.	Osteotomi sonrası uygulanmış Fassier-Duval teleskopik çivisi.	35
Şekil 11.	Teleskopik çiviler.....	35
Şekil 12.	Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hastalar.	39
Şekil 13.	İntraoperatif görüntüler. A- Femur anteriorunda bowing B- Şiş-kebab osteotomisi	40
Şekil 14.	Sağ femur deformite cerrahisi. İntraoperatif floroskopik görüntüler.	40
Şekil 15.	Korreksiyon kaybı. A: AP grafi. B: Lateral grafi.	43
Şekil 16.	Sol femurda hiperplastik kallus oluşumu.....	44
Şekil 17.	Çivi grubundan örnek hasta.	54
Şekil 18.	Çivi + plak grubundan örnek hasta.	55
Şekil 19.	Çivi + plak grubundan örnek hasta	56
Şekil 20.	Sofield-Millar prosedürü.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Hastaların demografik ve genel verileri verilmiştir. Metrik veri ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.	46
Tablo 2.	Hastaların fenotipik özellikleri, kırık öyküleri ve diğer Oİ bulguları özetlenmiştir.	47
Tablo 3.	Hastaların semptomları ve güncel fonksiyonel durumları özetlenmiştir. Veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.	48
Tablo 4.	Segmente göre analizde demografik veriler, segment verileri ve Sillence sınıflaması verilmiştir.	50
Tablo 5.	Segmente göre analizde ölçümler özetlenmiştir.	51
Tablo 6.	Segmente göre analizde implant özellikleri	52
Tablo 7.	Segmente göre analizde cerrahi sonrası yük verme, fizik tedavi başlangıcı ve mekanik komplikasyonlar.	53
Tablo 8.	Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi	69

1. ÖZET

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI HASTALARDA CERRAHİ TEDAVİ OLARAK PLAK VE ÇİVİ KOMBİNASYONUNUN SADECE ÇİVİ UYGULAMASINA KARŞI AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tıpta
Uzmanlık Tezi, Ankara 2023

Giriş: Osteogenezis İmperfekta (OI), Tip 1 kollajeni kodlayan genlerdeki mutasyonların sebep olduğu çoklu kırıklar ve iskelet deformiteleri ile seyreden kalıtsal bir bağ doku hastalığıdır. Çalışmamızda kırık ve deformitesi olan OI hastalarında şiş kebab osteotomisi ardından, intramedüller (İM) çivi sonrası plak ile ilave destek amacıyla tespit edilen hastalar ile sadece İM çivi ile tespit tekniğinin kullanıldığı hastalar karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Tek merkezli retrospektif çalışmada osteogenesis imperfekta (OI) tanılı kırık veya deformite nedeniyle cerrahi tespit yöntemi olarak sadece intramedüller çivi ile intramedüller çiviye plak desteği uygulanan hastaların, radyolojik ve fonksiyonel skorların cerrahi tespit yöntemi ile ilişkisi araştırılmıştır. Fenotipik ve radyolojik olarak doğrulanmış OI tanılı hastalardan en az 12 ay takipli, çivi ya da çivi + plak uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Hasta ve segment bazlı analizler yapılmış, hastaların fonksiyonel durumu ile mekanik komplikasyonlar grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Veriler: Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın ortalama yaşı 21.13 ± 11.92 ilk cerrahi yaşları ise 13.71 ± 9.36 'dır. Hastaların 15'i (%62,50) pediatrik popülasyondandır. Çalışmada 10 kadın (%41,67) ve 14 erkek (%58,33) hasta bulunmaktadır. Ortalama takip süresi $102.79 \pm 72,85$ aydır. Hastalarda opere edilen ortalama segment sayısı 2.38 ± 1.10 iken, toplam cerrahi sayısı 2.79 ± 1.50 'dir. Sillence sınıflamasına bakıldığında 9 hasta (%37.50) 1, 10 hasta (%47.67) 3 ve 5 hasta (%20.83) 4 sınıfındadır. 6 hastada (%25.00) ailede OI veya bağ doku hastalığı bulunmaktadır. Diğer OI bulgularına bakıldığında, 17 hastada (%70.83) skolyoz, 9 hastada (%39.13) dentinogenesis imperfekta, 2 hastada (%8.70) duyma kusuru, 16 hastada (%69.57) boy kısalığı, 8 hastada (%33.33) kontraktürler görülmüştür. Ortalama Beighton skoru 0.26 ± 0.69 'dur. Çalışma grubunda akut kırık olmadığı zamanlarda en sık görülen semptom çabuk yorulmadır (%60.87). 24 hasta toplam 64 segment için opere edilmiştir. 32 segmentte (%50) çivi, 32 segmentte (%50) ise çivi + plak kullanılmıştır. Ortalama kaynama süresi 13.31

± 4.20 haftadır. Bu süre çivi grubunda 15.56 ± 2.99 olup, çivi + plak grubundaki 11.06 ± 4.06 haftaya göre anlamlı uzundur ($p=0.0000$). Cerrahi sonrası toplam 27 segmentte komplikasyon görülmüş olup, bunların 15'i çivi, 12'si çivi+plak grubunda görülmüştür. Komplikasyon gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark sadece implant çevresi kırık için görülmüştür. 7 implant çevresi kırığın hepsi çivi grubuna iken, çivi + plak grubunda implant çevresi kırık görülmemiştir ($p=0.005$). Toplamda 9 segmentte revizyon gerekmiş olup, bunların hepsi çivi grubundadır.

Sonuç: Kırık ve deformitelerin giderilmesi ve ya önlenmesi amacıyla yapılan ortopedik müdahale öncesinde yapılacak olan planlama önemlidir. Çivi + plak ile kaynama süresi daha kısa ve implant çevresi kırık riski daha düşüktür.

Anahtar kelimeler: osteogenesis imperfekta, osteotomi, tespit

2. ABSTRACT

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF THE COMBINATION OF PLATE AND NAIL IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS DIAGNOSED WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA COMPARED TO SOLELY NAIL APPLICATION

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is an inherited connective tissue disorder characterized by multiple fractures and skeletal deformities caused by mutations in genes encoding Type 1 collagen. In our study, patients with fractures and deformities due to OI were compared between those treated with additional support using plates after shaft osteotomy and intramedullary (IM) nail and those treated only with IM nail.

Methods: In a single-center retrospective study, the relationship between radiological and functional scores and the surgical fixation method was investigated in patients diagnosed with OI who underwent surgery using solely intramedullary nails or intramedullary nails with plate support for at least 12 months. Patient and segment-based analyses were conducted, comparing the functional status and mechanical complications among groups.

Data: The study included 24 patients with a mean age of 21.13 ± 11.92 , with an initial surgical age of 13.71 ± 9.36 . Fifteen patients (62.50%) were from the pediatric population. There were 10 female patients (41.67%) and 14 male patients (58.33%). The average follow-up duration was 102.79 ± 72.85 months. The mean number of segments operated on in patients was 2.38 ± 1.10 , with a total surgical count of 2.79 ± 1.50 . According to Sillence classification, 9 patients (37.50%) were in class 1, 10 patients (47.67%) in class 3, and 5 patients (20.83%) in class 4. Six patients (25.00%) had a family history of OI or connective tissue disease. Other findings in OI included scoliosis in 17 patients (70.83%), dentinogenesis imperfecta in 9 patients (39.13%), hearing impairment in 2 patients (8.70%), short stature in 16 patients (69.57%), and contractures in 8 patients (33.33%). The mean Beighton score was 0.26 ± 0.69 . The most common symptom in the study group during periods without acute fractures was fatigue (60.87%). A total of 24 patients underwent surgery for 64 segments, with nails used in 32 segments (50%) and nails + plates in 32 segments (50%). The mean consolidation time was 13.31 ± 4.20 weeks, significantly longer in the nail group (15.56 ± 2.99 weeks) compared to the nail + plate group (11.06 ± 4.06 weeks) ($p=0.0000$). Post-surgical complications were observed in 27 segments, with 15 in the nail group and 12 in the nail + plate group. Statistically significant differences between groups were only observed for periprosthetic fractures, with all

7 cases occurring in the nail group ($p=0.005$). A total of 9 segments required revision, all in the nail group.

Conclusion: Planning is crucial before orthopedic interventions aimed at correcting or preventing fractures and deformities. The use of nails + plates results in a shorter consolidation time and a lower risk of implant-related fractures.

Keywords: osteogenesis imperfecta, osteotomy, fixation



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteogenezis İmperfekta (OI), Tip 1 kollajeni kodlayan genlerdeki mutasyonların sebep olduğu çoklu kırıklar ve iskelet deformiteleri ile seyreden kalıtsal bir bağ doku hastalığıdır. Temel patoloji sırasıyla 17. ve 7. Kromozomdaki *COL1A1* ve *COL1A2* gen mutasyonlarıdır. Hastalık, perinatal ölümle sonuçlanabilen ağır formun yanı sıra sadece Kemik Mineral Yoğunluk (KMY) ölçümündeki düşüklük sonrası insidental olarak saptanan olguları da içeren geniş bir klinik yelpazeye sahiptir.

Doğum öncesi prenatal ultrason görüntülemesiyle saptanan ekstremit ve boyda aşırı kısalık, deformiteler ve zayıf görünümlü ekstremit, hastalığın tanısında önemlidir. Hastalık, USG eşliğinde koryon villus örnekleme, doğum sırasında veya çocukluğun erken döneminde oluşan çoklu kırıklar ile tanı almaktadır. Ayırıcı tanıda primer iskelet bozuklukları, idiyopatik ve juvenil osteoporoz ve çocuk istismarı akla gelmelidir. Kesin tanı deri biyopsisi ve genetik incelemelerle konulur.

Temel olarak kemik patolojileriyle seyreden bu hastalığın patogenezindeki Tip 1 kollajenin yapısal bozukluğu; kemik yapılar dışında farklı dokuların etkilenmesine de sebep olur. Kemik patolojilerine birçok farklı klinik bulgu eşlik edebilir. Diş tutulumu nedeniyle Dentinogenezis İmperfekta, vestibüler tutulumu bağı olarak iletim tipi veya duysal tip işitme kaybı, kalp kapak anomalileri, mavi sklera, eklem hiperlaksitesi gibi bulgular bu hastalığın kemik dışı patolojileri olarak karşımıza çıkabilir.

Literatürde OI tedavisine yönelik birçok medikal, cerrahi ve kombine yöntem tanımlanmıştır. Son yıllarda gen, hücre terapisi ve sinyal yolu değişikliklerini hedef alan bazı tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. İşlevselliği bozarak hastaların günlük yaşamını olumsuz etkileyen bu hastalıkta; ortopedik tedavilerde kırık fiksasyonu ve deformite giderici cerrahileri içeren birçok teknik kullanılmaktadır. Medikal tedavi olarak Bifosfonat kullanımının ise KMY'yi artırıp, kırılma sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Ancak hastalığın medikal ve cerrahi tedavisine yönelik bilgiler hala kısıtlıdır.

Çalışmamızda kırık ve deformitesi olan OI hastalarında şiş kebab osteotomisi ardından, intramedüller (İM) çivi sonrası plak ile ilave destek amacıyla tespit edilen hastalar ile sadece İM çivi ile tespit tekniğinin kullanıldığı segmentler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda OI

hastalarında bu iki cerrahi tekniğin birbirine karşı üstünlükleri, erken harekete dönüş ve rotasyonel stabilite de göz önüne alınarak, cerrahi sonrası nüks oranlarıyla birlikte ortaya koymak amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. KEMİK

4.1.1. Kemik İşlevi

Kemik, iskelet sisteminin en önemli elemanıdır. Dişlerden sonra vücudun en dayanıklı dokularından birisidir. Kemikler, kendisine periosteum aracılığıyla bağlı olan çizgili kas ve tendonlar aracılığıyla hareket sistemini oluştururlar ¹. Hareket sisteminin pasif elemanları kemikler ve eklemler, aktif elemanı ise kaslardır. Pasif eleman olması nedeniyle, kas kasılması sonrası kemikler, kaldıraç görevi görerek ortaya çıkan kuvveti artırır.

Kemikler, vücuda destek görevi yaparak dik postürü sağlar, hayati fonksiyonları olan beyin, omurilik, viseral organlar ve kemik iliğini korurlar. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi iyonların kandaki düzeyini stabil tutan en önemli kontrol mekanizmalarından biri de kemiklerdir ^{2,3}.

Hormonal ve sinirsel uyarılara da duyarlı olan kemiklerin, nöroendokrin sistemle de yakın ilişkisi vardır. Bazı çalışmalarda kemiğin diğer organları hormonal düzeyde etkilediği gösterilmiştir ⁴. Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsinin pankreasta insülin salınımının ve duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir ⁵. Testiste osteokalsinin, Leydig hücrelerine bağlanarak testosteron salınımını artırdığı bildirilmiştir ⁶.

Kemik ve kemik iliğinde yoğun düzeyde hemopoetik hücreler bulunması nedeniyle kan ve immün sistem elemanlarının üretiminde kemik yapıların büyük katkısı vardır.

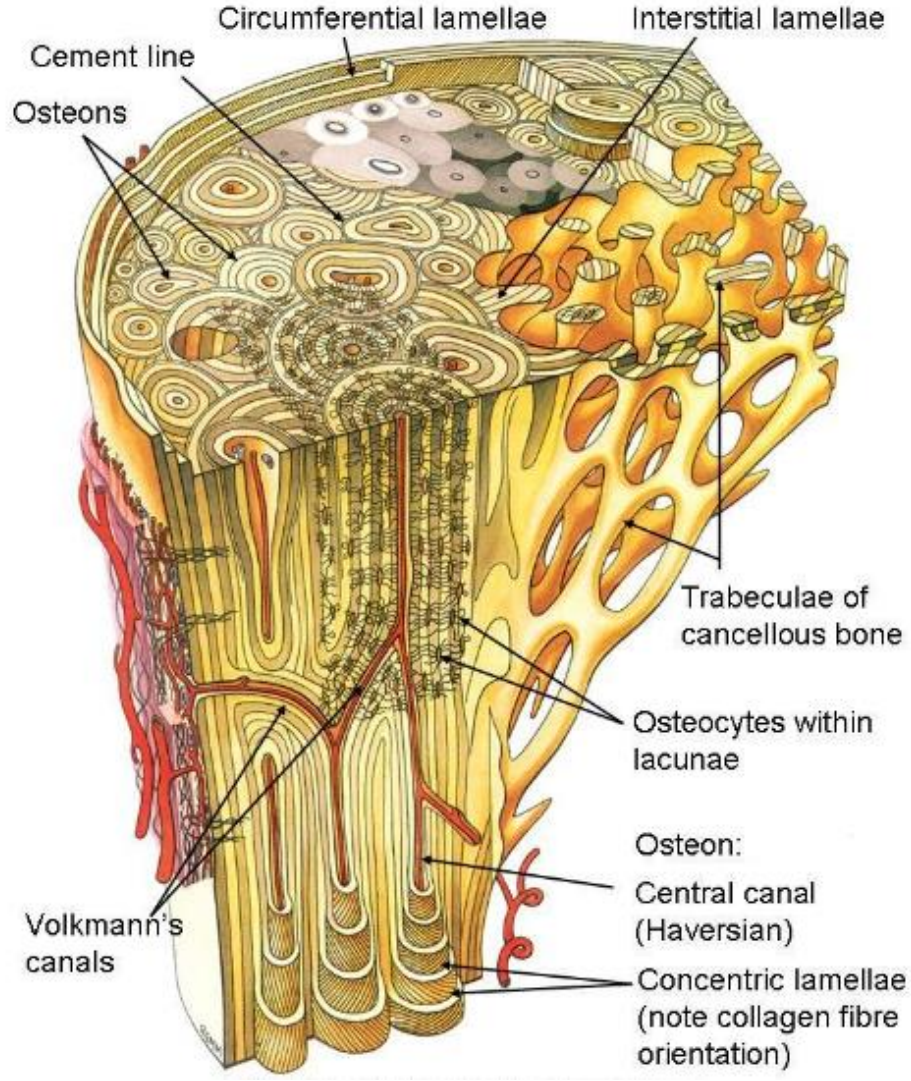
4.1.2. Kemik Dokusu

Aksial iskelette 74 adet kemik bulunur. Bunların 26'sı vertebral kolonda, 22'si kranial bölgede bulunur ve 25'i kostalar ve sternum ve 1 tanesi hiyoid kemiktir. Apendiküler iskelette ise 64 adet üst ve 62 adet alt ekstremitede olmak üzere toplam 126 adet kemik vardır. Aksial ve apendiküler iskelete, kulakta bulunan 6 adet kemik eklendiğinde, vücutta toplam 206 adet kemik vardır.

Kemikler yapılarına ve şekillerine göre gruplandırılır. Yapılarına göre kortikal ve spongioz olmak üzere ikiye ayrılırlar. Şekillerine göre ise uzun, kısa, yassı, şekilsiz ve sesamoid olmak üzere 5'e ayrılır ^{2 3}.

Kompakt (Kortikal) kemik iskelet ağırlığının yaklaşık olarak 4/5'ini oluşturan ve lameller içeriği olan kemiktir. Kemiklerin dış yüzünü oluşturan kompakt kemik sert ve dayanıklı olduğundan mekanik kuvvet oluşturur, kas ve tendonlar için yapışma yeri barındırarak hareketten sorumludur. Kortikal kemikte, kemik dokusu devamlıdır ve yoğun şekilde damar ağı vardır. Kortikal kemikte, kemiğin beslenmesini sağlayan lamel olarak bilinen 4 adet katman mevcuttur ³. Bu katmanlar;

1. **Dış lamella:** Subperiosteal olarak seyreden bu katmanda periosteumun kemiğe sıkıca tutunmasını sağlayan Sharpey lifleri mevcuttur.
2. **İç lamella:** Endosteum etrafında bulunan ve medüller kanalı saran bir katmandır ve spongiöz kemiğin trabekülleri de buraya tutunur.
3. **Haversian lameller:** Damara bağlı boşlukların etrafında oluşmuş, 4-20 arasında silindirik şekilli lameller sistemidir. Bu boşluğa haversian kanal denir. Bu kanalın etrafındaki lamellar ile osteon isimli yapıyı oluşturur. Haversian kanalları, Walkmann kanallarıyla birbirine bağlanır ve Walkmann kanalları Haversian kanallara dik seyrederler. Kemik dokusu difüzyon ile beslenemediğinden, bu sistem kemiğin beslenmesinde önemli rol taşır. Kemik yapım ve yıkımından sorumlu osteoblast ve osteoklast hücreleri, osteonda bulunur.
4. **İntersitisyel Lamella:** Farklı yönlerde uzanan osteonlar arasında bulunan küçük lameller sistemidir ^{7 8}.



Şekil 1. Kemik morfolojisi

5. **Süngerimsi (Spongöz, Trabeküler, Kansellöz) kemik** ince trabeküler yapıya sahiptir. Epifizer ve metafizer kemiğin büyük kısmını oluşturur. Kortikal kemik tabakalarının iç yüzünde yer alır. Dayanıklı olmayan bu kemik mekanik destekten ziyade enerji absorpsiyonundan sorumludur ⁸.

Periosteum: Kemiğin dış tabakasında eklem yüzeyleri hariç, onu çepeçevre saran periosteum yer alır. Periosteum bağ dokudan köken alır, eklem yüzlerinde yerini hiyalin kıkırdağa bırakır. Dış tabakası fibröz yapıda olup vasküler ve lenfatiklerden zengindir ve kemiğin beslenmesinde büyük rol oynar. İç tabakasında ise kemik rejenerasyonunda görevli olan mezenkimal kökenli osteoprogenitör hücreler yer alır ⁹⁻¹¹.

Endosteum: Kemikteki bütün boşlukları örten ve kemik iliğini saran gevşek ve retiküler bağ doku yapısında olan bir zarıdır. Lameller sistemin etrafını örter ve hemopoetik hücre yapımında da yer alır ^{10 11}.

Kemik dokusu, ekstraselüler matriksin kalsifik hali olan kemik matriksi ve her birinin ayrı fonksiyonu olan hücrelerden oluşur. Matriks organik ve inorganik olmak üzere iki kısma ayrılır. Matriks dışındaki kemik dokuda osteosit, osteoblast, osteoklast ve osteoprogenitör hücreler vardır.

4.1.3. Kemik Matriksi

Kemik dokusunun büyük kısmını oluşturan ekstraselüler matriksdir. Kemik matriksinde mineralize olmayan organik ve mineralden zengin inorganik yapılar mevcuttur. Yapısında mineraller dışında su, lipid ve glikozaminoglikanlar bulunur.

Organik kısım: Kuru kemik ağırlığının yaklaşık %25-30'unu oluşturan bu kısmın, %90'ı Tip I kollajen, %5'i ise non-kollajen proteinlerdir. Non-kollajen proteinlere örnek olarak osteokalsin, fibronektin, sialoprotein II, osteonektin, osteopontin, Bone Morfogenik Protein (BMP) gösterilebilir. Bunlara ek olarak lösenden zengin küçük proteoglikanlar da vardır. Tip I kollajen dışında düşük oranda Tip V kollajen de bulunur. Protein yapısında olmayan büyüme faktörleri ve sitokinler de matriksin organik yapısında yer alır ¹²⁻¹⁵.

İnorganik Kısım: Ağırlığın %55-60'ını oluşturan, kemik dokusunun sertlik ve direncinden sorumlu kısımdır. Burada bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları tepkimeye girerek Hidroksiapatit kristallerini ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) oluştururlar. Kollajen ve non-kollajen proteinler bu kristal için yapı iskeleti görevi görür ve kemik dokuya dayanıklılık kazandırır. İnorganik kısım, kalsiyum ve fosfat dışında sodyum, potasyum, sitrat, florit, magnezyum ve baryum da içermektedir ^{10 11 16}.

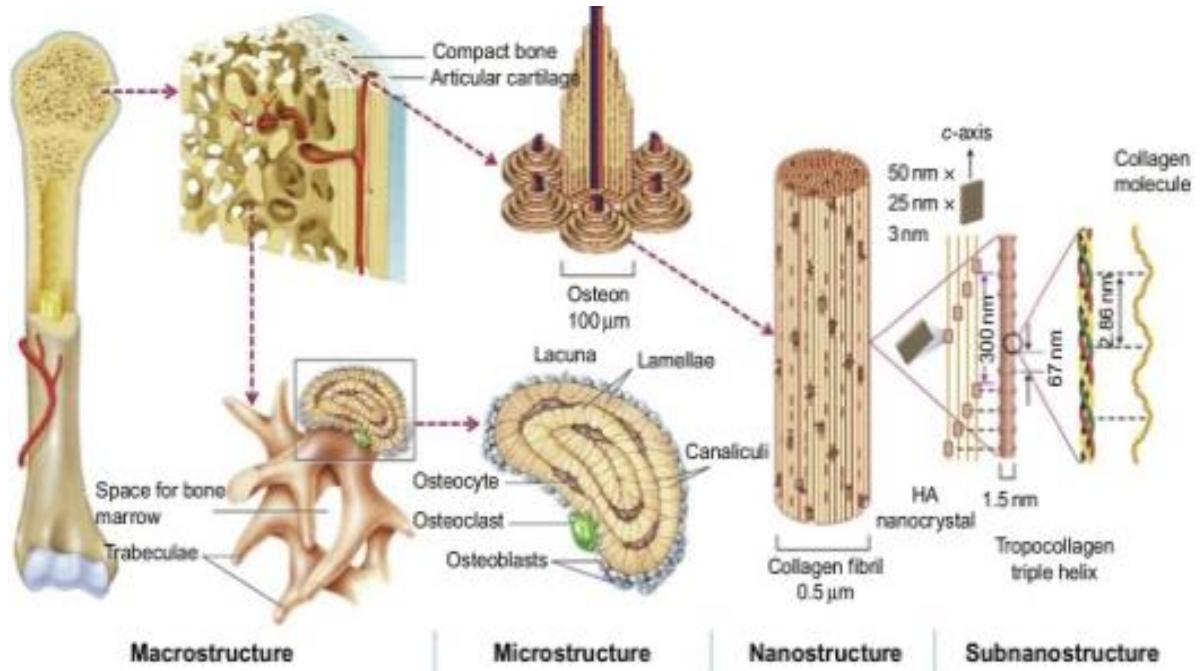
4.1.4. Kemik Hücreleri

Osteoprogenitör Hücreler: Mezenkimal kökenli olan osteoprogenitör hücreler osteoblastlara diferansiye olabilmeye özelliği nedeniyle osteoblast prekürsörleri olarak da adlandırılır. Endosteum, periosteum iç tabakası ve Haversian kanal duvarında yerleşen bu hücreler kemiğin büyüme döneminde, kırık iyileşmesi durumunda ve rejenerasyon sürecinde farklılaşmak için hazır halde bulunurlar ¹⁷. Oksijen yoğunluğunun düşük olduğu durumlarda kondrojenik özellik gösterebilirler.

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik hücrelerinin %4-6'sını oluştururlar. Polarize hücreler olması nedeniyle trabekül ve lamellerde tek sıra halinde bulunurlar. Epitel hücrelerine benzer görünümde kemik yüzeyinde yan yana bulunurlar. İnaktif durumdayken kübik şekilli olan bu hücreler matriks salgılamaya başladığında prizmatik hale dönüşebilirler. Sitoplazmasında granüllü endoplazmik retikulum, çekirdek ve golgi cisimciği bulundurması nedeniyle, protein salgılayan hücrelere morfolojik benzerlik gösterir. Çok fonksiyonel olan bu hücreler matriks, tip I kollajen, osteonektin, osteopontin ve glikozaminoglikan gibi protein yapımından sorumlu. Osteoblast ve önceden oluşmuş matriks arasında, osteoid isimli yeni matriks henüz kalsifikasyon sürecini tamamlamış olan osteoid oluşur. Osteoid kalsifikasyon sürecini tamamladığında osteoblastların matriksteki görevi sonlanmış olur. Kemik yapım görevini tamamlayan osteoblastlar, kendi ürettiği matriks içinde osteositlere diferansiye olurken, bir kısmı ise periost ve endosteum gibi zarların yüzey hücrelerine dönüşürler ¹⁸.

Osteositler: Matriks içerisinde bulunan osteoblastların olgunlaşmış halindeki hücrelerdir. 25 yıl ömrü olan bu hücreler kemik hücrelerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadırlar. Osteositler interlamellar alanda lakünalarda yerleşirler ve her bir lakünada bir adet osteosit bulunur. Üzerinde bulunan sitoplazmik çıkıntılar aracılığıyla diğer osteositlerle bağlantı kurup gap junction yoluyla besin transportu sağlayıp ve iletişim halinde olurlar. Osteoblast farklılaşma sürecinin son aşamasındaki hücreler olduğundan kendiliğinden yenilenme özelliği bulunmaz. Esas görevi kan ve kemik kalsiyum dengesini sağlamak ve kemik remodeling sürecinde fiziksel etkileri kimyasal uyarılara çevirmek ¹⁸.

Osteoklastlar: Kemik yıkımından sorumlu olan büyük, çok çekirdek, mitokondri içeren mononükleer fagositik hücrelerdir. Makrofaj ve monosit öncülü olan Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) kemik iliği hemopoetik hücrelerden köken alırlar ¹⁹. İçerisinde bulunan lizozom ile enzimler salgılayıp sitoplazmik uzantılarıyla kemik dokusuna aktararak litik süreç başlatırlar. Böylece kemikte erime sonrası bu hücrelerin etrafında laküner boşluklar gelişir. Bunlara Howship lakünaları adı verilir. Üzerinde hormonal reseptörleri bulunur ve Paratiroid hormondan (PTH) aldığı uyarı sonrası aktivite ve sayısını artırarak kemik rezorpsiyon süreci başlar



Şekil 2. Kemik hücreleri ve struktural yapısı.

