

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK, MOLEKÜLER, LABORATUVAR VE
RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
DR. IRMAK ÜSTÜNDAĞ ALBAYATI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH SÜHEYL EZGÜ

ANKARA

ŞUBAT 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa no.

KABUL VE ONAY.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Kemik Doku	
2.1.1 Kemiğin Genel Yapısı.....	3
2.1.2 Kemik Bileşenleri	
2.1.2.1 Kemik Matriks.....	4
2.1.2.2 Kollajen.....	5
2.1.2.3 Non-Kollajen Proteinler.....	8
2.1.2.4 Kemik Hücreleri.....	8
2.1.2.4.1 Osteosit.....	8
2.1.2.4.2 Osteoblast.....	10
2.1.2.4.3 Osteoklast.....	11

2.1.3	Kemiğin Embriyolojik Gelişimi.....	12
2.1.3.1	İntramembranöz Kemikleşme.....	12
2.1.3.2	Endokondral Ossifikasyon.....	13
2.1.3.3	Kemik Yeniden Yapılanması (<i>Remodelling</i>).....	14

2.2 Osteogenesis İmpfekta

2.2.1	Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	15
2.2.2	Osteogenesis İmpfekta Patogenezi.....	18
2.2.2.1	Kollajen Defektleri.....	18
2.2.2.2	Ossifikasyon ve Mineralizasyon Hataları.....	22
2.2.2.3	Osteoblast Gelişimindeki Defektler.....	23
2.2.3	Klinik Tablo.....	24
2.2.3.1	Kemik Patolojileri.....	25
2.2.3.2	Boy Kısaldığı.....	26
2.2.3.3	Göz Tutulumu.....	26
2.2.3.4	Solunum Sistemi Tutulumu.....	27
2.2.3.5	İşitme Kaybı.....	27
2.2.3.6	Diş Tutulumu.....	28
2.2.3.7	Kas ve Tendon Tutulumu.....	29
2.2.3.8	Hipermobilite.....	29
2.2.3.9	Cilt Tutulumu.....	29
2.2.3.10	Kardiyovasküler Patolojiler.....	30

2.2.3.11	Santral Sinir Sistemi Patolojileri.....	30
2.2.4	Osteogenez İmperfekta'da Görüntüleme ve Radyolojik Bulgular.....	31
2.2.5	Osteogenezis İmperfekta'da Biyokimyasal Değerlendirme.....	32
2.2.6	Osteogenezis İmperfekta'da Genetik Analiz ve Proteini Analizi.....	32
2.2.7	Sınıflandırma	
2.2.7.1	Mavi Sklera ile Seyreden Klasik Deforme Etmeyen Oİ (Eski Tip 1).....	33
2.2.7.2	Perinatal Ölümcül Oİ (Eski Tip 2).....	34
2.2.7.3	İlerleyici Deforme Eden Oİ (Eski Tip 3).....	35
2.2.7.4	Normal Sklera ile Seyreden Yaygın Değişken Oİ (Eski Tip 4).....	36
2.2.8	Ayrıcı Tanı.....	36
2.2.9	Tedavi.....	37
2.2.9.1	Farmakolojik Tedavi.....	38
2.2.9.1.1	Bifosfonatlar.....	38
2.2.9.1.1.1	Bifosfonatların Kemik Dokusuna Etkileri	39
2.2.9.1.1.2	Bifosfonatların Klinik Kullanımı.....	39

2.2.9.1.1.3 Bifosfonat Tedavisi Yan Etkileri.....	40
2.2.9.2 Ortopedik Tedavi.....	40
2.2.9.3 Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon.....	41
2.2.9.4 Diş Tedavisi.....	41
2.2.10 Osteogenezis İmperfekta'da Genetik Danışma ve Prenatal Tanı.....	41
3. MATERYAL VE METOT.....	43
3.1 Çalışma Grubu.....	43
3.2 Bifosfonat Tedavisi.....	49
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	
4.1 Cinsiyet.....	51
4.2 Yaş.....	51
4.3 Tanı anında yaş.....	52
4.4 İlk tanı yakınması.....	52
4.5 Hastalık tipleri.....	54
4.6 İlk kırık yaşı.....	55
4.7 Doğumda kırık öyküsü ile doğum şekli ilişkisi.....	55
4.8 Prenatal ultrason (USG)	56
4.9 Postnatal küvöz bakımı.....	57
4.10 Akrabalık derecesi.....	57

4.11 Ailede Oİ hikayesi.....	58
4.12 Yıllık ortalama kırık sayısı.....	59
4.13 Persentil ve Z skor	
4.13.1 Tedavi öncesi ve sonrası boy.....	60
4.13.2 Tedavi öncesi ve sonrası boy Z skoru.....	62
4.13.3 Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı.....	63
4.13.4 Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı Z skoru.....	64
4.14 Dismorfik yüz görünümü ve mavi sklera.....	66
4.15 Ekstremitte deformitesi.....	67
4.16 Toraks deformitesi.....	68
4.17 Omurga deformitesi.....	69
4.18 Hiper mobilite.....	70
4.19 Cilt morluğu öyküsü.....	70
4.20 İşitme kaybı.....	71
4.21 Biyokimyasal Parametreler	
4.21.1 Kalsiyum.....	71
4.21.2 Fosfor.....	72
4.21.3 ALP.....	74
4.21.4 PTH.....	75
4.21.5 25 OH-Vitamin D.....	76
4.21.6 Spot idrar kalsiyum kreatinin.....	77

4.22 KMD.....	78
4.23 Radyolojik grafi bulguları.....	79
4.24 Kardiyak patolojiler.....	83
4.25 Hastaların genetik özellikleri.....	84
4.26 Tedavi süresi.....	87
4.27 Tedavi yan etkileri.....	87
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇLAR.....	109
7. KAYNAKLAR.....	114
8. ÖZET.....	139
9. SUMMARY.....	141
EK-1 ETİK KURUL KARARI VE ONAYI.....	143
ÖZGEÇMİŞ.....	146

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Irmak ÜSTÜNDAĞ AL-BAYATI
Baba Adı	Muhammet Oğuz
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 22.07.1993
Diploma Tarihi/Diploma No	2017 - 192466
Mezun olduğu Fakülte	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	10.02.2023

UZMALIK TEZİNİN ADI : Osteogenesis İmperfekta ile İzlenen Hastaların Klinik Moleküler Epidemiyolojik Biyokimyasal ve Radyolojik Açılardan Retrospektif Analizi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr.Irmak Üstündağ Al-Bayati'nin "Osteogenesis İmperfekta ile İzlenen Hastaların Klinik Moleküler Epidemiyolojik Biyokimyasal ve Radyolojik Açılardan Retrospektif Analizi" **başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.**

JÜRİ ÜYELERİ

TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezi çalıőmamda tÖm bilgisi ve tecrÖbesiyle yoluma ışık olan, hiçbir zaman emeğini ve vaktini esirgemeyen çok değerli tez danıŐmanım ve değerli hocam Prof.

Dr. Fatih SÖheyl EzgÖ'ye,

Bilgi ve deneyimi ile her zaman yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim asistanı olmaktan gurur duyduğum hocam, Ana Bilim Dalı BaŐkanı'mız Prof. Dr. Aysun Bideci'ye,

Bu uzun ve meŐakkatli yolda her birinden Öğrendiklerimle geliŐtiđim Gazi Pediatri ailesini oluşturan tÖm değerli hocalarıma,

Beni bÖyÖk fedakarlıklarla okutup bu gÖnlere getiren, bugÖn sahip olduğum herŐeyi borçlu olduğum, haklarını asla Ödeyemeyeceğim çok sevgili annem Dr. Sebahat ÖstÖndağ ve babam Oğuz ÖstÖndağ'a,

Tez dÖneminde her sorumu bıkmadan cevaplayan ve desteğini her zaman gÖsteren sevgili dostum Uzm. Dr. Bengisu Baykara'ya,

BaŐta sevgili dostum Dr. BÖŐra SÖleyman olmak Özere asistanlık hayatım boyunca beraber çalıŐtıđım tÖm değerli çalışma arkadaŐlarıma,

Son olarak da öğrencilik yıllarımdan asistanlık yıllarına, hayatımın her anında yanımda olan, doktorluğuna ve insanlığına hayran olduğum değerli eşim Uzm. Dr. Abbas Albayati'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Irmak Üstündağ Albayati



ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 1. A: Kortikal ve spongioz kemik, B: Kemik hücreleri.....	3
Şekil 2. A: Kollajen üçlü sarmalına yukardan bakış	7
Şekil 3. Tip 1 kollajen molekülündeki mutasyonlar.....	19
Şekil 4. Kız/Erkek hasta oranı.....	51
Şekil 5. Tanı anında yaş.....	52
Şekil 6. İlk tanı yakınması.....	53
Şekil 7. Osteogenezis imperfekta alt tipleri.....	54
Şekil 8. Akrabalık derecesi.....	58
Şekil 9. Ailede Oİ şüphesi olan bireyler.....	59
Şekil 10. Radyolojik bulgular.....	80
Şekil 11. Kardiak Patolojiler.....	84

RESİMLERİN DİZİNİ

- Resim 1.** Alt ekstremitede yaylanma (bowing), sol femurda psödoartroz, metafiziel çizgilenme, sol femur fraktürü. 81
- Resim 2.** Metafizlerde popcorn kalsifikasyon..... 81
- Resim 3.** Humeruslarda diafizler genişleme ve düzensizlik, kostalarda kalınlaşma.... 82
- Resim 4.** Wormian kemik..... 82

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Oİ'nin OR kalıtım gösteren genleri ilişkili olduğu klinik.....	16
Tablo 2. Araştırma Grubunun Yaş Ortalaması.....	51
Tablo 3. İlk tanı yakınması.....	53
Tablo 4. Oİ tiplerine göre ilk kırık yaşı.....	55
Tablo 5. Tiplere göre prenatal USG'de bulgu saptanan hastaların sayı ve oranları...	56
Tablo 6. Postnatal Küvöz Bakımı İhtiyacı olan hastalar.....	57
Tablo 7. Yıllık ortalama kırık sayısının gruplara göre dağılımı.....	60
Tablo 8. Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası boy persentil değerleri dağılımı.....	61
Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası boyda Z skor	62
Tablo 10. Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı persentil değerleri.....	64
Tablo 11. Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı Z skor.....	65
Tablo 12. Dismorfik yüz görünümü tipler içindeki dağılımı.....	66
Tablo 13. Mavi skleranın Oİ alt tipleri içindeki dağılımı.....	67
Tablo 14. Ekstremitte deformitesinin gruplar içinde oranları.....	68
Tablo 15. Toraks deformitesinin gruplar içinde oranları.....	68
Tablo 16. Omurga deformitesinin gruplar içinde oranları.....	69
Tablo 17. Eklem hipermobilitésinin tiplere göre dağılımı.....	70

Tablo 18. İşitme kaybının tiplere göre dağılımı.....	71
Tablo 19. Kalsiyum tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama.....	72
Tablo 20. Fosfor tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama.....	73
Tablo 21. ALP tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama.....	74
Tablo 22. PTH tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama.....	75
Tablo 23. 25 OH-D vitamini değerleri.....	76
Tablo 24. Spot idrar kalsiyum kreatinin değerleri.....	77
Tablo 25. KMD tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama.....	78
Tablo 26. Patolojik EKO bulgularının gruplar içinde oranları	83
Tablo 27. Genetik veriler.....	85
Tablo 28. Tedavi Süresi.....	87

KISALTMALAR DİZİNİ

Oİ	Osteogenezis İmperfekta
COL1A1	Kolajen tip 1 alpha 1
COL1A2	Kolajen tip 1 alpha 2
KMD	Kemik Mineral Dansitesi
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
LH1	Lizil Hidroksilaz 1
CyPB	Siklofilin B
CRTAP	Cartilage Associated Protein
PTH	Parathormon
TGF-beta	Transforming growth faktör
BMPs	Bone Morfogenetik Protein
IGF-1	İnsulin like Growth Faktör
M-CSF	Makrofaj Koloni Sitimulan Faktör
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör
PG	Prostaglandin
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
NF- kB	Nükleer Faktör kappa B
MSCs	mezenkimal kök hücrelere
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man

OD	Otozomal Dominant
OR	Otozomal Resesif
P3H1	Prolil 3-Hidrokdilaz 1
IFITM5	Interferonla İndüklenen Transmembran Protein 5
PEDF	Pigment Epitelium Derived Factor
OASIS	Old Astrocyte Specifically Induced Substance
Dİ	Dentinogenezis İmperfekta
SSS	Santral Sinir Sistemi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DEXA	Dual Energy X Ray Absorptiometry
ALP	Alkale Fosfataz
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol
CS	Sezaryen
SDS	Standart Derivasyon
HGMD	The Human Gene Mutation Database
USG	Ultrason
TY	Triküspit Yemezliği
MY	Mitral Yetmezlik
MVP	Mitral Valv Prolapsusu

PFO	Patent Foramen Ovale
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
Ca/Cre	Kalsiyum/Kreatinin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteogenezis İmperfekta (Oİ) travma olmaksızın tekrarlayan kırıklar ile karakterize genetik geçişli bir bağ dokusu hastalığıdır ve ilk defa 1788 yılında tanımlanmıştır (1). Dünya üzerindeki insidansı 10,000 ile 25,000'de birdir. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (2). Bu hastalık, tip 1 kollajenin yapıtaşı olduğu kemikleri, tendonları, deri ve diş minesini etkiler. Hastalığın patogenezinde % 90 oranında kolejen tip 1'in alfa 1 (*COL1A1*; 17q21.31-q22) ve alfa 2 (*COL1A2*;7q22.1) zincirini kodlayan genlerde mutasyon yer almaktadır ancak henüz tanımlanmış veya tanımlanmamış 17 genin daha patogeneizde yer aldığı bilinmektedir (3). Osteogenezis İmperfekta, infant dönemde mortalite ile sonuçlanan ağır formdan, sadece kemik mineral dansitesinde (KMD) azalmayla seyreden hafif forma kadar geniş bir yelpazede seyrederek. Osteogenezis İmperfekta, Sillence sınıflamasına göre; otozomal dominant (OD) geçişli dört ana klinik ve radyolojik tipe ayrılır (4). Tip 1, yani mavi sklera ile seyreden klasik deforme etmeyen Oİ, puberte öncesi kırıklar ve mavi sklera ile ilişkili olup hastalığın en sık görülen, en hafif formudur. Tip 2, yani perinatal ölümcül Oİ, intrauterin dönemde ölümcül seyreden tipte mortalitenin sebebi, kosta kırıkları ve toraks deformitelerine bağlı solunum yetmezliğidir. Tip 3, yani ilerleyici deforme eden Oİ, ileri kemik deformiteleri ve belirgin boy kısalığının klinik olarak gözlenebildiği tiptir. Tip 4 yani normal sklera ile seyreden yaygın değişken Oİ geniş bir klinik yelpazeye sahip olan orta şiddetteki ana tiplerden biridir (3). Osteogenezis İmperfektada tanı genellikle klinik ile konulmaktadır ve mevcut aile hikayesi, kemik kırılabilirliği ve

iskelet dışı belirtiler yol göstericidir. Ancak kesin tanı için moleküler genetik testler gerekmektedir. Genetik testlerde deri biyopsisi veya lökositlerdeki genomik DNA kullanılmaktadır (5). Osteogenezis İmperfektanın tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavi yaklaşımı medikal tedavinin yanısıra ortopedik cerrahi, fizik tedavi, odyoloji, beslenme ve diyetetik uzmanlığı ve psikolojik desteği içermelidir. Medikal tedavi olarak pamidronate, alendronate ve zolendronate gibi bisfosfanatlar pediyatrik yaş grubunda sıklıkla kullanılmaktadır. Bisfosfanatlar kemikteki osteoklast aktivitesini kısıtlayarak hastalığın prognozunu iyi yönde etkilemektedir ve Oİ tedavisinde faydası kanıtlanmış tek ilaçtır (6). Ek olarak büyüme hormonu, gen terapisi, RANKL (reseptör aktivatör nükleer kapp B ligand) inhibitörleri ve kemik iliği transplantasyonu gibi deneysel tedaviler de mevcuttur.

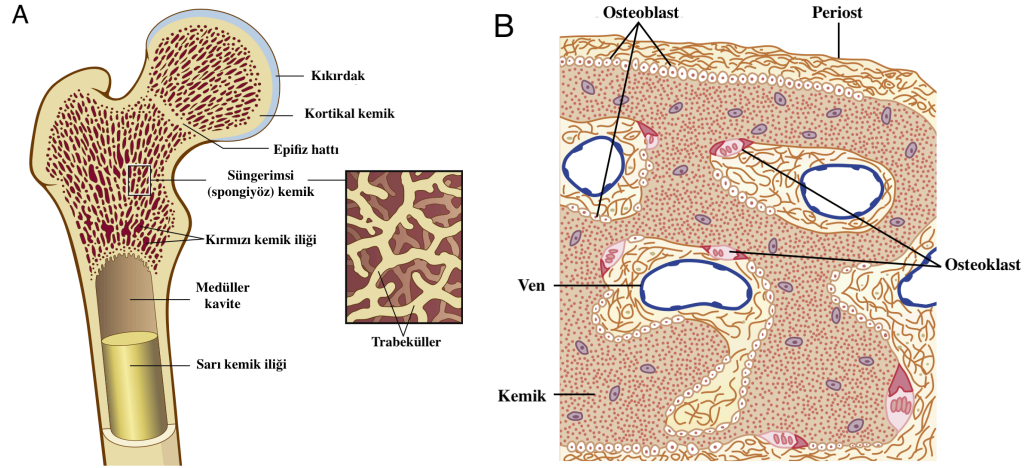
Türk literatüründe Oİ ile ilgili yayınlanan makale sayısı ve dahil edilen parametreler sınırlıdır. Ülkemizdeki çalışmalara özellikle genetik veriler dahil edilmemiştir. Çalışmamızda Oİ tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler verilerin retrospektif analizinin yapılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın, ülkemiz genelinde, alanındaki genetik verileri de dahil etmesi nedenli en kapsamlı analizlerinden biri olup elde edilen verilerle gelecekteki çalışmalara referans olması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Doku

2.1.1 Kemiğin Genel Yapısı

İskeletin ana bileşeni olan kemik dokunun, görevi vücuda destek sağlamak, intrakraniyal, intratorasik ve pelvik bölgede yer alan hayati organları korumak ve kemik iliğinin iç yapısını çevreleyerek kan yapımında yer almaktır. Kemik dokunun bir diğer önemli görevi ise vücut metabolizmasında görevli kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlara depo alanı sağlamaktır (7).



Şekil 1. A: Kortikal ve spongiöz kemik, B: Kemik hücreleri (8).

Kemik, dış kısımda korteks ve iç kısımda, trabeküllerden oluşur (Şekil 1). Korteksin sert ve yoğun yapısı aracılığıyla destek ve koruma ile kalsiyum ve bazı

minerallerin, ağır ve uzamış eksikliklerinde, bir depo görevi görerek, metabolik yanıtta katkı gibi işlevleri mevcuttur. İskelet ağırlığının % 80'i kortikal kemik tarafınca oluşturulur. Kortikal kemiğin, önemli işlevlerinden bir diğeri ise, kas ve tendonlara tutunma alanı sağlayarak, mekanik kuvveti başlatmaktır.

Trabeküler kemik, uzun kemiklerin uç kısımlarında, vertebraların tamamında, pelvis ve diğey yassı kemiklerin ise iç kısımlarında bulunur. Kemik matriks oranı % 2-20 aralığında, değışkenlik gösterir. Trabeküler kemiğin ana görevi vertebralarda mekanik desteğe katkıda bulunmaktır. Kortikal kemiğe nazaran metabolik yanıtta katılımı daha fazladır. Kronikleşmemiş eksiklik durumlarında da mineral desteğine katkıda bulunur.

Kemik doku içerisinde yer alan kemik iliğinde, hızlı hücre döngüsü ve kan hücrelerinin öncüllerinin üretimini gerçekleştirir. Kemik iliğinde yer alan stromal kök hücreler, bağ doku elemanlarının tamamına dönüşebilmektedir.

2.1.2 Kemik Bileşenleri

2.1.2.1 Kemik Matriks

Kemik matriks, içeriğindeki hücrelerden çok daha geniş bir hacim kaplamaktadır. Kemik matriksin % 20'lik oranı su tarafınca, kalan % 80'lik oranı ise üç tanesi organik bir tanesi de non-organik yapıda olan dört eleman tarafınca

oluşturulur. Matriksin organik kısmı, kuru ağırlığının % 30-40'ı kadardır. Bu organik kısmın yaklaşık % 90-95 oranındaki çoğunluğunu ise tip 1 kollajen oluşturur.

Kemik matrikste protein yapıda olmayan, non-kollajenöz, sakkarid kompleksler ve lipidler, büyüme faktörleri, sitokinler yer alır. Kemiğin non-mineralize, organik yapıdaki moleküllerine osteoid adı verilir.

Kalsiyum ve fosfat, hidroksiapatit kristalleri olarak kollajen matrikste depolanır. Kollajen lamellar yapıdadır. Üçlü heliks yapısındaki kollajen molekülleri, bozulmaya dirençli piridinolinlerden oluşan çoklu çapraz bağlarca güçlendirilir. Piridinolinler, kemik yıkımı sürecinde salınır ve serbest veya peptid formları idrar ve kanda laboratuvar testleri ile ölçülebilir.

Kemik matrikste yer alan non kollajenöz proteinler de yine kemiğin mineralizasyonun düzenlenmesinde ve kemiğin güçlendirilmesinde işlev görür (9).