4.1.5. Kollajen

Kollajen, hücre dışı matriks ve bağ dokunun temel proteinidir. İnsan vücudunda en çok bulunan proteindir ve toplam protein miktarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Kollajenin büyük çoğunluğu fibroblast tarafından üretilir ²⁰. Kıkırdak, kas, kemik gibi iskelet sistemi elemanları dışında korneada, bağırsakta ve damarlarda da bulunur. 28 tip insan kollajeni tanımlanmıştır ²¹. Mekanik özellik, şekil ve organizasyon kontrolü bakımından dokularda görevleri mevcut. Hücrelerin göçünü, farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyebilir. Bazı kollajen türleri dokulara özgü olduğundan spesifik görevleri vardır. Deri, kemik, tendon, damar ve sklera yapısında en çok Tip I kollajen bulunur. Tip II kollajen daha çok kıkırdakta, tip IV kollajen ise bazal membran yapısında bulunur.

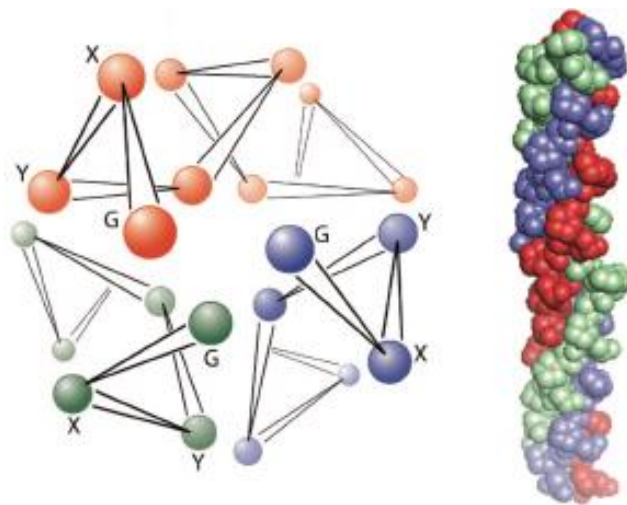
Kemik yapısında tip I kollajen çok önemli role sahip. Kemik dokusunun mekanik gücünden ve mineralizasyonundan büyük ölçüde bu protein sorumlu.

Kollajen biyokimyasal yapısı: Kollajen yapısının temel aminoasitleri glisin, prolin, alanin ve hidroksiprolindir. Aminoastlerin 1/3'ünü glisin oluşturmaktadır. Kollajen liflerinin öncüsü olan tropokollenin polimerize olması sonrası kollajen lifleri oluşur. Üçlü sarmal şeklinde olan 3 adet polipeptit zinciri tropokollajenin altyapısını oluşturur. Her bir zincir 3 aminoasitin tekrarlamaıyla olur ve mutlaka bir tanesi glisin olmalı (Gly-X-Y). Bu zincirlerdeki aminoasit varyasyonu nedeniyle farklı tipte kollajenler oluşur ^{22 23}. Heterotrimer yapıda olan

Tip I kollajenin iki adet alfa 1 ve bir adet alfa 2 zinciri var. Zincir içi ve diğer zincirlerle bağlantıyı hidrojen bağları yapar ²⁴.

Kollajen sentezi: Fibroblast hücreleri tarafından yapılan *pro-alfa 1* ve *pro-alfa 2* üretimi endoplazmik retikulumda (ER) başlar. Bu iki polipeptid zincirin kodlaması iki farklı gen tarafından olur. 17. Kromozomda yerleşen COL1A1 geni, *pro-alfa 1*, 7. Kromozomda COL1A2 geni ise *pro-alfa 2*'yi kodlar.

Sinyal peptidi ile ribozomlar ER'ye bağlanır ve preprokollajen yapımı başlar. Peptit ER'den kırılarak ayrılınca sentez prokollajen olarak sürdürülür. Prolin ve lizin remnantlarına hidroksil grubu eklenmesi sonrası 3,4-hidroksiprolin ve delta-hidroksilizin oluşur. Bu tepkimede askorbik asit kofaktör görevi görür. Hidroksilasyon sonrası glikozilasyon işlemi gerçekleşir ve amino terminal propeptit sentezi tamamlanmış olur. Amino terminal polipeptit katlanır ve zincir içi ve zincirler arası disülfid bağları oluşur. Bu bağlanma sonrası üçlü helikal yapı oluşur. ER'de prokollajene ısı şok proteini 47 (HSP47) bağlanır ve vücut sıcaklığında stabil halde kalmasını sağlar ²⁵. Prokollajen golgi aygıtına aktarılır. Bu transport sırasında İntegral Membran Proteinleri olan TANGO1/MIA3 önemli rol oynar. Burada vezikül içine alınarak hücre dışı matrikse salınır ²⁴. Hücreler arası boşlukta ADAMTS2 ve BMP1 proteinleri aracılığıyla sırasıyla amino ve karboksi uçlarını uzaklaştırırlar. Modifiye olan bu prokollajene artık tropokollajen denir. Tropokollajenin lifçik oluşturma özelliği var. Lifçikler proteoglikan ve glikoprotein yardımıyla lifleri oluştururlar. Tropokollajen lifçikler arasında çapraz bağ oluşturarak çözünmeye dirençli yapı oluşturur. Lizil oksidazlar lizin ve hidroksilizin kalıntılarından aldehit gruplarını oluşturur. Oluşan aldehit grupları aldol bağları ile çapraz bağ yaparlar ²⁶. Aldehit grupları lizin ve hidroksilizin ile bağ yaparak kollajenin nihai hali oluşur.



Şekil 3. Kollajen üçlü sarmalına yukarıdan ve yandan bakış. (G Glisin X-Y Diğer aminoasitler).

4.1.6. Kemiğin Kanlanması

Kardiyak debinin %20 si kemiklere ulaşır. Kemiğin kanlanması 3 sistemle gerçekleşir. Yüksek basınçlı olan nutrisyonel arter sisteminden kemiğin iç 2/3 kısmının, düşük basınçlı olan metafizyel-epifizyel ve periosteal sistemden ise dış 1/3'lük kısmının kan akışı sağlanır. Kemik kan akımı Nöroendokrin ve metabolik sistem etkisindedir.

Sistemik dolaşımdan gelen kan nutrisyonel arter aracılığıyla diafizden kemik içine girer ve kemik içinde arteriollere asendan ve desendan olmak üzere dallanır. Bu vasküler sistem esas olarak içten dışa olacak şekilde diafizi besler ^{7 8}

Periartiküler pleksustan gelen damar kemiğin metafiz kısmını kanlandırır. Diafize doğru uzanan bu damarlar nutrisyonel arterden gelen arterioller ile anastomoz yapar. Bu şekilde kemik içinde yoğun bir damar anastomozu mevcut.

Kemiğin eklem yüzünde bulunan foraminallardan kemiğin venöz drenajını sağlayan venler çıkar ^{7 9-11}

Kırık sonrası erken dönemde kanlanma azalır fakat ilerleyen dönemde artmaya başlar. 10-14. günde pik yapar ve 3. aydan sonra normale döner.

4.1.7. Kemikleşme

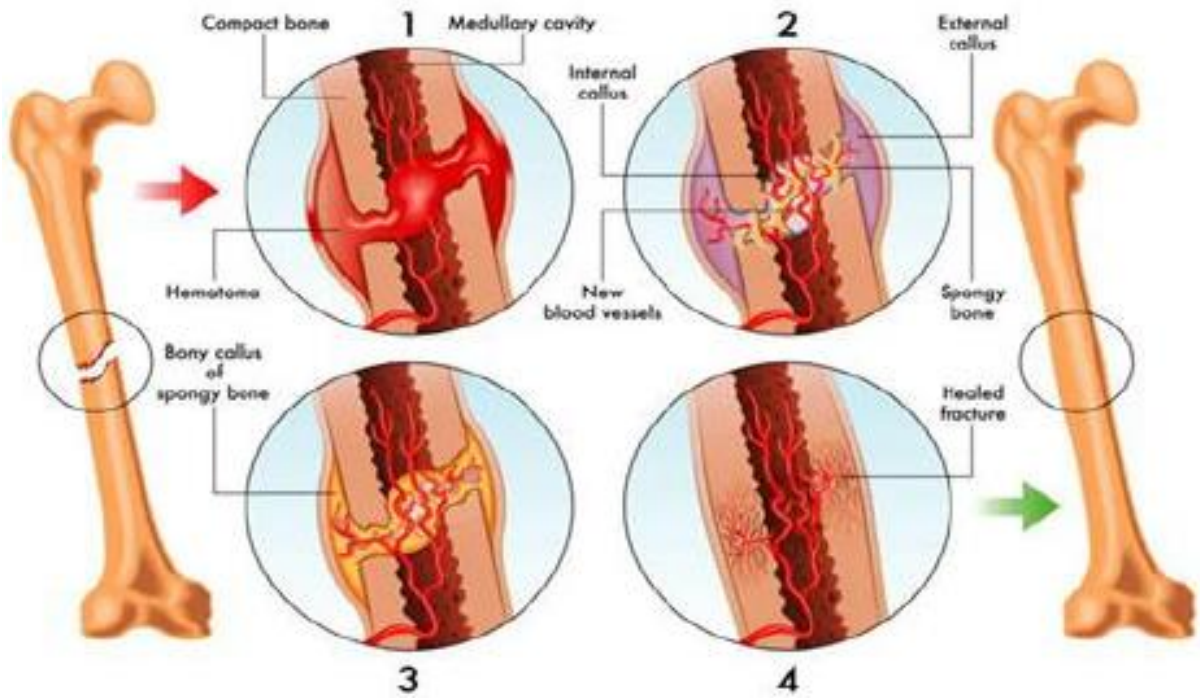
Kemikleşme (Osteogenezezis, Ossifikasyon) iki şekilde gerçekleşir. Mezenşimal bağ dokunun kemik dokuya farklılaşması sonrası İntramembranöz kemikleşme ve kırıkta dokunun kemik dokuya dönüşmesi sonrası endokondral kemikleşme şeklinde gerçekleşir. İlk oluşan kemik olgunlaşmasını tamamlamış olan primer kemiktir ve örgülü olması nedeniyle wovenoid kemik adını alır. Bu kalıcı olmayan bir kemiktir ve zamanla matür kemiğe dönüşür. Yapım sırasında immatür kemik, matür kemik ve rezorbe kemik dokusu yan yana görülür ^{12 13}.

İntramembranöz Kemikleşme: Kafatasında bulunan yassı kemikler, maksilla, mandibula ve klavikula gibi kemikler intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Bu kemikleşme nöral krest kaynaklı mezenkimal hücrelerin damarların yakınına göç edip bölünerek osteoblastlara dönüşüp, matriks yapımını başlatırlar ¹². Oluşan bu kemik doku üzerindeki spiküller ve trabeküller birleşerek örgülü kemik dokusunu oluştururlar. Kalsifikasyon tamamlanınca osteoblastlar osteositlere dönüşürler. Kemikleşmenin dışında kalan bağ doku ise periosteum ve endosteum oluşumuna katılır. Osteoblastik aktivite ile başta lameli olmayan primer süngerimsi kemik oluşur. Kalsiyumun çökmemiş olduğu bu dokuya osteoid denir.

Spongiöz kemiğin oluşacağı alanda trabeküller belli bir alanda birikir, geri kalan bağ doku ise osseöz medulladaki miyeloid hücrelere dönüşür^{7 14 15}. Trabeküler kemiğin gelişmesi ile kompakt kemik son halini alır.

Endokondral kemikleşme: Kemiklerin büyük çoğunluğu bu kemikleşme modeli ile oluşur. Kafatası kemikleri hariç çoğu kemik hiyalin kıkırdak kökenlidir.

Mezoderm kaynaklı mezenkimal hücreler kondrositlere dönüşür. Kondrositlerin sayısı artarken, perikondrium ve hiyalin kıkırdak ekstrasellüler matriks salgılar. Kondrositler matrikse kollajen aktararak kalsifikasyonu başlatırlar. Kalsifikasyon nedeniyle beslenmesi zayıflayan kondrositler apoptozise giderler. Kondrositlerin ölümü sonrası boşalan bu alana kan damarları migrasyonu olur. Damarlar arası anastomoz oluşur ve kan yoluyla buraya osteojenik hücreler gelir. Osteojenik hücrelerin göç etmesi sonrası perikondrium periosteuma dönüşür. Osteoblastlar periostun diafiz kısmında primer ossifikasyon merkezini oluşturur. Kıkırdak kemiğin eklem yüzlerine doğru çoğalarak epifiz plaklarını oluşturur. Epifiz bölgesi sekonder ossifikasyon merkezidir¹⁶⁻¹⁸.



Şekil 4. Kemikte kallus oluşumu

4.2. OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA

4.2.1. Tarihsel Gelişim

Hastalığın çok sayıda eponimi bulunması tarihsel olarak incelenmesini güçleştiriyor. Bunlardan en yaygın olanları ise “Fragilitas ossium”, Ekman-Lobstein sendromu”, “Vrolik hastalığı” ve “Kırılgan kemik hastalığı”dır.

MÖ 1000: Antik Mısır uygarlığına ait cinsiyeti belirsiz bir bebek iskeleti, karton mumya kutusunda saklanarak British Museum’da sergilenmektedir ²⁷. İskeletin radyografik görüntülemeler ile Oİ olduğu anlaşılmaktadır. Kemiklerin angülasıya bağlı deforme görünümü, günümüz Oİ tanılı çocuk hastalarla benzerlik göstermektedir.



Şekil 5. MÖ 850. yıla ait London British Museumda sergilenen oi hastasına ait kemik kalıntıları.

1788: En eski bilimsel çalışma Olof Jacob Ekman’a aittir. Bu çalışmada bir ailenin 3 nesil olarak devam eden fenotipik incelemeleri mevcut olup, bu hastalığı “Osteomalacia congenita” olarak adlandırdı ve klinik bulgu olarak cücelik, kemik kırılabilirliği ve uzun kemiklerde eğrilik olarak tarif etti.

1831: Edmund Axmann karakteristik özellik olarak mavi skleradan bahseden ilk kişidir.

1833: Jean Frederick Lobstein günümüz Oİ sınıflamasının tip I grubunun hafif formunu tarif ederek Osteosathyrosis idiopathica ismini verdi.

1844: Willem Vrolik “ *Tabulae ad illustrandam embriogenesin hominis et memeli, naturalem tam abnormem* “ adlı eserinde ilk defa Oİ isminden flemenkçe (Gebrekkige Bewording) bahsetti ²⁸.

1906: Genetik incelemelerin keşfinden önce Dr. Looser. E. tarafından Oİ iki grup başlığı altında sınıflandırdı. “ Osteogenesis Imperfecta Congenita “ ve “ Osteogenesis Imperfecta Tarda “ diye adlandırdı ²⁹. Modern Silence sınıflamasına göre “tarda” grubu tip I, “congenita “grubu ise tip II,III,IV’ü temsil ediyor.

1979: David Silence ve ark. Oİ’nin klasikleşmiş fenotipik 4 formunu tanımladı ³⁰. Silence sınıflaması literatürde yaygın kabul gördü.

1983: *COL1A1* geninde multiexon delesyonu olduğu keşfedildi ³¹.

Oİ hastalığına ait geçmişten günümüze gelişiminde çok farklı dönemlerde çok farklı keşifleri mevcut. Genetik biliminin gelişmesi ile yeni formlar, yeni sınıflamalar tanımlandı.

4.2.2. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde 500,000 Osteogenezis tanılı hasta bulunmaktadır ve prevalans %0.008 dir ³².

Oİ doğum prevalansı, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan araştırmalarda 0,3-0,7 / 10000 olarak kaydedilmiştir ^{33 34}. Bu araştırmalar doğum sırasında tanı konulan şiddetli tipleri içerir. Yaşamın ilerleyen döneminde fark edilen nispeten hafif formları içermez. Finlandiya gibi kapsamlı kayıt sistemi olan ülkelerdeki prevalans çalışmalarında tahmini oranın 0,5/10000 olduğu düşünülmektedir. Hastaların çoğu fenotipik olarak daha hafif formları olan ve Silence sınıflamasına göre tip I ve tip IV’tür ³⁵. Tamamen klinik bulgulara dayalı olan ve genetik çalışmaları içermeyen doğum kohort çalışmaları ve nüfus anketleri gerçek oranı yansıtmamaktadır. Bu nedenle prevalans oranının 1/10000 olduğu tahmin edilmektedir. Gebelik sürecinde yapılan ultrasonografik takipler ile patolojik durumlar erken saptanır. Buna bağlı olarak US ile farkedilecek kadar ciddi formların doğum sıklığı azalmıştır ³². Erkek ve kadınlarda prevalans açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Ölüm nedeni olarak en sık travma, solunum sistemi hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar bildirilmiştir ³⁶. Postmenapozal kadınlarda kırık oranı premenopozal kadınlara göre iki kat yüksektir ³⁷.

4.2.3. Patofizyoloji

Oİ patogenezinde en sık rastlanan durum tip I kollajenin alfa zincirlerini kodlayan *COL1A* ve *COL1A2* gen defektleridir. Bu mutasyonlar sonrası oluşan hastalıkların çoğunluğu Otozomal Dominant (OD) kalıtılır ³⁸. Nadir rastlanan Otozomal Resesif (OR) formlarındaki esas patoloji ise tip I kollajen yapım sırasında katlanma ve post-translasyonel modifikasyondan sorumlu olan protein kodlayan gen mutasyonlarıdır ^{39 40}.

Kollajen yapımında birçok protein görevli. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak Oİ hastalığının farklı formları ortaya çıkar. Oİ patogenezinde defektif kollajen oluşumuna ilaveten kemik mineralizasyon bozukluğu ve osteoblast yapımında defektler de görülebilir.

4.2.3.1. Kollajen Oluşum Kusurları

Glisin aminositinin helikal yapıya yerleşirken hata oluşması ve yerine başka aminositin geçmesi sonucunda helikal katlanma gecikir.

Ligand bağlanma bölgelerinde hata oluşması sonrası farklı formlar görülebilir. Hatanın alfa 1 zincirinde gelişmesi hayatla bağdaşmaz, alfa 2 zincirinde oluşması ise ölümcül olmayabilir.

Kollajen yapısının bozulmadığı sadece kantitatif olarak yetersiz olduğu durumlarda hastalığın hafif formu görülür. Bu durum *COL1A1* geninde null heterozigot mutasyon sonucu gelişir ⁴¹.

4.2.3.1.1. İşleme Kusurları

Posttranslasyonel dönemde prokollajende birçok modifikasyon gerçekleşir.

Alfa zincir hidroksilasyonu için enzim kompleksi mevcut. Bu kompleks 3 farklı proteinden oluşur. Bunlar: CRTAP (Cartilage Associated Protein), CyPB (Cyclophilin B) ve

P3H1 (Prolyl 3-hydroxylase) proteinleridir ⁴². Üçlü protein kompleksini kodlayan genlerde (CRTAP ve LEPRE1) oluşan mutasyonlar sonucu Oİ'nin nadir görülen OR geçiş gösteren formları oluşur. CRTAP mutasyonu Oİ Tip VII, LEPRE1 mutasyonu Oİ Tip VIII'e neden olur⁴³.

Prokollajen salgılandıktan sonra, spesifik proteaz enzimler aracılığıyla N-propeptitler ve C-propeptitler uzaklaştırılır ve matürasyon süreci başlar. Hücre dışında Kollajen sarmalları fibriller şeklinde birleşip ve daha fazla stabilizasyon için aralarında çapraz bağlar oluştururlar ⁴⁴.

ADAMTS-2 proteinleri posttranslasyonel modifikasyonda görevli proteinler olup amino ve karboksi uçlarını uzaklaştırır. Bu proteini kodlayan gende mutasyon olması sonucunda klinik tabloya ağır düzeyde cilt fragilitesi, gevşek eklemler, mavi sklera eşlik eder⁴⁵.

4.2.3.1.2. Katlanma ve Çapraz Bağ Oluşturma Kusurları

Isı şok proteini olan HSP47 kollajenin vücut ısında stabil kalmasını sağlıyor. Bu proteini kodlayan SERPINH1 geninde mutasyon olması sonucunda Oİ'nin OR geçiş gösteren formları gelişir ⁴⁶.

4.2.3.2. Ossifikasyon ve Mineralizasyon Kusurları

Oİ tip V ve tip VI endokondral ossifikasyon ve mineralizasyon kusuru ile birbirinden ayrılan iki formdur. Bu iki formun ortak noktası Tip I kollajen yapısının normal olmasıdır ^{47 48}. Tip V patogenezinde interferon-induced transmembrane protein 5 (IFITM5) mutasyonu, tip VI patogenezinde ise SERPINF1 mutasyonu rol alır ^{49 50}.

Pigment epithelium derived factor (PEDF), osteoblast gelişimini pozitif yönde, osteoklast gelişimini ise negatif yönde etkiler ⁵¹. SERPINF1 mutasyon sonucunda kemik mineralizasyonu bozulur ve bu hasta grubunda ileri düzeyde kemik displazileri ve tekrarlayan uzun kemik kırıkları görülür.

4.2.3.3. Osteoblast Gelişim Kusurları

Osteoblast gelişim bozukluğuyla ilişkilendirilen Oİ formları tip XV, tip XVI ve tip XII'dir. Bu 3 formun oluşumuna sırasıyla WNT, CREB3L1 ve SP7 gen mutasyonları neden olur. Mutasyon sonucu Tip 1 kollajen ekspresyonu azalır ve bunun sonucunda osteopeni gelişir ⁵².

4.2.4. Klinik Tablo

Oİ patogeneğinde tip I kollajeni kodlayan genlerde mutasyon olması. Tip I kollajenin kemik dışında farklı organlarda da bulunması nedeniyle hastalık heterojenite gösterir. Tanı esas klinik olarak konulur. Tanı güçlüğünde biyokimyasal ve radyolojik tetkiklere başvurulabilir. Neonatal ve infantil dönemde gelişen kırıklar sonrası istismar durumu ve Oİ ekartasyonu önemlidir.

4.2.4.1. Kemik Yapısı

Oİ, minimal travma sonrası veya atravmatik şekilde yüksek kırık insidansına sahip olan bir iskelet displazisidir ⁵³. Genel popölasyona kıyasla, Oİ hastalarında kırıklar atipik yerlerde meydana gelebilir. Oİ’de %70 vertebral kırık insidansı bildirilmiştir ⁵⁴.

Oİ hastalığının en belirgin özelliğı artmış kemik kırılğanlığıdır. Bu artmış kırılğanlık, düşük dayanıklılık ve azalmış kemik yoğunluğu nedeniyle ortaya çıkar. Oİ’nin çoğı formunda, histopatolojik kemik değışiklikleri benzer özellikler taşır. Kemik dayanıklılığı, üç temel bileşenden oluşur: Kemiğı oluşturan malzemenin kalitesi, miktarı ve malzemenin dağılım alanı. Oİ hastalarında, bu üç parametre de etkilenebilir ⁵⁵. Bu nedenle, ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda çok sayıda kırık meydana gelebilir.

Makroskopik incelemede, geniş kapsamlı kemik doku kaybı nedeniyle incelme görölmekte olup kortekste yumurta kabuğına benzeyen bir görünüm ve azalmış spongiöz kemik dokusu mevcuttur. Şekil açısından, genellikle metafiz ve epifiz bölgelerinde genişleme ve diafiz bölgesinde incelme ile karakterizedir. Eklem yüzeyleri düzensiz bir halde bulunur. Periost ve perikondrium çoğı zaman sağlamdır. İkincil kemikleşme merkezlerinde deformiteler oluşabilir.

Oİ hastalarına ait kemik dokusu, polarize ışık altında incelendiğinde, lameller desenin patolojik olmayan kemik dokusuna göre daha az düzenli olduğu gözlemlenmiştir ⁵⁶. Elektron mikroskop incelemesi yapıldığında, patolojik kemik dokusunda olgunlaşmamış wovenoid doku miktarının, olgun lameller dokudan daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

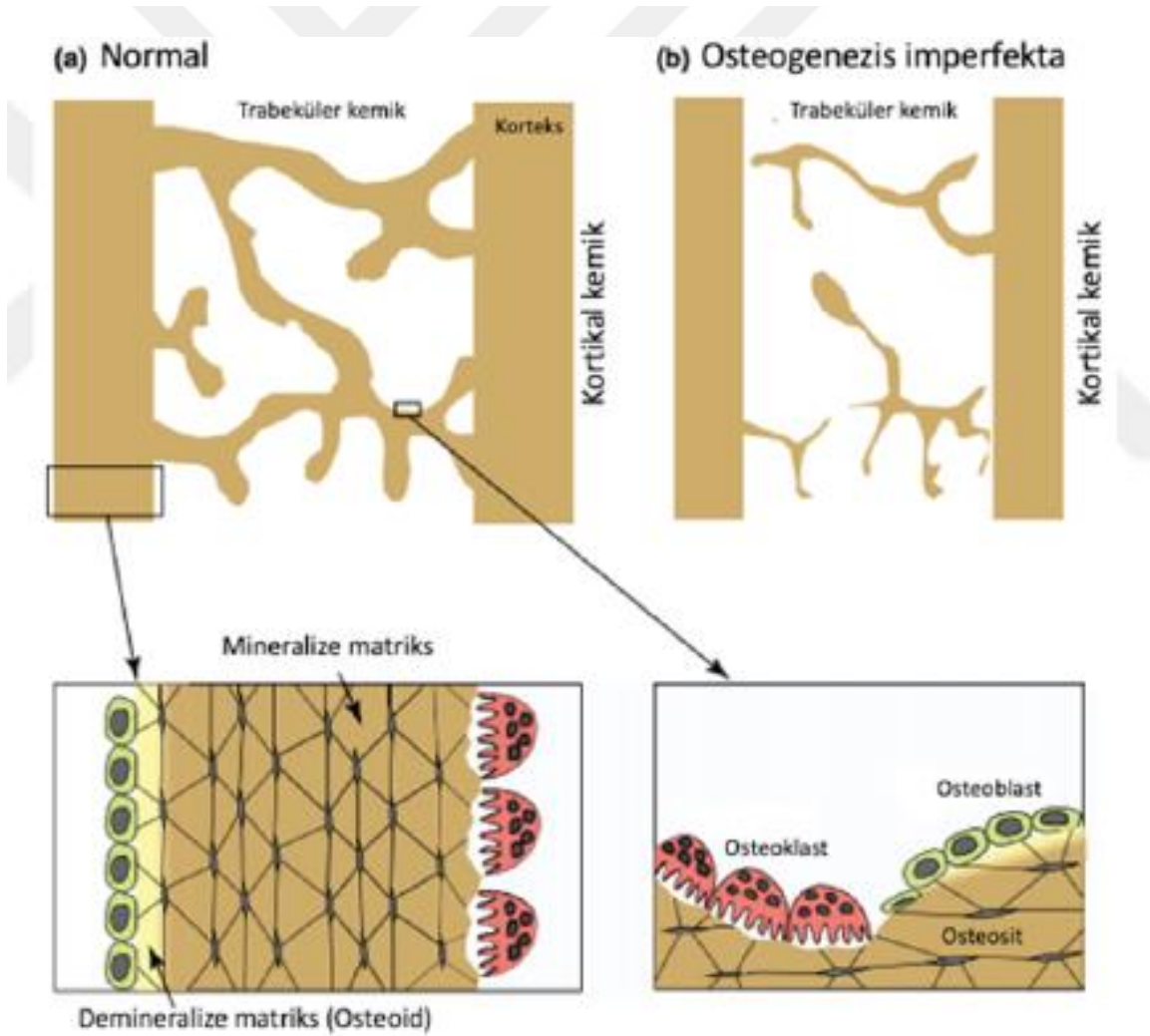
Oİ hastalarında mineralize kemik dokusu patolojik olmayan kemikteki mineralize kemik dokusuna göre fazla olması nedeniyle daha sert ve daha kırılğan yapıya sahiptir. Bu durum, mineralize dokunun güçlü olabileceğini, ancak deformasyon veya zorlayıcı kuvvetlere

karşı direncinin düşük olabileceğini gösterir. Bu da Oİ hastalığının çoklu kırıklarla seyretmesinin nedenini açıklar^{40 57}.

Trabeküler yapı ince ve düzensizdir. Hücreler arası matriksin azalması, osteositlerin yoğunluğunda rölatif artışa neden olur. Osteoklastlar morfolojisi bozulmaz, fakat sayılarında artış görülür.