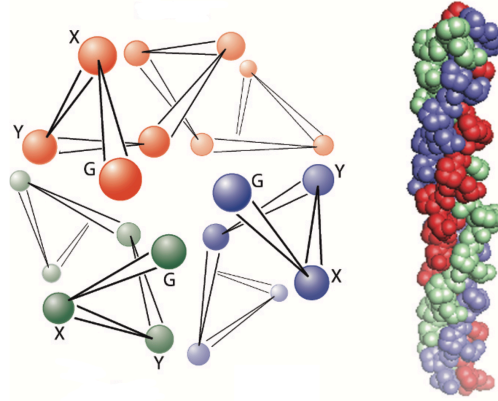
2.1.2.2 Kollajen

Ekstrasellüler matriksin ve konnektif bağ dokunun ana yapısal proteinini kollajendir. Kollajen vücutta yer alan proteinlerin yaklaşık % 25-30 kadarını oluşturur. Kollajenin tamamına yakını fibroblastlarca sentezlenir (10).

Kemik, tendon, ligaman, deri, kıkırdak, kan damarları gibi birçok dokunun yapısında yer alan kollajenin 28 farklı tipi tanımlanmıştır. Vücudumuzda en fazla miktarda, deri, tendon, kemik ve damar duvarında bulunan tip 1 kollajen yer alır. Tip 1, 2, 5 ve 11 kollajen fibriler yapıdadır.

Bazal membranın ana proteini olan kollajen, tip 4 kollajendir. Tip 2 kollajen, kıkırdak dokusunda çokca bulunur (11). Kollajenin yapısında en çok yer alan aminoasitler; glisin ve prolindir, bunu alanin ve hidrosiprolin takip eder. Kollajen molekülünde her üç aminoasitten biri glisin olmak zorundadır.

Tip 1 kollajende, iki adet alfa 1 ve bir adet alfa 2 zinciri mevcuttur. Yapısı heterotrimerdir. Bir adet N- terminal ve bir adet C- terminal ucu mevcuttur. Helikal yapısı tekrarlayan glisin-aminoasit-aminoasit kombinasyonunca oluşturulur. Glisinin yan zinciri iç helikal alanla uyumunu sağlar (2, 12).



Şekil 2. A: Kollajen üçlü sarmalına yukardan bakış (G: Glisin X-Y: Diğer aminoasitler), B: Kollajen üçlü sarmalına yandan bakış (13)

Kollajen sentezinde; enzimler, transkripsiyon faktörleri, düzenleyici proteinler, ısı şok proteinleri gibi birçok molekül yer alır. Bu sentezden sorumlu 34 adet gen tanımlanmıştır.

Kollajenin öncüleri olan prokollajen zincirleri, C-propeptid uca eklenir ve N-terminal uca doğru katlanır. Katlanamayan zincir yapıları ise çoklu posttranslasyonel modifikasyonlara uğrar. Kollajenin üçlü helikal yapıyı almasından sonra, prolin ve lizin rezidüleri her iki zincirdeki helikal bölgeler boyunca Prolil 4 Hidroksilaz 1 ve Lizil Hidroksilaz 1 (LH1), Siklofilin B (*CyPB*) ve kartilaj ilişkili protein (*CRTAP*) aracılığı ile hidroksillenir. Geride kalan hidroksilizin kalıntıları da glikozillenir. Peptidil prolin bağlarının izomerizasyonu kollajen katlanmasının düzgünce gerçekleşebilmesi için zaruridir ve bu katalizlenme Peptidil Prolil Cis-Trans İzomeraz (PPIaz) tarafınca sağlanır. Kollajenin nihai formu ise ısı şok proteinlerince (HSP) vücut ısısından muhafaza edilir (11, 12).

2.1.2.3 Non-Kollajen Proteinler

Kemik matriksin yapısında, görevleri kemiğin mineral düzenlenmesini sağlamak, kemik ve kollajenin yapısını sağlamlaştırmak ve kollajene esneklik kazandırmak olan non-kollajen proteinler yer alır. Bu proteinlere örnek olarak; glikoproteinler, proteoglikanlar ve hyaluronik asit verilebilir (14).

2.1.2.4 Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri dört ana grupta incelenir. Bunlar, osteoklastlar, osteoblastlar, osteositler ve yüzey hücreleridir (15).

2.1.2.4.1 Osteosit

Osteositler; kemik dokuda en fazla bulunan ve ömürleri en uzun olan hücrelerdir. Osteoblastlardan köken alırlar. Kemik mineralizasyonu ve osteoklastların aktive edilmesinde embriyolojik dönemden itibaren rol oynarlar (16).

Osteositler, mineralize matriks dokusuna gömülüdür, bu şekilde osteoblast ve kan damarlarına dendritik uzantılar göndererek, düzenleyici sitokinlerle kemik mineralizasyonu ve osteoklast aktivasyonunda rol oynarlar (17).

Osteositler; kemik yeniden şekillenmesini, kemiğin diğer hücreleri olan osteoblast ve osteoklastlarla birlikte düzenlerler. Osteositler aynı zamanda parathormon (PTH)'un en önemli hedef hücreleridir.

Mekanik strese duyarlı olan osteositler, laküna-kanaliküler akımı ve hücre duvar elektriksel akım değişikliklerini etkileyerek, kemik matrikste oluşabilecek herhangi bir fiziksel deformasyon sürecinde devreye girerler. Osteositlerin apoptozu, kemik onarılmasının kaçınılmaz bir basamağıdır. Osteoporoz ve osteoartrit gibi patolojik durumlarda osteosit ölümü ön plandadır (18).

Osteosit ölümünü glikokortikoidler, Wnt/beta-katenin yolunu inhibe ederek indükler. Östrojen, bifosfonatlar, kalsitonin gibi moleküller ise osteosit ölümünü inhibe ederler.

Matür osteositler, *SOST* geni tarafından kodlanan sklerositin aracılığı ile osteoblastları inhibe eder. Bu genle ilgili mutasyonlarda, kemik kitlesinde artış görülür.

Osteositler fosfat metabolizmasında; *PHEX*, *DMP-1*, *MEPE* gibi genler aracılığıyla yer alır. *DMP-1* ve *PHEX* genlerinde mutasyonlar, FGF-23 inhibisyonu yaparak OR tipte kalıtılan hipofosfotemik ricketse neden olur (19).

2.1.2.4.2 Osteoblast

Organik matriksin % 90'ı tip 1 kollajence oluşturulur. Osteoblastlar, multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alan ve tip 1 kollajeni sentezleyen kemik hücreleridir. Mezenkimal kök hücrelerden osteoblast oluşumu, intramembranöz ossifikasyon ile direk olarak osteoblastlara dönüşüm ve endokondral ossifikasyon ile önce perikondral hücrelere, ardından osteoblastlara dönüşüm şeklinde iki farklı yolla gerçekleşir. Multipotent mezenkimal kök hücrelerden, diğer köken alan hücreler ise kemik iliği hücreleri, kondrositler, kas hücreleri ve adipositlerdir.

Osteoblastların diğer bir görevi de osteositlerle beraber hematopoezde, kanser hücre metastazında ve fosfor ile birlikte glikoz metabolizmasında rol almaktır (20).

Transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar ve parakrinotokrin mekanizmalar; osteoblast farklılaşmasını, aktivasyonunu ve inhibisyonunu etkileyen maddelerdir. Bu maddeler; kemik matriks kaynaklı transforming growth factor (TGF-beta), bone morphogenetic protein (BMPs), insulin like growth factor (IGF-1), PTH, D vitamini, leptin, steroidler ve beta kateinindir.

Osteoblast farklılaşmasında etkili genler olan; *RUNX*, *OSTERIX*, *BMPS*, *NOTCH*, *WNT* mutasyonları bozuklukları çeşitli kemik hastalıklarına neden olur (21).

2.1.2.4.3 Osteoklast

Osteoklastlar, mononükleer myeloid seriden köken alır. Farklılaşmalarında ve fonksiyonlarını devam ettirmesinde, Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri ve sitokinler görevlidir. Büyüme hormonu ve mekanik stres, M-CSF ve RANKL'ın kemik dokusundan salınımını artırır.

Osteoklastlar kemik yıkımında görev alarak, açığa çıkan minerallerin depolanmasını ve kemik matriksin yenilenmesini sağlar. Bu şekilde, kemik dokunun diğer hücreleri ile birlikte kemik dokunun düzenlenmesinde görev alır.

Osteoklastları stimüle eden faktörler; kalsitriol, PTH, Tümör Nekrozis Faktör (TNF-alfa), Prostaglandin E2 (PGE2), İnterlökin (IL) -1, 6, 11, 17 iken; osteoklast inhibisyonunda yer alan faktörler ise IL-4, 12, 13, 18, İnterferon (IFN)-gamadır. Osteoklastlar, çoklu sayıda sitokin salgılayarak immunitede görevli hücrelerin davranış paternini kopyalar (21).

2.1.3 Kemiğin Embriyolojik Gelişimi

İskeletin gelişimi, kranial nöral krest hücreleri, somitler ve lateral plaka mezoderminden olmak üzere üç farklı yoldan olur (22). Kranial nöral krest hücreleri, klavikulanın ve kranium kemiklerinin yassı kemiklerini oluşturur. Somitler, aksial iskeletin kalan kısımlarını oluştururken, lateral plaka mezodermi ise uzun kemiklerin öncüllüğünü yapar.

Embriyonik mezodermden türetilen kıkırdak, kemik doku için bir taslak görevi görür. Doğumdan itibaren kıkırdak dokunun büyük çoğunluğu, hızla kemik doku ile yer değiştirir ve ikinci dekadın ortalarına kadar bu süreç devam eder.

2.1.3.1 İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme, mezenkimin kemiğe doğrudan farklılaşması ile olur. Nöral krest kaynaklı mezenkimal hücreler, osteoblastlara özelleşir. Osteoblastlar kümeler halinde gruplaşarak, kemikleşme merkezini oluştururlar ve osteoid adı verilen non mineralize bir kollajen-proteoglikan matriksi salgılamaya başlarlar. Kalsiyum osteoide bağlanabilir ve bu bağlanma sayesinde, matriks sertleşerek osteoblastların tutunacağı bir alan haline gelir. Böylelikle, osteoblastların osteositlere dönüşümü devam etmiş olur.

Osteoidler, ilerde kırmızı kemik iliğini oluşturacak olan kan damarlarını çevreleyerek trabeküler kemik yapıyı oluşturur.

Kemiğin etrafını çevreleyen zar olan periost, kemik yüzeyindeki mezenkimal hücrelerce oluşturulur. Periostun iç yüzeyindeki hücreler osteoblastlara farklılaşır ve osteoid üretimi burda da devam eder. Bu iç içe katmanlar kemiğin kompakt olan kortikal kısmını oluşturur (23).

2.1.3.2 Endokondral Ossifikasyon

Hyalin kıkırdağın kemiğe dönüşümüne endokondral ossifikasyon adı verilir. Endokondral ossifikasyon, mezodermden farklılaşan mezenkimal hücrelerin kondrositlere farklılaşmasıyla başlar. Kondrositlerin hızla çoğalması ile kemik oluşumuna model oluşturacak perikondrium ve hyalin yapıdan oluşan kıkırdak yapı, hücre dışı bir matriks salgılar. Merkezdeki kondrositler hipertrofiye uğrayarak ürettikleri matrikse kollajen ve fibronektin eklerler, bu şekilde matrikste kalsifikasyon başlamış olur. Başlayan kalsifikasyonla, yeterli besine ulaşamayan kondrositler apoptoza uğrar ve kıkırdak şablonunda boşluklar oluşur. Bu boşluklara kan damarları dolar. Kan damarları birleşirken, osteojenik hücreleri de taşıyarak perikondriumun periosteuma dönüşümünü tetikler. Bu sırada osteoblastlar, periostun diyafiz bölgesinde periosteal yaka denilen birincil kemikleşme merkezini oluşturur. Diyafizde, kıkırdak kemiğin uçlarına doğru çoğalmaya devam ederek

epifiz plakalarına dönüşür. Doğumdan sonra, anlatılan bütün süreç artık sadece epifiz bölgesinde ikincil kemikleşme olarak devam eder (24–26).

2.1.3.3 Kemik Yeniden Yapılanması (*Remodelling*)

İskelet, özellikle büyüme ve gelişme döneminde devamlı bir yapım ve yıkım döngüsündedir. Kemik yıkımı osteoklastlarca, yeni kemik oluşumu ise osteoblastlarca düzenlenir. Osteositler ise hem yapım hem yıkımda rol oynar (27, 28). Erişkinlerde kemiğin yeniden yapılanması ölü osteositleri uzaklaştırmak ve hasarlı kemiği tamir etmek amaçlıdır. Çocuklardaki kemik yapılanmasındaki amaç ise; trabeküler kalınlığı artırırken, kemik iliği boşluklarını genişletmektir. Kemik yeniden yapılanması; yıkım, geri dönüş ve yapım aşamalarından oluşur.

Yapılanma (*Modelling*): İskelet büyüme ve şekillenmesi kemik yapılanması ile olur. Lineer büyüme, çocukluk ve ergenlik döneminde epifiz plaklarında olurken, kemiklerin enine büyümesi, periostal büyüme ile gerçekleşir. Çocukluk döneminde bu sürece eşlik eden endosteal yıkım da kemik iliğinin genişlemesine katkı sağlar.

Yıkım: Kemik yeniden yapılanması, osteoklastların üretimi ve kemikte tamire ihtiyaç olan bir alana yerleşerek temizlemesi ile başlar.

Geri Dönüş: Osteoklastik yıkım tamamlandıktan sonra, kemik yüzeyinde monosit ve makrofajlar toparlanarak, kemik yüzeyini yeniden kemik yapımı için hazırlar.

Yapım: Osteoblastlarca kemik yapımı tamamlandıktan sonra, kemiğin üzeri astar hücrelerle kaplanarak, yüzeyde *remodellingi* tekrar başlatacak herhangi bir hücrenel harekete kadar dinlenme periyodu başlar.

Mineralizasyon: Yeni biçimlenen osteoid, iki hafta içinde önce hızla sonra daha yavaşça mineralize olmaya başlar ancak bir kemik ünitesinin tamamen mineralize olması yıllar alabilir (29).

Sinyal Yolakları: Hipertrofik kondrositler ve osteositler, nükleer faktör kapp B (NF- kB) ve RANKL'in ana kaynağıdır. RANKL mineralize kıkırdak yıkımını ve kemik yeniden yapılanmasını kontrol eder.

Kemiği oluşturan osteoblastların, mezenkimal kök hücrelere farklılaşması için WNT-β catenin'in sinyali gereklidir. Aynı zamanda WNT-β catenin sinyali, bazı osteoblast hücrelerinin apoptozunun down regülasyonunda rol oynar (30, 31).

2.2 Osteogenezis İmperfekta

2.2.1 Tarihçe ve Epidemiyoloji

Osteogenezis İmperfekta; küçük travmalarla dahi tekrarlayan kırıklar ve ciddi deformitelerle seyredabilen ağır hastalık formlarından, sadece radyolojik

görüntülemelerle saptanabilen hafif formlara kadar geniş yelpazede klinik gösteren bir tek gen hastalığıdır. Halk arasında ‘cam kemik hastalığı’ olarak da adlandırılır. Oİ ilk defa Dr. Ekman tarafından 1788 yılında tanımlamıştır (1).

Literatürde “Osteogenesis Imperfekta” terimi ilk defa Dr. Lobstein tarafından 1835 yılında kullanılmıştır. 1970’li yıllarda Dr. Victor McKusick OD kalıtım gösteren vakaların yanında daha az sıklıkla görülen otozomal resesif (OR) vakaların da olduğunu belirtmiştir (32). Sillence ve ark. Oİ’nin sınıflamasından ilk defa bahsetmiş ve bu sınıflamayı klinik özelliklerine göre gruplandırmıştır (33).

Kollajen patogenezinin ve kollajen yolağı ile ilgili genlerin keşfiyle, OD ve OR kalıtım gösteren Oİ formları yıllar içinde daha net anlaşılmaya başlamıştır. Bugün OMİM (Online Mendelian Inheritance in Man) veri tabanında, çoğunluğu OR olan 17 genin, Oİ patogenezinde sorumlu olduğu bilinmektedir (Tablo 1 (a) ve 1 (b)) (3, 34).

Tablo 1 (a). Oİ’nin OR kalıtım gösteren genleri (kollajen tip 1 işlenmesi) ve ilişkili olduğu klinik (Dİ: Dentinogenesis Imperfekta, Oİ: Osteogenesis Imperfekta) (35)

Fonksiyonel grup	Gen	OMİM sınıflaması	Klinik sınıflama	COL1A1/2 ile kalıtılan Oİ’den ayırt edici özellikler
	<i>BMP1 (OR)</i>	Oİ tip 8 (OMIM 614856)	Oİ- 3	Umbilikal herni, hipertelorizm varlığı; Dİ ve işitme kaybı olmaması
	<i>CRTAP (OR)</i>	Oİ tip 7 (OMIM 610682)	Oİ- 2,3,4	Normal doğum boyu, proptozis, pulmoner vasküler malformasyon, rizomeli varlığı ve Dİ olmaması
	<i>FKBP10 (OR)</i>	Bruck sendromu 1 / Oİ tip11 (OMIM 259450 & 610968)	Oİ- 3,4	Brakiosefali, beyaz sklera, inguinal herni, eklem kontraktürleri, ptergium varlığı; kolay morarma, Dİ ve işitme kaybı olmaması

Kollajen tip 1 işlenmesi	<i>P3H1 (LEPRE1) (OR)</i>	Oİ tip 8 (OMIM 610915)	Oİ- 2,3	Beyaz sklera, proptozis, uzun phalanks varlığı; Dİ olmaması
	<i>PLOD2 (OR)</i>	Bruck Sendromu 2 (OMIM 609220)	Oİ- 3	Beyaz sklera, inguinal herni, eklem kontraktürleri, ptergium varlığı; Dİ ve işitme kaybı olmaması
	<i>PPIB (OR)</i>	Oİ tip 9 (OMIM 259440)	Oİ- 2,3,4	Beyaz sklera varlığı; Dİ ve işitme kaybı olmaması
	<i>SEC24D (OR)</i>	Cole-Carpenter Sendromu 2 (OMIM 616294)	Oİ- 3	Turrisefali, proptozis, hipertelorizm, displastik kulaklar, beyaz sklera varlığı; işitme kaybı olmaması
	<i>SERPINH1 (OR)</i>	Oİ tip 10 (OMIM 613848)	Oİ- 3	Makrosefali, proptozis, renal taş varlığı
	<i>SPARC (OR)</i>	Oİ TIP 17 (OMIM 616507)	Oİ- 4	Beyaz sklera, intrakranial kanama riski varlığı; Dİ ve işitme kaybı olmaması
	<i>TMEM38B (OR)</i>	Oİ tip 14 (OMIM 615066)	Oİ- 3	Beyaz sklera varlığı; Dİ ve işitme kaybı olmaması

Tablo 1 (b). Oİ'nin OR kalıtım gösteren genleri (diğer osteoblast genleri) ve ilişkili olduğu klinik

(Dİ: Dentinogenesis İmperfekta, Oİ: Osteogenesis İmperfekta) (35)

Fonksiyonel grup	Gen	OMİM sınıflaması	Klinik sınıflama	COL1A1/2 ile kalıtılan Oİ'dan ayırt edici özellikler
Diğer osteoblast genleri	<i>CREB3L1 (OR)</i>	Oİ tip 16 (OMIM 616229)	Oİ- 3	Diş agenezisi
	<i>IFITM5 (OD)</i>	Oİ tip 5 (OMIM 610967)	Kısa postür ve kırıklar	Genellikle beyaz sklera, nadiren Dİ, hipertonic kallus oluşumu, ulna ve radius arası intraosseoz membranda kalsifikasyon oluşumu ile önkolda supinasyon/pronasyon kısıtlılığı varlığı; işitme kaybı olmaması
	<i>MBTPS2 (XL)</i>	Oİ tip 19 (OMIM 301014)	Oİ- 3,4	Genellikle beyaz sklera, rizomeli, epifizial "popcorn" kalsifikasyonu varlığı; işitme kaybı olmaması
	<i>MESD (OR)</i>	Oİ tip 20 (OMIM 618644)	Oİ- 3,4	Yüz anormalileri, uzun parmaklar, oligodonti
	<i>SERPINF1 (OR)</i>	Oİ tip 6 (OMIM 613982)	Oİ- 3,4	İşitme kaybı ve Dİ olmaması
	<i>SP7 (OR)</i>	Oİ tip 12 (OMIM 613849)	Oİ- 3,4	Beyaz sklera varlığı ve Dİ olmaması
	<i>TENT5A (FAM46A) (OR)</i>	Oİ tip 18 (OMIM 617952)	Oİ- 3,4	Umblikal herni varlığı; işitme kaybı ve Dİ olmaması
	<i>WNT1 (OR)</i>	Oİ tip 15 (OMIM 615220)	Oİ- 3,4	Yapısal beyin malformasyonları ve rizomeli

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nce yapılan araştırmalarda, Oİ prevalansı 10.000 doğumda 0,3–0,7 olarak saptanmıştır. Ancak tahmin edilen oran, bu sayıdan muhtemelen çok daha yüksektir (36).