Oİ'de osseöz bulgular: osteopeni, fiziste asimmetrik büyüme, kemik uzunluğunda ve kalınlığında azalma, düzensiz eklem yüzeyleri, geniş epifiz ve metafiz, ince diafiz, protrüzyo asetabuli, tekrarlayan omurga kompresyon kırıkları sonrası bikonkavite ve kamalaşma, skolyoz, kifoz ve göğüs kafesi deformiteleri.

Tekrarlayan kırıklar nedeniyle uzayan immobilizasyon süreci sonucunda trabeküler hacim ve kortikal kalınlık olumsuz yönde etkilenir. Bunun sonucunda 'kırık-immobilizasyon-kırık' döngüsü oluşur^{29 55}.



Şekil 6. Osteogenezis imperfekta'da histolojik kemik anomali

4.2.4.2. Boy Kısalığı

Kısa boy Oİ'de sık görülen bulgulardandır. İleri derecede deformitlerin görüldüğü orta ve ağır formlarında önemli özellik olup, hafif formlarda da azalmış büyüme hızı görülebilir ⁵⁸. Boy kısalığındaki persantil düşüşü özellikle bir yaşından sonra belirginleşir ⁶⁰. Epifizde tekrarlayan mikrokırıklar sonrası kemikte uzamanın durabildiği bildirilmiştir ⁶¹. Büyüme duraklaması sonucunda ekstremiteler arası 0-15 cm arası uzunluk farkları görülebilir ⁶².

4.2.4.3. Ekstremitte Deformitesi

Eğriliklerin nedeni tekrarlayan transvers kırıklar sonrası zayıflamış olan uzun kemiklerin gövdesi karşısında kas kontraksiyonları ve vücut ağırlığıdır. Uzun kemiklerde çeşitli yönlerde deformiteler görülebilir. Alt ekstremitelerde femurda anterolateral eğrilik, tibia ve fibulada ise anterior veya anteromedial eğrilik görülür. Üst ekstremitelerde ise humerusta lateral veya anterolateral eğrilik, Radius ve ulnada ise anterolateral eğrilik görülür. Eğriliklerin dışında koksa vara, dar pelvis ve protrüzyo asetabuli gibi osseöz patolojiler görülebilir.



Şekil 7. Vakalarımızdan AP ve lateral planda femur deformitesine örnek verilmiştir.

4.2.4.4. Omurga Patolojileri

Oİ hastalığı çoklu kemik kırıkları ve deformitler ile seyreden bir hastalık olup columna veretberalis de ciddi şekilde etkilenebilir. Spinal patolojilere örnek olarak skolyoz, kifoz, baziller invajinasyon gibi kranioservikal bileşke anomalileri ve spondilolistezis gösterilebilir. ⁶³. Tekrarlayan kompresyon kırıkları, kas zayıflığı ve bağ gevşekliliği sonucunda vertebral

kolonda deformite gelişir. Gevşek ligamentler gövdenin çökmesine ve postürün değişikliğine yol açar. Bu deformitler genellikle Oİ'nin şiddetli formlarında görülür.

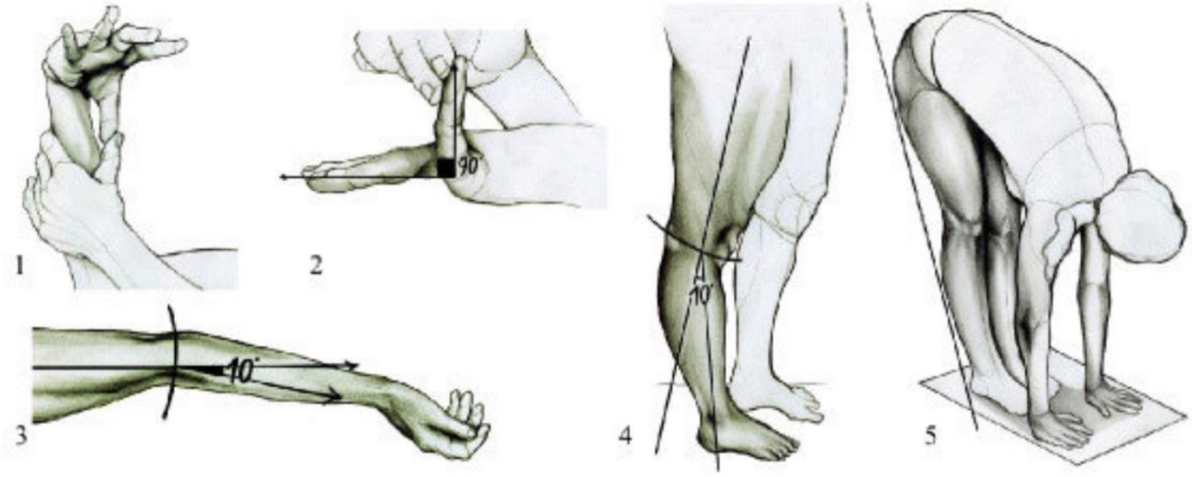
6 yaş altı hastalarda skolyoz nadir görülür. Tanı konulduktan sonra hızlı progresyon gösterebilir. Tek torasik eğrilik Tip I Oİ hastalarında en sık görülen skolyoz eğriliğidir. Skolyozu olan Tip I Oİ hastalarının %97'sinde bu deformite mevcut. Skolyozun ilerlemesi Oİ tiplerine göre değişkenlik gösterir. Tip III Oİ hastasında yıllık 6 derece, tip 4 hastasında 4 derece, tip I hastasında ise 1 derecelik progresyon beklenir ⁶⁴. Bifosfonat tedavisinin omurga eğrilikleri üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ^{65 66}.

Kransioservikal bileşke anomalileri, hastaların %37'sinde görülmektedir. Bunlar, baziller invajinasyon, baziller impresyon ve platibazi gibi anomalilerdir ⁶⁷. Baziller invajinasyon, en üstteki servikal yapıların foramen magnuma doğru protrüzyon gösterdiği bir durumdur. Baziller impresyon ise oksipital kondil ve foramen magnumun göreceli olarak alçaldığı durumlarda, servikal vertebral yapıların kafatasının kaudal sınırının üzerinde konumlandığı bir anormalliğe işaret eder. Platibazi ise kafatasının tabanının düzleşmesidir.

Oİ hastalarında genellikle L5 düzeyinde spondilolizis ve spondilolistezis sagittal plan instabilitesi görülür. Bu anormalliklerin literatürdeki görülme oranları %5,3 ile %10,9 arasında değişmektedir ^{68 69}.

4.2.4.5. Eklem Hiper mobilitesi

Normal eklem açıklık seviyesinin üzerinde hareket açıklığı olan eklem hiper mobil eklem denir. Bu hareket açıklığını kemik morfolojisi, kapsül ve bağların gerginliği belirler. En önemli nedeni bağ gevşekliliğidir ⁷⁰. Oİ hastalarında eklem hiper mobilitésinin etyolojisinde ligamentöz laksite yer alır. Buna bağlı olarak pes plano valgus, tekrarlayan patellofemoral eklem çıkığı, radius başı çıkığı gibi patolojiler eşlik eder. Hiper mobil eklem değerlendirilmesinde Beighton kriterleri kullanılmaktadır ⁷¹. Bu kriterler beş harekete oluşurlar. Her hareketin karşılığı 1 puan olup, 4 hareket bilateral ekstremité için değerlendirildiğinden 8 puana karşılık gelir, bir hareket ise 1 puana denk gelir. Dirseğin 10 dereceden fazla hiper ekstansiyonu, diz eklemine 10 dereceden fazla hiper ekstansiyonu, beşinci metakarpofalangeal eklem 90 dereceden fazla dorsifleksiyonu ve birinci parmağın pasif olarak önkol iç yüzüne değdirilmesi hareketi bilateral ekstremité için değerlendirilir. Dizlere fleksiyon yapmadan gövdenin öne fleksiyonu sonrası avuçları yere değdirme hareketi ise 1 puan olarak değerlendirilir. 4 ve üzeri puan alan hastalar hiper mobil olarak kabul edilirler.



Şekil 8. Beighton skorlaması

4.2.4.6. Duyma Kusuru

Genç popülasyonda otitis media kaynaklı işitme kaybı sık olduğundan, Oİ'ye bağlı işitme kaybının gerçek prevalansını hesaplamak güçtür. Oİ hastalarının yarısında duyma kusuru gelişir. Genellikle iki ile dördüncü dekatları arasında ortaya çıkar^{72 73}. İletim tipi sağırılık stapes ve inkusta gelişen atrofi ve mikrokırıklara bağlı oluşur⁷⁴. Oİ tanılı tüm hastalara, çocukluk çağından itibaren işitme testi yapılmalı ve gerektiğinde işitme cihazı veya cerrahi tedavi için ilgili bölüme yönlendirilmeli.

4.2.4.7. Solunum Sistemi Patolojiler

Akciğer komplikasyonları, Oİ'de ölümün önde gelen nedenidir ve bu durum skolyozun ve kaburga kırıklarına sekonder olduğu düşünülmüştür^{63 75 76}. İleri derecede skolyoza bağlı olarak akciğerde obstrüktif paternde hastalık gelişebilir. Bu hasta grubu solunum fonksiyon testi ile değerlendirilmelidir. Skolyozu olmayan hastalarda da yaşla birlikte akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu ve akciğer patolojilerinin sadece skolyoz ve göğüs duvarı deformitelerine bağlı olmadığını, hastalığa özgü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁷⁷. Kısa boyun ve skolyoza bağlı olarak Oİ hastalarında obstrüktif uyku apnesi de eşlik edebilir⁷⁸.

4.2.4.8. Kardiovasküler Sistem Patolojileri

Tip 1 kollajen, kalp kapakçıklarının ve aort duvarının bir komponenti olup, eksikliğinde valvüler patolojilere neden olabilir. En sık görülen anomali aort kökü dilatasyonu⁷⁹ ve sol taraflı kapak yetmezliğidir⁸⁰⁻⁸². Nadir durumlarda aort diseksiyonu da rapor edilmiştir⁸³.

4.2.4.9. Dentinogenesis İmperfekta

Dentinogenesis imperfekta (Dİ), diş gelişimi sırasında ortaya çıkan dentinde meydana gelen bir gelişimsel bozukluktur. Bu durum, tip I kollajen yapısal kusurlarına bağlı Oİ ile ilişkilendirilir ⁸⁴. En belirgin semptom ise dentin renginde değişiktir. Renk aralığı sarı ile gri arasında olur. Yeterli mineralize olmayan dentin, tekrarlayan mine kırıklarına neden olur ve bu durum dişlerin diş etine kadar hızla aşınmasına yol açar ⁸⁵.



Şekil 9. Dentinogenesis imperfekta

4.2.5. Görüntüleme

4.2.5.1. Prenatal US

Gebelik sürecinde antenatal US muayenesi birçok ülkede rutin bir prosedür haline gelmiştir. Ülkeye göre değişen tarama programları olsa da yaygın olarak en az iki tarama önerilmektedir. Ülkeye bağlı olarak farklılık gösteren tarama programları bulunsa da genellikle en az iki taramanın yapılması önerilmektedir. İlk tarama gebelik tarihlemesi için birinci trimesterda, ikincisi ise konjenital anomaliler için 20. haftada önerilir ⁸⁶. Çünkü fetal iskelet gelişimi gebeliğin sekizinci haftasında başlar ve sekonder ossifikasyon merkezleri yaklaşık 20. haftada görüntülenebilir. İkinci trimester taraması, Oİ ve diğer iskelet displazilerinin prenatal

tanısı için en uygun zamandır ^{87 88}. 450'den fazla iskelet displazisi mevcut. Şiddetli displaziler arasında sıklık olarak Oİ ikinci sıradadır. En önemli ayırıcı tanıları ise prenatal fetal formları da olan tanatoforik displazi ve akondrogenezdır ⁸⁹.

Hafif seyreden tip I ve tip IV formlarına prenatal usg ile tanı konamaz fakat fetal seyreden tip 2 ve ağır dorm olan tip 3 Oİ tanısı US görüntülemesi sonrası konulabilir. Tip II Oİ'li bebeklerde ense kalınlaşması görülebilir, fakat diagnostik değildir ⁹⁰. Deformite ve çoklu kırıklar gösteren Tip II Oİ en erken 14, Tip III ise 18. haftada US ile tanı konulabilir. Tip IV formunda ekstremitelerdeki bowing nedeniyle nadiren de olsa 20. haftadan sonra tanı konulabilir.

Ultrason bulguları, prenatal tanı için koryon villus örnekleme yoluyla, Tip 1 kollajen bozukluklarını tespit edilmesi veya genetik mutasyonların DNA analiziyle kesin tanı konulabilir ⁹¹.

4.2.5.2. Spesifik Radyografik Bulgular

Oİ tanısında klinik bulgulardan sonra en yararlı yöntem düz kemik grafileridir. Tanı konulduktan sonra radyolojik takip, uzun vadeli tedavi için önem arz eder.

Wormian kemikler: Wormian kemikler veya Sutura Wormiana, kranial sütürlerin içinde yer alan küçük, ek kemiklerdir. Patolojik olmayan kafatasında özellikle lambdoid sütürde az miktarda wormian kemikleri bulunur ⁹². Cremin ve ark. Özellikle Oİ'de görülen anormal Wormian kemik modelini tanımlamışlar. Mozaik bir düzeni olan, ölçümlerde 6x4mm'den büyük, on ve ya da fazla Wormian kemikten oluşan bir tasarımdan bahsetmişlerdir ⁹³.

Oİ hastalarında kafatabanı defktleri de görülür. Bu defektlere platibazi, baziller impresyon ve baziller invajinasyon örnek gösterilebilir.

Omurga: Oİ'nin en hafif formuna sahip olan hastalarda bile çoğunlukla en az bir vertebra kırığı görülmektedir. Kırıklar en sık T 7-8 vertebralarının korpuslarında görülür ⁹⁴. Bunlar en çok kompresyon kırıklarıdır. Bu kırıklar oligosemptomatik olduğundan, Oİ'li çocuklarda omurganın rutin radyografik taraması önerilir.

Oİ'li çocuklarda sıkça görülen bir başka vertebral patoloji L5 pars interartikularis kırığıdır ⁹⁵. Spondilolizis prevelansının %20 olduğu gösterilmiştir ⁶⁹. Oİ'nin en hafif formlarında skolyoz prevelansı %20, ağır formlarında ise %70'ten fazla görülür. Tipik olarak torasik omurgayı tutan kifozun görülme sıklığı ise %10-20'dir ⁹⁶.

Uzun kemikler: Oİ'nin en hafif formlarına sahip çocuklarda yıllık uzun kemik kırık sayısı 0,62 olduğu gösterilmiştir. Bu sayı sağlıklı nüfusa göre kırık sıklığını 100 kat arttığı anlamına gelir. En sık görülen uzun kemik kırığı tibia ve fibulanın spiral kırığıdır ⁹⁴. Olağandışı bölgelerde görülen apofizer avülsiyon kırıkları Oİ'li çocuklarda daha sık görülür. Sıklıkla bilateral olarak görülen olekranon avülsiyon kırıkları ise bu hastalığı akla getiren nadir bir bulgudur ⁹⁷.

Kırıklar sonrası yanlış kaynamalar nedeniyle açısal deformiteler ve eğilmeler oluşabilir. Eğilmeler alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha fazla görülse de üst ekstremitedeki deformiteler fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini daha çok etkilemektedir.

4.2.5.3. Kemik Mineral Dansitometres

DEXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry), normal radyografilerle seyreden Oİ hafif formlarında düşük kemik mineral yoğunluğunu KMY göstererek tanıya yardımcı olur ve tedavi yönetim evresinde de etkilidir. Oİ hastalarında normal popülasyona KMY değeri çok düşüktür ⁹⁸.

4.2.6. Deri Biyopsisi ve Genetik Analizler

Deri biyopsisi sonucu alınan patolojide anormal morfolojisi olan ve sayıca azalmış Tip 1 kollajenin gösterilmesi ile Oİ kesin tanısı konulabilir. Bu tanı yöntemi %85-87 arası doğruluğa sahiptir. Bu yöntem artık pratikte kullanılmamaktadır.

Günümüzde, moleküler genetik analiz en kesin tanı yöntemidir. *COL1A1-2* geni genetik analizde öncelikli bakılması gereken gendir. Negatif sonuçlanması durumunda patogeneze rolü olan diğer genler (*CRTAP/LEPRE1*) de taranmalıdır. Moleküler tanı aynı zamanda hastalığın şiddetini, kalıtımını, prognozunu göstermekte yardımcı tanı aracıdır ⁹⁹.

Gebeliğin 14-20. Haftaları arasında DNA analizi için koryonik villus örnekleme yapılabilir. Bu işlemin düşük, enfeksiyon, kanama ve fetal yaralanma gibi riskleri mevcut.

4.2.7. Sınıflandırma

Oİ'nin sınıflandırılması, farklı genetik mutasyonların varlığı, klinik tabloların çeşitliliği ve farklı yaş gruplarında tanı alması nedeniyle karmaşıktır. Bu nedenle farklı dönemlerde, çeşitli sınıflamalar ortaya çıkmıştır.

Looser ve ark. 1906 yılında Oİ congenita ve Oİ tarda diye kırığın oluştuğu yaşa göre hastalığı sınıflandırdı²⁹. Osteogenezis İmperfekta Congenita doğum anında kırık veya kırıkların varlığı, Osteogenezis İmperfekta Tarda ise perinatal dönem sonrası oluşan kırıkların oluşması diye tanımlandı.

Seedorf, Looser tarafından geliştirilen sınıflamadaki Oİ Tarda grubunu iki gruba ayırdı. Birinci grubu Tarda gravis, diğer grubu ise Tarda Levis diye adlandırdı. Yaşamın ilk yılında Oİ tanısı alan gruba Tarda Gravis, bir yaşından sonra tanı alan hasta grubunu ise Tarda Levis diye tanımladı¹⁰⁰.

4.2.7.1. Shapiro Sınıflaması

Daha önceki sınıflamalar hastalığın prognozunu göstermekten ziyade tanının konulduğu yaşa göre yapılmış sınıflamalardır. Shapiro prognozu belirleme adına kendi adını taşıyan sınıflama sistemini geliştirdi¹⁰¹. Shapiro sınıflamasına göre:

Gebelik ve ya doğum sırasında kırığı olanlar (Oİ **Congenita**)

Femur ve kosta deformiteleri ile seyreden tip **Tip A**,

Kemik köntürü normal fakat kırığı olan tip **Tip B**

Postnatal görülen kırığı olanlar (Oİ **Tarda**)

Yürümeye başlamadan görülen tip **Tip A**,

Yürümeye başladıktan sonra görülen tip **Tip B**, olarak sınıflandırılmıştır.

Shapiro'nun yaptığı çalışmada ölüm oranları Congenita A grubu için %94, B grubu için %8 bulmuştur. Mobilizasyon oranlarını da değerlendiren Shapiro, tarda A grubunun %67, B grubunun ise %100 mobilize olduğunu belirtmiştir¹⁰¹.

4.2.7.2. Sillence Sınıflaması

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama olan Sillence sınıflaması, hem klinik, hem radyolojik hem de genetik kalıtımın analizine dayanan bir sınıflamadır. Bu sınıflamada dört tip (I, II, III, IV) bulunur. Sillence'e göre Tip I ve Tip IV OD, Tip II ve Tip III OR kalıtlıdır³⁰. Sillence sınıflaması sendromun gerçek heterojenliğini yansıtmaz fakat genetik danışmanlık açısından ve hastalığın klinik gelişiminin tahmininde yardımcı olur.

Tip I Osteogenesis İmperfekta: Geç çocukluk döneminde ortaya çıkan ve OD kalıtılan Oİ'nin hafif ve en sık görülen formudur. Patogeneğinde kollajenin kantitatif kusuru yer alır ve hastaların yarısında normal kollajen vardır. Bu formun genetik ve moleküler incelemesinde *COL1A1* geninde erken stop kodonu nedenli boş mutasyon görülür. Tip I hastalarında kısa veya normal boy görülebilir ve fenotipik olarak kemik kırıklarından en az etkilenen formdur. Kırık sıklığında ergenlik dönemine doğru düşüş görülür. Tip I hastalarında genellikle mavi sklera ve %30-60 oranında işitme kaybı vardır. Dİ'nin eşlik ettiği formu Tip I B, diş bozukluğunun görülmediği formu Tip I A diye sınıflandırılır.

Tip II Osteogenesis İmperfekta: Tip II Oİ çoğunlukla ölü doğum veya yaşamın ilk bir yılında ölüm ile sonuçlanan formdur. Bu hasta grubunda çoklu intrauterin kırıklar, boncuklu kaburgalar, ine kafatası, rizomeli, geniş veya dar uzun kemikler, gri veya koyu mavi sklera gibi bulgular görülür sıklıkla. En sık ölüm nedeni torakal deformitelere bağlı olarak ciddi pulmoner yetmezliktir. Bu fenotip kalıtilamaz fakat hastaliksız bir bireyin germ hücrelerinde *COL1A1* mutant alleli bulunduğu nadir durumlar görülebilir. Gonadal mozaizmi bulunan bu bireylerin, birden fazla Tip II Oİ'li çocukları olabilir. Bu durum resesif kalıtım ile karıştırılabilir ¹⁰². Hastalardaki Tip 1 kollajenin hem sayı olarak hem morfolojik yapısı bozuktur.

Tip III Osteogenesis İmperfekta: Şiddetli klinik bulguları olup ve hayatta kalan hastalarda en sık görülen form Tip III Oİ'dir. Bu hasta grubunda çok sık ve çok ciddi kemik kırıkları, ilerleyici deformiteler görülür. Kırıklar çoğu zaman intrauterin veya yaşamın erken döneminde oluşmaya başlar. Patolojinin esas nedeni, Tip 1 kollajenin az ve defektif olmasıdır. Doğum sırasında mavi olan skleralar ergenlik çağına ulaştığında normale dönebilmektedir. Üçgen yüz, makrosefali, ileri derece boy kısalığı, yüksek açılı skolyoz ve göğüs kafesi deformiteleri bu hastalığın karakteristik fenotipini oluşturur. Ölümün en sık nedeni ise pulmoner komplikasyonlardır.

Tip IV Osteogenesis İmperfekta: Bu formun hastalarının fenotipik görünümü değişkenlik gösterebilir. Skleralar, doğum sırasında beyaz veya mavi olabilir. Erken çocukluk döneminde mavi olan skleralar, ergenlik çağına ulaşıldığında normal rengine dönmektedir. Osteoporoz, kemik kırılabilirlik seviyesi ve şiddetinde, omurga deformitelerinin derecesinde çeşitlilik gösteren bu form, OD kalıtılmaktadır. Dİ'nin eşlik ettiği formu Tip IV B, diş bozukluğu olmayan formu ise Tip IV A diye sınıflandırılır.

Klasik Sillence sınıflaması Oİ'nin 4 formunu içerir. Sonradan literatüre geçen tipleri mevcut olup Tip XVII'ye kadar tanımlanmıştır.

Tip V Osteogenezis İmperfekta: IFITM5 (BRIL) geninde mutasyon Tip V Oİ hastalarının tümünde mevcut ve OD kalıtılır⁵⁰. Hastalığın bu formuna sahip olan hastanın kemiğinden alınan biyopsi örneğinde, kemik yapıda yama tarzı lameller patern görülür ve bu hastalık için diagnostik özellik taşır¹⁰³. Önkol kemikleri arasında bulunan membranın kalsifikasyonu, hipertrofik kallus oluşumu ve metafizyel alanda radyodens bant oluşması bu hastalığın karakteristik özelliklerindendir⁴⁸. Skleranın normal renkte olması, Dİ'nin eşlik etmemesi, radius başı dislokasyonu bu hastalığın diğer belirgin özellikleridir. Radius başı çıkığı bu forma spesifik değil, ancak yetişkin hastaların neredeyse tamamında görülen bir klinik bulgudur ve en sık bu formda görülür.

Hipertrofik kallus, genellikle kırık veya osteotomi hattında kemik yüzeyinden oluşur. Lezyonun büyük olması ve spiküler görünüme sahip olması nedeniyle intraosseöz osteosarkom, parosteal osteosarkom, miyozitis ossifikans ve osteokondrom gibi kemik tümörleri ile karıştırılabilir. Bu lezyon en sık femurda görülür. Tam olarak sebebi bilinmez, ancak genellikle zamanla bu lezyon kendiliğinden geriler.

Metafizyel bantlar, direkt grafilerde fizis hattının hemen bitişiğinde görülür. Bu görüntü büyümekte olan çocuklar için tanıda önemli bir radyografik bulgudur ve yaşla azalır.

Radius ve ulna arasındaki interosseöz membranın kalsifikasyonu bu form için patognomiktir. Hastaların neredeyse tümünde görülen bir klinik tablodur. Önkolun supinasyon ve pronasyon hareketleri ileri derecede kısıtlanır ve bu tablo yaşla birlikte progrese olur.

Tip VI Osteogenezis İmperfekta: SERPINF1 geninde mutasyon sonucu görülür ve OR kalıtım gösterir. Bu formun tanısında kemik biyopsisi gerekir. Oİ'nin bu tipi histolojik olarak farklılık gösterir. Alınan örneklerde kemik dokuda lameller petern yerine balık bulu paterni ve ileri derecede mineralizasyon kusuru görülür⁴⁷. Orta ve ciddi fenotipik bulguları olan hastalarda, Dİ eşlik etmez ve skleralar beyaz veya mavi olabilir.

Tip VII Osteogenezis İmperfekta: Kanada'da bulunan Kuzey Quebec yerli nüfusunda tanımlanan bir tip olup, klasik Tip IV Oİ'ye benzemektedir. OR kalıtılan bu formda *CRTAP* ve *LEPRE1* mutasyonları görülür. Ayırt edici özelliği ise koksa vara deformitesi ve ekstremitelerde rizomelik kısalıktır.

Tip VIII Osteogenezis İmperfekta: Hastalığın bu formu ilk olarak Güney Afrika yerlilerinde siyahi ırkta tanımlanmıştır. Çok ağır ve ölümcül olan bu formda ciddi kemik deformiteleri, rizomeli, fiçı göğüs gibi fenotipik özellikleri vardır. Prenatal görüntülemeye

demineralizasyon, zayıf kostalar ve uzun kemikler görülür. Postnatal dönemde hayatta kalan hastalarda ise çoklu kırıklar, bulböz metafiz ve matrikste organizasyon kusuru vardır ⁴³. Radyolojik görüntülemelerinde bu hastalığa spesifik olan epifizde ‘popcorn kalsifikasyonlar’ görülür ¹⁰⁴. *CRTAP* ve *LEPRE1* mutasyonları hastalığın bu formunun patogenezinin sorumludur ¹⁰⁵.

Tip IX Osteogenesis İmprefekta: PPIB geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Bu hasta grubunda rizomeli, mavi sklera ve Dİ görülmez. Kemik deformiteleri ilere derece değildir ¹⁰⁶.

Tip X Osteogenesis İmprefekta: SERPINH1 geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. İleri derecede kemik deformiteleri, mavi sklera, Dİ gibi klasik Oİ bulgularına ek olarak pilor stenozu ve böbrek taşı görülebilir ⁴⁹.

Tip XI Osteogenesis İmprefekta: FKBP10 geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Bu hastalarda ilerleyen kifozkolyoz, protrüzyo asetabuli, yaşamın erken döneminde başlayan ve sık tekrar eden kırıklar görülür ¹⁰⁵.

Tip XII Osteogenesis İmprefekta: SP7/OSX geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Bu hastalarda tekrarlayan kırıklar ve diş çıkmasında gecikme ve normal skleralar görülür ¹⁰⁷.

Tip XIII Osteogenesis İmprefekta: BMP1 geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Hastalığın bu formunun çok değişken kliniği görülebilir. Perinatal ölümün ve şiddetli deformitelerin görüldüğü vakalardan, hiç kırığı olmayan vakalara kadar geniş bir kliniğe sahiptir ¹⁰⁸.

Tip XIV Osteogenesis İmprefekta: TMEM38B geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Deformiteler ve osteoporoz ile seyreden klinik tablosu vardır. İskelet sistemi dışında tutulum bildirilmemiştir ¹⁰⁹.