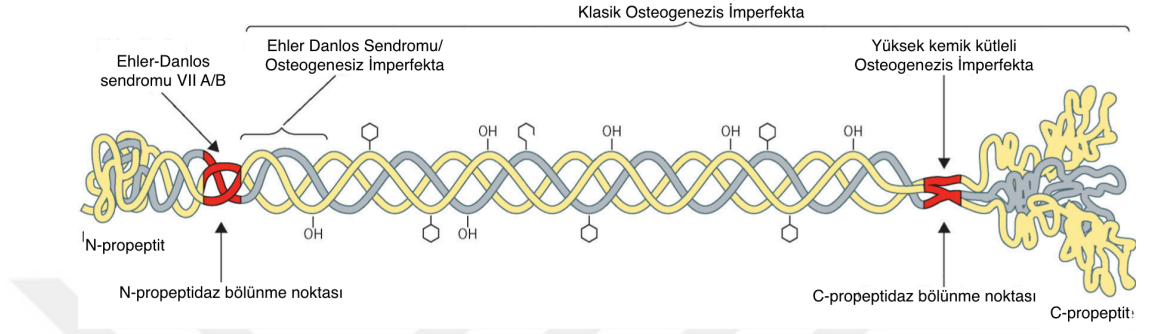
2.2.2 Osteogenezis İmperfekta Patogenezi

Osteogenezis İmperfektaya en sık neden olan mutasyon, kollajenin alfa zincirlerini kodlayan genlerden olan *COL1A1* ve *COL1A2*'dedir ve vakalarının çoğu OD olarak kalıtılmaktadır (37). Kemiğın yapı ve kalitesinin bozulmasına neden olan bu defektler nedeniyle kemik kolaylıkla kırık oluşumuna yatkın hale gelir. Daha az sıklıkla görülen OR formlar ise genellikle tip 1 kollajenin oluşum sürecinde katlanma ve posttranslasyonel modifikasyonundan sorumlu proteinleri kodlayan genlerde olan mutasyonlarla ilişkilidir ki Oİ'nin bu formları genelde ağır ve ölümcül seyreder (38, 39).

2.2.2.1 Kollajen Defektleri

Kollajen sentezindeki defektler; kollajenin işlenmesinde, posttranslasyonel modifikasyonunda, katlanmasında veya çapraz bağlanmasındaki hatalar nedeniyle olur. Oİ'ye neden olan en sık kollajen defekti, glisinin helikal yapıya yerleşimi

esnasında oluşur. Glisin gelmesi gereken yere farklı bir aminoasit gelmesi halinde, helikal katlanma gecikir.



Şekil 3. Tip 1 kollajen molekülündeki mutasyonlar (Altıgen: Hidroksil lizin kalıntıları ile bağlantılı şeker molekülleri, OH: Proline veya lizin kalıntıları ile bağlantılı hidroksil grubu)

(2)

Kollajendeki her bir alfa zinciri farklı genotip-fenotip ilişkisinden sorumludur. Alfa 1 zincirinin C-terminal ucundaki ligand bağlanma bölgesini içeren değişiklikler ölümcül seyrederek. Alfa 2 zincirindeki mutasyonlar, kollajen fibrillerinin proteoglikan bağlanma alanlarındaki mutasyonlar haricinde, genellikle ölümcül değildir (26).

Alfa zincirlerindeki sarmal bölge ve C-propeptit kısımdaki mutasyonlar, Ehler Danlos ve klasik tip Oİ'ye neden olurken, N-propeptit kısımdaki mutasyonlar Ehlers Danlos'un bazı tiplerine neden olur (Şekil 3). C-peptidinin ayrılma bölgesindeki mutasyonlar ise yüksek kemik kütleli Oİ nedenidir (40).

COL1A1 genindeki *null* heterozigot mutasyonlar yani kollajenin yapısını koruyan ancak sayıca az miktarda kollajen üretimine neden olan mutasyonlar, hastalığın hafif formları ile ilişkilidir (41).

Kollajen sentezinde, prokollajen moleküllerinin, N-propeptid ve C-propeptid olarak spesifik proteazlarca bölünme alanlarını değiştiren mutasyonlar Oİ'nin özel varyantlarına neden olur (42).

COL1A1'in N-propeptid kısmındaki mutasyonlar orta ve ağır Oİ'ye neden olurken, *COL1A2*'deki mutasyonlar daha sıklıkla Ehler Danlos Sendromuna neden olur. Oİ ve Ehler Danlos'un görüldüğü hasta popülasyonunda, büyük ve küçük eklemlerde patolojik seviyede esneklik ve paraspinal eklemlerde gevşeklik mevcuttur. Bu durum erken ve ağır skolyoza neden olur.

COL1A2 genindeki mutasyonlar sonucu gelişen Ehler Danlos veya Oİ'de konjenital kalça displazisi de görülebilmektedir (40, 43).

N-propeptid işlenmesinde bir diğer mutasyon, *ADAMTS-2* gen aktivitesini etkilemektedir. Bu mutasyon resesif olarak kalıtılmaktadır ve Ehler Danlos oluşumundan sorumlu genler arasındadır. Ağır cilt fragilitesi, karakteristik yüz görünümü, eklem laksitesi, umbilikal herni ve mavi sklera ile seyreden daha ağır bir klinik ile ortaya çıkar (44).

Prokollajen, endoplazmik retikulumda gerçekleşen sentez sürecinde, katlanmasında, sekresyonunda ve ekstraselüler matriks oluşumunda birçok posttranslasyonel modifikasyona uğrar (45, 46).

Kollajenin alfa zincirinin hidroksilasyonu; *CRTAP*, *CyPB* ve prolil 3-hidroksilaz (*P3HI*) adı verilen üç proteinli bir enzim kompleksi tarafından sağlanır (47). Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar (*CRTAP*, *LEPRE1*) OR kalıtım gösteren Oİ alt gruplarının oluşumundan sorumludur (48, 49).

HSP47, FK506 bağlayan protein gibi ısı şok proteinleri (FKBP65), kollajenin oluştuktan sonra vücut ısısında stabilitesini koruyabilmesi için gereklidir. *SERPINH1* geni, HSP47'nin kodlanmasından sorumludur ve mutasyonlarında yine OR kalıtım gösteren Oİ alt tipleri oluşmaktadır (45, 50).

FKBP65, peptidil-cis-trans izomeraz aktivitesi olan bir protein ve şaperondur (51). Prokollajenin kollajene dönüşümündeki modifiye edici enzimleri etkileyen *CyPB* ve FKBP65'in eksikliğinde; ilerleyici deformasyon, uzun kemiklerde kırık, vertebralarda düzleşme ve skolyozla giden Oİ formları veya kısa boy, normal diş ve normal sklera ile giden hafif formdaki Oİ alt tipleri gösterilmiştir.

FKBP10 veya *PLOD2* mutasyonuna sahip olan kemikte, azalmış hidroksillenme nedeni ile bozulmuş kollajen çapraz bağları bulunur. Bu mutasyonlar ise eskiden bir Oİ alt tipi kabul edilen Bruck Sendromuna neden olur (52–54).

Tip 1 kollajen sentezi, yapısı ve işlenmesi ilişki genler: *COL1A1* (17q21), *COL1A2* (7q22), *BMP1*

Tip 1 kollajen şekillenmesi ilişkili genler: *CRTAP, PPIB, TMEM38B, LEPRE1, P4HB*

Tip 1 kollajen katlanması ve çapraz bağlanması ilişkili genler: *PLOD2, SERPINH1, FKBP10* (2, 33).

2.2.2.2 Ossifikasyon ve Mineralizasyon Hataları

Otozomal dominant kalıtım gösteren, interferonla indüklenen transmembran protein 5 (*IFITM5*) mutasyonları sonucu gelişen, Oİ Tip 5 ve OR kalıtım gösteren ve *SERPINF1* mutasyonları sonucu gelişen Oİ Tip 6, endokondral kemik ossifikasyonu veya mineralizasyonunda defekt olması ile ayrılır. Her iki tipte de, tip 1 kollajenin yapısı normaldir (55, 56).

Bone-restricted IFITM-like (*BRIL*) geni, C-terminal kalıntılara kalsiyum bağlanmasını regüle eder, bu hem mineral formasyonu hem de kemik gelişimi için gereklidir. İnterferon-induced transmembran-5 (*IFITM5*) geninde olan mutasyonlar, bu döngüyü değiştirerek kemik ossifikasyonunu bozar (57, 58).

Pigment epithelium derived factor (PEDF), serin proteaz inhibitör grubundan *SERPIN* ailesinin bir üyesidir ve güçlü bir anti-anjiogenik faktördür. Kemikte osteoid mineralizasyonunu düzenlerken osteoblast gelişimini pozitif, osteoklast gelişimini ise negatif yönde etkiler. Yani PEDF yokluğu, kemik

rezorbsiyonunu artırır. PEDF’i kodlayan *SERPINF1*’deki mutasyonlar ise, kemik mineralizasyonunu baskılar. Bu hastalarda, ağır ilerleyici kemik displazileri, sıklıkla uzun kemiklerde kırıklar, vertebralarda basıklaşma ve kemik mineral dansitesinde azalma gözlenir. Kırıklar genelde yürümeye başladıktan sonra görülür (59).

Mineralizasyon ilişkili genler: *SERPINF1*, *IFITM5* (2, 33).

2.2.2.3 Osteoblast Gelişimindeki Defektler

Osteogenezis İmperfekta patogenezinde, osteoblast farklılaşması ile ilgili, tip 12’nin oluşumundan sorumlu *SP7*, tip 15’in oluşumundan sorumlu *WNT* ve tip 16’nın oluşumundan sorumlu *CREB3L1* olmak üzere üç gen tanımlanmıştır. Oİ ile ilişkisi en güçlü olarak tanımlanmış gen *WNT*’dir. Bahsedilen genlerin defektlerinde tip 1 kollajende ekspresyon kaybı olduğu düşünülmektedir. Bu defektler kollajende niceliksel değişikliklere neden olup osteopeni ile sonuçlanabilir.

Glikoprotein yapıdaki WNT geni; hücreler arası sinyal yollarını başlatıcı LRP5, LRP6 gibi transmembran reseptörlerine bağlanmaktadır. Erken başlangıçlı osteoporozu olan hastalarda, heterozigot *WNT1* mutasyonları gösterilmiştir. *WNT1* geninin homozigot *missense*, *nonsense*, *çerçeve kayması* ve *splicing* gibi klinik

olarak daha ağır sonuçlanan mutasyonları ise Oİ'nin kısa boy, tekrarlayan kırıklar ve vertebral kompresyonla giden formlarında gösterilmiştir (60). *CREB3L1*, old astrocyte specifically induced substance (*OASIS*)'i kodlayarak, proteoliz sonrası, *COL1A1* promotörü aktive eder (61). *SP7*, *WNT* yolağında rol oynayan osterixin kodlanmasından sorumludur. Homozigot mutasyonlarında OR kalıtılan Oİ vakaları bildirilmiştir (62).

Osteoblast gelişimi ilişkili genler: *Osterix (SP7)*, *WNT1*, *CREB3L* (2, 33)

2.2.3 Klinik Tablo

Osteogenezis İmperfektanın asıl tanısı klinik ile konulur. Tanı konulamayan durumlarda ve hastalığın izlem ile yönetiminde ise laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine başvurulabilir. Tekrarlayan kemik kırıkları ile başvuran her hastada Oİ akla gelmelidir. Yenidoğan ve süt çocukluğu gibi yürümenin başlamadığı, travma riskinin en düşük olduğu dönemdeki kırıklarda ise mutlaka Oİ ekarte edilmelidir (63).

Tip 1 kollajen, sadece kemik dokuda yer almaz. Deri, tendon, damar duvarı ve kulak gibi dokuların da yapısına katılması nedeni ile Oİ kliniği çok heterojendir.

2.2.3.1 Kemik Patolojileri

Osteogenezis İmperfektanın ana bulgusu, kemik kırıklarına artmış yatkınlıktır. Kırık oluşma zamanı, lokalizasyonu ve şiddeti hastalığın tiplerine göre değişkenlik gösterir. Kırıklar en sık uzun kemiklerde görülür, bunu küçük kemikler, vertebra, kosta ve kranium kemikleri takip eder. Kosta kırıkları en sık perinatal dönemde bulgu veren tiplere eşlik eder. Hafif Oİ tiplerinde, kırıklar yürüme dönemi ile başlar. Tip 1 Oİ’de hastalarının yaklaşık %10’unda ömür boyunca hiç kırık gözlenmeyebilir (64).

Tip 2’de ise kırıklar prenatal dönemden itibaren başlar ve ciddi kemik deformitleri eşlik eder. Ekstremiteler doğumdan itibaren kısa ve eğridir, prenatal ultrasonda (USG) da bulgu verebilir. Neredeyse hastaların tamamında kostalarda boncuklaşma görülür. Kurbağa pozisyonu denilen kalça ekleminin abduksiyonda oluşu kliniğe eşlik edebilir.

Tip 3’te kırıklar, yenidoğan döneminden itibaren başlar ve hastaların çoğunluğunda kostalar incedir. Kosta kırıkları, bazı infantlarda ölümcül seyredir. Birçok hastanın ileri yaşamında, tekerlekli sandalye ihtiyacı olur.

Tip 4 ise hafif klinikten, ağır deformitelere kadar uzanan geniş bir klinikle seyredir (3).

2.2.3.2 Boy Kısalığı

Hafif seyirli Oİ'de boy etkilenmezken, ağır seyreden tiplerde boy yaşlılarından belirgin olarak geridir. Tip 3 Oİ'de nihai boy, birçok hastada 100 cm'in altındadır. Boyda persentil düşüşleri, 1 yaştan sonra belirginleşir ve kas kitlesinde azalma ile birlikte seyreder (65).

2.2.3.3 Göz Tutulumu

Osteogenezis İmparfektaya eşlik eden en karakteristik göz bulgusu, mavi skleradır. Mavi sklera patogenezinde; kollajen yapı bozukluğu ve skleranın ışık geçirgenliği ile dağılımındaki azalma sonucu, sklera dış yüzeyinde bulunan koroid ve melanositlerin görünürlüğü'nün artması sorumlu tutulmaktadır.

Tip 1 Oİ'ye mavi, tip 2 Oİ'ye koyu mavi ve diğer tiplere gri, koyu-gri gibi farklı mavi sklera türleri eşlik eder. Mavi skleranın şiddeti, ileri yaşlarda azalır. Miyop, hipermetrop ve astigmat gibi kırma kusurlarının oranı diğer bağ doku hastalıklarında olduğu gibi Oİ'de de artmıştır (66).

2.2.3.4 Solunum Sistemi Tutulumu

Osteogenezis İmperfektada mortalite nedenlerinden biri de akciğer tutulumudur. Ağır formlarında, göğüs duvarının az gelişimi ve pulmoner hipoplazi çok daha belirgindir. Skolyoz, vertebra basısı, kosta kırıkları, pektus karinatum gibi göğüs duvar deformiteleri ve diafragmadaki hareket kısıtlılığı akciğer fonksiyonunu bozarak, akciğer kapasitesini etkiler. Oİ hastalarına eşlik eden boyundaki kısalık ve skolyoz, obstrüktif uyku apnesi nedeni olarak kliniğe yansıyabilir (67).

2.2.3.5 İşitme Kaybı

Osteogenezis İmperfektanın alt tipleri ve görüldüğü yaşa göre işitme kaybı hastalığa değişik şiddetlerde eşlik edebilir. İşitme kaybı en sık sırasıyla tip 1, tip 3 ve tip 4'e eşlik ederken, tip 5 ve tip 9'da işitme kaybı gösterilmemiştir. Yine yaş dağılımında, 10 yaş altında işitme kaybı nadirken, özellikle 4. dekattan sonra hastaların yaklaşık yarısında işitme kaybı saptanır (68). Osteogenezis İmperfekta'daki sensörinöral işitme kaybının etiyojisi kesin olarak belirlenmemiştir ancak kohlear saç hücrelerinin ve stria vaskularisin atrofisinin

yanı sıra kohlea ve çevresindeki yapılardaki anormal kemik oluşumunun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (69).

Ostogenezis İmparfektada görülen işitme kaybı iletim tipi, duyuşal veya mikst tip olabilir. *COL1A2* membranöz kohlear hücrelerde eksprese edilir. Kollajenin niteliksel veya niceliksel kusuru sonucunda, kulağın küçük kemikçiklerinde kırıklar, otik kapsülde patolojik ossifikasyon gibi bulgular gözlenir. Oİ hastalarında, normal popülasyona göre, orta kulakta efüzyon ve akut otitis media sıklığı artmıştır. Tip 1 Oİ'ye özellikle kollajen yapı bozukluğu nedeni ile olan duyuşal işitme kaybı eşlik eder (70).

2.2.3.6 Diş Tutulumu

Dişin yapısında da bulunan tip 1 kollajendeki defektler, kliniğe Dentinogenezis İmparfekta (Dİ) olarak yansır. Dİ, dentin yapı bozukluğu nedeniyle açık griden koyu griye parlak, kolay çıkan ve kırılan, şekil ve boyutça bozuk dişleri tanımlar (71).

2.2.3.7 Kas ve Tendon Tutulumu

Çoğu Oİ hastasında, proksimal kaslarda güçsüzlük mevcuttur ve hatta bu durum bazen hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Kas güçsüzlüğü genelde tip 3 ve 4'te daha fazla görünür. Ligaman ve tendon rüptürü de bazı Oİ vakalarında bildirilmiştir (72).

2.2.3.8 Hiper mobilit e

Hastaların yaklaşık %60'ında kliniğe, tip 1 kollajenin yapı bozukluğuna bağlı gelişen eklem hiper mobilitesi eşlik eder. Eklemlerdeki gevşeklik, Ehler Danlos'taki kadar ileri düzeyde değildir (73).

2.2.3.9 Cilt Tutulumu

Osteogenezis İmperfekta'da cilt bulguları en sık tip 1 ve tip 4'e eşlik eder. Cilt tutulumu kliniğe; ciltte incelme, frajilite, esneklikte azalma ve saydamlık olarak yansır. Cilt iyileşmesi, normal popülasyondan çok daha geç olur (72).

2.2.3.10 Kardiyovasküler Patolojiler

Tip 1 kollajen eksikliği valvüler patolojilere neden olur. Oİ kliniğinde, aort ve mitral valv regurjitasyonu sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Hastalıktan etkilenen kişilerin damarlarında erken kalsifikasyon ve stenoz, orta büyüklükteki arterlerde (serebral, koroner) ise disseksiyon riskinde artış gösterilmiştir (12).

2.2.3.11 Santral Sinir Sistemi Patolojileri

Üst vertebra deformiteleri ve oksipito-servikal bileşkedeki bası sonucunda santral sinir sistemi (SSS) patolojileri, Oİ vakalarında % 8-25 oranında görülebilir. Genelde asemptomatik seyirlidir. Tip 3 ile birliktelik, diğer tiplerden daha fazladır. Gag refleksinde azalma, disfaji, parapleji, kas güçsüzlüğü, piramidal bulgular, vertigo gibi değişken kliniklerle karşımıza çıkabilir. Kranioservikal bölgenin, bilgisayarlı tomografi (BT) ile gösterilmesi tanı koydurucudur, nadir vakalarda cerrahi işleme ihtiyaç duyulur (74).

2.2.4 Osteogenez İmperfekta'da Görüntüleme ve Radyolojik Bulgular

Oİ'li hastaların ilk başvurusunda, klinikten sonra tanıya en yardımcı tetkik kemik grafileridir. Belirgin jeneralize osteopeni, uzun kemiklerde çoklu kırıkların neden olduğu deformiteler ve eğrileşme, metafizial çanaklaşma, vertebraların ileri derecede yassılaşması ile ortaya çıkan pladispondili, codfish vertebra, ince yapıda kostalar, daralmış torasik apeks ve kafa kemikleri sütürleri arasında bulunan düzensiz, küçük kemikçikler olan wormian kemikler tanıda Oİ'yi akla getirmelidir (75, 76).

Osteogenezis İmperfekta tip 5'e metafizeal skleroz, intraosseöz membran formasyonu ve hiperplastik kallus sıklıkla eşlik eder ve karakteristiktir. Vertebra grafileri osteoporoz tanısını destekleyebilir. Lateral lumbar grafilerde spondilolizis gözlenebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT'de, kraniyoservikal bileşkede olan spinal kord basısı daha iyi gözlenebilir.

Kemik dansitesini ölçen DEXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry) hastalığın tanısını koyma ve tedavi yönetimi evresinde yararlıdır. Osteogenezis İmperfekta'lı hastaların kemik yoğunluğu normal popülasyondan çok daha düşüktür (63).

2.2.5 Osteogenezis İmperfekta'da Biyokimyasal Değerlendirme

Kemikteki patolojik mineralizasyonu değerlendirmek için bazı belirteçler kullanılır. Osteoblastlarca sentezlenen alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin kemik yapım belirteçleridir. Deoxypridinolin ile N-telopeptid ve C-telopeptid ise kollajen yıkım ürünleri olup, kemik yıkım belirteçlerindedir (35).

Osteogenezis İmperfekta patogenezinde, kemik yapım ve yıkım döngüsü artmıştır. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin düşüş veya artışı saptanabilse de hastalığa özgü değildir ancak tanıyı desteklemek için kullanılabilir. ALP aktif bir kırık yoksa sıklıkla normal aralıktadır. Cepollaro ve arkadaşları, yaptıkları kontrollü çalışmalarda, total ALP ve osteokalsin seviyelerinin Oİ'li hastalarda hafif yüksekliğini tespit etse de bu artışın normal popülasyona nazaran anlamlı bir farkı gösterilmemiştir (77, 78). Serum ALP seviyeleri, tip 6 Oİ'li hastalarda diğer Oİ tiplerine göre daha yüksektir (55).

2.2.6 Osteogenezis İmperfekta'da Genetik Analiz ve Protein Analizi

Osteogenezis İmperfekta'danın kesin tanısı, deri biyopsisinde anormal veya azalmış tip 1 kolajenin gösterilmesi ile konulabilir. Ancak bu yöntem günümüzdeki

pratikte kullanılmamaktadır. Günümüzde kullanılan kesin tanı yöntemi, moleküler genetik analizdir (78).

Tercihen Oİ tanısında tüm gen analizi yapılmalı ve taşıyıcılık durumu belirlenerek, aile danışmanlığı hasta yakınları için sağlanmalıdır.

COL1A1-2 gen analizi ilk tercih edilecek genetik analizdir, ancak negatif sonuçlanması halinde, patogeneze bilinen diğer genler taranmalıdır. Moleküler tanı; hastaya prognoz, hastalığın tekrarı, kalıtımı ve ilaçlara değişken yanıt açısından danışmanlık verebilmek için yararlıdır (33).

2.2.7 Sınıflandırma

2.2.7.1 Mavi Sklera ile Seyreden Klasik Deforme Etmeyen Oİ (Eski Tip 1)

Eski Oİ sınıflamasında tip 1 olarak geçmektedir. Karakteristik özelliği isminden de anlaşılacağı şekilde mavi sklera ve normal boydur. İlk kırıklar, genelde bebeğin yürüme başlangıcıyla olur, doğumla veya bebek bezi değişim sürecinde de ortaya çıkabilir. Çok az sayıdaki hasta bebeğe, doğumda femur eğriliği eşlik edebilir. Yıllık ortalama kemik sayısı, genellikle 1-2'dir. Bu sayı postpubertal dönemden itibaren, 5. dekada kadar azalarak gider (79).

Kırık sayısı değişkindir, etkilenen bireyde hayatı boyunca hiç kırık oluşmayabilir ya da kırık sayısı 100'ün üzerinde olabilir. Ancak diğer Oİ tiplerine nazaran iyileşme sıklıkla sekelsiz ve normaldir. Etkilenen bireylerde boy normal veya normale yakındır. Bu tipte görülen eklem hiper mobilitesi, erken başlangıçlı dejeneratif eklem hastalıklarına kapı açar.

Mavi sklera ile seyreden klasik deforme etmeyen Oİ'de diş erüpsiyonu ve Dİ, erken dönemde ortaya çıkabilir ve kozmetik sorunlara neden olabilir.

Bu Oİ tipinden etkilenen yetişkin bireylerin, yaklaşık yarısında iletim tipi başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı mevcuttur (3, 64).

2.2.7.2 Perinatal Ölümcül Seyirli Oİ (Eski Tip 2)

Sillence sınıflamasında tip 2 olarak bilinen, perinatal ölümcül seyirli Oİ'de anormaliler doğumda belirgindir. Vücut ağırlığı ve boy, prenatal yaşa göre küçüktür. Skleralar genelde koyu mavidir ve bağ dokusu son derece kırılgandır. Kallus doku, kaburgalarda palpe edilebilir. Bu deformiteye boncuklaşmış kosta denir ve bu tip için patognomoniktir. Ekstremitelerin kısa ve eğri oluşu, kalça kemiklerinin normalden fazla abdüksiyonu "kurbağa bacağı" deformitesine neden olur. Bu tipin, yaşamla en az bağdaşan Oİ tipi olması nedeni, spontan abortus yaygındır. Canlı doğan bebeklerin ise %60'ından fazlası ilk gün, %80'i ilk hafta içinde kaybedilir. Bir yaştan sonraki sağkalım son derece nadirdir ve devamlı solunum desteği gerektirir (3, 80).

Ölüm nedeni sıklıkla, kaburga kırıkları ve yapısal olarak gelişmemiş göğüs kafesine bağlı pulmoner yetmezliktir.

Kemik yapısı trabeküllerde ve kortikal kemik yapısındaki kollajende belirgin azalma olduğunu gösterir (81). Kortikal kemik, büyük osteositlerle doludur. Trabeküller ise büyük, olgunlaşmamış osteoblastlarca kaplanmıştır (82).

2.2.7.3 İlerleyici Deforme Eden Oİ (Eski Tip 3)

İlerleyici deforme eden Oİ olarak bilinen, eski sınıflamada tip 3 Oİ, doğumda kolaylıkla tanı alır. Bebeklerin kemikleri, travma olmaksızın basit dokunuşlarda bile kolaylıkla kırılabilir. Tip 2’de olduğu kadar sık rastlanmasa da bu tipte de kaburga kırıklarına bağlı akciğer yetmezliğinden ölüm yaşamın ilk yıllarında görülebilmektedir.

Etkilenen bebeklerin çoğu yardımsız yürüyemez ve ileri dönemlerde sıklıkla tekerlekli sandalye ihtiyacı olur. Kırık sayısının 200’e ulaştığı vakalar literatürde gösterilmiştir. Büyüme ve gelişim bariz olarak gecikir ve bu tipte erişkin yaşa ulaşan bireylerin bazılarının boyu bir metreden daha kısadır. Zeka, kafa travmalarına bağlı intrakranial kanama olmadıkça, sıklıkla normaldir (83).

Sklera bebeklik döneminde genellikle mavidir ancak ileri yaşlarda skleranın rengi normalleşir. İşitme kaybı, genelde 2. dekatta başlar. Klinik çok heterojendir.

Kraniovertebral bileşke anormalileri yaygındır. BOS akışının, mekanik blokajı nedeni ile beyin sapı kompresyonu, obstrüktif hidrocefali, siringomiyeli gibi anormaliler hastalığa sıklıkla eşlik eder (64, 84, 85).

2.2.7.4 Normal Sklera ile Seyreden Yaygın Değişken Oİ (Eski Tip 4)

Eski sınıflamada 4. tip olarak bilinen bu tipte hafif boy kısalığı, Dİ, erişkin başlangıçlı işitme kaybı ve normalden griye dönük sklera karakteristik bulgular arasındadır. Bu tip hafiften ağıra geniş bir yelpazede seyretmesi nedeni, Oİ'ler arasında kliniği en değişken ve tanı koyması en zor tiptir (3).

2.2.8 Ayırıcı Tanı

Osteogenezis İmperfekta, iskeletin primer veya sekonder hastalıkları ve çocuk istismarı ile sıklıkla karışabilir. Bruck Sendromu (eklem kontraktürleri ile giden Oİ) ve Osteoporoz-Psödogliom Sendromu (oküler Oİ) önceki yıllarda, Oİ'nin alt tipleri olarak sınıflandırılmaktaydı (52, 86).

İdiopatik OR form hiperfosfatazya olarak bilinen Paget Hastalığı'nda da kemik yapım ve yıkım döngüsü, tıpkı Oİ'de olduğu gibi artmıştır, ancak çok yüksek ALP düzeyleri ile kolayca Oİ'den ayrılabilir (87).

Osteoporoz, boy kısalığı, kraniosinosis, oküler proptozis görülen Cole-Carpenter Sendromu; tip 1 kollajende mutasyon olmayışıyla Oİ'den ayrılabilir.

Daha önce sağlık problemi olmayan prepubertal grup çocuklarda görülen, idiyopatik juvenil osteoporoz; geçici, non-herediter ve iskelet dışı tutulumun görülmediği çocukluk çağı osteoporozudur (88).

Çocuk istismarı; yaşamın ilk yıllarında oluşan kırıklar ve çelişkili öyküde, diğer organik kemik patolojileri ekarte edildikten sonra mutlak akla getirilmelidir (89). Aile öyküsü olmayan çocuklarda, istismar ve hafif tip Oİ'lerin ayırıcı tanısını yapmak zordur. DEXA veya BT, ayırıcı tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

2.2.9 Tedavi

Oİ tedavisinde amaç kırık sayısını, kemik deformitelerini ve ağrıyı azaltarak, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir. Ancak Oİ tedavisi, sadece medikal ve cerrahi tedavi ile sınırlı kalmayıp; ortopedi, fizik tedavi, nöroloji, kardioloji, diş hastalıkları ve genetik danışmanlık olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

2.2.9.1 Farmakolojik Tedavi

Medikal tedavide, birçok ilaç denenmiştir. 1950'li yıllarda yüksek doz D vitamini kullanılmış ancak klinik olarak anlamlı bir fayda görülmemiştir (90, 91).

Sodyum florür tedavisi de eski tarihlerde uygulanan tedaviler arasındadır, kısa dönemde kırık sayısında azalma görülse de uzun vadede morbiditeye katkısı olmamıştır (92).

1970-1980 yılları arasında C vitamini, kalsitonin, magnezyum da denenmiş ve klinikte faydası bulunmayan tedaviler arasındadır (93).

2.2.9.1.1 Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik sentezi esnasında osteoklastları baskılayarak kemik yıkımını azaltan, sentetik pirofosfat analogu bileşiklerdir. Oİ'de klinik faydası klinik olarak kanıtlanmış ilk ilaçtır. Yapısında biri pirofosfat grubu ve diğeri bifosfonat grubu olan iki adet fosfonat grubu ($PO(OH)_2$) yer alır (35).

Bifosfonat grubun merkezinde, pirofosfat gruptan farklı olarak karbon atomu yer alır. Bifosfonatların ortak özelliği, iki yan zincirli fosfor-karbon-fosfor motifini içermeleridir (R1 ve R2) (94).

2.2.9.1.1.1 Bifosfonatların Kemik Dokusuna Etkileri

Bifosfonatların kemik dokusuna birden çok etkisi mevcuttur. Aynı zamanda endotelin farklılaşması, adezyonu ve yapısının değiştirilmesinde etkileri olduğu da gösterilmiştir. Bifosfanatlar hidroksiapatit kristallerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bu bağlanma ve etki, hücre içi pirofosfotazlar tarafınca bozulamadığı için 10-20 yıl bile sürebilir. Bifosfanatlar özellikle, kemik yapım-yıkımının yoğun olduğu bölgelerde depolanır.

Bifosfanatlar etkilerini, kolesterol sentezi basamaklarından biri olan mevalonat basamağını inhibe ederek gösterirler, bu şekilde steroid sentezi baskılanır ve osteoklastik aktivite inhibe olur.

Osteoklast farklılaşmasını etkileyen; IL-6'nın, kemik iliği matriksi ve osteoblastlardan sentezinin inhibisyonu ve RANKL sistemine negatif etkileri de bifosfanatların kemiği koruyucu etkilerini göstermektedir (95, 96).

2.2.9.1.1.2 Bifosfonatların Klinik Kullanımı

Osteoporoz, Paget hastalığı, multipl myelom, fibröz displazi, hiperkalsemi, ankilozan spondilit ve kanserlerin kemik metastazları gibi birçok primer veya

sekonder kemik hastalıklarının tedavisinde bifosfanatlardan faydalanılmaktadır (95).

2.2.9.1.1.3 Bifosfonat Tedavisi Yan Etkileri

Bilinen yan etkileri çok az olan bifosfanatların, infüzyon formda ateş ve grip benzeri tablo, hipokalsemi, barsak fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, eklemlerde osteonekroz ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi nadir görülen yan etkileri literatürde tanımlanmıştır (94).

2.2.9.2 Ortopedik Tedavi

Bifosfonatlarla beraber Oİ tedavisinde cerrahiye ihtiyaç azalmıştır. İntramedüller çiviler; birçok Oİ tip 3, 4 ve bazen de tip 1 hastalarında kemiği daha stabil hale getirerek, kırık sayısını azaltma amacıyla kullanılmaktadır. Skolyoz açısının 60 dereceden fazla olduğu skolyozlarda, solunum sıkıntısını önleme ve akciğer kapasitesini artırmak için düzeltici cerrahi tedaviler faydalı olmaktadır (97).

2.2.9.3 Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

İyi bir fizik tedavi programı, kırık sayısının azalmasını ve kas atrofisinin önlenmesini sağlar. Aynı zamanda kardiovasküler kapasiteyi de arttıran fizik tedavi tüm Oİ'li hastalar için elzemdir. Özellikle kalça abdüksiyonu ve ekstansiyonu ile bel kas gücünü arttıran hareketler, hastalar için çok değerlidir (97).

2.2.9.4 Diş Tedavisi

Tanı anında hastaların eş zamanlı diş hekimi tarafınca takibe alınması elzemdir. Literatürde, bifosfonat tedavisinin az da olsa Dİ'ye etkisi olduğu gösterilmiştir. Dişleri saran polimerlerle diş kayıpları, enfeksiyonlar ve maloklüzyon en aza indirilebilmektedir (98).

2.2.10 Osteogenezis İmpperfekta'da Genetik Danışma ve Prenatal Tanı

Ebeveynlerin herhangi birinde OD Oİ tanısı olması halinde, Oİ'den etkilenmiş çocuk sahibi olma riski % 50 iken, OR Oİ için taşıyıcı olan ebeveynlerin

hasta çocuğunun olma riski %25'dir. Bu nedenle Oİ tanısı almış her bireye ve ailelerine genetik danışmanlık verilmelidir.

Prenatal USG'de kırık tespiti ile tanı alabilen Oİ tipleri; tip 2 ve 3'dür. Tip 2'li bebeklerin ense kalınlığı artmıştır, ancak bu non-spesifik bir bulgudur (99). Aynı zamanda bu bebeklerde, fetal kemiklerde ekojenite azalmıştır. Farklı aşamalarda iyileşme ve deformite gösteren çoklu kırıklar, tip 2'de en erken 14. haftada görülürken, tip 3'te en erken tanı 18. haftada konulabilmektedir. Tip 1'in prenatal USG bulguları tanıda güvenilir değildir. Tip 4'te ise nadiren de olsa 20. haftada kırık ve osteopenik bulgular olmaksızın uzun kemiklerde eğilmeler (*bowing*) gösterilebilir.

Ultrason bulguları; prenatal tanıda koryon villus örneklemesinden, kollajen yapısındaki bozukluklar tesbit edilerek veya DNA eldesinde genetik mutasyonlar gösterilerek doğrulanabilir (35).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, Çocuk Metabolizma ve Çocuk Genetik Bilim Dalı Poliklinikleri'nde tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak yürütüldü. Çalışma için etik kurul izni 12.04.2022'de, 278 karar numarası ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Çocuk Genetik Poliklinikleri'nde tutulan dosya kayıtları, hastanenin bilgisayar sistemindeki kayıtları, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde ve diğer merkezlerde yapılmış olan laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sonuçları incelendi. Çalışmamızdaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi sebebiyle bütçe desteğine gereksinim duyulmadı, herhangi bir kişi veya kuruluştan maddi destek alınmadı.

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ya da Çocuk Genetik Hastalıkları Poliklinikleri'nde 1990-2022 yılları arasında Osteogenezis İmpperfekta tanısı almış her yaştan toplam 14 kız (% 32) 30 erkek (% 68), 43 aileden 44 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterleri;

- 1- Moleküler olarak Oİ tanısı almış olmak ya da;
- 2- Sık kemik kırık öyküsüne ek olarak kısa boy, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, işitme kaybı ve Oİ'yi destekler radyolojik bulgulardan herhangi ikisini içermek olarak belirlendi. Önemli ölçüde veri eksikliği olan ve yeterli süre takibe gelmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı (35).

Çalışmaya dahil edilen olguların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Osteogenezis İmperfekta nedeni ile takibe alınmış olguların;

1. Doğuma dair özgeçmişlerinde; doğum şekli (NSVY/CS), prenatal USG bulgularının mevcudiyeti, doğumda kırık öyküsünün olup olmaması, postnatal küvöz bakım ihtiyacı sorgulandı.
2. Hastaların; tanı tarihleri, tanı anında yaşları ve ilk başvuru yakınmaları arşiv verileri kullanılarak öğrenildi.
3. Tanı anındaki yaşları; prenatal USG bulgusu ile tanı alanlar prenatal grup, yenidoğan grubu (0-28 gün içinde tanı alanlar, ki bu gruba doğumda kırık öyküsü olanlar da 0. gün olarak dahil edildi), 1-12 ay grubu, 13 ay-2 yaş grubu; 2-5 yaş grubu; 5-10 yaş grubu; 10-18 yaş grubu ve >18 yaş olarak gruplandırıldı. Tanı anındaki ortalama yaşları istatistiksel olarak hesaplandı.
4. Hastalığın başlangıç zamanı, kliniğin ilk ortaya çıktığı yaş olarak kabul edildi. Bu yaş genellikle ilk kırığın meydana geldiği zamandı. Doğumda kırık öyküsü olan hastaların başlangıç yaşı 0. gün, gebelik sırasında tanı alan hastaların başlangıç yaşı ise prenatal dönem olarak kaydedildi.

5. Akrabalık dereceleri hala, dayı, amca veya teyze çocukları 3. derece akrabalık; hala, dayı, amca veya teyze torunları 4. derece akrabalık olarak adlandırıldı. Aynı köyden olma veya diğer uzak akrabalıklar 5. derece akrabalık olarak adlandırıldı.
6. Hastaların soygeçmişlerinde; tanı almış veya almamış benzer semptomları (tekrarlayan travmasız kırık, mavi sklera ve işitme kaybı gibi) olan aile bireyleri sorgulandı. Aile öyküsünün varlığı; en az bir aile yakınında Oİ tanısı veya Oİ düşündürcek semptomların olması, Oİ hastalığı mevcut olarak kabul edildi. Burada da anne, baba, kardeş, çocuk 1. derece yakınlık; hala-dayı-amca-dede-nine 2. Derece yakınlık, kuzen 3. derece yakınlık olarak adlandırıldı.
7. Tıbbi öyküde kırığa dair; son muayene tarihi baz alınarak toplam kemik kırık sayısı ve ilk kırık anından son muayene tarihine kadar geçen süre baz alınarak, yıllık ortalama kemik kırık sayısı belirlendi. Yıllık ortalama kırık sayısı, tüm hasta gruplarına ve Oİ tiplerine göre oranlandı.
8. Pamidronat tedavisi alan hastalar (n=40), ilaç kullanım süresine göre 1-3 yıl, 3-5 yıl ve >5 yıl olarak gruplandı. İlaçların yan etkilerinin mevcudiyeti sorgulandı.
9. Detaylı fizik muayeneleri yapılmış olan hastaların; ağırlık ve boy ölçümleri, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin belirlediği persentil ve standart derivasyon değerleri (SDS) baz alınarak hesaplandı. İstatiki olarak SPSS programı kullanılarak, tedavi öncesi-sonrası ve gruplar arası dağılımı karşılaştırıldı.

10. Fizik muayenede; yüzde, ekstremitelerde, toraks duvarında, omurgada bulunan deformitelere yer verildi. Varlığı veya yokluğu, Oİ hastalarımızın genel popülasyonuna göre oranlandı ve grafikte gösterildi. Oİ tiplerine göre de kendi alt tipi içinde yüzde olarak dağılımları yapıldı.
11. Makrosefali, kaput quadratum, geniş alın, hipertelorizm, basık burun kökü, düşük kulak, mikrognati, geniş filtrum, üçgen yüz gibi eşlik eden dismorfik yüz görünümleri tek başlık altında toplandı. Dismorfik görünüm arasında mavi sklera başlığı ayrı olarak ele alındı. Beyaz, gri, mavi skleranın tamamı “mavi sklera” başlığı altında tek grup olarak toplandı ve tiplere göre dağılımı yapıldı.
12. Herhangi bir ekstremitede kısalık, genu varum/valgum, fleksiyon kontraktürleri, ekstremitelerde bowing, talipes/pes equinovarus ve kırıklara bağlı deformiteler; kemik defomiteleri olarak tek başlık altında toplandı. Tiplere göre dağılımı yapıldı.
13. Pektus carinatum/ekscavatum, toraks duvarında ön-arka çap artışı ve çan toraks; göğüs deformiteleri olarak tek başlık altında toplandı. Tiplere göre dağılımı yapıldı.
14. Skolyoz ve kifoz; omurga deformiteleri olarak tek başlık altında toplandı. Tiplere göre dağılımı yapıldı.
15. Eklem hiperlaksitesi diğer fizik muayene verilerimiz arasındaydı. Eklemlere hiper mobilite tanısını koymak için “Carter Wilkinson Kriterleri” kullanıldı. Başparmağın ön kolun fleksör yüzüne pasif oppozisyonu, parmakların ön kol ekstansör yüzüne paralel şekilde pasif

hiperekstansiyonu, dirseğin 10 dereceden fazla hiperekstansiyonu, dizlerin 10 dereceden fazla hiperekstansiyonu, el ayasının dizleri bükme-sizin yere değmesi ile olan gövdenin öne doğru fleksiyonu; kriterlerinden 3 tanesini içermesi mevcut kabul edildi (100).

16. Ciltte kolay morarma, minimal travma ile ciltte oluşan morluk olarak kabul edildi.

17. Hastaların uzun kemik grafileri radyologlar tarafınca yorumlandı. Patolojik olan radyolojik bulgular görülme sıklığına göre yüzde cinsinden ifade edildi.

18. Hastaların KMD ölçümlerinde DEXA cihazı kullanılmıştı. Burada bulunan Z skorlarının gruplar arası dağılımı ve tedavi öncesi ve tedaviden en az 1 yıl sonra ölçülen DEXA değerleri karşılaştırıldı.

19. Tüm Oİ tanısı alan hastalara, Gazi Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği tarafınca işitme testi uygulanmıştı. İşitme kaybı olan hastaların oranları ve tiplere göre dağılımı yapıldı.