Tip XV Osteogenesis İmprefekta: WNT1 geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Femur proksimalinde görülen açıl deformite, gelişim geriliği, protetik kemikler gibi klinik bulguları mevcut ¹¹⁰.

Tip XVI Osteogenesis İmprefekta: CREB3L1 geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtılır. Klinik bulgularında geniş ve açık fontaneller, ileri derecede deformiteler ve genişlemiş uzun kemiklerde akordeona benzer görüntü vardır ¹¹¹.

Tip XVII Osteogenezis İmperfekta: SPARC geninde mutasyon sonucu oluşan bir formdur ve OR kalıtlıdır. Klinik bulguları arasında hiper mobil eklem, skolyoz, kaslarda hipotoni ve motor beceri gelişim geriliği mevcuttur ¹¹².

4.2.8. Tedavi

Oİ hastaları, genellikle öz farkındalığı yüksek ve bilinçli bireylerdir. Hastaların çoğu sınırlı hareket kapasitesi ve kısa boy nedeniyle yüksek vücut kitle indeksine sahipler. Multisistemik hastalık olduğundan tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Çocuk endokrinoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, ortopedi, diş hekimi, kulak, burun ve boğaz gibi bölümlerin uzmanları tarafından tedavisi düzenlenmeli ve hastalık süreci boyunca takip edilmelidir. Kemik kalitesini düzeltmek ve kırık sıklığını azaltmak için geliştirilmiş farmakolojik tedaviler, kırık ve deformitelerin fiksasyonu ve düzeltilmesi için çeşitli ortopedik cerrahi yöntemler mevcuttur.

4.2.8.1. Bifosfonatlar

Bifosfonat ilaç grubu, Oİ hastalığının orta ve ağır formunda kullanımı yaygınlaşan, hastaların yaşam kalitesini artıran ve klinik olarak faydası kanıtlanmış ilk ilaç olarak bilinen sentetik pirofosfat analogu bileşiklerdir. Oİ dışında, paraneoplastik hiperkalsemi ve postmenopozal osteoporozda yaygın kullanımı mevcuttur. Azotlu ve azotsuz olmak üzere iki farklı türü vardır. Etkisini genel olarak osteoklast inhibisyonu üzerinden göstermektedir. Azotlu türler osteoklast oluşumunu baskımlarken, azotsuz türler ise osteoklast apoptozisini artırır. Bifosfonatlar, kolesterol sentezinde mevalonat basamağını inhibe ederek steroid yapımını durdururlar. Steroid sentezi baskılanması sonrası, osteoklast inhibisyonu gerçekleşir ¹¹³. Osteoporozu olan erişkin hastalarda risedronat, alendronat ve zolendronat gibi bifosfonatların kullanımı yaygın iken, pediatrik gruptaki Oİ hastalarında pamidronat kullanımı yaygındır ¹¹⁴. Glorieux ve ark., yaptığı çalışmada pediatrik grupta pamidronatın periyodik kullanımı (4-6 ay arası) sonrası lomber KMY Z-skoru anlamlı şekilde arttığını, yıllık kırık insidansının 1,7 kat azalttığını, tekerlekli sandalyeye bağımlı olan hastaların %13'ünün bağımsız mobilizasyon kazandığını, hastaların tümünün kronik yorgunluk ve kas ağrılarının geçtiğini bildirdiler ¹¹⁵. Bifosfonat tedavisinin erken yaşta başlanması deformite gelişimini tamamen engellemez. Vertebral yükseklik artışı, kırık sıklığında azalma, hareket kısıtlılığında azalma, kas-iskelet ağrılarında azalma, bifosfonat tedavisinin erken yaşta başlanmasının avantajlarıdır ¹¹⁶. Aström ve ark., yayınladığı çalışmada pamidronat tedavisinin hem kısa hem de uzun dönem sonuçlarını

değerlendirdiler. Bu çalışmaya göre, erken dönem sonuçlarında KMY değerinde belirgin artış, kas gücünde artış, kemik ağrılarında azalma ve mobilizasyonda artış olduğunu bildirdiler. Uzun dönem takipte ise KMY değerinde duraklama, hatta bazı hastalarda azalma olduğu görüldü ¹¹⁷ ¹¹⁸. Bifosfonatlar, yan etkisi az olan ilaçlardır. Yan etkiler arasında en sık görülen ise infüzyon formu sonrası ateş ve grip benzeri tablodur. Hipokalsemi, gastrointestinal sistemde fonksiyon bozukluğu, yorgunluk ve miyalji gibi nadir yan etkileri bildirilmiştir ¹¹⁹.

4.2.8.2. Ortopedik Tedavi

Son dönemde Oİ hastalığının ortopedik yönetimi yoğun ilgi görmüştür. Literatür taramasının ardından 1900-1959 yılları arasında 0 makale, 1960-1992 yılları arasında 8 makale, 1993-2019 yılları arasında ise 96 makale bulundu ¹²⁰. Oİ hastalarının cerrahi tedavisinde esas hedef, işlevselliği ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi yöntemi olarak plak veya İM rodler ile tespit yapılabilir. Uzun kemik kırıkları ve deformitelerin düzeltilmesi için İM rodding yöntemi standart tedaviyi oluşturur. Plak ve vida kullanımı, zayıf olan bir kemiğin ortasında kısa ve rijit bir segment oluşturur. Gerilmenin artması sonucu plağın altında veya üstünde kırık meydana gelebilir. Plağın altında kalan kemik segmenti mekanik strese maruz kalmadığından rezorbe olur. Oİ tip III hastalarında plak ile tespit yöntemi önerilmemektedir ¹²¹. Uzun kemiklerde İM çivileme ile tek korteks vidalar ile kilitli plakların kullanımını öneren çalışmalar da mevcuttur ^{122 123}.

İlk olarak 1959 yılında Sofield ve Millar Oİ'li çocukların uzun kemik deformitesini, osteotomi ve İM çivileme yöntemini tanımladılar. Diyafize, proksimal ve distal metafizden osteotomi yaptıktan sonra, osteotomize olan uzun kemiğin fragmanları düz olacak şekilde rod etrafına dizilir. Rod olarak Rush veya Kuntscher çivileri kullanılır. Bu teknik 'şiş-kebab' osteotomisi olarak da bilinir ¹²⁴.

Osteotomi sonrası İM çivi ile fiksasyonun amacı zayıf olan uzun kemiğe destek sağlamak, büyümekte olan kemiği düz tutmak, kırık sıklığını azaltmak ve kırık tedavisini kolaylaştırmaktır. Pediatrik grupta solid ve uzayabilen rodler olmak üzere iki çeşit İM tespit seçeneği vardır.

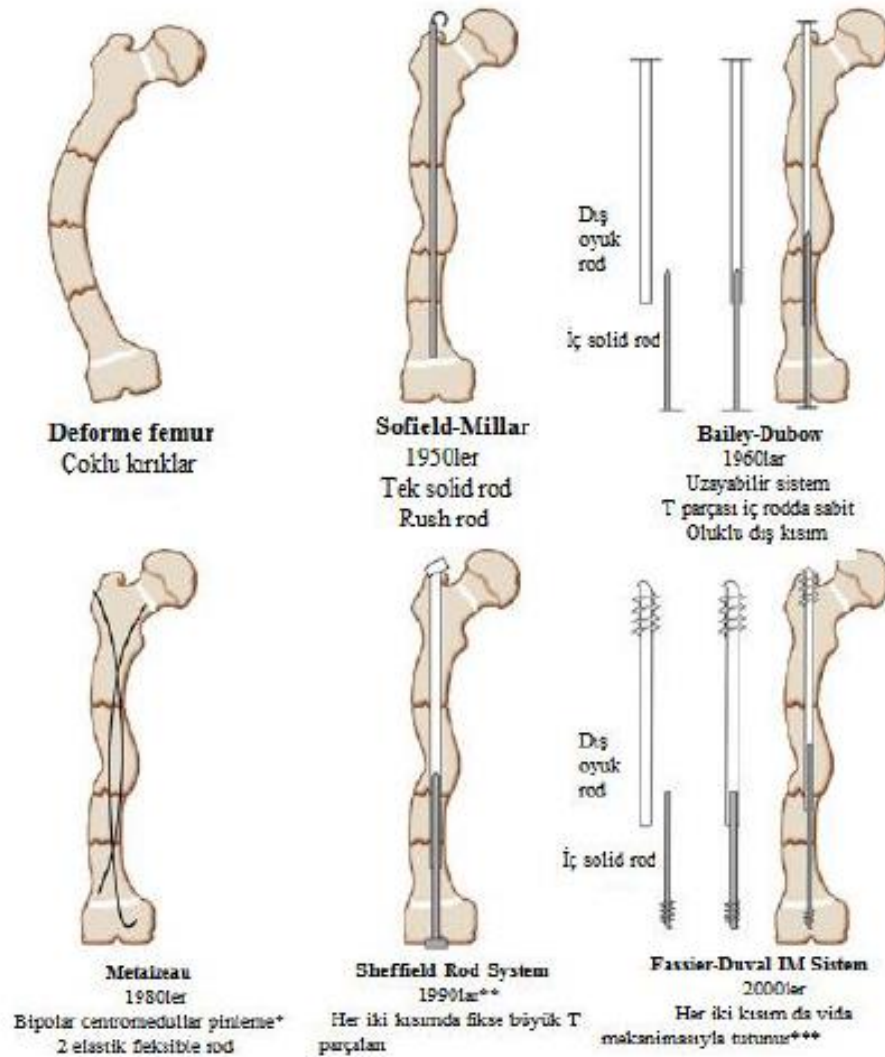
İskelet olgunlaşması tamamlanana kadar solid rodler her yaş grubunda kullanılabilir, ancak en çok yaş ve kemik yapısı küçük olan hastalarda uygun görülen fiksasyon yöntemidir. Kullanımı ve öğrenme eğrisi, uzayabilen rodler göre daha kolaydır. Kemik büyüdükçe metafiz ve diyafizin korumasız alanları artar. Bu nedenle, kırık ve deformite riski artar bu nedenle solid

rod ile tespit sonrası ek cerrahi gerekebilir. Hastanın büyümesine rağmen ikinci bir cerrahi girişim geçirmesini engellemek için, rodu kemiğin proksimal ve distal ucuna uzanacak şekilde yerleştirmek gerekir ¹²⁵. Kirschner telleri, Steinmann pinleri, Rush rodları, elastik çiviler (TEN) solid İM tespit materyallerindendir. Uzamayan rodların sonuçlarını değerlendirilen bir meta-analizde, 1295 hastanın ortalama 63 aylık sonuçları değerlendirildi ve %39.4'lük reoperasyon oranı bildirildi. En sık komplikasyon, olarak rod migrasyonu olarak gösterildi ¹²⁶. Metaizeau tarafından literatüre sunulan elastik İM çivi ile fiksasyon yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir, ancak bu yöntemin de reoperasyon oranı çok yüksek olduğu bildirildi ¹²⁷⁻¹²⁹.

Uzayabilen teleskopik rod sistemini ilk defa Bailey ve Dubow tanımlamıştır ¹³⁰. Dış rodun içi boştur ve çıkarılabilir T ucu vardır, iç rodun ise T ucu sabittir. Bu sistemin teleskopik hareketi, iç rodun dış rodun içinde kaymasıdır. Reoperasyon oranı uzamayan rodlara göre daha düşük, ancak komplikasyon oranları daha yüksektir. Rodun uzamaması, migrasyonu, eğilmesi, kırılması bu sistemin esas komplikasyonlarıdır ¹³¹. Komplikasyon oranlarını düşürmek için teleskopik rodlarda bazı modifikasyonlar yapıldı. Sheffield teleskopik çivi sisteminde migrasyonu önlemek için dış roda kalıcı T parçası eklendi. Bu çivinin en büyük dezavantajı ise diz ve ayak bileği eklemine geniş artrotomi gereksinimidir ¹³². Cho ve ark. bu sistemin artrotomi gerektirmeyecek modifikasyonunu geliştirdiler. Distalde bulunan T parçasını çıkararak, tibia ve femur distal epifizinde, çivinin erkek komponentinin içinde kilitleme için delik tasarladılar ¹³³. Günümüzde en sık kullanılan teleskopik çivi sistemi her iki ucu yivli, erkek ve dişi komponentleri olan Fassier-Duval (FD) çivisidir. Erkek komponent tercihen distal epifize pin yardımıyla, dişi komponent ise proksimal epifize vida ile sabitlenir ¹³⁴. En büyük avantajı ise tek proksimal girişli olması ve artrotomi gerektirmemesidir. FD teleskopik İM çivilerinin minimal invaziv teknikle güvenilir şekilde uygulanabildiğini ve statik çivilere göre yüksek sağkalım oranlarının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ¹³⁵⁻¹³⁸.



Şekil 10. Osteotomi sonrası uygulanmış Fassier-Duval teleskopik çivisi.



Şekil 11. Teleskopik çiviler

4.2.8.3. Ortez Kullanımı ve Rehabilitasyon

Preoperatif dönemde, yürümeyen çocuklara KAFO (knee ankle foot orthosis) önerilir. Quadriceps kasları yeterli güce sahipse, bu ortezin yerini AFO alabilir. Bu ortezler rotasyonel stabilitenin korumasında da etkilidir, ancak kullanımında orteze bağlı kırık riskini önlemek için ön kapağının açık olması gerekir.

İmmobilizasyon nedeniyle kas atrofileri, eklem sertliği ve osteopeni gibi durumları önlemek için bu hastaların postoperatif rehabilitasyonu çok önemlidir. Cerrahi işlem geçiren bölgeye ve hastanın yaşına bağlı olarak radyolojik kaynama bulguları gözlemlenene kadar pelvipedal veya uzun bacak atelleme önerilir. Uzun süreli immobilizasyona bağlı olarak eklem kontraktürü gelişmemesi için tam kaynama görülene kadar HKAFO veya KAFO kullanılır. HKAFO kullanımı sonrası, kalça eklemi hareket açıklığında artış ve pelvik rotasyonda azalma olduğu bildirildi. Tam kaynama sonrası mobilizasyona yardımcı olarak koltuk değneği veya yürüteç kullanılır. İmmobil hastalarda ise akülü tekerlekli sandalye tercih edilir ¹³⁹.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli retrospektif çalışmada osteogenesis imperfekta (OI) tanılı kırık veya deformite nedeniyle cerrahi tespit yöntemi olarak sadece intramedüller çivi ile intramedüller çiviye plak desteği uygulanan hastaların, radyolojik ve fonksiyonel skorların cerrahi tespit yöntemi ile ilişkisi araştırılmıştır.

5.1. Örneklem Büyüklüğü

Gerekli örneklem büyüklüğü G*power 3.1 programında hesaplanmış olup alfa 0.05, güç 0.80 ve etki büyüklüğü 0.5 olmak üzere çalışma için gereken minimum örneklem büyüklüğü her gruptan 10 olmak üzere 20'dir.

G*power dökümü aşağıda verilmiştir.

<i>t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)</i>			
<i>Analysis: A priori: Compute required sample size</i>			
<i>Input:</i>	<i>Tail (s)</i>	=	<i>Two</i>
	<i>Effect size d</i>	=	<i>1.733156</i>
	<i>α err prob</i>	=	<i>0.05</i>
	<i>Power (1-β err prob)</i>	=	<i>0.95</i>
	<i>Allocation ratio N2/N1</i>	=	<i>1</i>
<i>Output:</i>	<i>Noncentrality parameter δ</i>	=	<i>3.8754546</i>
	<i>Critical t</i>	=	<i>2.1009220</i>
	<i>Df</i>	=	<i>18</i>
	<i>Sample size group 1</i>	=	<i>10</i>
	<i>Sample size group 2</i>	=	<i>10</i>
	<i>Total sample size</i>	=	<i>20</i>
	<i>Actual power</i>	=	<i>0.9555811</i>

5.2. Etik Kurul Onayı

Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 2023000465-1 (2023/465) numarası ile 21.08.2023 tarihinde etik kurul onayı alınmasını takiben “osteogenesis imperfekta” ICD kodu ve “büyük kemik IMN” cerrahi kodu ile arşivden 2008- 2022 yılları

arasındaki hastalar tarandı. Tarama sonrası hastalar protokol numaraları ile dahil edilme ve eleme kriterleri için değerlendirildi.

5.3. Hasta Seçimi

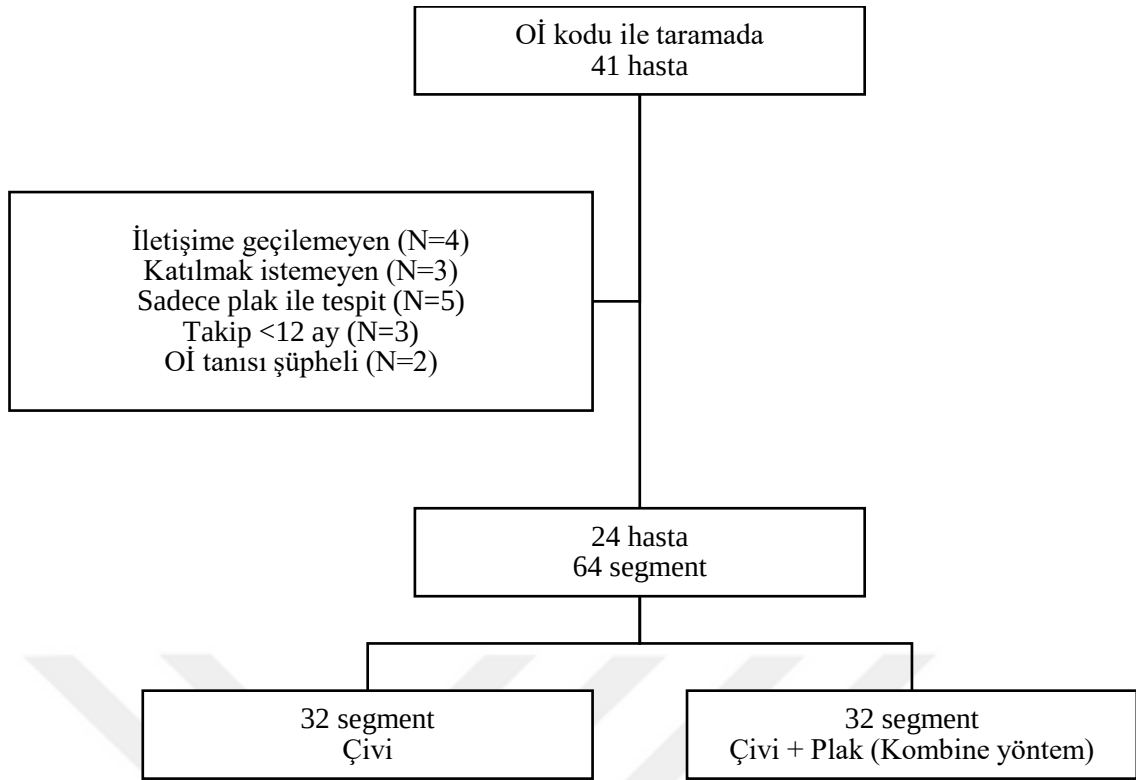
Çalışmada 2008-2022 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Oİ tanılı hastalarda kırık veya deformite nedeniyle cerrahi tespit yöntemi olarak çivi veya çivi + plak uygulanan hastalar araştırıldı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda listelenmiştir. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra opere her segment (femur, tibia) ayrı olarak analiz edilmiştir.

i. Dahil edilme

- Fenotipik ve radyolojik olarak doğrulanmış Oİ tanılı hastalar
- 2008 – 2022 yılları arasında kırık veya deformite için çivi veya çivi + plak ile tespit uygulanan hastalar
- En az 12 ay takipli
- Tek cerrahi tarafınca opere edilen (Prof. Dr. Hakan Kınık – HK)

ii. Dışlama kriterleri

- Oİ tanısı şüpheli hastalar
- Sadece plak ile tespit uygulanmış hastalar
- İletişime geçilemeyen veya katılmak istemeyen hastalar
- Alçı ile tedavi edilmiş hastalar



Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hastalar.

5.4. Femur İçin Cerrahi Teknik

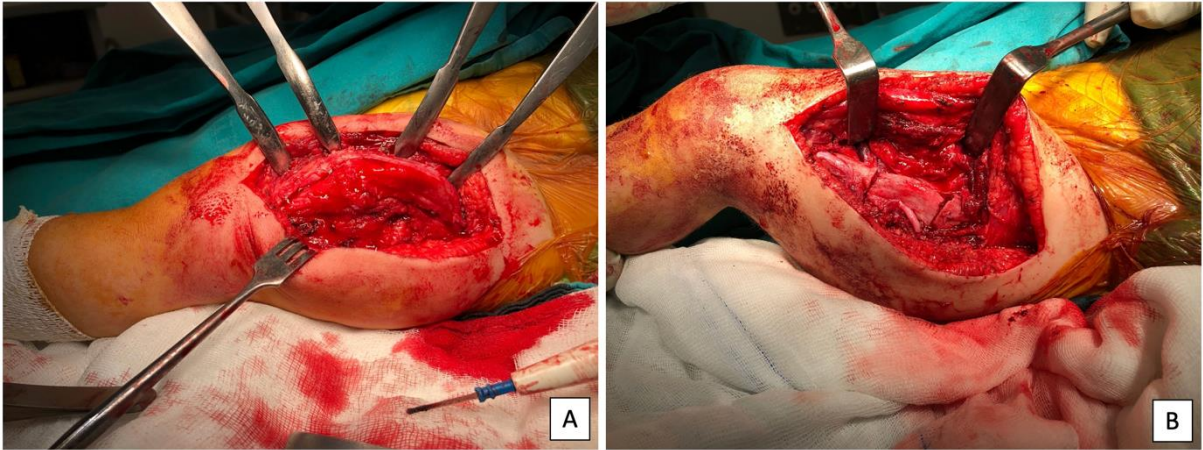
Hastalarımızın ameliyatları genel anestezi altında, supin pozisyonda yapıldı. Standart femur deformite ameliyatlarında hastalarımızın çoğunluğunda proksimal femurda çok ileri varus ve prokurvatum olup, midsaft ve distalde de deformite olduğu için, büyük trokanter hizasından, distal femur kondiline kadar uzanan, lateralden deformiteye paralel eğimli bir insizyon yapıldı. Katlar geçilerek kemiğe ulaşıldı. Medial, anterior ve posterior periostlar korunarak sadece osteotomi planalanan noktalarda periost çepeçevre sıyrıldı. Skopi kontrolü ile kemiğin uzun aksına dik osteotomiler yapıldı. Daha sonra üstüste bindirme yöntemi ile deformiteyi düzeltecek şekilde segmentler çıkarıldı. Redüksiyon sağlanarak teleskopik çivinin önce erkek parçası, daha sonra dişi parçası olabilecek en uzun şekilde uygulandı. Daha sonra çoğunlukla PHILOS plağı uygulanarak collum femoris ve proksimal femura skopi altında kilitli vidalar gönderildi. Daha sonra proksimalden distale doğru segmentler arasında kompresyon yapacak şekilde hibrid vidalama ile fiksasyon sağlandı. Loja 1 adet redon dren konularak katlar anatomik kapatıldı. Uzun bacak atel yapıldı.

Plaklama sırasında mümkün olan en uzun plak seçilmiştir. Proksimal femurda boyuna giden vidalar tercih edilmiştir. Mümkün olan yerlerde kilitli vida; çivi nedeni ile mümkün

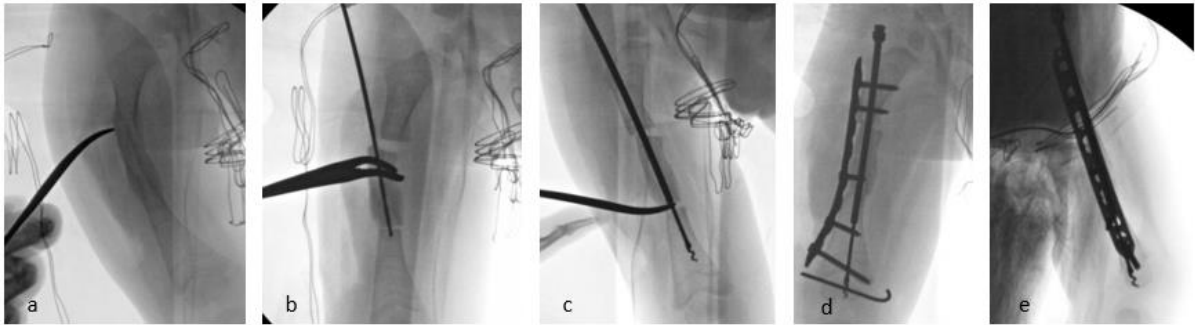
olmayan yerlerde oblik çift korteks kortikal vida uygulanmıştır. Kemik çapı ve uzunluğu farklılık gösterdiği için standart plak uymayan yerlerde daha ince plak kullanılmıştır.

Çivileme endikasyonları aşağıda belirtilmiştir:

- Yürümeye başladığında (18-24 ay) deformite veya yineleyen kırık varsa
- Yineleyen kırık varsa (>2)
- İleri deformite >20°-30°
- Sürekli ağrı (mikrokırıklar)



Şekil 13. İntraoperatif görüntüler. A- Femur anteriorunda bowing B- Şiş-kebab osteotomisi



Şekil 14. Sağ femur deformite cerrahisi. İntraoperatif floroskopik görüntüler.

A- Osteotomi hattının belirlenmesi B- İkinci osteotomi C- FD teleksopik çivisinin İM ilerletilmesi
D- Plak ile ek fiksasyon (AP) E- Plak ile ek fiksasyon (Lateral görüntü)

5.5. Arşiv ve Hastane Kayıtlarından Veri Toplama

Hastane kayıtlarından ve arşivden çekilen veriler aşağıda listelenmiştir.

5.5.1. Hasta Bazlı Veriler

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet)
- Opere olunan segment sayısı, sağ / sol, femur / tibia dağılımı
- Oİ tiplendirmesi (Sillence sınıflaması)¹⁴⁰ EK 1’de verilmiştir.
- Soygeçmiş (Ailede Oİ, diğer bağ doku hastalığı veya diğer genetik hastalık)
- Özgeçmiş (Hastaların kırık ile ilişkili verileri)
 - i. İlk kırık zamanı (ay) Mikrokırıklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların sadece büyük kemik deplase kırıkları incelenmiştir.
 - i. İlk ameliyat zamanı (ay)
 - ii. Toplam kırık sayısı
 - iii. Yıllık kırık (toplam kırık sayısı / yaş)
 - iv. Segmentte kırık sayıları (femur, tibia, humerus, ön kol için)
- Uzun kemik dışında Oİ tutulumu
 - i. Skolyoz
 - ii. Dentinogenesis imperfekta
 - iii. Duyma kusuru
 - iv. Boy kısalığı (cm), persentile göre değerlendirilmiştir.
 - v. Eklem hipermobilitesi (Beighton skorlamasına¹⁴¹ göre). EK 2’de verilmiştir.
- Bisfosfonat kullanımı (bisfosfonat tipi, kullanım süresi)
- Cerrahi sonrası fonksiyonel durum (hastalar aranarak ya da muayeneye çağrılarak değerlendirildi).
 - i. Ağrı (yüklenme ağrısı ve istirahat ağrısı ayrı ayrı sorgulandı.)
 - ii. Topallama (sadece yürüyebilen hastalar için sorgulandı.)
 - iii. Günlük hayat aktiviteleri (Barthel skoru¹⁴² ile değerlendirildi.)