20. Laboratuvar tetkiklerinden; kalsiyum, fosfor, ALP, vitamin D, PTH değerleri, spot idrarda kalsiyum-kreatinin oranı değerleri arşivden tarandı. Hiperkalsiüri açısından tetkik edilen hastalarımızın hiçbirinin özgeçmişinde renal kolik, nefrolitiazis veya hematüri mevcut değildi.

21. Görüntüleme tetkikleri olarak ise radyoloji uzmanlarınca raporlanmış uzun kemik grafileri ve çocuk kardioloji uzmanlarınca yapılan ekokardiografi sonuçları kullanıldı.

22. Hastaların moleküler analizinde, çocuk metabolizma laboratuvarınca uygulanmış, “yeni jenerasyon DNA dizi analizi” uygulanarak elde edilmiş sonuçlar kaydedildi. Genetik veriler The Human Gene Mutation Database (HGMD) kriterlerine göre sınıflandırıldı (101).

23. Klinik, laboratuvar, görüntüleme ve moleküler test sonuçlarının neticesinde hastaların Oİ alt tiplendirmesi GeneREVIEWS’da düzenlendiği şekilde ve OMIM veri tabanındaki moleküler sınıflama baz alınarak yapıldı (3).

Mavi Sklera ile Seyreden Klasik Deforme Etmeyen Oİ (Eski Tip 1): OD kalıtılan, deformite olmaksızın, kırıkların postnatal başlangıçlı olduğu (genelde yürüme ve düşme ile başlar), normal boyda olan hastalar esas alındı. Mavi sklera ve işitme kaybı olması bu grubu destekleyen özellikler arasındaydı.

Perinatal Ölümcül Oİ (Eski Tip 2): Otozomal dominant ve OR kalıtım gösteren, intrauterin dönemde başlayan kırıklar ile oluşan ciddi boy kısalığı ve ekstremitte deformitesi ile karakterize olan bu tip erken dönemde ölümle sonuçlanır. Tip 2 grubunda hastamız mevcut değildi.

İlerleyici Deforme Eden Oİ (Eski Tip 3): Yaşamla bağdaşan en ağır tiptir ve OD kalıtım gösterir. Tanısını sıklıkla doğumda alır. Bebeğin sadece ellenmesi ile oluşan kırıklar tip 3’ün önemli özellikleri arasındadır. Deformiteler ve ciddi boy kısalığı yaygın olarak gözlenen hastalar bu gruba dahil edildi. Üçgen yüz, makrosefali gibi dismorfik bulgular, yardımsız yürüyememe bu grubu destekleyen özellikler arasındaydı.

Normal Sklera ile Seyreden Yaygın Değişken Oİ (Eski Tip 4): Beyaz sklera, değişiklik gösteren boy ve deformiteleri olan hastalar bu gruba dahil edildi. Hafif-orta boy kısalığı, Dİ, erişkin başlangıçlı işitme kaybı ve normalden griye dönük sklera bu grubu destekleyen özellikler arasındaydı.

Oİ'nin diğer alt tiplerine sahip hastalar Tablo 1 (a) ve 1 (b)'ye göre sınıflandırıldı (3).

3.2 Bifosfonat Tedavisi

Çalışmamızda, Oİ hastalarında pamidronat tedavisinin sonuçları da araştırılmıştır. Pamidronat Sodyum piyasa ismi ile Aredia® (15 mg flakon, 30 mg flakon, 90 mg flakon), iki yaş altı hastalarda 0,5 mg/kg/doz üç gün süre ile iki ayda bir; iki ila üç yaş arası hastalarda 0,75 mg/kg/doz üç gün süre ile üç ayda bir, üç yaş üstü hastalarda ise 1 mg/kg/doz üç gün süre ile dört ayda bir olacak şekilde tedavi verilmişti (Maksimum doz: 60 mg/gün Yıllık doz 9 mg/kg). Hastalara tedavi öncesi premedikasyon olarak parasetamol uygulanmıştı. Kalsiyum veya D vitamini eksikliği olan hastalara serum düzeyi tedavi öncesi kontrol edilerek tedaviye eklenmişti. (102, 103) Arşiv verileri kullanılarak veriler kaydedildi.

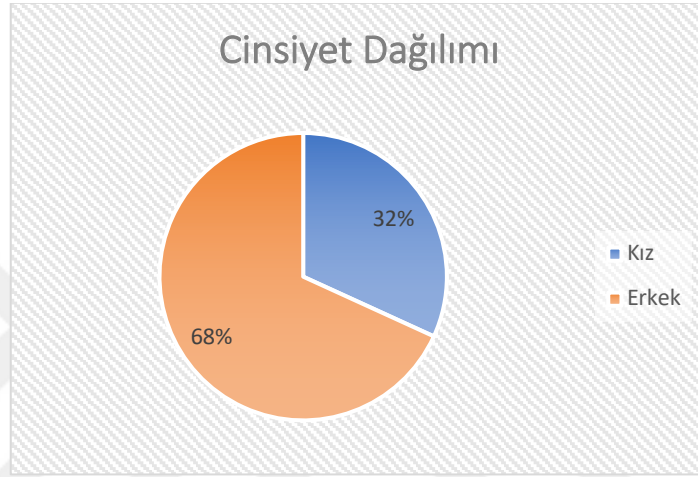
3.3 İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın bulgular bölümünde, betimsel ve istatistiksel analizlerden yararlanıldı. İlk olarak hastalardan toplanan verilerin dağılımları betimsel yöntemler ile incelendi. Betimsel analizlerde araştırma grubundan elde edilen veriler ortalama ve standart sapma yolu ile incelendi. İstatistiksel analizler bölümünde ise örneklem büyüklüğünden dolayı parametrik olmayan testlerden yararlanıldı ve bu çerçevede Kruskal Wallis ve Wilcoxon Sıralı Ortalamalar testleri kullanıldı. İstatistik SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1 Cinsiyet

Hastaların (n=44) 30'u erkek (% 68), 14'ü kadındı (% 32).



Şekil 4. Kız/Erkek hasta oranı

4.2 Yaş

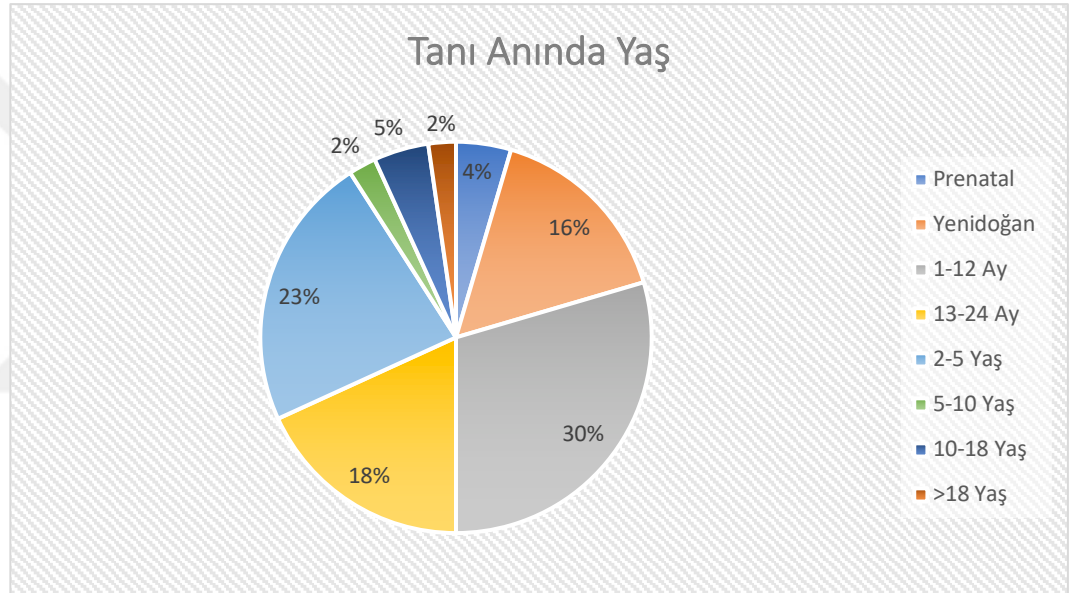
Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $15,9 \pm 10,9$ yıl olup, yaşları 2 ila 51 arasında değişkenlik göstermekteydi.

Tablo 2. Araştırma grubunun yaş ortalaması

	Ort±Ss	Alt-Üst
Kız hasta yaş ortalaması	11,28±9,9 yıl	3-27 yıl
Erkek hasta yaş ortalaması	17,06±9,6 yıl	2-51 yıl
Genel yaş ortalaması	15,9±10,9 yıl	2-51 yıl

4.3 Tanı Anında Yaş

Tanı anında ortalama yaş $2,86\pm 3,87$ ' idi. Hastaların % 46'sı yenidoğan-ilk bir yaşta başvurmuştu. En erken tanı alan hasta prenatal dönem, en ileri yaşta tanı alan hasta ise 30 yaşındaydı.

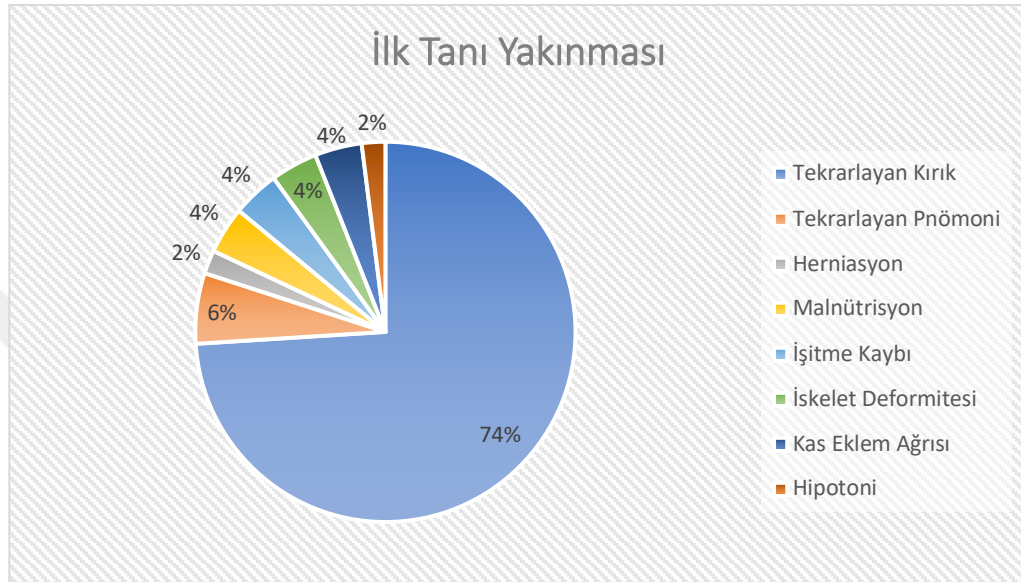


Şekil 5. Tanı anında yaş

4.4 İlk Tanı Yakınması

Çalışmada yer alan hastaların, altısında (% 13,6) birden fazla başvuru yakınması mevcuttu. Kalan 38 hastada (% 86,4) ise tek başvuru yakınması mevcuttu. Hastaların tanı anında tarafımıza başvuru bulguları kıyaslandığında en

sık başvuru bulgusu (% 74) ile tekrarlayan kemik kırığıydı ve tekrarlayan kemik kırığı hastaların % 84'ünde mevcuttu.



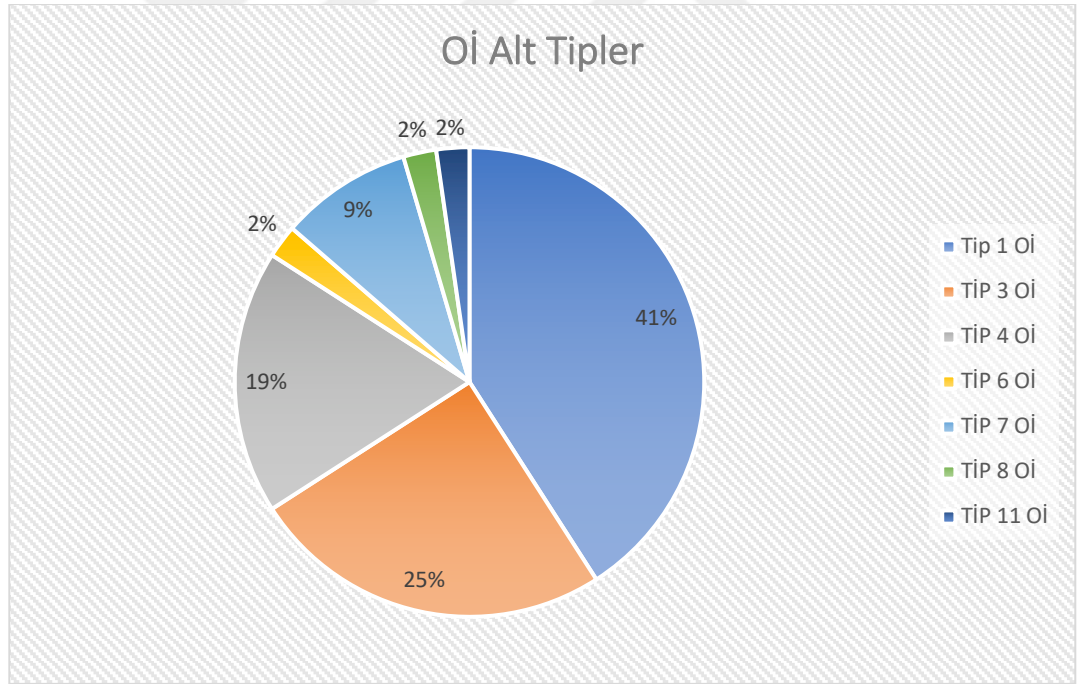
Şekil 6. İlk tanı yakınması: Oranla toplam bulgu sayısı üzerinden yapılmıştır.

Tablo 3. İlk tanı yakınması: Oranlama toplam hasta sayısı üzerinden yapılmıştır.

İlk tanı yakınması	Hasta sayısı (n:44)
Tekrarlayan kırık	37 (% 84)
Tekrarlayan pnömoni	3 (% 6)
Kas Eklem ağrısı	2 (% 4)
Malnütrisyon	2 (% 4)
İşitme kaybı	2 (% 4)
İskelet deformitesi	2 (% 4)
Herniasyon	1 (% 2)
Hipotoni	1 (% 2)

4.5 Hastalık Tipleri

Kliniğimizde takip edilen hastalardan, en fazla Oİ tip 1 ve tip 3 mevcuttu. Tip 1 grubunda 18 hasta (% 41) ve Tip 3 grubunda 11 hasta (% 25) bulunuyordu. Tip 2 grubunda hasta mevcut değildi. Tip 4 grubunda 8, tip 7 grubunda 4 hasta yer almaktaydı. Tip 6,8 ve 11 gruplarında ise birer hasta mevcuttu.



Şekil 7. Osteogenesis imperfekta alt tipleri

4.6 İlk Kırık Yaşı

Hastaların ortalama ilk kırık yaşı $1,75 \pm 1,95$ yıl'dı (0-13 yıl). İlk kırık yaşında çoğunluğu, doğum (% 22,7) ve bir yaş öncesi (% 38,6) hasta grubu oluşturmaktaydı. Tipler arası dağılıma bakıldığında ise; tip 1'de ilk kırık öyküsü en fazla 1-5 yaş aralığında (% 50), tip 3'te doğumda (% 45,4), tip 4 ve tip 7'de ise <1 yaşta (% 50) görüldü. Tek hasta içeren tip 6,8 ve 11 gruplarının üçünde de ilk kırık <1 yaşta görüldü.

Tablo 4. Oİ tiplerine göre ilk kırık yaşı (n=Belirtilen grup içindeki hasta sayısı, % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	0. Gün	<1 yaş	1-5 yaş	5-10 yaş	>10 yaş
Tip 1 (n:18)	3 (% 16,6)	5 (% 27,7)	9 (% 50)	0	1 (% 5,5)
Tip 3 (n:11)	5 (% 45,4)	3 (% 27,2)	2 (% 18,1)	1 (% 9)	0
Tip 4 (n:8)	1 (% 12,5)	4 (% 50)	2 (% 25)	1 (% 12,5)	0
Genel Toplam (n:44)	10 (% 22,7)	17 (% 38,6)	13 (% 30,5)	2 (% 4,5)	2 (% 4,5)

4.7 Doğumda Kırık Öyküsü ve Doğum Şekli İlişkisi

Hastaların 10'unda (% 23) doğumda kırık öyküsü mevcuttu. Bunların beşi sezeryan (CS) ve beşi de normal spontan vajinal yoldu (NSVY).

4.8 Prenatal Ultrason (USG)

Hastaların tamamı gebelik sürecinde takipli ve en az bir USG raporu mevcuttu. USG raporlarında: kemik deformitesi, ekstremitelerde ince görünüm, prenatal boyda olağanüstü kısalık ve ekstremitelerde kısalık yer almaktaydı. Prenatal USG’de en az bir patolojik bulgu olması “mevcut” olarak gruplandırıldı.

Prenatal USG bulgusu mevcut olan hastaların, tipler arası dağılımına bakıldı. En yüksek yüzdeye sahip alt tip; tip 3’tü.

Tablo 5. Tiplere göre prenatal USG’de bulgu saptanan hastaların sayı ve oranları (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

Prenatal USG’de Oİ ile ilişkili bulgu olan hastalar	
Tip 1 (n:18)	2 (% 11,1)
Tip 3 (n:11)	7 (% 63,6)
Tip 4 (n:8)	2 (% 25)
Genel Toplam (n:44)	12 (% 27,2)

4.9 Postnatal Kuvöz Bakımı

Hastaların, Oİ'nin oluşturduğu komplikasyonlara bağlı kuvöz ihtiyaçları sorgulandı. On hastanın, doğumda kırık nedeni postnatal yenidoğan yoğunbakım izlemi mevcuttu. Bunlardan kendi tipi içinde en sık postnatal kuvöz ihtiyacı olan (% 45,4) ile tip 3 grubundaki hastalar idi.

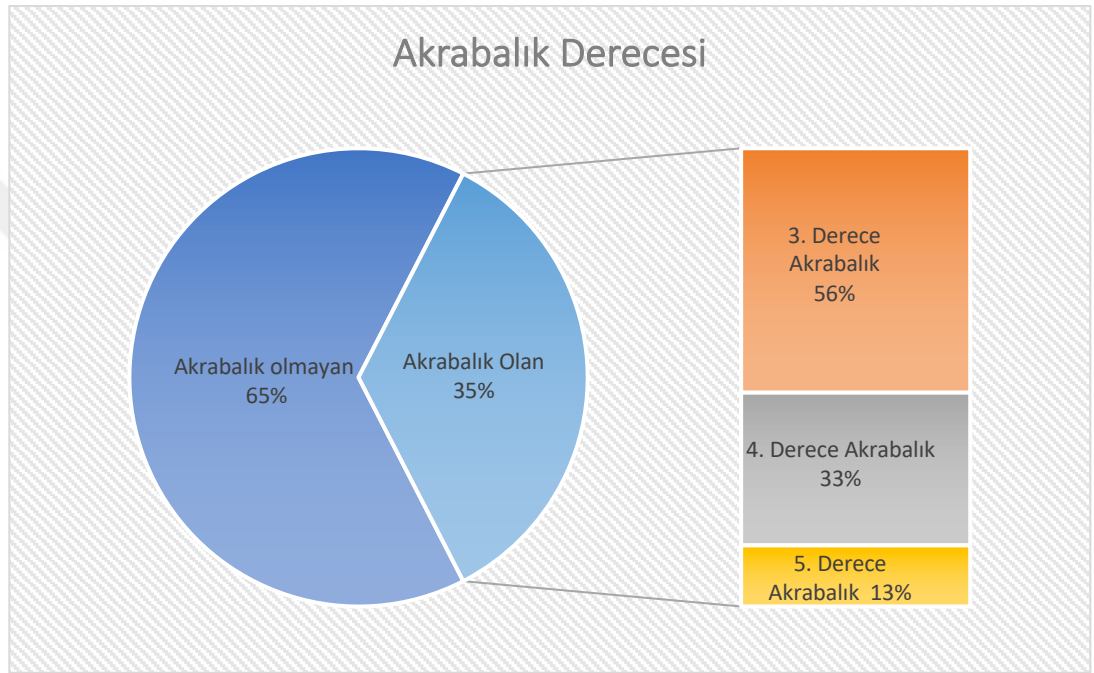
Tablo 6. Postnatal Kuvöz Bakımı İhtiyacı olan hastalar (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

Postnatal kuvöz bakımı ihtiyacı	
Tip 1 (n:18)	3 (% 16,6)
Tip 3 (n:11)	5 (% 45,4)
Tip 4 (n:8)	1 (% 12,5)
Genel Toplam (n:44)	10 (% 22,7)

4.10 Akrabalık derecesi

Hastalar arasında; aynı aileden olan iki kişi vardı. Oranlama 43 aile üzerinden yapıldı. Ailelerin 15'ünde (% 34,8) akraba evliliği mevcuttu. Akraba

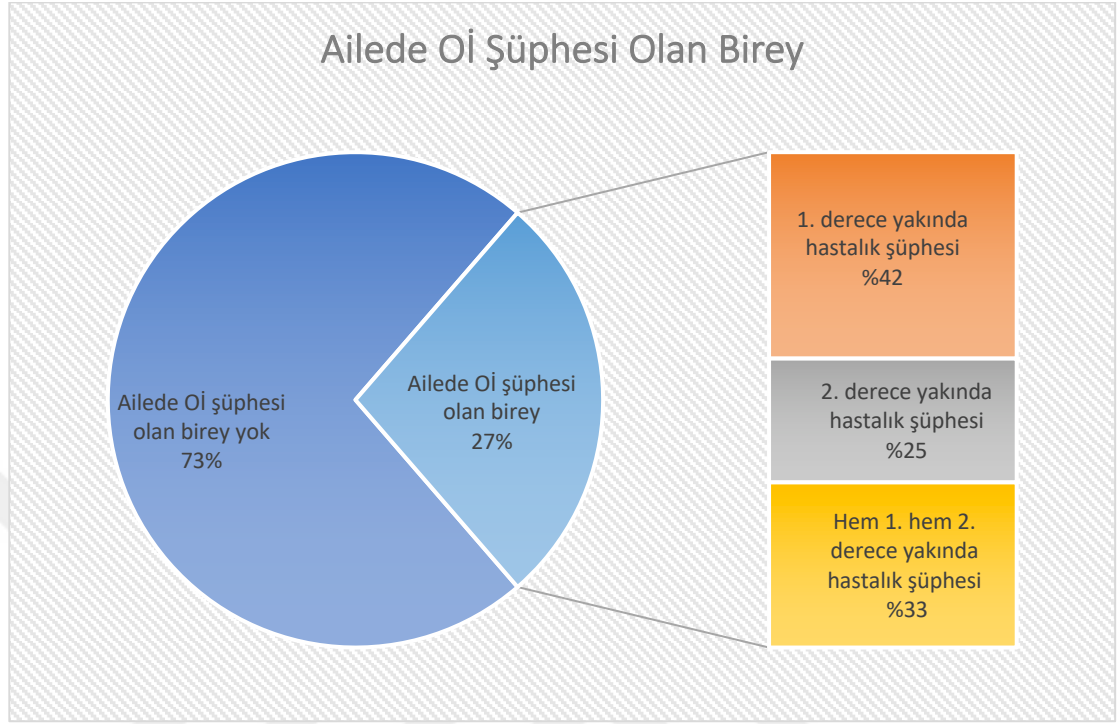
evliliği olan gruplarda, en fazla görülen akraba evliliği biğimi 3. dereceden yakınlık evliliği (% 56).