- iv. Kişisel bakım (iyi / kötü ve yardım alıp almadığı sorgulandı)
- v. Psikoloji (çok iyi, iyi, endişeli, kötü şeklinde sorgulandı)
- vi. Çabuk yorulma (var / yok şeklinde sorgulandı)
- vii. Kontraktürler
- Takip süresi

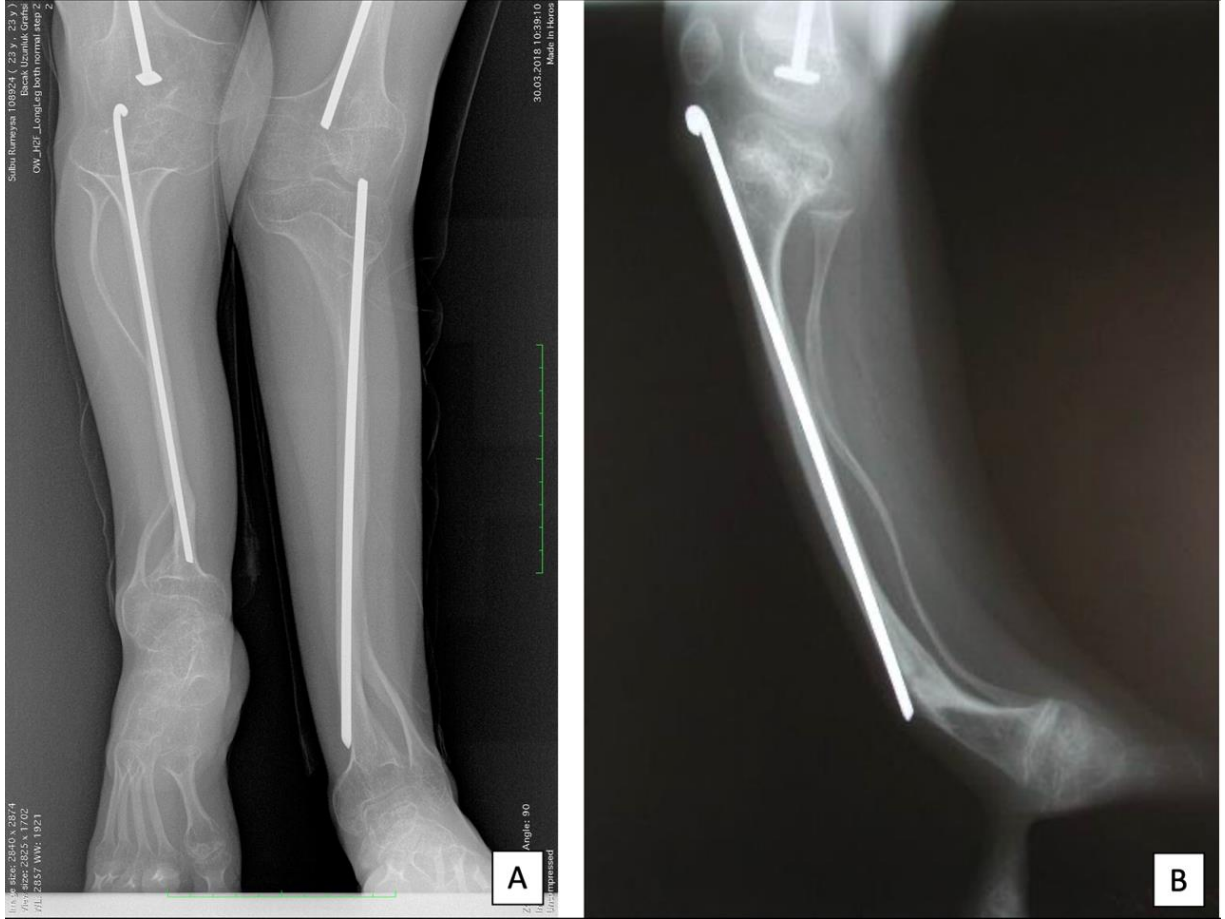
5.5.2. Segment Bazlı Veriler

- Sağ / Sol
- Tibia / Femur
- Operasyon sebebi (Kırık ve/ veya deformite)
- Preoperatif değerlendirme
 1. Angulasyon (AP ve lateral)
 2. Rotasyon (klinik muayeneye göre)
 3. Multiapikal deformite (AP ve lateral)
- Kullanılan tespit materyalleri ile ilgili veriler
 1. Plak tipi ve kullanım şekli
 2. Vidalama yöntemi (kilitli, kortikal veya hibrid)
 3. Çivi tipi, uzama durumu
- Postoperatif değerlendirme
 1. Kaynama süresi (hafta) ve kaynamama durumu

Genelde bu hastalarda tüm kemiği ilgilendiren deformite olduğunda çivinin kanala girmesi ve rahat ilerlemesi adına tek korrektif osteotomi yerine deformite apeksine ve çivinin kemiğe dayanacağı yerden osteotomi yapıldı.

Hastalar 6 hafta ara ile olan kontrollerinde direkt grafi ile değerlendirilmiştir. 3 korteksin en az 2mm kalınlıkta kaynamış olması ve osteotomi hattının kaybolmuş olması kaynama kabul edilmiştir.

2. Kaput kollodiyafizer açısı (CCD); sadece femur için
3. Postoperatif angulasyon ve deformite
- Tedavi sonrası fonksiyonel değerlendirme
 1. Cerrahi sonrası yük verme süresi (ay)
 2. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) için geçen süre
 3. 5°'den büyük deformite varlığı
 4. Eklem hareket açıklığı, 5°'den fazla kontraktür varlığı
 5. Korreksiyon kaybı



Şekil 15. Korreksiyon kaybı. A: AP grafi. B: Lateral grafi.



Şekil 16. Sol femurda hiperplastik kallus oluşumu

- Komplikasyonlar
 1. Çivide uzamama (sadece uzama potansiyeli olan çiviler için)
 2. Çivide eğilme
 3. Çivide migrasyon
 4. Çivi tipinden kırık
 5. İmplant çevresi kırık
 6. Vida gevşemesi
 7. Fiksasyona rağmen kemikte angulasyon

5.5.3. İstatistik ve Analiz

İstatistiksel analiz için StataMP13 (StataCorp. Stata Statistical Software: Release 13) programı kullanıldı. Normalite analizi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki kare ve Fisher exact testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında parametrik data için t-test, non parametrik data için Mann Whitney u testi kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırmasında parametrik data için anova testi, non parametrik data için Kruskal Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Korelasyon analizlerinde her iki değişkenin de parametrik olması durumunda Pearson, herhangi bir değişkenin nonparametrik olması durumunda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Spearman Rho değerleri için Chan ve ark. yayınına göre 0.01-0.19 ilişkisiz, 0.20-0.29 zayıf ilişki, 0.3-0.39 orta ilişkili, 0.4-0.69 güçlü ilişkili, ve > 0.7 çok güçlü ilişkili kabul edildi.¹⁴³

6. BULGULAR

6.1. Demografik Özellikler ve Genel Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın ortalama yaşı 21.13 ± 11.92 ilk cerrahi yaşları ise 13.71 ± 9.36 'dır. Hastaların 15'i (%62.50) pediatrik popülasyondandır. Çalışmada 10 kadın (%41.67) ve 14 erkek (%58.33) hasta bulunmaktadır. Ortalama takip süresi 102.79 ± 72.85 aydır.

Hastalarda opere edilen ortalama segment sayısı 2.38 ± 1.10 iken, toplam cerrahi sayısı 2.79 ± 1.50 'dir. 14 hasta (%58.33) sadece femur, 2 hasta (%8.33) sadece tibia için opere olurken, 8 hasta (%33.33) hem tibia hem femur için opere olmuştur.

Ortalama bisfosfonat kullanım süresi 44.95 ± 37.32 ay olup en sık pamidronat kullanılmıştır.

Hastaların demografik ve genel verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve genel verileri verilmiştir. Metrik veri ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.

Hasta	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
Şimdiki yaş	21.13 ± 11.92	
İlk cerrahi yaşı	13.71 ± 9.36	
Pediatric (<18y)	15	62.50
Erişkin (>18y)	9	37.50
Cinsiyet		
Kadın	10	41.67
Erkek	14	58.33
Uzuv		
Cerrahi segment sayısı	2.38 ± 1.10	
Operasyon sayısı	2.79 ± 1.50	
Tibia	2	8.33
Femur	14	58.33
Tibia + femur	8	33.33
Bisfosfonat		
Pamidronat	14	
Pamidronat + Denosumab	2	74.68
Pamidronat + Zolendronat	2	10.53
Teriparatid	1	10.535.26
Süre (ay)	44.95 ± 37.32	
Takip süresi (ay)	102.79 ± 72.85	

*Farklı segmentlerde 2 farklı tedavi uygulanan hastalar için

6.2. Fenotipik Özellikler, Kırık Öyküsü ve İskelet Dışı Bulgular

Sillence sınıflamasına bakıldığında 9 hasta (%37.50) Tip I, 10 hasta (%47.67) Tip III ve 5 hasta (%20.83) Tip IV sınıfındadır. 6 hastada (%25) ailede OI veya bağ doku hastalığı bulunmaktadır.

Ortalama ilk deplase kırık zamanı 14.87 ± 23.60 ay, ortalama ilk ortopedik cerrahi zamanı 88.09 ± 82.18 aydır. Ortalama kırık sayısı 11.48 ± 5.74 iken yıllık kırık sayısı 0.84 ± 0.66 'dır.

Ortalama femur kırığı sayısı 5.48 ± 2.59 , tibia kırığı sayısı 2.96 ± 2.62 , humerus kırığı sayısı 1.57 ± 2.17 ve ön kol kırığı sayısı 0.74 ± 1.10 'dur.

Diğer Oİ bulgularına bakıldığında, 17 hastada (%70,83) skolyoz, 9 hastada (%39,13) dentinogenesis imperfekta, 2 hastada (%8,70) duyma kusuru, 16 hastada (%69,57) boy kısalığı, 8 hastada (%33,33) kontraktürler görülmüştür. Ortalama Beighton skoru 0.26 ± 0.69 'dur.

Hastaların fenotipik özellikleri, kırık öyküleri ve diğer Oİ bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların fenotipik özellikleri, kırık öyküleri ve diğer Oİ bulguları özetlenmiştir.

Hasta	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sillence		
I	9	37.50
III	10	41.67
IV	5	20.83
Aile öyküsü	6	25.00
Kırık öyküsü		
İlk kırık (ay)	14.87 ± 23.60	
İlk cerrahi (ay)	88.09 ± 82.18	
Toplam kırık	11.48 ± 5.74	
Yıllık kırık	0.84 ± 0.66	
Kırık segment		
Femur	5.48 ± 2.59	
Tibia	2.96 ± 2.62	
Humerus	1.57 ± 2.17	
Ön kol (radius, ulna)	0.74 ± 1.10	
Diğer Oİ bulguları		
Skolyoz	17	70.83
Dentinogenesis imperfekta	9	39.13
Duyma kusuru	2	8.70
Boy kısalığı	16	69.57
Hipermobilite (Beighton)	0.26 ± 0.69	

* Metrik veri ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.

6.3. Semptomlar ve Fonksiyonel Durum

Çalışma grubunda akut kırık olmadığı zamanlarda en sık görülen semptom çabuk yorulmadır. 14 hasta (%60.87) çabuk yorulma, 11 hasta (%61.11) topallama, 5 hasta (%21.74) yüklenme ağrısı ve 4 hasta (%17.39) gece ağrısı tariflemiştir. Hastaların 18'i (%75.00) yürüyebilirken, 6 hastanın (%25.00) yürüyemediği görülmüştür.

4 hastanın (%16.66) psikolojisinin çok iyi, 14 hastanın (%58.33) iyi, 5 hastanın (%20.83) endişeli ve 1 hastanın (%4.16) kötü olduğu görülmüştür.

8 hastanın (%33.33) kişisel bakımı çok iyi iken, 5 hastanın (%20.83) kişisel bakımı iyi, 1 hastanın (%4.16) orta, 7 hastanın (%29.16) yardım aldığını, 2 hastanın (%8.33) kişisel bakımının kötü olduğu ve 1 hastanın (%4.16) bakımının olmadığı görülmüştür.

Ortalama Barthel skoru 76.36 ± 29.04 'tür. 7 hasta (%29.16) tam bağımsız, 4 hasta (%16.66) hafif bağımlı, 5 hasta (%20.83) orta bağımlı, 7 hasta (%29.16) ileri derecede bağımlı ve 1 hasta (%4.16) tam bağımlıdır.

Hastaların semptomları ve güncel fonksiyonel durumları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların semptomları ve güncel fonksiyonel durumları özetlenmiştir. Veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.

Hasta	Sayı (n)	Yüzde (%)
Postoperatif Semptomlar		
Yüklenme ağrısı*	5	21.74
İstirahat ağrısı	4	17.39
Yürüyememe	6	25.00
Topallama*	11	61.11
Çabuk yorulma*	14	60.87
Psikoloji		
Çok iyi	4	4
İyi	14	14
Endişeli	5	5
Kötü		1
Kişisel bakım		
Çok iyi	8	33.33
İyi	5	20.83
Orta	1	4.16
Yardım alıyor	7	29.16
Kötü	2	8.33
Yok	1	4.16
Günlük hayat aktiviteleri (Barthel)	76.36 ± 29.04	
Tam bağımsız	7	29.16
Hafif bağımlı	4	16.66
Orta bağımlı	5	20.83
İleri bağımlı	7	29.16
Tam bağımlı	1)	4.16

* Sadece yürüyebilen hastalarda değerlendirildi

6.4. Çivi ve Çivi + Plak Kombinasyonu Karşılaştırması

Çalışmaya dahil edilen 24 hasta toplam 64 segment için opere edilmiştir. 32 segmentte (%50) çivi, 32 segmentte (%50) ise çivi + plak kullanılmıştır.

45 femur (%70.31) ve 19 (%29.69) tibia opere edilmiş olup segment dağılımında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.412$). 30 sağ (%46.88) ve 34 sol (%53.12) taraf opere edilmiş olup taraf dağılımında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.616$).

9 segment (%14.06) kırık, 41 segment (%64.06) deformite, 4 segment (%6.25) deformiteye eşlik eden kırık ve 10 segment (%15.62) komplikasyon sonucu opere edilmiştir. Gruplar arasında cerrahi sebep dağılımı anlamlı farklıdır ($p=0.020$). Çivi grubunda deformite için operasyon %46.88 iken bu oran çivi + plak grubu için %81.25'tir. Çivi grubunda kırık için ve komplikasyon için operasyon oranları çivi + plak grubuna göre daha yüksektir.

Ortalama kaynama süresi 13.31 ± 4.20 haftadır. Bu süre çivi grubunda 15.56 ± 2.99 olup, çivi + plak grubundaki 11.06 ± 4.06 haftaya göre anlamlı uzundur ($p=0.0000$). 6. haftadaki kaynama oranı çivi + plak grubunda, çivi grubuna göre anlamlı yüksektir (%31.25 vs 0, $p=0.001$). 12. haftadaki kaynama oranı da çivi + plak grubunda, çivi grubuna göre anlamlı yüksektir (%84.38 vs %40.62, $p=0.000$). 18. hafta kontrolünde tüm hastalarda kaynama görülmüş olup çalışma grubunda kaynamama yoktur.

Segmente göre analiz verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Segmente göre analizde demografik veriler, segment verileri ve Sillence sınıflaması verilmiştir.

	Toplam N=64	Çivi N=32	Çivi + Plak N=32	P
Segment				0.412
Femur	45 (70.31)	24 (75.00)	21 (65.62)	
Tibia	19 (29.69)	8 (25.00)	11 (34.38)	
Taraf				0.616
Sağ	30 (46.88)	16 (50.00)	14 (43.75)	
Sol	34 (53.12)	16 (50.00)	18 (56.25)	
Cerrahi sebebi				0.020
Kırık	9 (14.06)	8 (25.00)	1 (3.12)	
Deformite	41 (64.06)	15 (46.88)	26 (81.25)	
Deformite + kırık	4 (6.25)	3 (9.38)	1 (3.12)	
Revizyon	10 (15.62)	6 (18.75)	4 (12.50)	
Kaynama süresi (w)	13.31 ± 4.20	15.56 ± 2.99	11.06 ± 4.06	0.0000
Kaynama 6h	10 (15.62)	-	10 (31.25)	0.001
Kaynama 12h	40 (62.50)	13 (40.62)	27 (84.38)	0.000
Kaynama 18h	64 (100)	32 (100)	32 (100)	-
Kaynamama	-	-	-	-

* Metrik veri ortalama ± standart sapma şeklinde, kategorik veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.

Segmentlerin hepsinde cerrahi öncesi en az tek planda deformite görülmüştür. AP planda %89.09, lateral planda %94.55 olup gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0.075, 0.531). Cerrahi sonrası dönemde sadece 3 hastada angulasyon gelişmiştir (%4.45)

Cerrahi öncesi %58.18 hastada rotasyon olup gruplar arası fark görülmemiştir. Cerrahi sonrası dönemde rotasyon görülmemiştir.

Kaput kollodiyafizer açısı sadece femur cerrahileri için ölçülmüştür. Çivi grubunda cerrahi öncesi ve sonrası değerlerde fark görülmezken, çivi + plak grubunda preoperatif değer 121.76 ± 12.75 , postop değer 133.29 ± 12.22 olup anlamlı farklıdır (p=0.0036). Gruplar arasında cerrahi öncesi ya da sonrası için anlamlı fark görülmemiştir (p=0.4784, p=0.0626).

Cerrahi öncesi 23 segmentte (%37.70) multiapikal deformite mevcuttur. Cerrahi sonrası dönemde sadece 3 hastada (%4.92) deformite görülmüştür.

Segmente göre analiz sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Segmente göre analizde ölçümler özetlenmiştir.

	Toplam	Çivi	Çivi + Plak	P
Preop Angulasyon	%100	%100	%100	
AP	49 (89.09)	22 (81.48)	27 (96.43)	0.075
LAT	52 (94.55)	25 (91.59)	27 (96.43)	0.531
Postop angulasyon	3 (5.45)	2 (7.41)	1 (3.57)	0.531
Rotasyon				
Preop	32 (58.18)	14 (51.85)	18 (64.29)	0.350
Postop	-	-	-	-
CCD**				
Preop	119.18 ± 20.88	116.59 ± 26.88	121.76 ± 12.75	0.4784
Postop	128.94 ± 13.69	124.59 ± 14.03	133.29 ± 12.22	0.0626
p	0.0089	0.3317	0.0036	
Multiapikal deformite	23 (37.70)	15 (50.00)	8 (25.81)	0.051
AP				
LAT	14 (25.93)	9 (34.62)	5 (17.86)	0.184
Postop deformite	18 (33.33)	13 (50.00)	5 (17.86))	0.012
	3 (4.92)	2 (6.67)	1 (3.23)	0.534

* Angulasyon, rotasyon ve multiapikal deformite N (%) şeklinde, CCD ortalama + standart sapma şeklinde sunulmuştur.

** CCD sadece femur cerrahileri için ölçülmüştür.

CCD: kaput kollodiazifer açısı

AP: anteroposterior

LAT: lateral

Segmentler için kullanılan implantlar Tablo 6’da özetlenmiştir. PHILOS, (%34.38), 3.5 mm LCP (%37.50), 4.5 mm LCP (%15.62) ve 1/3 tübüler plaklar (%9.38) kullanılmıştır. Ortalama delik sayısı 8.85 ± 3.59 ’dur. 2 hastada sadece kiliti, 10 hastada sadece kortikal vidalar kullanılmışken genelde hibrid vida kullanımı tercih edilmiştir (%62.50). Bailey Dubow, Fassier - Duval, Sheffield gibi uzayan çiviler 25 segmentte (%39.06) kullanılmış olup, çivi + plak grubunda uzayan çivi kullanımı anlamlı fazladır (%56.25 vs %21.88, $p=0.005$).

Tablo 6. Segmente göre analizde implant özellikleri

	Toplam	Çivi	Çivi + Plak	p
Plak tipi				
PHILOS			11 (34.38)	
3.5 LCP		-	12 (37.50)	
4.5 LCP			5 (15.62)	
1/3 Tübüler			3 (9.38)	
PHLOS + 3.5 LCP			1 (3.12)	
Delik sayısı		-	8.85 ± 3.59	
Vida tipi				
Kilitli		-	2 (6.25)	
Kortikal			10 (31.25)	
Hibrid			20 (62.50)	
Çivi tipi				0.000
Bailey Dubow	4 (6.25)	4 (12.50)	-	
Fassier - Duval	20 (31.25)	2 (6.25)	18 (56.25)	
Sheffield	1 (1.56)	1 (3.12)	-	
Femur çivisi	9 (14.06)	7 (21.88)	2 (6.25)	
Tibia çivisi	3 (4.69)	2 (6.25)	1 (3.12)	
Humerus çivisi	10 (15.62)	8 (25.00)	2 (6.25)	
Rod	17 (26.56)	8 (25.00)	9 (28.12)	
Uzayan tipte çivi	25 (39.06)	7 (21.88)	18 (56.25)	0.005

Metrik veri ortalama ± standart sapma şeklinde, kategorik veriler N (%) şeklinde sunulmuştur.

Cerrahi sonrası yük verme ortalama 2.60 ± 3.45 ayda sağlanmıştır. Çivi grubunda bu süre 2.28 ± 0.76 ay iken, çivi + plak grubunda 2.98 ± 5.08 ay olup anlamlı daha uzundur ($p=0.0239$).

Cerrahi sonrası toplam 27 segmentte mekanik komplikasyon görülmüş olup, bunların 15'i çivi, 12'si çivi+plak grubunda görülmüştür. Komplikasyon gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark sadece implant çevresi kırıklar için görülmüştür. 7 implant çevresi kırığın hepsi çivi grubuna iken, çivi + plak grubunda implant çevresi kırık görülmemiştir ($p=0.005$). Toplamda 9 segmentte revizyon gerekmiş olup, bunların hepsi çivi grubundadır.

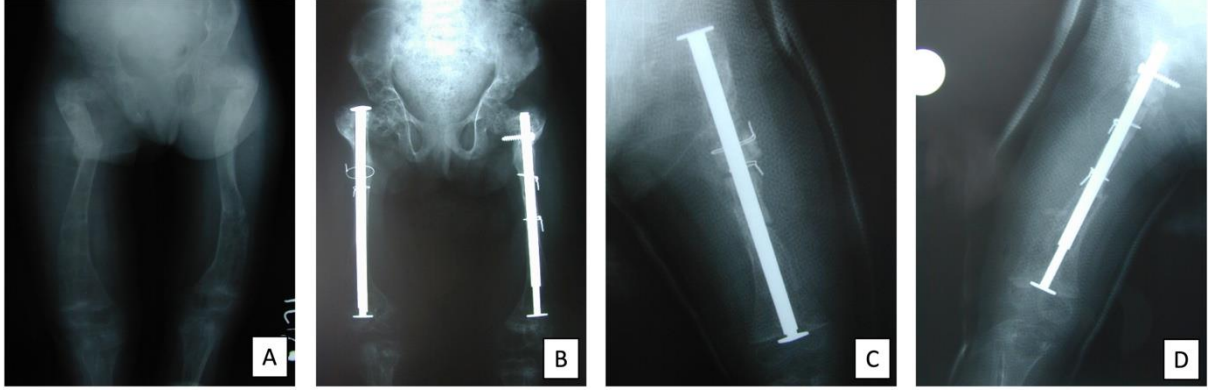
Segmente göre analizde cerrahi sonrası fonksiyon ve komplikasyonlar Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Segmente göre analizde cerrahi sonrası yük verme, fizik tedavi başlangıcı ve mekanik komplikasyonlar.

	Toplam	Çivi	Çivi + Plak	p
Cerrahi sonrası Yük verme (ay)				
FTR başlangıç (ay)	2.60 ± 3.45	2.28 ± 0.76	2.98 ± 5.08	0.0239
Kontraktür	6.45 ± 9.29	6.67 ± 12.04	6.28 ± 6.56	0.0834
	8 (13.11)	6 (20.00)	2 (6.45)	0.117
Mekanik komplikasyon	27 (41.19)	15 (46.88)	12 (37.50)	0.448
Çivi uzamama*				
Çivi eğilme	5 (20.00)	3 (42.86)	2 (11.11)	0.113
Çivi migrasyon	3 (4.69)	1 (3.12)	2 (6.25)	0.500
İmplant çevresi kırık	14 (21.88)	5 (15.62)	9 (28.12)	0.226
Vida gevşemesi	7 (10.94)	7 (100)	-	0.005
Korreksiyon kaybı	2 (3.12)	2 (3.12)	2 (3.12)	1.0000
	3 (4.69)	2 (3.12)	1 (6.25)	0.500
Revizyon ihtiyacı	9 (14.06)	9 (28.12)	-	0.001

*Çivi uzamama sadece uzayabilen çiviler için değerlendirilmiştir.

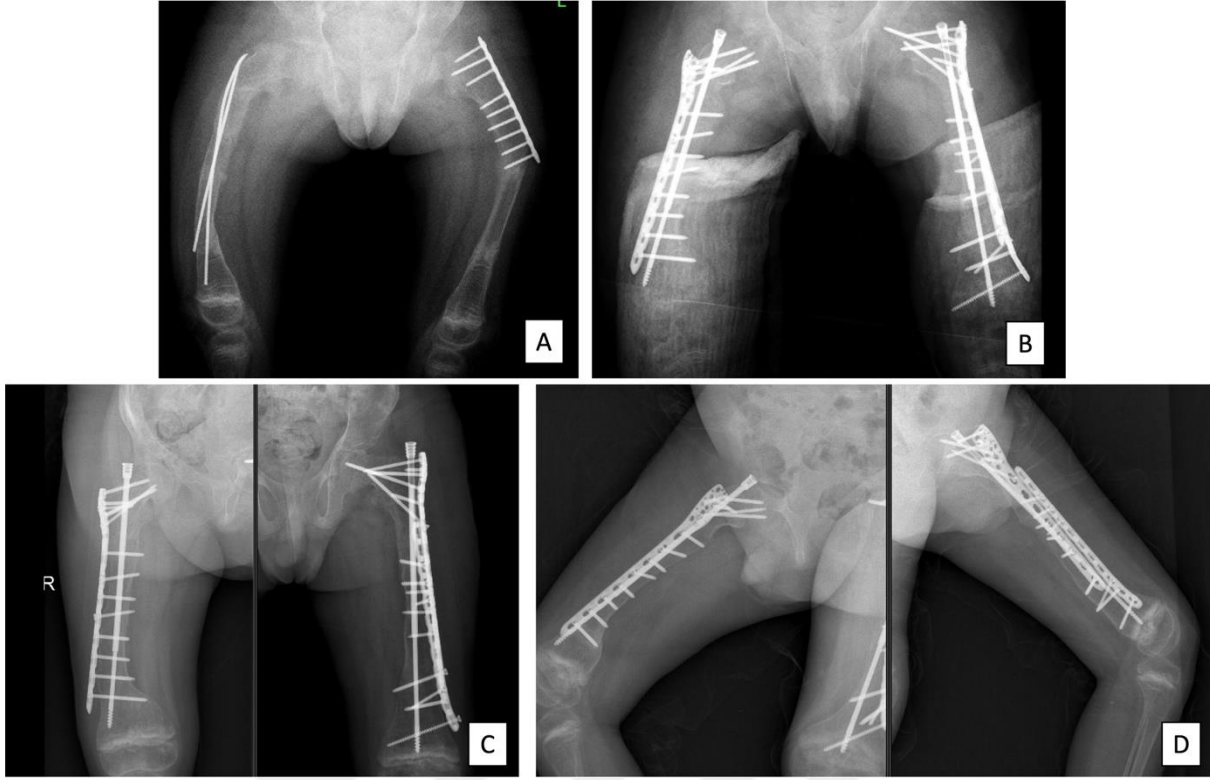
6.5. Örnek Vakalar



Şekil 17. Çivi grubundan örnek hasta.

A: Cerrahi öncesi bilateral femur AP film. **B:** Cerrahi sonrası bilateral femur AP film. **C ve D:** Cerrahi sonrası bilateral femur lateral film.

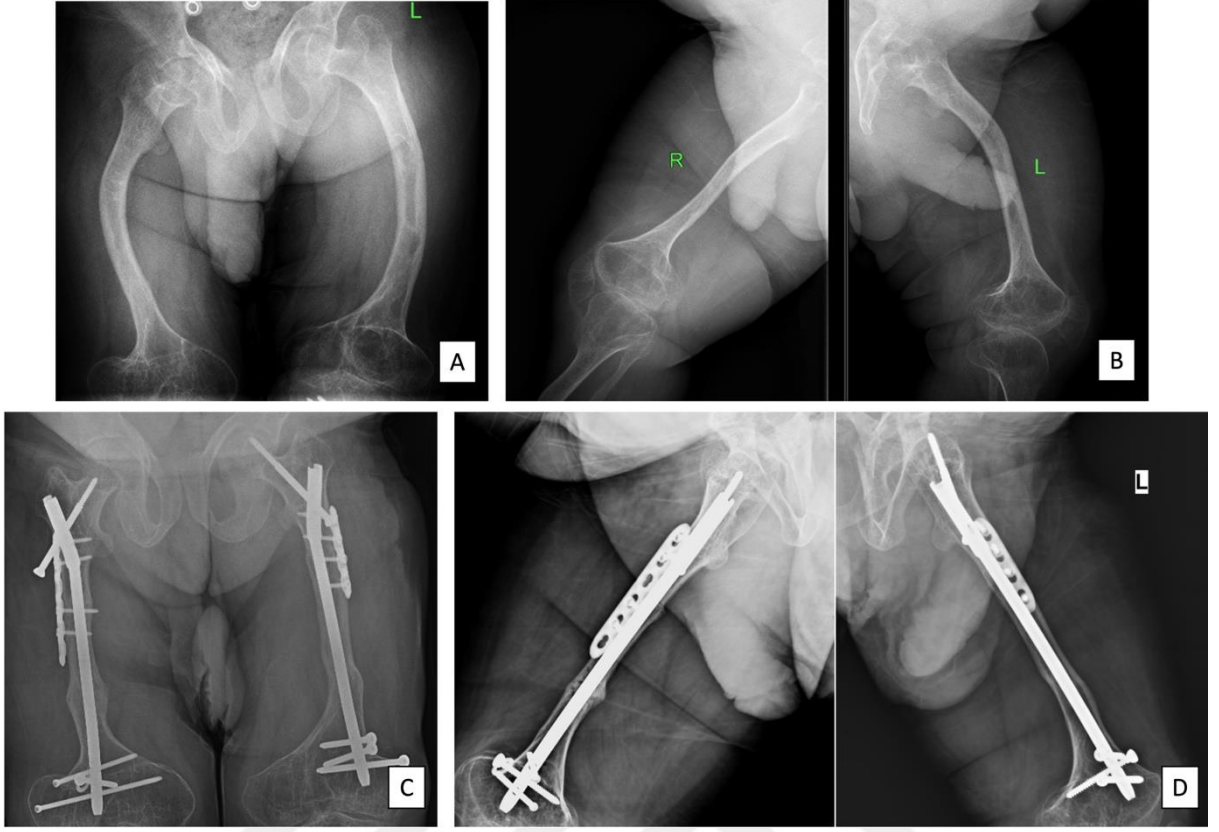
29 yaş kadın hasta. İlk ameliyatını 12 yaşına olan, 204 ay takipli, bilateral femur olmak üzere 2 segment için opere hasta. Sillence Tip III. Sağ femur kırık ve deformite, sol femur deformite için cerrahi yapılan hasta. Preoperatif AP ve lateral planda angulasyonu ve multiapikal deformitesi mevcut. Sağ Bailey Dubow, sol Sheffield çivisi ile opere edilmiştir. 18. ay kontrolünde kaynama görülmüş. Tedavi sonrası 1,5 ayda yük vermiştir.



Şekil 18. Çivi + plak grubundan örnek hasta.

A: Çivi + plak cerrahisi öncesi bilateral femur AP film. **B:** Cerrahi sonrası erken dönem bilateral femur AP film. **C:** Cerrahi sonrası geç dönem bilateral femur AP film. **D:** Cerrahi sonrası bilateral femur lateral film.

8 yaş erkek hasta. 15 ay takipli, bilateral femur olmak üzere 2 segment için dış merkezde opere edilmiş hasta. Sillence Tip IV. Sağ ve sol femur için cerrahi yapılan hasta. Preoperatif AP ve lateral planda angulasyonu mevcut, ve multiapikal deformitesi yok. Bilateral FD çivi + PHILOS plak ile korrektif osteotomi sonrası fiksasyon sağlanmıştır. Sağ çivi distalinden varusa gittiği görülmüştür.



Şekil 19. Çivi + plak grubundan örnek hasta

A: Çivi + plak cerrahisi öncesi bilateral femur AP film. **B:** Çivi + plak cerrahisi öncesi bilateral femur lateral film. **C:** Cerrahi sonrası bilateral femur AP film. **D:** Cerrahi sonrası bilateral femur lateral film.

30 yaş erkek hasta. İlk ameliyatını 21 yaşında olan, 127 ay takipli, bilateral femur ve bilateral tibia olmak üzere 4 segment için opere hasta nın femur görüntüleri. Sillence Tip III. Preoperatif AP ve lateral planda angulasyonu mevcut ve multiapikal deformitesi yok. Deformite zemininde opere edilen hastada bilateral femur çivi ve 3.5 LCP plak ile korrektif osteotomi sonrası fiksasyon sağlanmıştır.

7. TARTIŞMA

Oİ cam kemik hastalığı olarak bilinen fenotipik ve genetik olarak heterojen özellikler gösteren bir kemik displazisidir. Hücre dışı matriks kemik ve derinin esas komponentlerinden olan Tip 1 kollajeni kodlayan genlerdeki (*COL1A1* ve *COL1A2*) dominant mutasyonlar sonucu gelişir.⁹⁹ Oİ prevalansı Avrupa ve ABD’de yapılan çalışmalarda 10 bin doğumda 0,3-0,7 olarak bildirilmiştir³⁴. Hastaların %90’ında *COL1A1* ve *COL1A2* geninde heterozigot mutasyon saptanmış olup, Oİ kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 24 Oİ hastasının 15’i 18 yaş altı, 9’u 18 yaşından büyük olup, hastaların tarafımızca uygulanan cerrahi sırasındaki yaş ortalaması 13 ± 9 yıldır. Literatüre benzer olarak kadın ve erkek hasta sayısı benzerdi (%42 kadın, %58 erkek).

Oİ tanısı, temel klinik belirtiler ile diğer kırık sebeplerinin dışlanmasına dayanır. Deri biyopsisi tanıda altın standarttır. Prenatal US ile doğumdan sonra görülen kırık ve diğer kırık nedenlerinden metabolik hastalıklar dışlandıktan sonra hastalar tanı almaktadır. Çalışmamızdaki hastaların tamamı tekrarlayan kırık öyküleri, radyolojik görüntülemeler ve diğer metabolik hastalıklar ve çocuk istismar durumu dışlanarak tanı almıştır. Hastalarımıza genetik inceleme yapılmamıştır ve prenatal US bulguları ile tanı alan hasta olmamıştır.

Oİ’da Sillence sınıflaması, doğumda kırık olup olmamasına göre değerlendirilen Shapiro sınıflaması¹⁰² gibi sınıflamalar kullanılmaktadır. David Sillence tarafından 1970li yıllarda klinik ve radyolojik bulgular ile kalıtsal özellikleri dikkate alarak Oİ’yi 4 alt tipe ayırmıştır.³⁰ Sillence sınıflamasına göre Tip I ve Tip IV OD olup, Tip II ve III OR geçiş gösterir. En sık görülen tip, kemik tutulumunu hafif olduğu ve major deformitelerin ve diş anomalilerinin olmadığı Tip I dir (hastaların % 85-90). Diş bozukluğu olanlar Tip IB olarak sınıflandırılır. Tip II, perinatal dönemde ölümle sonuçlanan formdur. Yenidoğan döneminde oldukça ağır seyreden form Tip III olup, bu hastalar çok kısa boylu, ekstremit ve vertebra deformiteleri olan ve sıklıkla akciğer sorunları sonucunda ölen hastalardır. Bu gruplara dahi olmayan hastalar Tip IV olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızdaki hastaları Sillence sınıflamasına göre değerlendirdiğimizde 9 hasta Tip I, 10 hasta Tip III, 5 hasta Tip IV idi. Literatürde en sık görülen tip hafif klinik özellikleri olan Tip 1 olmasına rağmen, çalışmamızdaki hastaların

%42'si Tip3 olup, en sık görülen tipin Tip3 olması, merkezimizin komplike olguların takip edildiği 3. basamak sağlık kuruluşu olması ile ilişkilendirilmiştir.

OR geçişli Oİ hastalarında daha az sıklıkta aile öyküsü olup, OD Oİ hastalarının yarısından fazlasında, Finlandiya'da yapılan bir diğer çalışmada ise hastaların yaklaşık %65'inde, önceki nesillerin de etkilendiği aile öyküsü bildirilmiştir¹⁴⁴. Çalışmamızdaki hastaların ise %25'inde aile öyküsü mevcuttu.

Oİ hastalarında iskelet anomalileri baskın klinik bulgu olsa da hastalarda pulmoner, kardiyak ve vasküler semptomlar ile diş bozuklukları (Dİ), mavi sklera, duyma kusuru ve ligamentöz laksite görülmektedir. Pulmoner komplikasyonlar sıklıkla skolyoz ve kosta kırıklarına bağlı gelişmektedir, kardiyak bulgular ise kalp kapaklarında ve aort kapağındaki esas komponent olan tip 1 kollajenin bozuk olmasından kaynaklanmamaktadır. En sık kardiyak anomali ise aort dilatasyonu olarak bildirilmiştir¹⁴⁵. Damar fragilitesi artan hastalarda anormal kanamalar görülebilir ve minimal travma sonrası hematoma gelişebilir. Hastaların yarısında 3. Ve 4. Dekatta işitme kaybı gelişir. Kulak kemiklerindeki incelmeye, atrofi ve kırıklar sensörinöral ve iletim tipi işitme kaybına sebep olur. Tip 1 Kollajen defekti sonucunda diş anomalileri görülür. Dişlerde gri, sarı, kahve rengi değişimler, dentin mineralizasyonunda azalma görülebilir. Çalışmamızdaki hastaların 17'sinde (%71) skolyoz, 16'sında (%70) yapısal boy kısalığı, 9'unda (%37,5) mavi sklera, 8'inde (%33) Dİ, 2'sinde (%8) duyma kusuru, 3'ünde (%12,5) ligamentöz laksite saptanmıştır.

Hastalık, ağrı, skolyoz, kırıklar ve pulmoner bulgular ile günlük yaşamı olumsuz etkilemektedir. Nitekim Oİ hastalarında persistant ağrı, Cortés ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %83 oranında bildirilmiştir¹⁴⁶.

Çalışmamızda ise hastaların %21'inde persistant ağrı, %17'sinde istirahat ağrısı, %75'inde yürüme güçlüğü, %61'inde topallama, %77'sinde çabuk yorulma saptanmıştır. Hastalarımızın %12'sinde kişisel bakım kötü, %24'si psikolojisinin kötü veya endişeli olarak tariflemiştir. Literatürde de %50'ye varan sıklıkla kaygılı duygu durumu Oİ hastalarında bildirilmiştir¹⁴⁷. Çalışmalarda pediatrik ve erişkin Oİ hastalarında hayat kalitesinin normal popülasyona göre düşük olduğu görülmektedir ve bizim çalışmamızda günlük yaşam aktiviteleri Barthel indeksi ile değerlendirildiğinde hastalarımızın %20.83 orta bağımlı, %33.32'sinin ise ileri ve tam bağımlı olduğu görülmüştür.

Oİ'nin tedavisinde multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Çocuk endokrin, ortopedi, ftr klinikleri hastaları birlikte değerlendirmelidir. Aileler ve hastalar bilgilendirilmeli, hastalık ve semptomlarını tanımalıdır. Tedavinin amacı kırık sıklığı ve ağrıyı azaltmak, büyümeyi desteklemek, bağımsız hareket etmeyi ve fonksiyonelliği sağlamak olmalıdır. Bu amaçla Oİ tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviler kullanılmaktadır.

Oİ, artan kemik fragilitesi, minimal travmalı veya travmasız kırıklar ile karakterizedir. Kırıklar genel popülasyona göre atipik lokalizasyonda görülebilir. Örneğin vertebra fraktürü hastaların %70'inde görülmektedir⁵⁴. Kırıklar en sık travmaya sekonder alt ekstremitelerde görülür ve ortopedik cerrahi sıklıkla alt ekstremiteye yönelik uygulanmaktadır. Oİ'de göreceli kırık riski yaşla birlikte önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. 20 yaş altı bireylerde 11 kat, 20-54 yaş arası 6 kat ve 55 yaş üstü bireylerde 4 kat arttığı bildirilmiştir³⁷. Çalışmamızdaki 24 hastanın ortalama kırık sayısı 11 ± 6 olup, yıllık kırık insidansı $0,8 \pm 0,7$ olarak bulunmuştur. Bu kırıklar içinde mikrokırıklar değerlendirilmeye alınmayıp, sadece deplase kırıklar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da literatüre paralel olarak ortalama kırık segment sayısı femurda 5,5, tibiada 3, humerusta 1.6, ön kolda 0.7 olarak bulunmuştur ve en sık femur ve tibiada kırık saptanmıştır. Literatürde ilk kırık oluşum zamanını 3,6- 33. ay olarak bildiren çalışmalar olup; çalışmamızdaki hastaların ilk kırıkları sıklıkla hayatın 15. ayında saptandı. Literatürde cerrahiye başlama yaşı hakkında Sofield ideal bir zaman bildirmemiştir ancak cerrahi uyguladığı en küçük yaşı 6 ay olarak bildirmiştir¹²⁴. Williams ise çocuk gelişiminde

erken dönemde cerrahi uygulamayı önermiştir ve en erken cerrahiyi 10. ayda yapmıştır¹⁴⁸. Cerrahi geciktirildiği zaman ekstremitelerde uzunluk kayıpları ve ilerleyici deformite gelişebilir. Öte yandan çok erken cerrahinin de yaklaşık 3 yıllık revizyon süresi olacağından, daha sık cerrahi gerektirebileceği de göz önünde tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda da ilk cerrahi en erken 12.ayda iki hastaya uygulanmıştır. Genel olarak hastalarımızı değerlendirdiğimizde ise sıklıkla hayatın 88.ayında cerrahi tedavi uygulandığını saptadık.

Erken osteoporozun en sık sebeplerinden olan, kemik yoğunluğunda azalma ve fragilite artışıyla seyreden Oİ'nin medikal tedavisinde bifosfonatlar önemli role sahiptir. Bifosfonatlar, kemik kitlesinde artış, fraktür riskinde azalma, osteoklastik aktiviteyi baskılama ve apoptozisini artırarak medikal tedavinin temelini oluşturur ve hastaların yaşam kalitesini artırır. Metaanalizler Oİ tedavisinde bifosfonatın KMD'yi artırdığı ve kırık oranını düşürdüğünü göstermiştir¹⁴⁹. Denosumab ise nükleer faktör kappa b aracılığıyla etki ederek osteoklastik aktiviteyi baskılayan monoklonal insan antikorudur. Çalışmalarda kemik formasyonunu artırdığı gösterilmişse de hiperkalsemi, hiperkalsiüri yan etkileri olarak bildirilmiş ve Oİ'da klinik kullanımına dair daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Osteoanabolik bir ajan olan osteoblastik aktivite ve kemik formasyonunu artıran FDA tarafından osteoporoz için yeni onay alan rekombinant insan paratiroid hormonu olan teriparatid de Oİ'da kullanılmaktadır. Randomize çalışmalarda erişkin Tip I Oİ hastalarında teriparatidin KMD'yi artırdığı, ancak orta ve şiddetli Tip III ve Tip IV hastalarda benzer etkiyi göstermediği görülmüştür¹⁵⁰. Çalışmamızdaki hastaların %75'ine pamidronat, %10'una pamidronat ve denosumab, %10'una pamidronat ve zolendronat ile %5 hastaya teriparatid verildi. Medikal tedavilerin verilme süresi ortalama 45 aydı. Literatürde büyüme hormonu tedavisi, WNT ve TGF BETA sinyal yolağını hedef alan yeni tedaviler geliştirilmektedir¹⁵¹.

Uzun kemik deformiteleri, akut kırıklar, ilerleyici deformite ve tekrarlayan kırıklar ve ağrı ile başvuran hastalarda cerrahi müdahale endikedir. Osteogenezis imperfekta hastalarda zaman içerisinde tekrarlayan kırıklara bağlı olarak uzun kemiklerde progresif deformiteler gelişebilmektedir. Bu hastaların temel ortopedik tedavisindeki esas amaç oluşan kırıkların fiksasyonunu sağlamak, ilerleyici deformiteyi düzeltmek ve oluşabilecek yeni kırıkların önüne geçmektir. Çalışmamızda uyguladığımız cerrahi tedavi endikasyonlarının büyük çoğunluğunu (%64) deformiteler oluşturmaktadır. Endikasyon ile ilişkili verilerimiz literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamıza sadece alt ekstremité kırık ve deformiteleri nedeniyle cerrahi

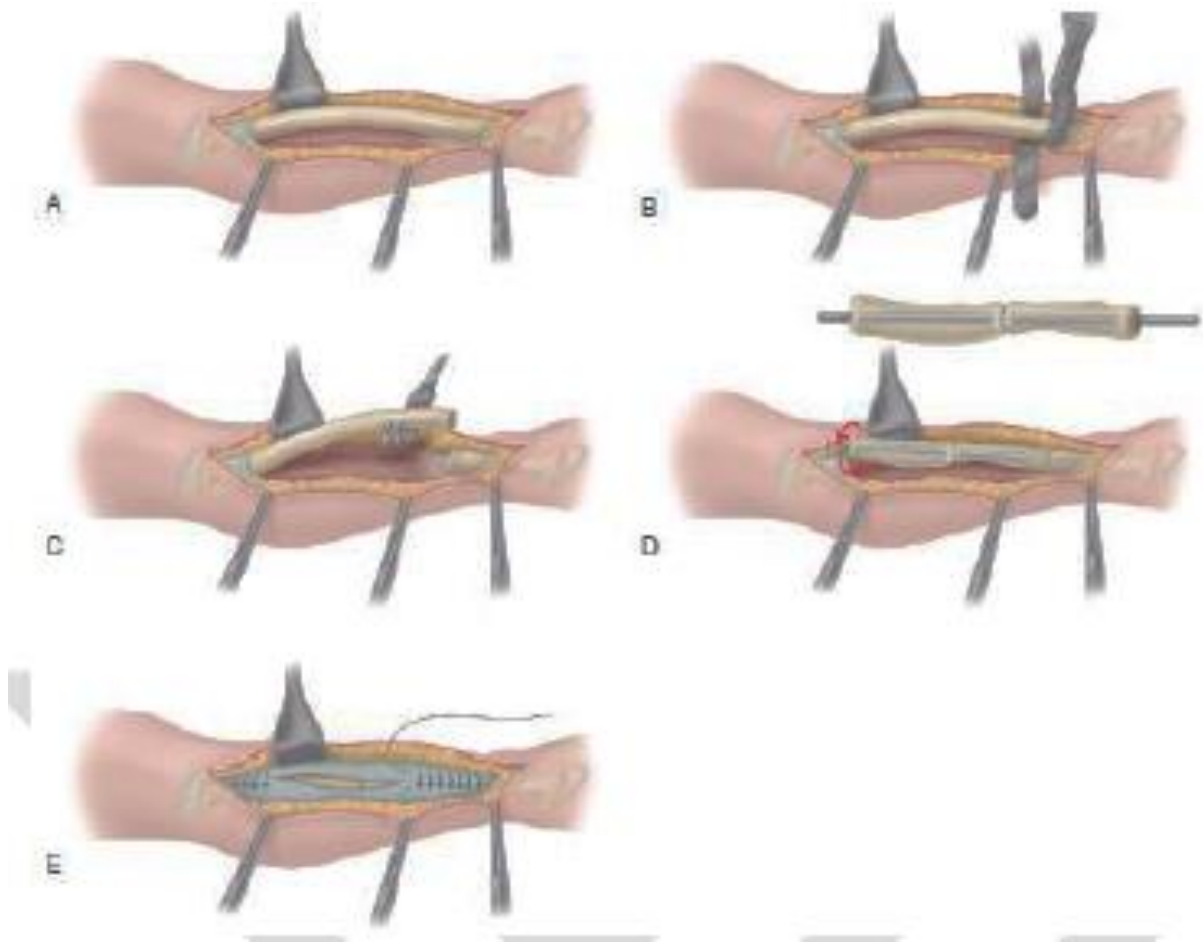
uyguladığımız hastalar dahil edildi. Literatürde Marafioti ve Westin¹⁵² in yaptığı çalışmada opere edilen 141 segmentin 75'i femur, 66'sı ise tibia iken, Karbowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise opere edilen 172 segmentin 101'i femura yönelikti¹⁵³. Çalışmamızda opere edilen 64 segmentin 45'inin femura yönelik olması, segment bazlı değerlendirmede literatüre benzerlik göstermektedir.

Ameliyat öncesi dönemde hastalarımızın klinik muayene ile rotasyonel deformiteleri değerlendirildi ve opere edilecek olan segmentlerin yarısında (n=32) rotasyonel deformite saptandı. Femur ve tibia da gelişen deformitelerin yönelimleri ilgili JD King ve ark. yaptığı çalışmada, femurda en sık anterolateral eğrilik, tibia da ise en sık anterior eğrilik görüldüğünü bildirilmiştir¹⁵⁴. Bizim çalışmamızda opere edilen 64 segmentin büyük çoğunluğunda frontal ve sagittal planda deformiteler mevcuttu. Bu tür metabolik kemik hastalıklarında tüm kemik etkilendiğinden, koronal ve sagittal plan deformitelerinin sıklıkla birliktelik göstermesi nedeniyle, deformiteyi düzeltmek için tek bir osteotomi yetmeyip, çoğu zaman birden fazla osteotomi gerekmektedir. Opere edilen tibial segmentlerin sagittal planda hiçbirinde posterior yönelimli deformite gözlemlenmedi. Femur ve tibia da en sık anterolateral eğrilik tespit ettik. İkinci sıklıkta ise femurda posteromedial, tibia da ise anterior eğrilik saptadık.

Oİ sonucu proksimal femurda gelişen varus deformitesini ele alan literatürdeki çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. M. Aarabi ve ark. yaptıkları çalışmada Oİ hastalarında koksa vara insidansını araştırmıştır¹⁵⁵. 283 hasta ile yapılan bu çalışmada, prevelansın %10.2 ve ortalama CCD açısının 99° olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yapılan preoperatif radyolojik kalça değerlendirmesinde ortalama CCD açısı 119.18° olarak ölçüldü ve femoral segmentine cerrahi uyguladığımız hastalarda ameliyat öncesi %55,5' inde koksa vara saptandı. İki çalışma arasındaki prevelans farkının gözlemlenmesinin iki ana nedeni mevcuttur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun ağır iskelet deformiteleriyle seyreden Silence Tip III hastalarının olması ve koksa vara için CCD açısının 120°nin altında olacak şekilde değerlendirmemizdir.

Sofield ve Millar'ın 1959 yılında yayınladığı cerrahi yöntem günümüzde de Oİ hastalarında uzun kemik deformite ve kırık tedavisi için altın standart tedavi olarak kabul görmektedir¹²⁴. Bu yöntem uzun kemiğin fragmentasyonu (şiş-kebab osteotomisi) sonrası intramedüller uzamayan çivi ile fiksasyonunu tariflemektedir. Li ve ark. periost hasarını en aza

indirmek için Sofield Millar prosedürünü minimal invaziv hale getirerek modifiye etmiştir¹⁵⁶. Çalışmamızdaki bütün hastalara cerrahi teknik olarak Sofield-Millar prosedürünü uyguladık.



Şekil 20. Sofield-Millar prosedürü.

A-C açılım, ve şaftın çıkarılması, D-çoklu osteotomiler ve yeniden dizilim, ve kapama.

Oİ hastalığında kırılğan kemik yapısı nedeniyle literatürde fiksasyon ve implant seçenekleri hep tartışılmıştır. İntramedüller fiksasyon olarak uzayabilir teleskopik çiviler (Bailey-Dubow, Sheffield, Fassier-Duval), uzama göstermeyen çiviler (TEN, rod, femur çivisi, humerus çivisi, tibia çivisi) kullanılmaktadır.

Tek başına plak ile fiksasyon yüksek revizyon sebebiyle çok tercih edilmemektedir. William J Enright ve ark., Sillence Tip III hastalarına 8 kemik (6 femur,2 tibia) için 13 kere plak ile fiksasyon yaptığı çalışmanın sonucunda yüksek revizyon oranı bildirmişlerdir. Revizyon endikasyonları arasında en sık neden kırık olduğu, bunula birlikte deformite, plak yetmezliği ve kaynamama durumları da revizyonlara sebep olmuştur¹²¹. Düşük yoğunluklu kemiğin orta kısmına uygulanmış plak diyafizde sert bir alan oluşturup plak proksimal ve

distalinde artmış strese neden olarak implant yetmezliğine neden olur. Plak altında kalan kemik dokusunda stres maruziyeti olmayacağından, kemik rezorbisyonunda artışa neden olur.

Plak ve çivi kombinasyonunu içeren çalışmalar literatürde çok az mevcuttur ve günümüzde popülerite kazanmaya başlayan bir yöntem haline gelmiştir. Cho ve ark., 2015 yılında yaptığı çalışmada Oİ hastalarında uzun kemiklerde İM çivilemeye ek olarak kilitli plak kullanarak unikortikal vidalar ile tespit yöntemini önerdi¹²². Bu çalışmada plak fiksasyonu için kullanılan implantlar en sık 3,5 ve 4,5 mm LCP plaklar olmuştur ve ortalama vida delik sayısının ise 8,1 (4-10) olduğunu belirtmişlerdir. 2018 yılında ise benzer bir çalışmayı Franzone ve ark. yapmıştır. Bu çalışmada opere edilen 14 segmente en uzun 8 delikli olacak şekilde 3,5 ve 2,7 milimetrelik plaklar ile fiksasyon yapılmıştır¹²³. Çalışmamızda iki grup hasta mevcuttur. Sadece İM (uzayabilir ve uzayamayan) çivi yöntemiyle tespit sağlanan ve İM (uzayabilir ve uzayamayan) çiviye ek olarak plak fiksasyonu (kombine yöntem) yapılan 2 segment grubu değerlendirilmiştir. Kombine yöntemi uyguladığımız 32 segmentte implant seçeneği olarak 11 hastada proksimal humerus kilitli plak, 12 hastada 3,5 mm LCP, 5 hastada 4,5 mm LCP, 3 hastada 3,5 mm 1/3 tübüler plak ve bir hastada ise proksimal humerus kilitli plak ile 3,5 mm LCP plak beraber kullanıldı. İmplant seçimi bakımından en sık 3,5 mm LCP plağı kullanarak literatüre benzer tercihlerde bulunduk. Plaklardaki ortalama delik sayısı 8,85 (min:4, max:16) olup, Cho ve ark. yaptığı çalışmadaki değer ile paralellik göstermektedir. Plaklama sırasında mümkün olan en uzun plak tercih edildi. Proksimal femur deformitelerinde colluma gönderilen kilitli vidalar kullanıldı. Franzone ve ark. plak tespitinde hem kortikal hem kilitli vidalar kullanmışlardır. Çalışmamızda mümkün olan yerlerde kilitli vida kullanıldı. Vidalama yöntemi olarak çoğu segmentte hem kortikal hem kilitli (hibrid) vidalar kullanmak zorunda kaldık. Çivi nedeniyle kilitli vida kullanılmayan yerlerde oblik bikortikal vida kullanıldı. Hastaların kemik çapı ve uzunluğu farklılık gösterdiğinde standart plak uymadığı hastalarda ince plak kullanıldı.

Çivi tasarımı olarak hastalarımıza uzayabilir (%39) ve uzayamayan çiviler (%61) kullanıldı. Teleskopik Fassier-Duval çivisinin kullanımı plak+çivi tespit kombinasyonu uyguladığımız grupta daha fazla olmasının nedeni, bu tedavi seçeneğinin son dönemde yaygınlık kazanması ve bu nedenle teleskopik çiviler arasında en yeni nesil olan Fassier-Duval çivilerine ulaşım kolaylığı olmasıdır. Fassier-Duval dışı teleskopik çivi (Bailey-Dubow, Sheffield) kullanımı ise daha geleneksel yöntem olan, tespit yöntemi olarak sadece çivi kullandığımız grupta kullanıldı.