Şekil 8. Akrabalık derecesi

4.11 Ailede Oİ hikayesi

Hastaların 12'sinin ailesinde Oİ Şüphesi olan bireyler mevcuttu (% 27). Dört hastada ise hem 1. derece hem 2. derece yakınında Oİ Şüphesi mevcuttu (% 33).



Şekil 9. Ailede Oİ şüphesi olan bireyler

4.12 Yıllık Ortalama Kırık Sayısı

Tüm hastalarda, yıllık kemik kırık sayılarının ortalaması $1,3 \pm 0,4$ ' idi. Oİ tiplerine göre yıllık kırık sayısı arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testine göre yıllık ortalama kırık sayısının, Oİ tipleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,037$). Elde edilen bu farklılık incelendiğinde Tip 3 diğer tiplere göre daha yüksek kırık ortalamasına sahipti.

Tablo 7. Yıllık ortalama kırık sayısının gruplara göre dağılımı

Yıllık ortalama kırık sayısının tiplere göre dağılımı		
	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	0,84 ± 0,70	0,06 - 2,70
Tip 3	2,06 ± 1,61	0,30 - 4,33
Tip 4	1,67 ± 1,39	0,76 - 5,00
Diğer Tipler	0,83 ± 0,97	0,24 - 2,54
Genel Ortalama	1,3 ± 0,4	0,06 - 5,00

4.13 Persentil ve Z skor

4.13.1 Tedavi Öncesi ve Sonrası Boy

Kırkdört hastanın dördü (% 9) harici hepsi pamidronat tedavisi kullanmıştı (2'si tip 1, 2'si tip 7 olmak üzere). Tedavi öncesi hastaların toplam boy ortalaması $97,25 \pm 29,5$ cm idi (50-171 cm). Hastalar persentil değerlerine göre gruplara bölündü. Tedavi öncesi tüm gruplar arasında en çok <3 p altı hastalar mevcutken (% 30), tedavi öncesi 97p üzeri hastamız mevcut değildi.

Tedavi sonrası hastaların toplam boy ortalaması $116,21 \pm 29,5$ cm'idi (71-181 cm). Tüm tipler arası en çok 3-10p arası hastalar mevcutken (% 35), 97p üzeri tedavi öncesi hastamız mevcut değildi.

Tablo 8. Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası boy percentil değerleri dağılımı (TÖ: **Tedavi öncesi**, TS: **Tedavi sonrası** n: **hasta sayısı**, Hasta sayıları kendi grupları arasında kıyaslanarak yüzde olarak belirtildi

Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası boy percentil değerleri dağılımı						
	<3p	3-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-97p
Tip 1						
TÖ (n:16)	1 (% 6,2)	6 (% 37,5)	3 (% 18,7)	5 (% 31,2)	1 (% 6,2)	0
TS (n:16)	0	5 (% 31,2)	5 (% 31)	5 (% 31,2)	1 (% 6,2)	0
Tip 3						
TÖ (n:11)	7 (% 63,6)	1 (% 9)	2 (% 18)	0	0	1 (% 9)
TS (n:11)	4 (% 36,3)	5 (% 45,4)	1 (% 9)	0	0	1 (% 9)
Tip 4						
TÖ (n:8)	2 (% 25)	2 (% 25)	1 (% 12,5)	1 (% 12,5)	2 (% 25)	0
TS (n:8)	0	3 (% 37,5)	2 (% 25)	3 (% 37,5)	0	0
Diğer Tipler						
TÖ (n:5)	2 (% 40)	0	0	1 (% 20)	1 (% 20)	1 (% 20)
TS (n:5)	1 (% 20)	1 (% 20)	0	1 (% 20)	1 (% 20)	1 (% 25)
Toplam						
TÖ (n:40)	12 (% 30)	9 (% 22,5)	6 (% 15)	7 (% 17,5)	4 (% 10)	2 (% 5)
TS (n:40)	5 (% 12,5)	14 (% 35)	8 (% 20)	9 (% 22,5)	2 (% 5)	2 (% 5)

4.13.2 Tedavi Öncesi ve Sonrası Boyda Z skor

Çalışmamızdaki boy değerlerini sayısal olarak kıyasalayabilmek adına Z skor cinsinden ifademizde en düşük değer, tedavi öncesi ve sonrası tip 3 grubunda izlendi.

Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası boyda Z skor

Boy (Z Skor)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	-0,9 ± 0,6	-0,6 - 0,6	-0,6 ± 0,6	-1,6 - 0,6
Tip 3	-1,4 ± 1,0	-2,3 - 1,2	-1,2 ± 1,0	-1,9 - 1,2
Tip 4	-0,8 ± 1,0	-2,3 - 0,5	-0,6 ± 0,8	-1,6 - 0,5
Diğer tipler	-0,5 ± 1,5	-2,1 - 1,2	-0,3 ± 1,3	-1,8 - 0,6
Genel toplam	-1,03 ± 1,0	-2,3 - 1,2	-0,78 ± 0,9	-1,9 - 1,2

Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretli Sıralar testinin sonuçlarına göre, elde edilen bulgular değerlendirildiğinde genel toplamda tedavi sonrası değer (-0,78 ± 0,9) tedavi öncesi değerinden (-1,03 ± 1,0) yüksek olduğu tespit edildi ve bu fark anlamlı kabul edildi (**p=0,001**).

Oİ tipleri ile boy Z skordaki, tedavi öncesi ve sonrası yanıt arasındaki farklılıkların tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile

elde edilen bulgular incelendiğinde Oİ tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ortalama farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.13.3 Tedavi Öncesi ve Sonrası Vücut Ağırlığı

Kırkdört hastanın dördü (% 9) harici hepsi pamidronat tedavisi kullanmıştı. Tedavi öncesi hastaların toplam vücut ağırlığı ortalaması $20,43 \pm 16,5$ kg'idi (3,6-69,5 kg). Hastalar persentil değerlerine göre gruplara bölündü. Tüm hasta grupları arasında tedavi öncesi en çok 3 p altı hastalar mevcutken (% 30), 97p üzeri tedavi öncesi hastamız mevcut değildi.

Tedavi sonrası hastaların toplam vücut ağırlığı ortalaması $33,05 \pm 17,5$ kg'idi (6,6-88 kg). Tedavi sonrası en sık 10-25 p grubunda hastalar mevcuttu. (% 32,5).

Tablo 10. Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı persentil değerleri dağılımı (**TÖ: Tedavi Öncesi,**
TS: Tedavi Sonrası n: hasta sayısı, Hasta sayıları kendi grupları arasında kıyaslanarak yüzde olarak belirtildi.

Oİ alt tiplerine göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı persentil değerleri dağılımı						
	<3p	3-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-97p
Tip 1						
TÖ (n:16)	3 (% 18,7)	2 (% 12,5)	5 (% 31,2)	4 (% 25)	1 (% 6,2)	1 (% 6,2)
TS (n:16)	1 (% 6,2)	2 (% 12,5)	5 (% 31,2)	5 (% 31,2)	2 (% 12,5)	1 (% 6,2)
Tip 3						
TÖ (n:11)	7 (% 63)	1 (% 9)	1 (% 9)	0	1 (% 9)	1 (% 9)
TS (n:11)	5 (% 45,4)	1 (% 9)	3 (% 27,2)	0	1 (% 9)	1 (% 9)
Tip 4						
TÖ (n:8)	2 (% 25)	2 (% 25)	0	3 (% 37,5)	0	1 (% 12,5)
TS (n:8)	1 (% 25)	3 (% 37,5)	2 (% 25)	1 (% 12,5)	1 (% 12,5)	0
Diğer tipler						
TÖ (n:5)	0	2 (% 40)	2 (% 40)	0	0	1 (% 20)
TS (n:5)	0	1 (% 20)	3 (% 60)	0	0	1 (% 20)
Toplam						
TÖ (n:40)	12 (% 30)	7 (% 17,5)	8 (% 20)	7 (% 17,5)	2 (% 5)	4 (% 10)
TS (n:40)	7 (% 17,5)	7 (% 17,5)	13 (% 32,5)	6 (% 15)	4 (% 10)	3 (% 7,5)

4.13.4 Tedavi Öncesi ve Sonrası Vücut Ağırlığı Z Skor

Çalışmamızdaki vücut ağırlığı değerlerini sayısal olarak kıyasalayabilmek adına Z skor cinsinden ifademizde en düşük değer, tedavi öncesi ve sonrası tip 3 grubunda izlendi.

Tablo 11. Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı Z skor

Vücut ağırlığı (Z Skor)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	-0,8 ± 1,0	-2,3 - 1,2	-0,4 ± 0,9	-1,9 - 1,2
Tip 3	-1,4 ± 1,0	-2,1 - 0,7	-1,1 ± 1,1	-2,0 - 1,2
Tip 4	-0,9 ± 1,4	-2,9 - 1,4	-0,5 ± 1,2	-2,2 - 1,5
Diğer tipler	-0,6 ± 1,1	-1,7 - 1,2	-0,6 ± 1,1	-1,6 - 1,3
Genel toplam	-0,97 ± 1,1	-2,9 - 1,4	-0,6 ± 1,1	-2,2 - 1,5

Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretili Sıralar testinin sonuçlarına göre elde edilen bulgular değerlendirildiğinde tedavi sonrası Z skor değeri (-0,6 ± 1,1) tedavi öncesi Z skor değerine (-0,97 ± 1,1) göre yüksek olduğu tespit edildi ve bu fark anlamlı kabul edildi (**p=0,000**).

Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde Oİ tipleri arasında Z skor değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığı bulunmadı (**p>0,05**).

4.14 Dismorfik Yüz Görünümü ve Mavi Sklera

Kırkdört hastanın yapılan detaylı fizik muayenesi sonucunda, toplamda 11 (% 25) hastada Oİ ile ilgili dismorfik yüz görünümü ve 29 hastada mavi sklera mevcuttu (% 66). Sekiz hastada (% 18) ise hem dismorfik yüz görünümü hem de mavi sklera mevcuttu. Dismorfik bulgular en sık tip 3 Oİ hastalarında (% 54) mevcuttu. Tip 8 ve 11'in olduğu tek kişilik gruptaki, hastalar da dismorfik yüz görünümü olan hastalar arasındaydı.

Dismorfik bulgulardan dört hastada makrosefali (% 36), iki hastada kaput quadratum (% 18), iki hastada geniş filtrum ile basık burun kökü (% 18), iki hastada geniş alın (% 18), hipertelorizm ve mikrognati, bir hastada düşük kulak çizgisi ve basık burun kökü (% 10) mevcuttu.

Tablo 12. Dismorfik yüz görünümü tipler içindeki dağılımı (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Dismorfik yüz görünümü tipler içindeki dağılımı
Tip 1 (n:18)	1 (% 5,5)
Tip 3 (n:11)	6 (% 54,5)
Tip 4 (n:8)	2 (% 25)
Toplam (n:44)	11 (% 25)

Tipler arası mavi sklera dağılımında, en fazla hasta olan grup tip 1'di (% 72,2). Tip 7'de 3 hasta, tip 8 ve 11'deki bir hastanın mavi sklerası mevcuttu. Çalışmada 10 yaş ve üzeri olan 28 hastada, mavi sklera görülen hasta sayısı 17 (% 60) iken; 10 yaş altı hasta grubundaki 16 hastanın 12'sinde mavi sklera mevcuttu (% 75).

Tablo 13. Mavi skleranın Oİ alt tipleri içindeki dağılımı (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Mavi skleranın tipler içindeki dağılımı
Tip 1 (n:18)	13 (% 72,2)
Tip 3 (n:11)	6 (% 54,5)
Tip 4 (n:8)	5 (% 62,5)
Toplam (n:44)	29 (% 65,9)

4.15 Ekstremitte Deformitesi

Kırkdört hastanın, 26'sında ekstremitte deformitesi mevcuttu (% 59). Tiplere göre dağılıma bakıldığında en yüksek deformite oranı tip 3'de görüldü. Dört hasta bulunan tip 7 grubunda iki hastanın ekstremitte deformitesi mevcuttu (% 50). Tek hasta içeren tip 8 grubundaki hastanın da ekstremitte deformitesi mevcuttu.

Tablo 14. Ekstremitte deformitesinin gruplar içinde oranları (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Ekstremitte deformitesinin gruplar içinde oranları
Tip 1 (n:18)	8 (% 44,4)
Tip 3 (n:11)	10 (% 90,9)
Tip 4 (n:8)	5 (% 62,5)
Toplam (n:44)	26 (% 59)

4.16 Toraks Deformitesi

Kırkdört hastanın, 18'inde toraks deformitesi mevcuttu (% 40,9). Tiplere göre dağılıma bakıldığında en yüksek deformite oranı Tip 3'de görüldü. Tip 7'de bir hastada deformite mevcuttu (% 25). On dört hastada (% 77) pektus karinatum, dört hastada (% 23) pektus ekskavatum mevcuttu.

Tablo 15. Toraks deformitesinin gruplar içinde oranları (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Toraks deformitesinin gruplar içinde oranları
Tip 1 (n:18)	4 (% 22,2)
Tip 3 (n:11)	8 (% 72,7)
Tip 4 (n:8)	5 (% 62,5)
Toplam (n:44)	18 (% 40,9)

4.17 Omurga Deformitesi

Kırk dört hastanın, 24'ünde omurga deformitesi mevcuttu (% 54,5). On dört hastada (% 58) sadece skolyoz, altı hastada (% 25) sadece kifoz ve dört hastada (% 17) hem skolyoz hem kifoz birlikte görüldü. Tiplere göre dağılıma bakıldığında en yüksek deformite oranı tip 3'te görüldü. Tip 7'de üç hastada ve tek kişinin yer aldığı tip 6 ve tip 11 gruplarındaki hastalarda da omurga deformitesi mevcuttu.

Tablo 16. Omurga deformitesinin gruplar içinde oranları (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Omurga deformitesinin gruplar içinde oranları
Tip 1 (n:18)	6 (% 33,3)
Tip 3 (n:11)	8 (% 72,7)
Tip 4 (n:8)	5 (% 62,5)
Toplam (n:44)	24 (% 54,5)

4.18 Hipermobilité

Hastaların 21'inde hipermobilité mevcuttu (% 47,7). En sık hipermobilité tip 7'de izlendi (% 75). Birer hasta bulunan tip 6 ve tip 8 grubundaki hastalarda da eklem hipermobilitesi mevcuttu.

Tablo 17. Eklem hipermobilitésinin tiplere göre dağılımlı (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Eklem hipermobilitésinin tiplere göre dağılımlı
Tip 1 (n:18)	6 (% 33,3)
Tip 3 (n:11)	5 (% 45,4)
Tip 4 (n:8)	5 (% 62,5)
Toplam (n:44)	21 (% 47,7)

4.19 Cilt Morluğu Öyküsü

Kırk dört hastanın; üçünde ciltte kolay morarma öyküsü mevcuttu (% 6,8).

4.20 İşitme Kaybı

Tüm hastalara işitme testi uygulanmıştı. İşitme testi yapılan hastalar içinde beş hastada (% 11) işitme kaybı tesbit edildi.

Tablo 18. İşitme kaybının tiplere göre dağılımı (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	İşitme kaybının tiplere göre dağılımı
Tip 1 (n:18)	3 (% 16,6)
Tip 3 (n:11)	0
Tip 4 (n:8)	2 (% 25)
Toplam (n:44)	5 (% 11,3)

4.21 Biyokimyasal Parametreler

4.21.1 Kalsiyum

Hasta gruplarının ortalama kalsiyum değeri tedavi öncesi $10,1 \pm 0,5$ mg/dl ve tedavi sonrası $10 \pm 0,5$ mg/dl olarak hesaplandı. Alt gruplara göre dağılım Tablo 19'da gösterildi.

Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretli Sıralar testinin sonuçlarına göre, kalsiyumun tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde, araştırma grupları ile ölçüm değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19. Kalsiyum tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

Ca (mg/dL)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	9,99 ± 0,4	9,3 - 11	9,98 ± 0,6	8 - 10,6
Tip 3	10,0 ± 0,5	8,7 - 10,6	10,0 ± 0,5	9,2 - 11,1
Tip 4	10,2 ± 0,5	9,4 - 11	10,1 ± 0,4	9,3 - 10,8
Diğer tipler	10,6 ± 0,5	9,9 - 11,5	10,1 ± 0,4	9,5 - 10,7
Genel toplam	10,1 ± 0,5	8,7 - 11,5	10 ± 0,5	8 - 11,1

4.21.2 Fosfor

Hasta gruplarının ortalama fosfor değeri tedavi öncesi $4,9 \pm 0,8$ mg/dl ve tedavi sonrası $4,4 \pm 0,8$ mg/dl olarak hesaplandı. Alt gruplara göre dağılım Tablo 20’de gösterildi.

Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretili Sıralar testinin sonuçlarına göre, fosforun tedavi sonrası değerinin ($4,50 \pm 0,84$) tedavi öncesi değerinden ($4,99 \pm 0,80$) düşük olduğu gözlemlendi ve bu fark anlamlı kabul edildi ($p=0,009$).

Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde araştırma grupları ile ölçüm değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 20. Fosfor tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

P (mg/dL)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	5,1 ± 0,6	4,5 - 6,2	4,4 ± 0,8	3,0 - 5,92
Tip 3	5,1 ± 0,8	4,0 - 6,5	4,7 ± 0,7	3,3 - 6,0
Tip 4	4,6 ± 0,7	3,3 - 5,7	4,4 ± 0,9	3,0 - 5,7
Diğer tipler	4,5 ± 1,0	3,2 - 6,0	4,1 ± 0,8	3,0 - 5,0
Genel ortalama	4,9 ± 0,8	3,2 - 6,5	4,4 ± 0,8	3 - 6

4.21.3 ALP

Hasta gruplarının ortalama ALP değeri tedavi öncesi $291,5 \pm 139,5$ U/L ve tedavi sonrası $276,4 \pm 144$ U/L olarak hesaplandı. Alt gruplara göre dağılım Tablo 21’de gösterildi. Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretili Sıralar testinin sonuçlarına göre, ALP’nin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde araştırma grupları ile ölçüm değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. ALP tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

ALP (U/L)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	$350,6 \pm 136,4$	169 - 591	$336,2 \pm 138,4$	143 - 730
Tip 3	$261,3 \pm 120,0$	54 - 434	$228,3 \pm 103,8$	49 - 402
Tip 4	$255,0 \pm 175,2$	82 - 622	$268,0 \pm 199,2$	47 - 660
Diğer tipler	$227,0 \pm 76,9$	140 - 324	$216,6 \pm 95,7$	109 - 330
Genel ortalama	$291,5 \pm 139,5$	54 - 622	$276,4 \pm 144$	47-730

4.21.4 PTH

Hasta gruplarının ortalama PTH değeri tedavi öncesi $38,5 \pm 18$ pg/ml ve tedavi sonrası $42,4 \pm 19,1$ pg/ml olarak hesaplanmıştır. Alt gruplara göre dağılım Tablo 22’de gösterildi.

Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretili Sıralar testinin sonuçlarına göre, PTH’ın tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde araştırma grupları ile ölçüm değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. PTH tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

PTH (pg/ml)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	45,9 ± 23,6	14 - 98	54,8 ± 23,4	21 - 92
Tip 3	35,9 ± 11,4	21 - 65	33,6 ± 5,9	26 - 43
Tip 4	30,7 ± 14	5 - 43,3	38,3 ± 14,5	17,5 - 56
Diğer tipler	32,8 ± 7,7	24 - 42	30,4 ± 6,5	21 - 35
Genel ortalama	38,5 ± 18	5,0 - 98	42,4 ± 19,1	17,5 - 92

4.21.5 25 OH-Vitamin D

Hastaların D vitamini dağılımı tiplere göre tedaviden bağımsız olarak ve ilk tanı anındaki değerleri baz alınarak değerlendirildi. (<20 µg/L: Eksik, 20-30 yetersiz,30-100 yeterli) D vitamini genel ortalaması $25,0 \pm 11,6$ ug/L idi. Hasta gruplarına göre dağılım Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. 25 OH-D vitamini değerleri

D vit (ug/L)	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	26,21 ± 77,3	11 - 40
Tip 3	25,49 ± 15,44	9,1 - 55
Tip 4	22,5 ± 11,82	10 - 47
Diğer tipler	24,66 ± 15,66	10 - 42
Genel ortalama	25,0 ± 11,6	9,1 - 55

Araştırma gruplarına göre D Vitamini değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçlarına göre araştırma grupları ile D vitamini ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.21.6 Spot İdrar Kalsiyum Kreatinin

Hastalarımın dördü haricinde (tip1'den 3 hasta, tip 11'de bir hasta) her hastanın idrar Ca/Cre oranı mevcuttu. İdrar Ca/Cre oranının tüm hastalarda genel ortalaması $0,2 \pm 0,2$ idi. Kırk hastanın 16'sında (% 40) idrar Ca/Cre oranı 0,2'den büyük saptandı. Tüm hastaların tedaviden bağımsız olarak idrar Ca/Cre oranları karşılaştırıldı. Gruplar arası dağılımda hiperkalsüriyi doğrular nitelikte en yüksek sonuç tip 3'de gözlemlendi. Hasta gruplarına göre dağılım Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. Spot idrar kalsiyum kreatinin değerleri

İdrar Ca/Cre	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	0,17 ± 0,16	0,04 - 0,56
Tip 3	0,33 ± 0,27	0,02 - 0,96
Tip 4	0,16 ± 0,22	0,02 - 0,60
Diğer tipler	0,1 ± 0,08	0,01 - 0,21
Genel toplam	0,2 ± 0,2	0,01 - 0,96

Araştırma gruplarına göre idrar Ca/Cre değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçlarına göre, araştırma gruplarının idrar Ca/Cre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

4.22 KMD

Kırkdört hastadan, tedavi almayan hastalar çıkarıldılar ve bu hastalar kıyaslanmanın dışında tutuldu. Hasta gruplarının ortalama KMD Z skoru tedavi öncesi $-2,8 \pm 1,2$ ve tedavi sonrası $-2,1 \pm 1,0$ olarak hesaplandı. Alt gruplara göre dağılım tablo 25’te gösterildi. Tip 3 grubunda olan bir hastanın tedavi öncesi ve sonrası KMD verilerine ulaşamadığı için tablo dışı bırakıldı. Tedavi sonrası ölçümlerde, önceki ölçümlere kıyasla KMD değerlerinde artış gözlemlendi.

Tablo 25. KMD tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

KMD (Z Skor)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Ort±Ss	Alt-Üst	Ort±Ss	Alt-Üst
Tip 1	$-2,7 \pm 0,9$	$-3,7 \pm 0,0$	$-2,2 \pm 0,7$	$-3,4 \pm 0,0$
Tip 3	$-3,2 \pm 2,0$	$-7,8 \pm -0,2$	$-2,2 \pm 1,5$	$-5,4 - -0,3$
Tip 4	$-2,9 \pm 0,7$	$-3,8 - -2,0$	$-2,1 \pm 0,6$	$-3,5 - -1,0$
Diğer tipler	$-2,0 \pm 0,7$	$-3,4 \pm -0,0$	$-1,2 \pm 0,3$	$-1,4 - 0,0$
Genel toplam	$-2,8 \pm 1,2$	$-7,8 - 0$	$-2,1 \pm 1,0$	$-5,4 - 0$

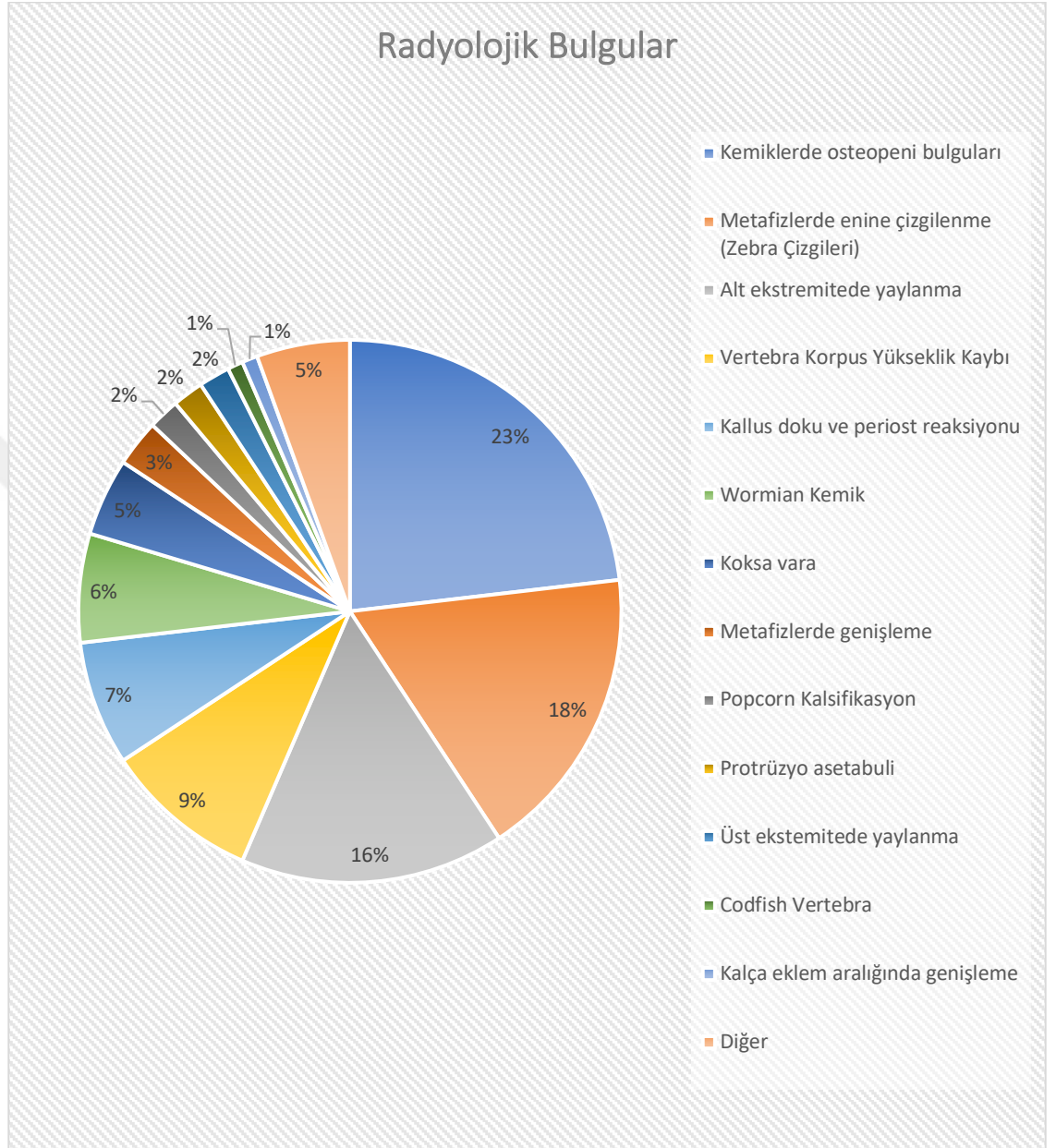
Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Wilcoxon İşaretli Sıralar testinin sonuçlarına göre, tedavi sonrası değerinin

(-2,10±1,04) tedavi öncesi değerinden (-2,84±1,28) yüksek olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı kabul edildi (**p=0,000**).

Araştırma grupları ve ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen Kruskal-Wallis testinin sonuçları ile elde edilen bulgular incelendiğinde araştırma grupları ile ölçüm değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.23 Radyolojik Bulgular

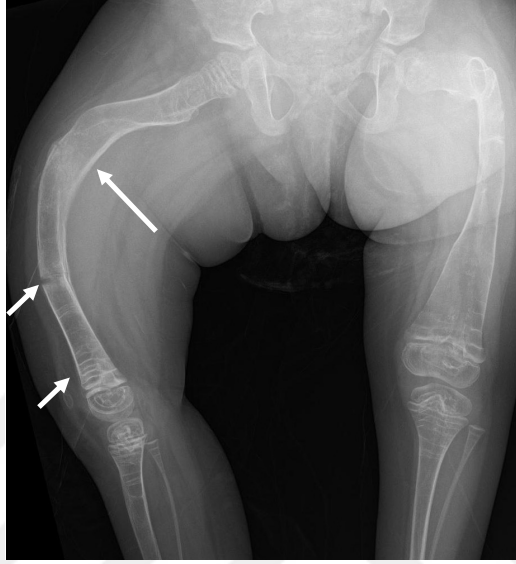
Kırkdört hastanın sadece ikisinin (% 4,5) sistemde kayıtlı grafisi mevcut değildi ve bir hastanın (% 2,2) uzun kemik grafileri normal olarak raporlanmıştı. Grafilerde yorumlanan Oİ'ye dair patolojik bulgular gruplandığında, en sık bulgu kemiklerde osteopeni (% 23) ve metafizlerde enine çizgilenmeydi (% 18). “Diğer” başlığı altında: sığ asetebulum, geniş spinal kanal, kostalarda agenezi ve kalınlaşma, pseudoartroz, madibula ve maksilla agenezisi toplandı. Hastaların tamamına yakınında birden fazla radyolojik bulgu mevcuttu.



Şekil 10. Radyolojik bulgular

Hasta bazlı dağılıma bakıldığında, en sık görülen radyolojik bulgular, hastaların % 59,5'inde osteopeni, % 45,2'sinde zebra çizgileri, % 40,4'ünde alt

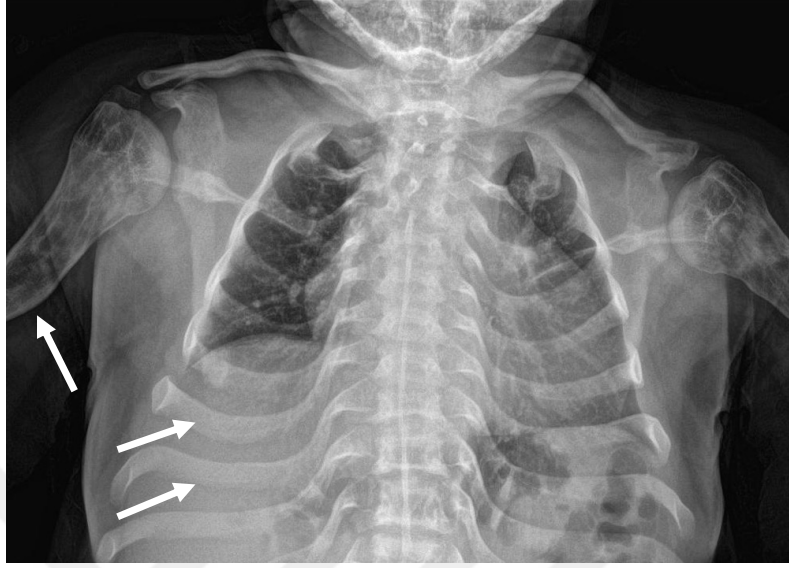
ekstremitelerde yaylanma, % 23,8'inde vertebra yükseklik kaybı, % 19'unda kallus doku ve periost reaksiyonu, % 16,6'sında wormian kemikti.



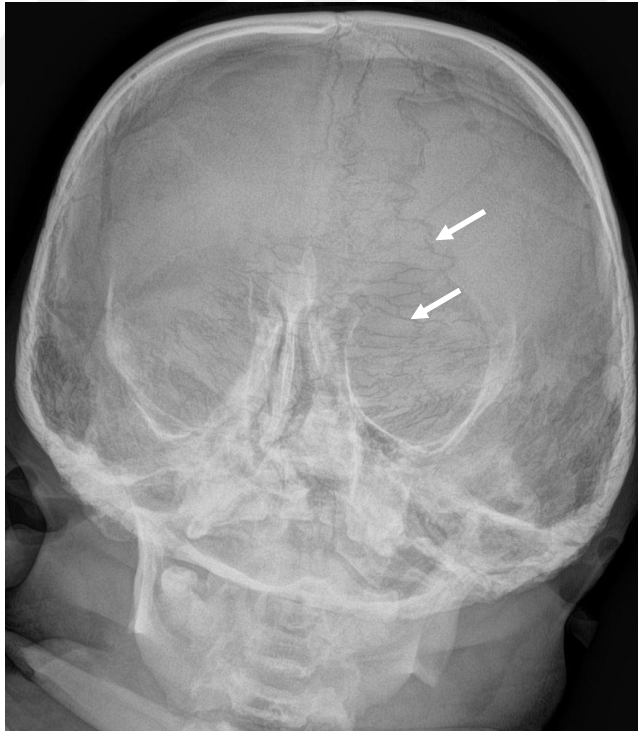
Resim 1. Alt ekstremitelerde yaylanma (bowing), sol femurda psödoartroz, metafiziel çizgilenme, sol femur fraktürü.



Resim 2. Metafizlerde popcorn kalsifikasyon



Resim 3. Humeruslarda diafizer genişleme ve düzensizlik, kostalarda kalınlaşma



Resim 4. Wormian kemik

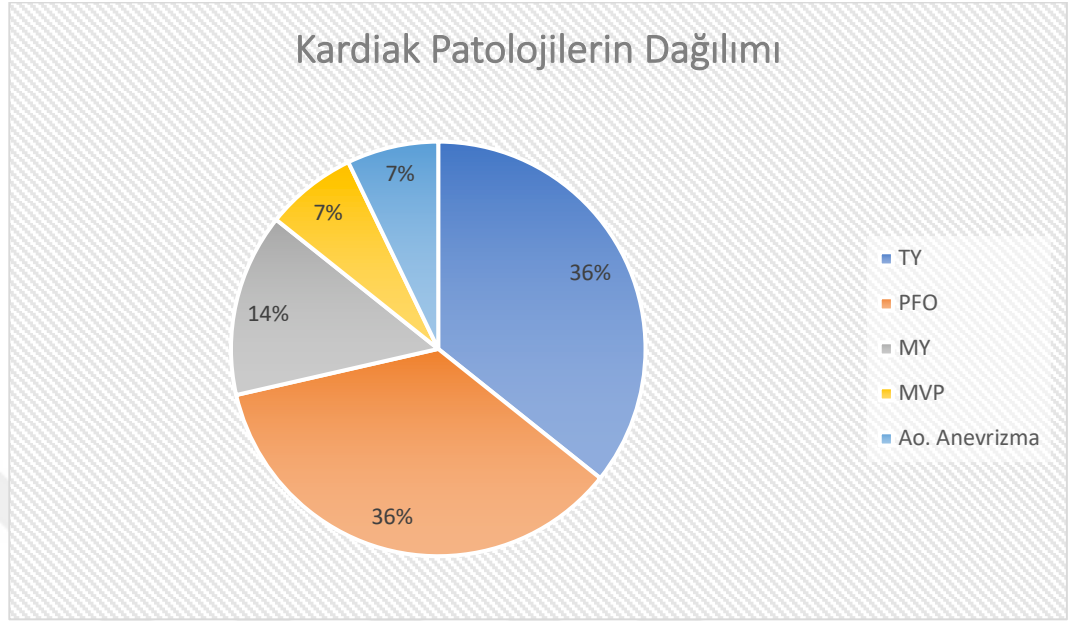
4.24 Kardiyak Patolojiler

Kırkdört hastanın, dokuzunda kardiyak patoloji mevcuttu (% 20,4). Gruplar arası dağılıma göre ise en sık patolojik EKO bulgusu tip 3 grubunda mevcuttu. Tek hasta içeren tip 8 ve 11 gruplarındaki hastalarda da patolojik EKO bulguları mevcuttu.

Beş hastada triküspit yemeziği (TY) (% 36), iki hastada mitral yetmezlik (MY) (% 14), bir hastada mitral valv prolapsusu (MVP) (% 7), beş hastada patent foramen ovale (PFO) (% 36), bir hastada da aort anevrizması izlendi (% 7).

Tablo 26. Patolojik EKO bulgularının gruplar içinde oranları (n=belirtilen grup içindeki toplam hasta sayısını göstermektedir. % değerleri her bir grup içerisindeki toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.)

	Patolojik EKO bulgularının gruplar içinde oranları
Tip 1 (n:18)	3 (% 16,6)
Tip 3 (n:11)	3 (% 27,2)
Tip 4 (n:8)	1 (% 25)
Toplam (n:44)	9 (% 20,4)



Şekil 11. Kardiak patolojiler

4.25 Hastaların Genetik Özellikleri

Çalışmada bulunan toplam 44 hastanın 28'inde genetik analiz gerçekleştirilmiştir. Hastalarda Oİ'ya yol açtığı bilinen *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *SERPINF1*, *DSPP* ve *P3H1* genlerinde varyantlar saptandı (Tablo 27). *CRTAP* geninde iki hastada aynı "splice site" varyant saptanırken bir hastada missense varyant mevcuttu. *COL1A1* geninde üç missense, sekiz delesyon ve bir nonsense varyant, *COL1A2*'de 10 missense, iki delesyon; *SERPINF1*'de bir insersiyon, *DSPP* geninde bir delesyon-insersiyon ve *P3H1* geninde ise bir missense varyant saptandı. *CRTAP* geninde iki hastada aynı "splice site" varyant dışında farklı hastalarda aynı varyant saptanmadı. Genel olarak hastalarda saptanan varyantların

sekizi, HGMD veri tabanında birer mutasyon olarak tanımlanmıştır. HGMD veri tabanında tanımlı olmayan varyantlardan beşi “patojenik”, altısı “likely patojenik”, sekizi de “VUS” olarak klasifiye edildi. Bir hastada (Hasta 18) *COL1A1* geninde iki heterozigot, *COL1A2* geninde ise bir heterozigot mutasyon aynı aynda saptandı. Homozigot değişiklik saptanan hastaların tümünde anne ve baba taşıyıcı olarak saptanmıştır. Hasta No:3-4-5-8-13-14-16-21-22-23-24-26-29-32-34-39 olan hastaların anne ve babasında genetik analiz gerçekleştirilememiştir.

Tablo 27. Genetik veriler

HASTA	GEN	KALITIM MODELİ	BAZ DEĞİŞİKLİĞİ	AMİNO ASİT DEĞİŞİKLİĞİ	ZİGOZİTE	ACMG VARYANT SINIFI	HGMD TANIM	REFERANS
1	<i>CRTAP</i>	AR	c.471+ 4A>G	-	HOMOZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
2	<i>COL1A1</i>	AD	c.3815G>T	p.Gly1272Val	HETEROZİGOT	P	Osteogenesis imperfecta IV	(104)
3	Genetik analiz yok							
4	Genetik analiz yok							
5	Genetik analiz yok							
6	<i>CRTAP</i>	AR	c.471+ 4A>G	-	HOMOZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
7	<i>CRTAP</i>	AR	c.88C>A	p.Arg30Ser	HOMOZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
8	Genetik analiz yok							
9	<i>SERPINF1</i>	AR	c.258_259insC GGCCCTCT	p.Ala86_Thr87insArgProSer	HOMOZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
10	<i>DSPP</i>	AD	c.3147_3148delTGinsCA	p.Asp1050Asn	HETEROZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
11	<i>COL1A2</i>	AD	c.2341G>A	p.Gly781Ser	HETEROZİGOT	LP	Osteogenesis imperfecta I	(105)
12	<i>COL1A1</i>	AD	c.3155delG	p.Gly1052ValfsTer56	HETEROZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
13	Genetik analiz yok							
14	Genetik analiz yok							
15	<i>COL1A2</i>	AD	c.1901G>T	p.Gly634Val	HETEROZİGOT	LP	Osteogenesis imperfecta IV	(106)
16	Genetik analiz yok							

17	NORMAL							
18	COL1A2	AD	c.2103del	p.Ala702fs	HOMOZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
	COL1A1	AD	c.2095del	p.Ala699fs	HOMOZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
		AD	c.1001del	p.Pro334fs	HOMOZİGOT	P	TANIMLI DEĞİL	-
19	COL1A1	AD	c.545del	p.Gly182fs	HETEROZİGOT	P	TANIMLI DEĞİL	-
20	COL1A1	AD	c.500_509del	p.Asp168fs	HETEROZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
21	Genetik analiz yok							
22	Genetik analiz yok							
23	Genetik analiz yok							
24	Genetik analiz yok							
25	COL1A2	AD	c.2305G>T	p.Gly769Cys	HETEROZİGOT	P	Osteogenesis imperfecta IV	(107)
26	Genetik analiz yok							
27	COL1A2	AD	c.2608C>T	p.Pro870Ser	HETEROZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
28	COL1A2	AD	c.3481 C>T	p.Arg1161Cys	HETEROZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
29	Genetik analiz yok							
30	COL1A1	AD	c.3421C>T	p.Arg1141Ter	HETEROZİGOT	P	Osteogenesis imperfecta I	(108)
31	COL1A2	AD	c.2108G>T	p.Gly703Val	HETEROZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
32	Genetik analiz yok							
33	COL1A1	AD	c.508_520del	p.Lys170fs	HETEROZİGOT	LP	TANIMLI DEĞİL	-
34	Genetik analiz yok							
35	Genetik Analiz yok							
36	COL1A1	AD	c.2298_2299deITGinsCA	p.Gly767fs	HETEROZİGOT	P	TANIMLI DEĞİL	
37	COL1A2	AD	c.2701G>A	p.Gly901Ser	HETEROZİGOT	P	Osteogenesis imperfecta IV	(109)
38	NORMAL							
39	Genetik analiz yok							
40	COL1A1	AD	c.2775delT	p.Gly926fs	HETEROZİGOT	P	TANIMLI DEĞİL	-
41	COL1A1	AD	c.1244G>A	p.Arg415Gln	HETEROZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
42	COL1A1	AD	c.1249C>G	p.Pro417Ala	HETEROZİGOT	B	Osteogenesis imperfecta I	(110)
43	P3H1	AR	c.428G>C	p.Arg143Pro	HOMOZİGOT	VUS	TANIMLI DEĞİL	-
44	COL1A2	AD	c.2521G>A	p.Gly841Ser	HETEROZİGOT	P	Osteogenesis imperfecta	(111)

4.26 Tedavi süresi

Çalışmaya katılan 44 hastanın, 40'ı pamidronat tedavisi almıştı. Tedavi süreleri 3 grup halinde değerlendirildi. En çok 1-3 yıl arası tedavi alan hasta sayısı mevcuttu.