Oİ hastalarında postoperatif dönemde osteotomi hattının kaynama süresi ve kaynamaması ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Postoperatif dönemde kaynama durumunun takibini 6 haftalık periyotlar ile çekilen düz radyografik görüntülemeler ile yapıldı. Her iki grup hastalarının 18. hafta kontrolünde osteotomi hattında kaynama görüldü. Kombine yöntem ile tedavi ettiğimiz segmentlerin %31,25'inde 6. haftada kaynama görülmüşken, sadece İM çivi uyguladığımız grupta 6. haftada kıstaslarımızı karşılayacak düzeyde kaynama görülmeydi. 12. hafta kontrolünde çivi grubunun %40,62, kombine grubunun ise %84,37'sinde kaynama görüldü. 18. hafta kontrollerinde bütün hastalarda kriterlerimizi karşılayacak düzeyde kaynama görülmüşken, kaynamama hiç görülmeydi. Kaynama için bildirilen sürenin doğruluğu, takip radyografilerinin sıklığı ile sınırlıdır. İki radyografik kontrol arasında 6 haftalık ara olması nedeniyle gerçek kaynama haftasının daha erken haftalarda olduğu ve plak kullanımının kırık kaynama süresini anlamlı şekilde azalttığı kanaatindeyiz. Literatürde kombine fiksasyon yöntemimize benzer şekilde İM çiviye ek olarak plak fiksasyonu kullanılan çalışmalarda da kaynamama bildirilmemiştir^{122 123}. Agarwall ve Joseph. yayınladığı çalışmada 44 hastanın 9'unda kaynamama durumu rapor etmişlerdir¹⁵⁷. Gecikmiş kaynamanın 12 ay olarak tanımlandığı bir başka çalışmada 114 osteotomi hattından 48'inde (%42) gecikmiş kaynama olduğu görüldü¹⁵⁸. 64 segmentte kaynamama görülmemesi ise çalışmamızın literatürden farklılık gösteren sonuçlarından biridir.

Oİ metabolik kemik hastalığı olduğundan femurun proksimal kısmı etkilendiğinde sıklıkla koksa vara kliniğini görmektedir. İM çivinin femurdaki yanlış konumlandırılması ve ameliyat edilmemiş hastalarda kırılmalı kemik yapısı ve proksimal femurda tekrarlayan mikrokırıklar varus deformitesinin progresyonunu tetiklemektedir.

Fassier ve ark. yaptıkları çalışmada osteopenik kemik hastalığı olan 21 kalçanın (18-Oİ, 3-Fibröz Displazi) varus düzeltme cerrahisinin sonuçlarını değerlendirildiğinde, son takipte boyun-şaft açısının ortalama 84,6'dan 114,4 dereceye çıktığını bildirdiler¹⁵⁹. I. Georgescu ve ark. Burnei tekniği kullanarak Oİ tanılı proksimal femur koronal plan deformitesi (koksa vara-7, koksa valga-5) olan 12 kalçayı opere etti. Her iki deformite için tatminkâr sonuçlar elde ettiklerini bildirdiler¹⁶⁰. Çalışmamızda CCD açısının 120° altında olmasının koksa vara olarak kabul ettik. Operasyon öncesi ortalama CCD 119.18° olan segmentleri ameliyat sonrası en son takip radyografisinde ölçülen ortalama CCD açısı 128.94° idi. Çivi ile fiksasyon yaptığımız grubun ameliyat öncesi ve sonrası CCD açılarındaki istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlenmezken, kombine fiksasyon yöntemi uyguladığımız hasta grubunda istatistiksel

olarak anlamlı düzelme görüldü. Buna neden olan cerrahi farklılığın, bu grupta osteotomiler sonrası proksimal femura uygulanan plak üzerinden femur boyun ve başa gönderilen kilitli vidaların olduğu kanaatindeyiz.

Oİ hastaları yaygın osteopeni nedeniyle normalden daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Bu durum ameliyat sonrası kemiğe ve implanta bağlı mekanik komplikasyonların yaygın şekilde görülmesine neden olur. Bartosz Jan Musielak ve ark. yaptığı çalışmada ameliyat sonrası yaygın görülen komplikasyonları tanımlamışlardır 58 segment ile yapılan bu çalışmada 35 komplikasyon bildirilmiştir. Çivi migrasyonu 25 hastada görülmüş ve bunların büyük çoğunluğu çivinin erkek komponentinde görüldü. Bunun dışında ise daha az sıklıkla implant çevresi kırık, rotasyonel deformite, kemikte kısılma ve osteomyelit olduğu bildirilmiştir¹⁶¹

Bicheng ve ark. 594 hastayı içeren meta-analiz çalışmasında uzayabilir teleskopik çivilerin komplikasyonlarını tanımlamışlardır. Komplikasyonların %16'sı mekanik, %5'i biyolojik ve %68'inin mekanik-biyolojik nedenlerden kaynaklandığını sunmuşlardır. En sık bildirilen komplikasyon ise çivi migrasyonu olduğunu ve daha az sıklıkla kırık, korreksiyon kaybı ve perforasyon olduğunu bildirmişlerdir. Meta-analize dahil edilen ve uzayabilir çivi ile uzayamayan çivi karşılaştırması yapılan çalışmalarda komplikasyon ve sağkalım açısından uzayabilir çiviler istatistiksel olarak daha avantajlı bulunmuştur¹⁶².

Klasik Sofield-Millar prosedüründe en çok tartışılan konulardan birinin çivinin migrasyonu olmuştur. Tiley ve Albright yaptıkları çalışmada 112 segmentte 20 adet migrasyon rapor etmişlerdir. Bu durumun en sık nedeni olarak kısa çivi kullanımı olduğunu ve revizyon için de en sık neden olduğunu belirtmişlerdir¹⁶³. Çalışmamızda da en sık komplikasyon olarak 14 hastada çivi migrasyonu olduğunu saptadık. Sadece çivi tespiti yaptığımız hastaların 5'inde, kombine yöntemde ise 9 hastada migrasyon görüldü. Kombine yöntemle tedavi ettiğimiz hastaların cerrahisinde implant seçimi olarak uzayabilir teleskopik çivi kullanımının migrasyon sıklığına neden olduğu kanaatindeyiz. En sık migrasyon ise femur distalinden gerçekleşmiştir. Migrasyona bağlı komplikasyon sıklığımız literatür ile uyumludur.

Literatür taraması sonrası birçok çalışmada uzama göstermeyen çiviler ile yapılan cerrahi sonrası yüksek komplikasyonlar bildirilmiştir. Uzayan osteopenik kemik içinde uzamayan çivi bulunması sonucunda çivi eğilmesi veya kısılması ve bunun sonucunda implant

ve çevresinde kırık gelişmesi kaçınılmaz bir durumdur. Bu komplikasyon oranları kullanılan teknik ve implant seçimi ile önlenilecek veya azaltılabilecek komplikasyonlardır. El Adl ve ark. yaptıkları çalışmada uzayamayan çivilerde implanta bağlı komplikasyon oranını %68.4 olarak bildirmişken, uzayabilir Sheffield çivisi ile yapılan ameliyat sonrası %28.6 oranında komplikasyon bildirmişlerdir¹⁶⁴. Çalışmamızda ikinci sıklıkla görülen komplikasyonumuz ise implant çevresi kırık gelişimi oldu. İmplant çevresi kırıklarının tamamı sadece çivi kullandığımız gruptaki segmentlerde gelişti. Plak ile ek fiksasyon sağladığımız segmentlerde periprostetik kırık gelişmeme nedeninin, hem plak sayesinde oluşan ek mekanik desteğin varlığı ve osteotomi bölgesine destek sağlayan bu implantın kaynamayı hızlandırmış olduğunu düşünmekteyiz.

Oİ metabolik bir kemik hastalığı olduğundan ve cerrahi uygularken hastalara tamamen semptomatik bir tedavi seçeneği sunduğumuzdan ve altta yatan patolojiyi düzeltemediğimizden cerrahi teknikten ve kullanılan implanttan bağımsız olarak redeformite gelişmesi bazen kaçınılmaz olabilmektedir. Redeformite genellikle kemiğin uzama gösterip implantın yeterli düzeyde uzamaması sonucunda çivinin bittiği noktanın proksimal veya distalinde gelişmesi olasıdır. Bacaksız ve Akan yaptığı çalışmada 21 hastanın 43 segmentini retrospektif olarak araştırmışlardır ve en sık komplikasyon olarak redeformasyon olduğunu bildirmişlerdir¹⁶⁵. Çalışmamızda literatürden farklı olarak, sadece 3 vakada çivinin migrasyonu sonrası çivinin bittiği noktanın distalinden 1 adet sagittal, 2 adet koronal plan deformitesi gelişmiştir.

Cho ve ark. çivi ile plak kombinasyonunu değerlendirdikleri çalışmada 37 uzun segmentin osteotomi ve kırık hattında kaynama sağlandıktan sonra ortalama 1,8 yıllık süre sonrası plakları çıkarmışlardır. Çıkarım sonrası 7 segmentte vida deliğinden kaynaklı kırık hattı oluşmuştur ve konservatif takip edilmiştir. Vida deliği kaynaklı kırık hatlarının tümünde ilerleyen takibinde kaynama görülmüştür¹²². Kombine cerrahi uyguladığımız hastaların hiçbirinde plak çıkarma işlemi yapılmadığından böyle bir komplikasyon hiçbir hastada görülmemiştir.

Nadir olarak Oİ hastalarında kırık veya osteotomi sonrası ilgili bölgede masif kallus oluşumu görülebilir. Bu durum bazen sarkomatoz lezyonlardan ayırt edilme güçlüğüne yol açabilir ve bunun sonucunda amputasyona kadar yol açabilecek trajik sonuçlar doğurabilir¹⁶⁶. Çalışmamızda bir hastamızın sol femur osteotomi hattında sarkomatöz görünümlü hiperplastik osteojenik formasyon gelişmesi sonrası, onkolojik ortopedi departmanı tarafından kapalı

biyopsi işlemi uygulandı ve neoplastik dokulara rastlanılmadı. Reperatif yeni kemik yapımı gösteren kortikomedüller dokulara rastlanıldı ve bu dokular kallus lehine değerlendirildi.

Oİ tedavisi için tarif edilen bütün cerrahi yöntemler teknikten ve implanttan bağımsız olarak yüksek revizyon oranına sahiptir. Bunun nedeni düşük kemik kalitesi olarak gösterilmiştir. Sterian ve ark. cerrahi teknik olarak Sofield-Millar prosedürünü kullanarak Fassier-Duval çivisi kullanmıştır. 32 hasta ile yapılan bu çalışmada 7 yıllık takip süresi sonrası 17'sinde (%53.12) revizyon cerrahi uygulamışlardır. Bütün hastalarda revizyon gereksinimi olarak çivi migrasyonu olduğunu bildirmişlerdir¹⁶⁷. Joseph ve ark. yaptığı meta-analizde uzamayan çiviler ile opere edilen 359 segmentin değerlendirmesini ele almışlardır ve revizyon oranının %39.4 olduğunu bildirmişlerdir. Revizyon cerrahisi gereksinim sıklığı olarak %43 rod migrasyonu, %36 kırık ve %20'si tekrarlayan kemik deformitesi nedeniyle meydana geldiğini sunmuşlardır¹²⁶. Çalışmamızda 9 segmente (%14) revizyon cerrahisi uyguladık ve revizyon cerrahisinin tümünü çivi ile tespit ettiğimiz segmentlere uyguladık. Bütün hastalarda revizyon gereksinimi ise implant çevresi kırıklar oluşturmuyordu. Kırık dışı revizyon gerektirecek komplikasyonlarımız mevcut olup, aciliyet oluşturmayıp elektif şartlar altında cerrahi planlanmıştır. Kombine yöntem ile tedavi ettiğimiz segmentlerde revizyon yapılmamış olması, istatistiksel olarak anlamlı gözükse de bu grupta görülen çivi migrasyonu, deformite tekrarlanması, çivi eğilmesi, çivide uzamama gibi komplikasyonların acil cerrahi gerektirmemesinden kaynaklanabilir.

Bir diğer bahsedilmesi gereken komplikasyon ise enfeksiyondur. Sofield ve Millar kendi yayınlarında iki adet enfeksiyon komplikasyonu bildirdiler¹²⁴. Li ve ark. yaptıkları çalışmada ise Sofield-Millar prosedürünü modifiye ederek floroskopik görüntüleme altında osteotomi hattının belirlenmesini ve minimal kesiyle ameliyat tekniğini tanımladılar. Modifiye Sofield-Millar prosedüründe daha az kesi, daha az kanama, daha az periost hasarı ve daha düşük enfeksiyon oranı hedeflemişlerdir ve hiçbir hastada enfeksiyon görülmemiştir¹⁵⁶. Absulsaad ve ark. da Modifiye Sofield-Millar prosedürünü uyguladıkları hiçbir hastada enfeksiyon saptamamıştır¹⁶⁸. Çalışmamızda 4 segmentte postoperatif dönemde enfeksiyon gelişti ve yüzeysel olduğunu düşündüğümüzden, cerrahi temizlik işlemi uygun görülmedi, bu nedenle hastalara oral antibiyotik başlandı. Bir hastanın kızarıklık ve yara yeri akıntısı devam etmesi üzerine debridman yapıldı ve daha sonra intravenöz antibiyotik kullanımı sonrası tam iyileşme sağlandı. Enfeksiyona bağlı komplikasyonların tümü femurda görüldü. 3 tanesi çivi ve plak kombinasyonu uyguladığımız segmentte, 1 tanesi ise çivi grubunda görüldü. Kombine grupta

daha çok görülmesinin nedeni olarak geniş insizyon hattının mevcudiyeti ve daha çok implant kullanımının olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi sonrası dönemde alçı veya atel ile immobilizasyon konusunda literatürde fikir birliği bulunmamaktadır. Cho ve ark. teleskopik çiviler ile tedavi ettikleri hastalarda cerrahi sonrası 4 ila 6 hafta boyunca atel/alçı immobilizasyonu uygulamışlardır¹³³. Franzone ve ark. yaptıkları çalışmada vaka örnekleri sunumunda hastaya İM çivi ve ek plak-vida fiksasyon ameliyatı sonrası uzun bacak alçısında pelvik bant ile immobilize etmişlerdir. 3 hafta sonra ise sadece okulda giyilen bacak alçısı ve su terapisi başlatılmıştır. 6 hafta sonra ise ağırlık taşımalarını uygun gömüşlerdir¹²³. Esposito ve ark. ise postoperatif immobilizasyonu sınırlandırarak daha erken rehabilitasyon ve ambulator potansiyeli olan çocukların erken ve korunaklı yük taşımalarını hastanın işlevselliği açısından daha olumlu olacağını bildirmişlerdir.¹⁶⁹ Postoperatif dönemde rutin olarak hasta yaşını ve cerrahi bölgeyi göz önünde bulundurarak hastalarımıza pelvipedal veya uzun bacak atel uygulandı. Kombine yöntem ile opere ettiğimiz segmentlere 4 hafta, sadece çivi ile opere ettiğimiz segmentlere 6 hafta atel ile immobilizasyon uyguladık. Daha sağlam fiksasyon yöntemi olduğunu düşündüğümüz kombine yöntemde daha kısa immobilizasyon süresi uyguladık ve bu durum daha erken eklem hareketine izin veriyordu. Postoperatif dönemde komşu eklem hareketlerini değerlendirdiğimizde kombine yöntem ile opere ettiğimiz 2 segmentte eklem hareket kısıtlılığı gelişti, daha uzun süre immobil kalan çivi grubu segmentinde ise 6 hastada komşu eklem hareket kısıtlılığı gelişti. Daha stabil fiksasyon ve daha erken hareket, daha az kontraktüre neden olduğu kanaatindeyiz. Tedavi gruplarını değerlendirdiğimizde çivi ile tedavi ettiğimiz hasta grubunun ortalama yük verme süresi 2,28 ay iken, kombine yöntem ile tedavi uyguladığımız hastaların ise ortalama yük verme süresi 2,98 aydı ve istatistiksel olarak daha uzun bulundu. Ek fiksasyon olarak plak kullandığımız segmentlerde tam kaynama olmadan plak üzerine binecek yükten kaçınmak nedeniyle korumacı davranışımızdan kaynaklanmaktadır.

Kırılğan kemik yapısı ve ilerleyici deformiteler Oİ hastalarının günlük yaşam aktivitesini ileri derecede bozmaktadır. Hastalık, özellikle Scilence Tip III olan ve ağır deformiteler ile seyreden hasta grubunun işlevselliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Tedavide esas hedef ise tekrarlayıcı kırıkları önlemek, deformiteleri azaltmak ve hastanın işlevselliğini artırmaktır. Bhaskar ve Khurana yaptıkları çalışmada rodding cerrahi yöntemi uygulanmış 21 hastanın ambulasyon durumunu Hoffer ve Bullock ambulasyon derecelendirmesini kullanarak değerlendirmişlerdir¹⁷⁰. Yedi çocuk Derece 3b, 3 çocuk Derece 1b ve hafif Oİ'li bir çocuk

Derece 1a'ya ulaştığını ve hastaların %50sinin ambulasyon durumunun düzeldiğini bildirmişlerdir.

Tablo 8. 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		

Çalışmamızda Hoffer ve Bullock'un tariflediği ambulasyon skorlamasını kullanmadık. Hastaların günlük yaşam aktivitelerini Barthel skorlaması ile değerlendirdik¹⁷¹. Bu skorlamaya göre ameliyat sonrası dönemde kombine cerrahi yöntem uyguladığımız hastaların %7,14'ü tam bağımsız, %28,57'si hafif, %14,28'i orta, %50'si ise ileri derecede bağımlı olduğunu, çivi grubunda ise %60'ı tam bağımsız, %30'u orta derecede, %10'u ise tam derece bağımlı olduğunu saptadık. İki grubu da değerlendirmeğe aldığımızda hastaların %29,16'sı yaşamını tam bağımsız şekilde idame ettiğini görüyoruz. Tam bağımsız şekilde yaşamını sürdüren 7 hastanın 4'ünün Sillence Tip I, 2 hastanın Tip III ve 1 hastanın Tip IV olduğunu saptadık. Kombine yöntem ile tedavi ettiğimiz hastaların cerrahi zamanlamasının daha yakın tarihli olması ve büyük çoğunluğunun pediatrik yaş grubunda olması, çivi grubundaki hastaların ise büyük çoğunluğunu geç adölesan yaş grubunda olması nedeniyle iki grubun günlük yaşam aktivite indeksinin karşılaştırılması tarafımızca yeterince objektif bulunmamıştır.

Objektif olmamakla birlikte yürüeyebilen hastalarımızın postoperatif yürüme ile ilgili anamnezi sorgulandığında, %77'sinde en sık şikayet olarak çabuk yorulma olduğunu, ikinci sıklıkla (%61,11) ise topallama olduğunu gözlemledik.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Oİ hastalarının, yüksek kırık riski ve ilerleyen deformiteler nedeniyle, bu hastalığa sahip olmayan bireylere göre yaşam şartlarının çok daha komfursuz olduğu bilinmektedir. Oİ' ye yönelik uygulanan tedavilerin tümü yaşam kalitesini artırmaya yönelik girişimlerdir.

Kırık ve deformitelerin giderilmesi ve ya önlenmesi amacıyla yapılan ortopedik müdahale öncesinde yapılacak olan planlama önemlidir. Cerrahi planlanan hastada, ameliyat öncesi planlamada, hastanın kaç deformitesi olduğu, kaç segmentine girişim yapılacağı, hangi cerrahi tekniğin kullanılacağı, hangi implantın kullanılacağı önem arz etmektedir.

Bu çalışmada iki farklı implantasyon yöntemini hasta ve segment bazlı karşılaştırdık. Postoperatif kaynama süreleri açısından çivi ve plak kombinasyonu yöntemi ile tedavi ettiğimiz segmentlerin kaynama hızı anlamlı olarak yüksek çıktı

Özellikle proksimal femura yönelik yaptığımız girişimlerde, her iki yöntemin ortalamasını baz aldığımızda preoperatif ve postoperatif CCD açısında anlamlı farklılıklar görüldü. Özellikle kombine yöntem ile tedavi ettiğimiz femoral segmentlerde çok daha tatminkar sonuçlar elde ettik.

Deformite düzeltimi açısından ameliyat ettiğimiz 45 segmentte geç postoperatif dönemde 3 segmentte korreksiyon kaybı gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu sonucu değerlendirdiğimizde, her iki yöntem deformitesi açısından uygun olduğunu kanaatindeyiz.

Kombine yöntemde çeşitli plak ve vidalama yöntemleri kullandığımız halde, herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmamız nedeniyle, özellikle osteotomi ve kırık hattına destek olan implant seçiminin, komplikasyon ve iyilik haliyle ilişkisi bulunmamıştır.

İki yöntemi komplikasyon ve revizyon ihtiyacı açısından değerlendirdiğimizde, iki grubun da azımsanmayacak kadar komplikasyonları mevcuttur. Çivi grubunda 9 hastada implant çevresi kırık gelişmesi ve revizyon ihtiyacının oluşması nedeniyle, akut revizyon ihtiyacı azlığı açısından kombine yöntemin daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz. Kombine grupta da migrasyon, uzamama, eğilme gibi komplikasyonların gelişmesine rağmen, elektif revizyon cerrahisi ihtiyacı nedeniyle henüz tarafımızca gerçekleşmemiştir.

Cerrahi sonrası dönemde hastaların işlevsel değerlendirmelerini karşılaştırdık. Opere segment üzerine yük verme çivi grubunda ortalama postopereatif 2.28 ay sürdü, kombine grupta ise 2.98 ay sürdü. Bu durumu istatistiksel olarak sadece çivi yöntemi ile tedavi ettiğimiz segmentlerin lehine bir bulgu olarak sunduk.

Komşu eklem hareket açıklığının değerlendirmesinde çivi grubunda 6 segmentte, kombine grupta ise 2 segmentte kontraktür gözlemledik. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına rağmen, kombine yöntemde sadece iki segmentte bu komplikasyonun görülmesi göz ardı edilemez.

Oİ tedavisi için iki farklı implantasyon yöntemini karşılaştırmalı şekilde sunduk. İki yöntemin de avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Unutulmaması gereken husus ise Oİ sadece bir kemik hastalığı değil, aynı zamanda psikosoyal olarak da bu hastalığa sahip bireyleri olumsuz etkilemektedir. Bu durumu önleyebilmek adına, bu konuda daha deneyimli hekimlerin yetişebilmesi için mutlaka takip ve tedavilerinin daha uygun yapılabilmesi ve multidisipliner yaklaşım yapılabilmesi adına merkez birimlerin ve ekiplerin oluşturulması şarttır.

9. KAYNAKLAR

1. McLean FC, Urist MR. Bone: fundamentals of the physiology of skeletal tissue. 1968
2. Gartner LP HJ. Color textbook of histology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001:129-82.
3. Einhorn TA, Buckwalter JA, O'Keefe RJ, et al. Orthopaedic basic science: foundations of clinical practice. 3rd ed ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons Rosemont, IL 2007:129-59.
4. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. *Endocrine Practice* 2012;18 (5):758-62.
5. Li CH, Amar S. Morphometric, histomorphometric, and microcomputed tomographic analysis of periodontal inflammatory lesions in a murine model. *Journal of periodontology* 2007;78 (6):1120-28.
6. Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 2011;144 (5):796-809.
7. Fuchs RK, Thompson WR, Warden SJ. Bone biology. Bone repair biomaterials: Elsevier 2019:15-52.
8. Ross M, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology 2006.
9. Moreira CA, Dempster DW, Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc. 2000.
10. Bostrom M, Yang x, Koutras I. Biologics in bone healing. *Current Opinion in Orthopaedics* 2000;11:403-12. doi: 10.1097/00001433-200010000-00013
11. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, et al. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect* 1996;45:371-86. [published Online First: 1996/01/01]

12. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Curr Chem Biol* 2009;3 (2):189-96. doi: 10.2174/187231309788166398 [published Online First: 2010/02/18]
13. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text/atlas of histology. Philadelphia: Saunders Philadelphia 1988:745.
14. Erkoçak A. Genel Histoloji. *Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları* 1980
15. ark. ETv. Histoloji 1. Baskı. *İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım* 1987
16. Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi. *İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım* 1989
17. M. E. Genel Histoloji 2. Baskı. *İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık* 2016
18. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int* 2015;2015:421746. doi: 10.1155/2015/421746 [published Online First: 2015/08/08]
19. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 1993;8 Suppl 2:S505-10. doi: 10.1002/jbmr.5650081315 [published Online First: 1993/12/01]
20. Nalla R, Kruzic J, Kinney J, et al. Role of microstructure in the aging-related deterioration of the toughness of human cortical bone. *Materials Science and Engineering: C* 2006;26 doi: 10.1016/j.msec.2005.08.021
21. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3 (1):a004978. doi: 10.1101/cshperspect.a004978 [published Online First: 2011/03/23]
22. Mescher A. Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (14th ed.)2016.
23. RK M. Extracellular matrix. *Harper's Biochemistry, 25th ed* 2000:695-714.
24. Kaushal G, Elbein A, Carver W. The Extracellular Matrix2009:377-88.
25. Sauk JJ, Nikitakis N, Siavash H. Hsp47 a novel collagen binding serpin chaperone, autoantigen and therapeutic target. *Front Biosci* 2005;10:107-18. doi: 10.2741/1513 [published Online First: 2004/12/03]

26. Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem* 2012;52:113-33. doi: 10.1042/bse0520113 [published Online First: 2012/06/20]
27. Lowenstein EJ. Osteogenesis imperfecta in a 3,000-year-old mummy. *Childs Nerv Syst* 2009;25 (5):515-6. doi: 10.1007/s00381-009-0817-7 [published Online First: 2009/02/13]
28. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* 2002;184 (1):1-7. doi: 10.1016/s0940-9602 (02)80023-1 [published Online First: 2002/03/06]
29. Looser E. Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda (sogenannte idiopathische Osteopsathyrosis). *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1906;15:161-207.
30. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16 (2):101-16. doi: 10.1136/jmg.16.2.101 [published Online First: 1979/04/01]
31. Chu ML, Williams CJ, Pepe G, et al. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature* 1983;304 (5921):78-80. doi: 10.1038/304078a0 [published Online First: 1983/07/07]
32. Shapiro JR. Clinical and Genetic Classification of Osteogenesis Imperfecta and Epidemiology. *Osteogenesis Imperfecta: A Translational Approach to Brittle Bone Disease* 2013:15-22.
33. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL, et al. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A* 2012;158a (5):1046-54. doi: 10.1002/ajmg.a.35327 [published Online First: 2012/03/31]
34. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23 (4):328-32. doi: 10.1136/jmg.23.4.328 [published Online First: 1986/08/01]
35. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, et al. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111 (10):939-46. doi: 10.1177/000348940211101014 [published Online First: 2002/10/23]

36. Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2016;31 (12):2159-66. doi: 10.1002/jbmr.2895 [published Online First: 2016/06/28]
37. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2017;32 (1):125-34. doi: 10.1002/jbmr.2920 [published Online First: 2016/07/23]
38. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992;43:269-82. doi: 10.1146/annurev.me.43.020192.001413 [published Online First: 1992/01/01]
39. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52 [published Online First: 2017/08/19]
40. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363 (9418):1377-85. doi: 10.1016/s0140-6736 (04)16051-0 [published Online First: 2004/04/28]
41. Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, et al. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet* 1996;59 (4):799-809. [published Online First: 1996/10/01]
42. Ishikawa Y, Wirz J, Vranka JA, et al. Biochemical characterization of the prolyl 3-hydroxylase 1.cartilage-associated protein.cyclophilin B complex. *J Biol Chem* 2009;284 (26):17641-7. doi: 10.1074/jbc.M109.007070 [published Online First: 2009/05/08]
43. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39 (3):359-65. doi: 10.1038/ng1968 [published Online First: 2007/02/06]
44. Malfait F, Symoens S, Goemans N, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:78. doi: 10.1186/1750-1172-8-78 [published Online First: 2013/05/23]
45. Colige A, Sieron AL, Li SW, et al. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet* 1999;65 (2):308-17. doi: 10.1086/302504 [published Online First: 1999/07/27]

46. Ito S, Nagata K. Mutants of collagen-specific molecular chaperone Hsp47 causing osteogenesis imperfecta are structurally unstable with weak binding affinity to collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469 (3):437-42. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.028 [published Online First: 2015/12/23]
47. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17 (1):30-8. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.1.30 [published Online First: 2002/01/05]
48. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15 (9):1650-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.9.1650 [published Online First: 2000/09/08]
49. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86 (3):389-98. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.034 [published Online First: 2010/03/02]
50. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet* 2012;91 (2):349-57. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011 [published Online First: 2012/08/07]
51. Li F, Song N, Tombran-Tink J, et al. Pigment epithelium-derived factor enhances differentiation and mineral deposition of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2013;31 (12):2714-23. doi: 10.1002/stem.1505 [published Online First: 2013/08/14]
52. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016;387 (10028):1657-71. doi: 10.1016/s0140-6736 (15)00728-x [published Online First: 2015/11/07]
53. Peddada KV, Sullivan BT, Margalit A, et al. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop* 2018;38 (4):e207-e12. doi: 10.1097/bpo.0000000000001137 [published Online First: 2018/01/23]
54. Castelein RM, Hasler C, Helenius I, et al. Complex spine deformities in young patients with severe osteogenesis imperfecta: current concepts review. *J Child Orthop* 2019;13 (1):22-32. doi: 10.1302/1863-2548.13.180185 [published Online First: 2019/03/07]

55. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003;12 (2):77-87. doi: 10.1097/01.bpb.0000049567.52224.fa [published Online First: 2003/02/14]
56. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, et al. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26 (6):581-9. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00269-6 [published Online First: 2000/06/01]
57. Jones SJ, Glorieux FH, Travers R, et al. The microscopic structure of bone in normal children and patients with osteogenesis imperfecta: a survey using backscattered electron imaging. *Calcif Tissue Int* 1999;64 (1):8-17. doi: 10.1007/s002239900571 [published Online First: 1998/12/30]
58. Jain M, Tam A, Shapiro JR, et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genet Med* 2019;21 (2):275-83. doi: 10.1038/s41436-018-0045-1 [published Online First: 2018/07/05]
59. Barber LA, Abbott C, Nakhate V, et al. Longitudinal growth curves for children with classical osteogenesis imperfecta (types III and IV) caused by structural pathogenic variants in type I collagen. *Genet Med* 2019;21 (5):1233-39. doi: 10.1038/s41436-018-0307-y [published Online First: 2018/10/03]
60. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, et al. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45 (2):261-4. doi: 10.1002/ajmg.1320450223 [published Online First: 1993/01/15]
61. KW KH. Metabolic and Endocrine Bone Diseases. *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics 5th ed* 2014:582-642.
62. F. S. Skeletal Dysplasias. *Pediatric Orthopedic Deformities*;2015:255-410.
63. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, et al. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24 (16):1673-8. doi: 10.1097/00007632-199908150-00008 [published Online First: 1999/09/03]
64. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, et al. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96 (3):237-43. doi: 10.2106/jbjs.L.01596 [published Online First: 2014/02/07]

65. Land C, Rauch F, Munns CF, et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006;39 (4):901-6. doi: 10.1016/j.bone.2006.04.004 [published Online First: 2006/05/30]
66. Semler O, Beccard R, Palmisano D, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;76 (5):321-7. doi: 10.1159/000331128 [published Online First: 2011/09/29]
67. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2012;27 (5):1142-9. doi: 10.1002/jbmr.1555 [published Online First: 2012/01/20]
68. Verra WC, Pruijs HJ, Beek EJ, et al. Prevalence of vertebral pars defects (spondylolysis) in a population with osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34 (13):1399-401. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a39646 [published Online First: 2009/05/30]
69. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, et al. The incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2011;31 (6):655-60. doi: 10.1097/BPO.0b013e31822889c9 [published Online First: 2011/08/16]
70. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999;80 (2):188-91. doi: 10.1136/adc.80.2.188 [published Online First: 1999/05/18]
71. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32 (5):413-8. doi: 10.1136/ard.32.5.413 [published Online First: 1973/09/01]
72. Swinnen FK, Coucke PJ, De Paepe AM, et al. Osteogenesis Imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:88. doi: 10.1186/1750-1172-6-88 [published Online First: 2011/12/31]
73. Hartikka H, Kuurila K, Körkkö J, et al. Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat* 2004;24 (2):147-54. doi: 10.1002/humu.20071 [published Online First: 2004/07/09]
74. Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, et al. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope* 2009;119 (6):1171-9. doi: 10.1002/lary.20155 [published Online First: 2009/04/10]
75. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996;49 (8):627-30. doi: 10.1136/jcp.49.8.627 [published Online First: 1996/08/01]

76. Falvo KA, Klain DB, Krauss AN, et al. Pulmonary function studies in osteogenesis imperfecta. *Am Rev Respir Dis* 1973;108 (5):1258-60. doi: 10.1164/arrd.1973.108.5.1258 [published Online First: 1973/11/01]
77. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, et al. Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and human patients are caused by bone-independent mechanisms. *Hum Mol Genet* 2012;21 (16):3535-45. doi: 10.1093/hmg/dds183 [published Online First: 2012/05/17]
78. LoMauro A, Fraschini P, Pochintesta S, et al. Ribcage deformity and the altered breathing pattern in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Pulmonol* 2018;53 (7):964-72. doi: 10.1002/ppul.24039 [published Online First: 2018/05/17]
79. Bonilla Jiménez V, Saavedra Falero J, Alberca Vela MT, et al. [Cardiac abnormalities in osteogenesis imperfecta. Case-control echocardiographic study]. *Med Clin (Barc)* 2010;135 (15):681-4. doi: 10.1016/j.medcli.2010.05.007 [published Online First: 2010/06/25]
80. Najib MQ, Schaff HV, Ganji J, et al. Valvular heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. *J Card Surg* 2013;28 (2):139-43. doi: 10.1111/jocs.12064 [published Online First: 2013/01/26]
81. Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM, et al. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 2011;161 (3):523-9. doi: 10.1016/j.ahj.2010.11.006 [published Online First: 2011/03/12]
82. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? *Int J Cardiol* 2009;131 (2):200-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.051 [published Online First: 2008/01/22]
83. McNeeley MF, Dontchos BN, Laflamme MA, et al. Aortic dissection in osteogenesis imperfecta: case report and review of the literature. *Emerg Radiol* 2012;19 (6):553-6. doi: 10.1007/s10140-012-1044-1 [published Online First: 2012/04/25]
84. Takagi Y, Sasaki S. A probable common disturbance in the early stage of odontoblast differentiation in Dentinogenesis imperfecta type I and type II. *J Oral Pathol* 1988;17 (5):208-12. doi: 10.1111/j.1600-0714.1988.tb01526.x [published Online First: 1988/05/01]

85. Dentistry AAO. Guideline on dental management of heritable dental developmental anomalies. *Pediatr Dent* 2013;35 (5):E179-84. [published Online First: 2013/12/03]
86. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009;11 (2):127-33. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181971ccb [published Online First: 2009/03/07]
87. Eames BF, de la Fuente L, Helms JA. Molecular ontogeny of the skeleton. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003;69 (2):93-101. doi: 10.1002/bdrc.10016 [published Online First: 2003/09/06]
88. Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:191-220. doi: 10.1146/annurev.cellbio.16.1.191 [published Online First: 2000/10/14]
89. Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, et al. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn* 2013;33 (5):416-23. doi: 10.1002/pd.4066 [published Online First: 2013/02/15]
90. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, et al. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet* 2001;98 (2):117-20. [published Online First: 2001/02/27]
91. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014;164a (6):1470-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36545 [published Online First: 2014/04/10]
92. Marti B, Sirinelli D, Maurin L, et al. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging* 2013;94 (4):428-32. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.001 [published Online First: 2013/01/29]
93. Cremin B, Goodman H, Spranger J, et al. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982;8 (1):35-8. doi: 10.1007/bf00361366 [published Online First: 1982/01/01]
94. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, et al. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *J Bone Miner Res* 2013;28 (9):2001-7. doi: 10.1002/jbmr.1942 [published Online First: 2013/03/27]

95. Ivo R, Fuerderer S, Eysel P. Spondylolisthesis caused by extreme pedicle elongation in osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J* 2007;16 (10):1636-40. doi: 10.1007/s00586-006-0293-7 [published Online First: 2007/01/24]
96. Engelbert RH, Uiterwaal CS, van der Hulst A, et al. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of disease and age of reaching motor milestones. *Eur Spine J* 2003;12 (2):130-4. doi: 10.1007/s00586-002-0491-x [published Online First: 2003/04/24]
97. Zions LE, Moon CN. Olecranon apophysis fractures in children with osteogenesis imperfecta revisited. *J Pediatr Orthop* 2002;22 (6):745-50. [published Online First: 2002/11/01]
98. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24 (6):381-88. doi: 10.1097/med.0000000000000367 [published Online First: 2017/09/02]
99. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2019;31 (6):708-15. doi: 10.1097/mop.0000000000000813 [published Online First: 2019/11/07]
100. Seedorff KS, Københavns universitet. Medical Genetics C. Osteogenesis Imperfecta; a Study of Clinical Features and Heredity Based on 55 Danish Families Comprising 180 Affected Members: Munksgaard 1949.
101. Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985;5 (4):456-62. doi: 10.1097/01241398-198507000-00014 [published Online First: 1985/07/01]
102. Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, et al. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 1990;46 (3):591-601. [published Online First: 1990/03/01]
103. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res* 2007;22 (8):1181-6. doi: 10.1359/jbmr.070418 [published Online First: 2007/04/25]
104. Obafemi AA, Bulas DI, Troendle J, et al. Popcorn calcification in osteogenesis imperfecta: incidence, progression, and molecular correlation. *Am J Med Genet A* 2008;146a (21):2725-32. doi: 10.1002/ajmg.a.32508 [published Online First: 2008/09/18]

105. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86 (4):551-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.02.022 [published Online First: 2010/04/07]
106. van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009;85 (4):521-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.001 [published Online First: 2009/09/29]
107. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;87 (1):110-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.05.016 [published Online First: 2010/06/29]
108. Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2012;33 (2):343-50. doi: 10.1002/humu.21647 [published Online First: 2011/11/05]
109. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 2012;49 (10):630-5. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101142 [published Online First: 2012/10/12]
110. Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2013;92 (4):590-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.02.009 [published Online First: 2013/03/19]
111. Symoens S, Malfait F, D'Hondt S, et al. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:154. doi: 10.1186/1750-1172-8-154 [published Online First: 2013/10/02]
112. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *Am J Hum Genet* 2015;96 (6):979-85. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.04.021 [published Online First: 2015/06/02]
113. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000;15 (4):754-62. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.754 [published Online First: 2000/04/26]

114. Jones D, Hosalkar H, Jones S. The orthopaedic management of osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedics - CURR ORTHOPAED* 2002;16:374-88. doi: 10.1054/cuor.2002.0299
115. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339 (14):947-52. doi: 10.1056/nejm199810013391402 [published Online First: 1998/10/01]
116. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (7):Cd005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub3 [published Online First: 2014/07/24]
117. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87 (1):64-8. doi: 10.1080/08035259850157895 [published Online First: 1998/03/24]
118. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86 (5):356-64. doi: 10.1136/ad.86.5.356 [published Online First: 2002/04/24]
119. Kone Paut I, Gennari JM, Retornaz K, et al. [Biphosphonates in children: present and future]. *Arch Pediatr* 2002;9 (8):836-42. doi: 10.1016/s0929-693x (02)00006-4 [published Online First: 2002/09/11]
120. Fassier FR. Osteogenesis Imperfecta-Who Needs Rodding Surgery? *Curr Osteoporos Rep* 2021;19 (3):264-70. doi: 10.1007/s11914-021-00665-z [published Online First: 2021/03/02]
121. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J* 2006;26:37-40. [published Online First: 2006/06/23]
122. Cho TJ, Lee K, Oh CW, et al. Locking plate placement with unicortical screw fixation adjunctive to intramedullary rodding in long bones of patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97 (9):733-7. doi: 10.2106/jbjs.N.01185 [published Online First: 2015/05/08]
123. Franzone JM, Kruse RW. Intramedullary nailing with supplemental plate and screw fixation of long bones of patients with osteogenesis imperfecta: operative technique and preliminary results. *J Pediatr Orthop B* 2018;27 (4):344-49. doi: 10.1097/bpb.0000000000000405 [published Online First: 2016/11/11]

124. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, Realignment, and Intramedullary Rod Fixation of Deformities of the Long Bones in Children: A Ten-Year Appraisal. *JBJS* 1959;41 (8)
125. Li WC, Kao HK, Yang WE, et al. Femoral non-elongating rodding in osteogenesis imperfecta - the importance of purchasing epiphyseal plate. *Biomed J* 2015;38 (2):143-7. doi: 10.4103/2319-4170.137764 [published Online First: 2014/09/03]
126. Scollan JP, Jauregui JJ, Jacobsen CM, et al. The Outcomes of Nonelongating Intramedullary Fixation of the Lower Extremity for Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients: A Meta-analysis. *J Pediatr Orthop* 2017;37 (5):e313-e16. doi: 10.1097/bpo.0000000000000970 [published Online First: 2017/03/10]
127. Metaizeau JP. [Sliding centro-medullary nailing. Application to the treatment of severe forms of osteogenesis imperfecta]. *Chir Pediatr* 1987;28 (4-5):240-3. [published Online First: 1987/01/01]
128. Persiani P, Martini L, Ranaldi FM, et al. Elastic intramedullary nailing of the femur fracture in patients affected by osteogenesis imperfecta type 3: Indications, limits and pitfalls. *Injury* 2019;50 Suppl 2:S52-s56. doi: 10.1016/j.injury.2019.01.045 [published Online First: 2019/03/05]
129. Popkov D, Popkov A, Mingazov E. Use of sliding transphyseal flexible intramedullary nailing in pediatric osteogenesis imperfecta patients. *Acta Orthop Belg* 2019;85 (1):1-11. [published Online First: 2019/04/27]
130. Bailey RW, Dubow HI. STUDIES OF LONGITUDINAL BONE GROWTH RESULTING IN AN EXTENSIBLE NAIL. *Surg Forum* 1963;14:455-8. [published Online First: 1963/01/01]
131. Gamble JG, Strudwick WJ, Rinsky LA, et al. Complications of intramedullary rods in osteogenesis imperfecta: Bailey-Dubow rods versus nonelongating rods. *J Pediatr Orthop* 1988;8 (6):645-9. doi: 10.1097/01241398-198811000-00003 [published Online First: 1988/11/01]
132. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, et al. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80 (6):999-1004. doi: 10.1302/0301-620x.80b6.8667 [published Online First: 1998/12/16]

133. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, et al. Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 (5):1028-35. doi: 10.2106/jbjs.F.00814 [published Online First: 2007/05/03]
134. Fassier F GF. Osteogenesis imperfecta. *Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology* 2003:1-8.
135. Sułko J, Oberc A. Advantages and Complications Following Fassier-Duval Intramedullary Rodding in Children. Pilot Study. *Ortop Traumatol Rehabil* 2015;17 (5):523-30. doi: 10.5604/15093492.1186830 [published Online First: 2016/01/12]
136. Sterian A, Balanescu R, Barbilian A, et al. Early telescopic rod osteosynthesis for Osteogenesis Imperfecta patients. *J Med Life* 2015;8 (4):544-7. [published Online First: 2015/12/15]
137. Persiani P, Ranaldi FM, Martini L, et al. Treatment of tibial deformities with the Fassier-Duval telescopic nail and minimally invasive percutaneous osteotomies in patients with osteogenesis imperfecta type III. *J Pediatr Orthop B* 2019;28 (2):179-85. doi: 10.1097/bpb.0000000000000536 [published Online First: 2018/09/14]
138. Spahn KM, Mickel T, Carry PM, et al. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *J Pediatr Orthop* 2019;39 (5):e392-e96. doi: 10.1097/bpo.0000000000001324 [published Online First: 2018/12/28]
139. Bossingham DH, Strange TV, Nicholls PJ. Splints in severe osteogenesis imperfecta. *Br Med J* 1978;1 (6113):620-1. doi: 10.1136/bmj.1.6113.620-a [published Online First: 1978/03/11]
140. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010;53 (1):1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007 [published Online First: 20091028]
141. Engelbert RH, Rombaut L. Clinimetrics: Assessment of generalised joint hypermobility: the Beighton score. *J Physiother* 2022;68 (3):208. doi: 10.1016/j.jphys.2022.02.004 [published Online First: 20220310]
142. Aran OT, Köse B, Erikson G, et al. Impact of stroke on people that receive rehabilitation and are living in Ankara, Turkey. *J Public Health Res* 2023;12 (4):22799036231204321. doi: 10.1177/22799036231204321 [published Online First: 20231008]

143. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J* 2003;44 (12):614-9. [published Online First: 2004/02/11]
144. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, et al. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000;159 (7):515-9. doi: 10.1007/s004310051322
145. Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, et al. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1986;73 (1):54-61. doi: 10.1161/01.cir.73.1.54
146. Muñoz Cortés R, Soriano Pastor JF, Monsalve Dolz V. Chronic pain in adults with osteogenesis imperfecta and its relationship to appraisal, coping, and quality of life: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101 (40):e30256. doi: 10.1097/md.00000000000030256
147. Barlow S, Dove L, Jaggi A, et al. The prevalence of musculoskeletal pain and therapy needs in adults with Osteogenesis Imperfecta (OI) a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2022;23 (1):485. doi: 10.1186/s12891-022-05433-3
148. Williams PF. FRAGMENTATION AND RODDING IN OSTEogenesis IMPERFECTA. *J Bone Joint Surg Br* 1965;47:23-31.
149. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, et al. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30 (5):929-33. doi: 10.1002/jbmr.2410
150. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124 (2):491-8. doi: 10.1172/jci71101 [published Online First: 20140127]
151. Song IW, Nagamani SC, Nguyen D, et al. Targeting TGF- β for treatment of osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2022;132 (7) doi: 10.1172/jci152571
152. Marafioti RL, Westin GW. Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59 (4):467-72.
153. Karbowski A, Schwitalle M, Brenner R, et al. Experience with Bailey-Dubow rodding in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10 (2):119-24. doi: 10.1055/s-2008-1072339

154. King JD, Bobechko WP. Osteogenesis Imperfecta. an Orthopaedic Description and Surgical Review. Reprinted from the Journal of Bone and Joint Surgery. British Number. February 1971.
155. Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, et al. High prevalence of coxa vara in patients with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2006;26 (1):24-8. doi: 10.1097/01.bpo.0000189007.55174.7c
156. Li YH, Chow W, Leong JC. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82 (1):11-6. doi: 10.1302/0301-620x.82b1.9601
157. Agarwal V, Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2005;14 (6):451-5. doi: 10.1097/01202412-200511000-00013
158. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, et al. Osteotomy Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res* 2015;30 (8):1362-8. doi: 10.1002/jbmr.2486 [published Online First: 20150510]
159. Fassier F, Sardar Z, Aarabi M, et al. Results and Complications of a Surgical Technique for Correction of Coxa Vara in Children With Osteopenic Bones. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2008;28 (8):799-805. doi: 10.1097/BPO.0b013e31818e19b7
160. Georgescu I, Gavrilu Ş, Nepaliuc I, et al. Burnei's technique of femoral neck variation and valgisation by using the intramedullary rod in Osteogenesis imperfecta. *J Med Life* 2014;7 (4):493-8.
161. Musielak BJ, Woźniak Ł, Sułko J, et al. Problems, Complications, and Factors Predisposing to Failure of Fassier-Duval Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Double-center Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2021;41 (4):e347-e52. doi: 10.1097/bpo.0000000000001763
162. Yong B, De Wouters S, Howard A. Complications of Elongating Intramedullary Rods in the Treatment of Lower Extremity Fractures for Osteogenesis Imperfecta: A Meta-Analysis of 594 Patients in 40 Years. *J Pediatr Orthop* 2022;42 (3):e301-e08. doi: 10.1097/bpo.0000000000002040
163. Tiley F, Albright JA. Osteogenesis imperfecta: treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion. Report on thirteen patients. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55 (4):701-13.

164. El-Adl G, Khalil MA, Enan A, et al. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg* 2009;75 (2):200-8.
165. Bacaksiz T, Sr., Akan I, Sr. Complications After Intramedullary Fixation Treatment of Patients With Osteogenesis Imperfecta: Telescopic Versus Non-Telescopic Implants. *Cureus* 2023;15 (9):e45376. doi: 10.7759/cureus.45376 [published Online First: 20230916]
166. Banta JV, Schreiber RR, Kulik WJ. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta simulating osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53 (1):115-22.
167. Sterian AG, Ulici A. Revision Rates for Osteogenesis Imperfecta Patients Treated with Telescopic Nails. A follow-up Study After a 7-year Experience. *J Med Life* 2020;13 (4):543-47. doi: 10.25122/jml-2020-0161
168. Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2009;33 (2):527-32. doi: 10.1007/s00264-008-0515-1 [published Online First: 20080219]
169. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2008;20 (1):52-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f35f03
170. Hoffer MM, Bullock M. The functional and social significance of orthopedic rehabilitation of mentally retarded patients with cerebral palsy. *Orthop Clin North Am* 1981;12 (1):185-91.
171. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
172. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, et al. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14322. doi: 10.4414/smw.2016.14322 [published Online First: 20160620]
173. Folci M, Capsoni F. Arthralgias, fatigue, paresthesias and visceral pain: can joint hypermobility solve the puzzle? A case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:58. doi: 10.1186/s12891-016-0905-2 [published Online First: 20160204]

10. EKLER

Ek 1. Sillence Sınıflaması

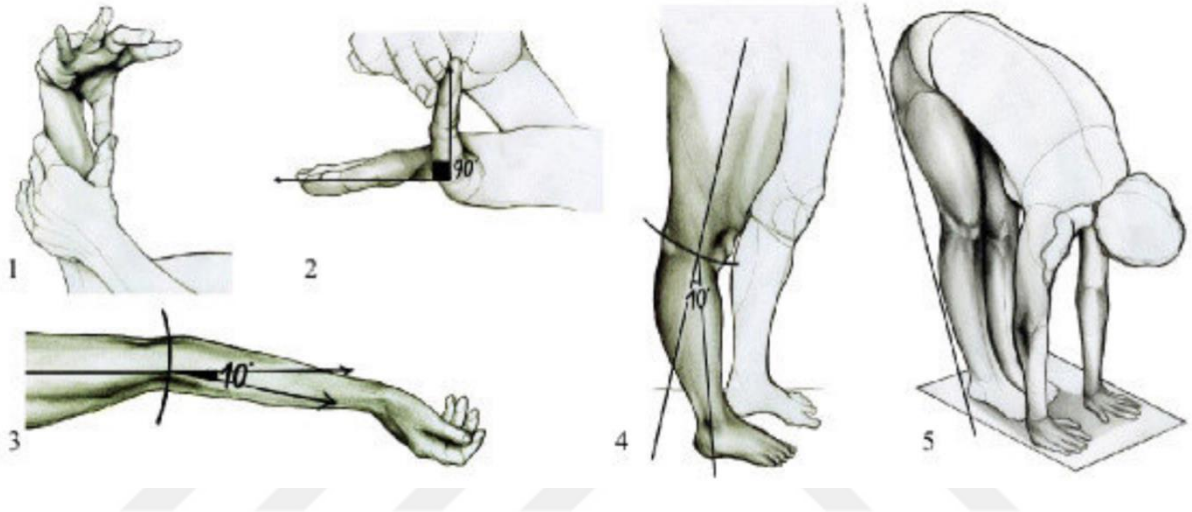
TİP	KALITIM	ÖZELLİKLER
1	OD	Değişken seviyede kemikte frajilite Erişkinlikte duyma kusuru Mavi sklera
2	OD, OR	Ciddi kemik frajilitesi Perinatal ölümcül
3	OR	Orta- ciddi kemik frajilitesi Normal sklera Uzun kemiklerde ve omurgada ciddi deformite Değişken fenotip
4	OD, OR	Kemik frajilite Genelde normal sklera Uzun kemiklerde ve omurgada ciddi deformite

OD: otozomal dominant, **OR:** otozomal resesiv

Bourgeois ve ark. 2016 yayınından çevrilmiştir.¹⁷²

Ek 2. Beighton skorlaması

Başparmak ön kola pasif apozisyonu	Her el için 1 puan
Beşinci metakarpofalangeal eklemin $>90^0$ hiperekstansiyonu	Her el için 1 puan
Dirsek hiperekstansiyonu $>10^0$	Her dirsek için 1 puan
Diz hiperekstansiyonu $>10^0$	Her diz için 1 puan
Dizleri bükmeden yere eğilerek avuç içlerini yere koyma	1 puan



Folci ve ark. 2016 yayınından adapte edilmiştir.¹⁷³

Ek 3. Barthel Puanlama Sistemi

Beslenme	0: Kendi yiyemez 5: Bir miktar yardıma ihtiyaç duyar 10: Tam bağımsız
Banyo yapma	0: Yardıma ihtiyaç duyar 5: Bağımsız
Öz bakım	0: Yardıma ihtiyaç duyar 5: Elini yüzünü yıkayabilir, dişlerini fırçalayabilir, traş olabilir, makyaj yapabilir.
Giyinip soyunma	0: Tam bağımlı 5: Yardıma ihtiyaç duyar 10: Düğmeler, fermuar, bağcıklar dahil tam bağımsız.
Barsak kontrolü	0: İnkontinan 5: Hasta suppozituar koymak veya lavman yapmak için yardıma ihtiyaç duyar. 10: Kontinan (Suppozituar kullanılabilir veya gerekirse lavman yapılabilir. Örneğin, spinal kord yaralanmalı olgular)
Mesane kontrolü	0: İnkontinan veya kateterli ve kontrol edemez 5: Bazen tuvalete yetişemez veya sürgüyü bekleyemez; altına kaçıırır 10: Hasta gece ve gündüz mesanesini kontrol edebilmelidir. Spinal kord yaralanması olan kataterli hastalar, katater bakımını bağımsız olarak yapabilmeli, takıp çıkarabilmelidir.
Tuvalet kullanımı	0: Bağımlı 5: Yardıma ihtiyaç duyar 10: Bağımsız (oturup kalkma, giyinme, tuvalet kağıdını kullanma)
Tekerlekli sandalyeden yatağa ve yataktan tekerlekli sandalyeye geçiş	0: Yatağa bağımlı, oturma dengesi yok 5: Tek başına yataкта oturma pozisyonuna geçebilir. Geçiş için major yardım gereklidir 10: Geçiş sırasında minor yardım alır veya yapacağı işlerin sırası hatırlatılır 15: Tam bağımsız.
Mobilite	0: İmmobil (tekerlekli sandalyede oturabilir ancak kullanmaz) 5: Tekerlekli sandalye bağımlı. Köşeleri dönebilir. >45 metreden fazla gidebilir. 10: Destek ile ayağa kalkıp yürüyebilir. >45 metreden fazla gidebilmelidir. 15: Bağımsız olarak 45 metre yürüyebilir. Bastoni koltuk değneği gibi yardımcı aparat kullanılabilir.
Merdiven inip çıkma	0: Yapamaz 5: Yardıma ihtiyaç duyar 10: Bağımsız inip çıkabilir, ancak destek kullanılabilir (baston, değnek, trabzan vb.)

Barthel 1965 yayınından modifiye edilmiş ve çevrilmiştir.¹⁷¹ Bu tabloya göre 0-20 arası “tam bağımlı”, 21-61 puan ileri bağımlı, 62-90 puan “orta bağımlı”, 91-99 puan “hafif bağımlı” ve 100 puan “tam bağımsız” olarak kabul edilmiştir.