Tablo 28. Tedavi süresi

	1-3 yıl	3-5 yıl	>5 yıl
Hasta sayısı	23 (% 57,5)	8 (% 20)	9 (% 22,5)

4.27 Tedavi yan etkileri

Tedavi alan hastaların 3'ünde (% 7,5) pamidronata bağlı yan etkiler gözlemlendi. Bir hasta infüzyon anında kaşıntı, diğer hasta infüzyon anında ateş, döküntü ve huzursuzluk, son hasta ise ishal, gastrointestinal sistemde (GİS) kanama ve halsizlik şikayeti yaşadı.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, Oİ hastalarının epidemiyolojik, laboratuvar, radyolojik ve moleküler analizleri incelenmiştir.

Çalışmamızda incelenen 43 aileden 44 Osteogenezis İmperfekta tanılı hasta arasında erkeklerin oranı (% 68 erkek), kızlardan daha yüksek izlenmiştir (E/K: 1,36/1). Literatürde 185 hastanın değerlendirildiği Çinli popülasyonda yapılan bir çalışmada cinsiyet dağılımı benzer şekilde (% 61 erkek, % 39 kız) rapor edilmiştir (112). Ülkemizde yapılan benzer başka bir çalışmada ise cinsiyet dağılımı yine çalışmamıza benzer izlenmiştir. (% 62 erkek, % 38 kadın) (113).

Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) 2021 verilerine göre Türkiye genel popülasyondaki akraba evliliği oranı % 4'tür (114). Çalışmamızda akraba evliliği sıklığı ise % 34,8 olarak normal topluma göre oldukça yüksek görülmektedir. Türkiyede yapılan ve çoklu iskelet displazilerindeki akraba evliliği ilişkisini anlatan (bu grubun % 9'u Oİ'li bireylerden oluşmaktaydı) 5 yıllık bir metanalizde ise, 417 kişilik bir grubun akraba evliliği oranı % 53 olarak bulunmuştur (115). Türkiye popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında; Uludağ Üniversitesi'ndeki 28 hastalık Oİ grubunun % 25'inde (7 olgu) akraba evliliği saptanmıştır (116). Bu oran; çalışmaya katılan hasta sayısına bakılmaksızın, bizim çalışmamıza yakındır. Hindistanda yapılan benzer bir çalışmada ise akraba evliliği oranı % 34 olarak, çalışmamıza yakın bir oranda bulunmuştur (117). Osteogenezis İmperfekta'nın

genetik geçişli bir hastalık olması, akraba evliliğinin toplumun oldukça üstünde olmasını açıklayıcı niteliktedir.

Çalışmamızda genetik analizi mevcut olan 28 vaka, tüm vakalarımızın % 63'ünü oluşturmaktaydı. OD kalıtım gösteren vakaların; % 19'unda akraba evliliği mevcuttu. OR kalıtım gösteren vakalarda ise bu oran % 64'tü. OD geçişli Oİ'li ebeveyni olan çocuğın, Oİ'den etkilenme olasılığı % 50 iken, OR geçişli Oİ'li ebeveyni olan çocuğın ise, Oİ taşıyıcılığı gösterme ihtimali % 50'dir (118).

Çalışmamızda yer alan sporadik vakalar (% 70), aile öyküsü mevcut gruba göre çoğunlukta ydı. Bizim çalışmamıza karşın İsrailde yapılan bir çalışmada ise sporadik (% 38) vakalar, ailesel geçişli Oİ vakalarından (% 62) daha az sayıda görülmüştür (119). İtalyada yapılan büyük kohortlu çalışma grubunda ise, hastaların % 35'i sporadik vakalardan oluşmaktadır (120). Çinde yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde % 67,2 oranında sporadik vakalar sıklıkta ydır (121). Ailesel ve sporadik vakaların insidansı açısından daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Osteogenezis İmperfekta'nın şu ana kadar yaklaşık 21 alt tipe ayrıldığı bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamızda yöntem kısmında anlatıldığı şekilde sınıflandırılan tip 1, tip 3, tip 4, tip 6, tip 7, tip 8 ve tip 11 alttipleri mevcuttu. Tiplerin dağılımına bakıldığında tip 1 % 41'lik oran ile en kalabalık grupken, bunu sırasıyla tip 3 (% 25), tip 4 (% 19), tip 7 (% 9) izlemekteydi. Tip 6-8-11'de ise birer hasta mevcuttu. İtalyada yapılan geniş kohortlu çalışmada, hastaların % 71 tip 1, % 10'u tip 3 ve % 10'u tip 4'ten oluşmaktaydı (120). İsveçte yürütülmüş bir çalışmada

ise; hastaların % 61'i tip 1, % 13'ü tip 3, % 19'u tip 4'tü. Türkiye'de Yazan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; tip 1'de hastaların % 57'si, tip 3'te % 23, tip 4'te ise % 20 oranında hasta dağılımı ile bizim çalışma popülasyonumuza çok benzerdi (122). Bizim çalışmamızda da en kalabalık grup diğer çalışmalara ve genel popülasyona benzer nitelikte tip 1'den oluşmaktaydı.

Hastalarımızın tanı anında yaşlarının dağılımına baktığımızda, % 50'si prenatal dönem ile ilk 1 yaş aralığında tanı almıştı. Hastaların tanı almasında ilk başvuru nedenleri çeşitlilik gösterse de en sık ilk başvuru yakınması çoklu kırık (% 74) idi. Çalışmamızda ilk kırık yaşı en sık ilk bir yaşta (% 39) ve 1-5 yaş arası dönemde (% 30) görülmüştü. Vietnamda yürütülen 146 hastalık bir çalışmada, ilk kırık yaşı hastaların % 34'ünde intrauterin ve perinatal evre, % 56'sında ise ilk 6 yaş içinde bizim çalışmamıza benzer bir dağılımda görüldü (123). Çalışmamızda hasta grupları arası dağılıma bakıldığında ise; tip 1'de en sık görülen ilk kırık yaşı 1-5 yaş arası (% 50), tip 3'te en sık intrauterin dönem ve doğumda (% 45,4), tip 4'te ise en sık 1 yaşın altında (% 50) olarak gözlemlendi. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi (124). Sık akciğer enfeksiyonu ilk yakınmalar arasında ikinci sırada gelmekteydi (% 6). Sık akciğer enfeksiyonlarının nedeni, Oİ'deki kemik deformiteleri nedeni göğüs ön duvarının yapı bozuklukları ve sık tekrarlayan kırıklar nedeni ile toraksın sürekli enfeksiyon maruziyetinin artması olarak öngörülmektedir. Bir çalışmada; Oİ'nin hafif formlarında dahi, eşlik eden skolyoz; pulmoner disfonksiyona neden olarak, egzersiz kapasitesi ve vital kapasiteyi azaltmaktadır (125).

Osteogenezis İmperfektanın tip 2 ve 3 gibi ağır formları prenatal dönemde bulgu vermeye başlar ve bu 20. haftadan itibaren prenatal USG ile noninvaziv olarak tesbit edilebilir. Oİ tip 1 ve 4 gibi formların saptanması prenatal dönemde daha zordur (118). Hastalarımızın büyük bölümü prenatal dönemde takipliydi ve prenatal USG raporlarında, Oİ'ye dair anlamlı bulgular olan hastalar çalışmadaki hastaların % 27,2'sini oluşturmaktaydı. Prenatal bulgular (% 63,6) ve küvöz ihtiyacı (% 45) en sık tip 3 alt grubunda mevcuttu.

Osteogenezis İmperfekta'lı hastalarda görülen kemik kırılabilirliği, kırık riskini topluma göre artırmaktadır. Tanı konmuş birçok hasta hayatı boyunca çoklu kırık tecrübesi yaşayabilmektedir. Kırık sayısı; Sillence sınıflamasında bir kriter olmamasına rağmen, hastalığın klinik şiddetini belirlemede, kısmen de olsa yol göstericidir. Hastaların tamamının, yıllık kemik kırık sayılarının ortalaması $1,3 \pm 0,4$ idi. Gruplar arası ise, tip 3 en yüksek kırık ortalamasına sahip ($2,06 \pm 1,61$) grup idi ve bu fark anlamlı gözlendi. Vietnam'da yapılan 146 hastalık bir çalışmada, ortalama kırık sayıları değerlendirildiğinde; tip 1'de 6,04, tip 3'te 20,76 ve tip 4'te ise 12,94 kırık mevcuttu (123). Hastalarımızın verileri Vietnam'da yapılan çalışma ile kıyaslandığında, alt gruplara göre yıllık ortalama kırık sayısı dağılımı, benzer oranlarda seyretti. Yaşamla bağdaşan en ağır form olan tip 3'ün kırık sayısı en yüksek iken bunu tip 4 izledi. İsveç'te yapılan 223 olguluk bir çalışmada da benzer şekilde ortalama yıllık kırık sayısı baz alınmıştı. Tip 1'de $0,57 \pm 0,68$, tip 3'de $3,83 \pm 9,32$, tip 4'de $1,33 \pm 1,38$ olarak çalışmamıza çok benzer olarak izlendi (124).

Kraniyofasiyal yapıların anormal gelişimi, tüm Oİ hasta gruplarında görülebilmektedir. Bir çalışmada orta-şiddetli Oİ'li vakalarda maksiller retrüzyon, mandibular prognatizm, hipoplastik alt yüz, nazal septum deviasyonu ve kraniyal taban açısında değişiklikler BT ile saptanmış ve bu özelliklerin hava yollarını etkileyerek uyku apnesi gibi komplikasyonları artırdığı gösterilmiştir (126). Çalışmamızdaki hastaların, % 25'inde Oİ ile ilgili dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Dismorfik yüz görünümü literatürle uyumlu şekilde daha ağır formlar olan tip 3 (% 54) ve tip 4'te (% 18) baskın olarak görüldü (120).

Mavi skleranın Oİ zeminindeki etyolojisi hala net olarak açıklanamamıştır (127). Rauch ve ark. kollajen alfa 1 zincirinin N-terminal ucundaki defektlerde, mavi skleranın, mutasyona sahip tüm Oİ hastalarının kliniğine eşlik ettiğini göstermiştir (128). Ancak literatürde yapılan kohort çalışmalarında, mavi skleranın Oİ'li hastalardaki insidansı % 80-93 arasında değişmektedir (123, 124, 129, 130). Oİ tip 1'e sahip birçok hastaya ömür boyu mavi sklere eşlik eder. Tip 3 ve Tip 4'te ise çoğunlukla mavi sklere yaş arttıkça yıllar içinde azalarak kaybolur (131). Bizim çalışmamızda, hastaların % 65,9'unda mavi sklere mevcuttu. Mavi sklere oranının, literatürde beklenenden düşük olmasının nedeni, tip 3 ve tip 4 grubumuzun tip 1 hasta sayısına yakın olması ve bu hasta gruplarında mavi skleranın daha düşük oranda görülmesi olabilir. Çalışmamızda mavi sklere bulunan hastalarda, en yüksek oran % 72,2 ile tip 1'de görüldü. Tayvanda yapılan bir çalışmada, hastaların %75'inde mavi sklere mevcuttu, en fazla mavi sklere görülen tip ise çalışmamızla uyumlu olacak şekilde tip 1'de (% 89) gözlemlendi (132). İsveç'te yapılan 223 kişilik

çalışmada ve İtalya’da yapılan 364 kişilik çalışmada da mavi sklera oranı en sık olan grup tip 1’di (sırasıyla: % 98, % 79,2) (120, 124).

Bisfosfanatlar Oİ’nin geleneksel medikal tedavisinde kullanılan ajanlardır. Pamidronat ise en sıklıkla kullanılan bisfosfanattır ve KMD üzerindeki artışı literatürde kanıtlanmıştır (133, 134). Dwan ve ark. Oİ’li pediatrik popülasyonda, bir yıllık bisfosfanat tedavisi ile KMD Z skorunda 1,5 birimlik iyileşmeyi göstermişlerdir (135). DEXA çocuklarda düşük KMD’yi ölçmede en sensitif metotlardan biridir, sadece düz grafiler ise osteopeniyi ve osteoporozu atlayabilir. DEXA sadece tanıda değil tedavi izlemi ve prognozun izlenmesinde de çok değerlidir. Hafif Oİ vakalarında dahi KMD azalışı görülebilmektedir. Lumbar bölgenin (L1-L4), DEXA ile görüntülenmesinde KMD verileri, SDS<-1 osteopeni, SDS<-2 ise osteoporoz olarak değerlendirilir (132). Erişkinlerde KMD standart deviasyonundaki her birim düşme, vertebral kırık riskini iki katına çıkarır. KMD değeri, kırık riski için prediktiftir (136). Pamidronat tedavisinin, KMD’yi artırdığı, kırıkları azalttığı ve Oİ hastalarında fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir. Tayvan’da yapılan 48 kişilik bir çalışmada tedaviden bağımsız şekilde KMD verileri Oİ alt gruplarına göre kıyaslanmıştır. Tip 1 (-3,16 ± 2,00), tip 3 (-5,35 ± 2,13) ve tip 4 (-4,19 ± 1,77)’deki tüm hastalarda KMD değerleri azalmış ve %81’inde ise osteoporoz mevcuttur (132). Çalışmamızdaki verilerde de genel KMD ortalaması tedavi öncesi (-2,8 ± 1,2) ve sonrası (-2,1 ± 1,0) osteoporoz lehindeydi. Tedavi öncesi ve sonrası KMD verileri arasındaki fark çalışmamızda tedaviden faydalanma açısından anlamlı kabul edildi (p=0,000). Gruplar arası dağılıma bakıldığında ise tip 3 grubunun ortalaması, en düşük KMD verilerine sahip olsa da

(tedavi öncesi: $-3,2 \pm 2,0$; tedavi sonrası: $-2,2 \pm 1,5$), istatistiksel olarak Oİ alt grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İsveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada; pediatrik popülasyonda Oİ alt gruplarına göre lumbal vertebraların KMD verileri karşılaştırılmıştır. Tip 1'deki KMD verilerinin ortalaması $-2,66$, tip 3'de $-5,05$, tip 4'de $-4,28$ olarak sonuçlanmış ve Oİ alt grupları arası fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada Z skor erkeklerde kadınlara kıyasla daha düşük görülmüştür ancak çocuk ve yetişkinler arasında sayısal olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (124). Türkiyede yapılan pamidronat tedavisinin etkisini araştıran bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası KMD değerleri karşılaştırıldığında, Z skordaki artış bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı kabul edilmiştir. Oİ alt grupları arası KMD skoru en düşük grup tip 3'te saptanmıştır ($-4,96 \pm 1,80$) (122). Türkiyede yapılan bir başka çalışmada ise tedavi öncesi ($-3,82 \pm 1,54$) ve tedavi sonrası ($-1,48 \pm 1,6$) değerler karşılaştırılarak anlamlı kabul edilmiştir (137). Özetle pamidronatın Oİ alt grupları arasında ayırım yapılmaksızın KMD Z skorda anlamlı olarak artış yaptığı gösterilmiştir.

Yaşıtlara göre beklenenden kısa boy, orta ve şiddetli Oİ formlarının ortak özelliğidir. Osteogenezis İmperfekta'lı bireylerde ortalama doğum boyu ve vücut ağırlığı, genel popülasyon normlarının altındadır. Oİ tip 3 ve 4'lerde nihai boy önemli ölçüde kısa iken, daha hafif hastalık formlarına (tip 1 gibi) sahip olanlarda da genel popülasyona kıyasla boy kısadır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası boy ve vücut ağırlığı persentillerini, Oİ alt gruplarına göre karşılaştırdık. Literatürle uyumlu şekilde, çalışma grubumuzda en sık $<3p$ (% 30) ve 3-10 p (% 22,5) aralığında hastalarımız mevcuttu. Tip 3 grubunda hastaların çoğunluğunun boy

uzunluğu 3 persentil altındaydı. Tip 1 grubunda yer alan hastaların çoğunluğu 3-10 persentil aralığında yer alıp normal toplumdaki görece olarak daha kısa bir boya sahipti. Tip 4 Oİ'li hastalar, her zaman genetik hedef boylarından daha kısa olmalarına karşın, büyüme ve kırıkların kapsamı açısından değişken bir fenotipe ve topluma göre daha kısa boy uzunluğuna sahiptir (138). Çalışmamızda da tip 4 grubundaki hastaların persentil dağılımları benzer şekilde olmuştur.

Tedavi sonrası boy değerlerine bakıldığında hasta sayısı en fazla olan persentil grubu % 35'lik bir oran ile 3-10 persentil aralığındaydı. En düşük boy persentil değerlerinin izlendiği tip 3 grubunda dahi, tedavi sonrası en sık ölçülen boy persentil değeri 3-10 persentil aralığına yükselmişti (% 45,4). Ancak bu artışın pamidronat tedavisine özgün olup olmadığını anlamak için ileri ve daha detaylı bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Oİ alt grupları arasında kıyaslama yapabilmek ve tedavi öncesi-sonrası boy Z skorlarını karşılaştırabilmek için Türk popülasyonuna göre baktığımız Z skor SDS'lerindeki artış, istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,001$). Ancak Oİ alt grupları arası dağılıma bakıldığında tedavi öncesi ve sonrası Z skor SDS değerlerindeki değişimde gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak boy ve vücut ağırlığı dağılımında yine en düşük Z skor değerine sahip grup tip 3 olmuştur. İsveç'te yapılan 223 katılımcılı bir çalışmada, İsveç popülasyonuna göre bakılan boy SDS değerlerinde tip 1 hastalarında Z skor ortalaması $-1,08 \pm 1,38$, tip 3 hastalarında $-6,73 \pm 3,04$, tip 4 hastalarında $-2,59 \pm 2,61$ olarak her ne kadar bizim çalışmamızdaki değerlere oran olarak benzese de, daha düşük Z skorlarla sonuçlanmıştır (124). Bunu ırklara göre kullanılan Z skor SDS'lerinin farklılıkları ile ilişkililemekteyiz. Maioli ve ark'da tip 3 ve tip 4 Oİ'nin

tip 1 Oİ'ye karşın daha düşük SDS'ler ile seyrettiğini doğrulamaktadır (120). Yine Lindahl ve ark.'ın yaptığı bir başka çalışmada 79 kişilik grupta ise tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'leri kıyaslanmış ve arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (139). Tayvan'da yapılan bir çalışmada Oİ alt grupları arası dağılımda boy değerinin yanında vücut ağırlığı SDS'leri de kıyaslanmış ve en düşük değerler tip 3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark ile gözlenmiştir (132). Son olarak ülkemizde Adıyaman ve ark. tarafından yürütlen çalışmada Pamidronat tedavisinde Oİ alt grupları arası dağılıma bakılmaksızın tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'inde $-5,60 \pm 3,30$ 'dan $-4,40 \pm 3,20$ 'ye bir artış izlenmiş ve bu artış bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı kabul edilmiştir (137).

Osteogenezis İmperfekta'lı hastalar, kısıtlanmış hareketlilik ile birlikte obeziteye yatkınlık veya aksine tip 3'te daha bariz olmak üzere, beklenenden düşük vücut ağırlığı değerleri ile seyredebilir (138, 140). Çalışmamızda tedavi öncesi vücut ağırlığında en sık <3p grubunda hastalar görüldü. Üç persentil altı vücut ağırlığı değerlerine sahip hastalar Oİ alt grupları arası dağılıma bakıldığında, tip 3 ve tip 4 hastaları tarafından oluşturulmaktaydı. Tedavi sonrası persentil değerlerine bakıldığında ise <3p'de olan hastaların yüzdesi azalmıştır. Bu etki tedavinin katkısı, boy persentil artışı veya yıllar içinde artan kırık sayısı ile artan immobilizasyon gibi çoklu nedenlerle olmuş olabilir. Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı artışını kıyaslamak için bakılan Z skor değeri anlamlı kabul edildi ($p=0,000$). Oİ alt grupları arası dağılımda ise anlamlı bir fark gözlenmedi. Zeitlin ve ark.'ın Kanada'da yürüttüğü 116 kişilik Oİ'li pediatrik hastaların 1 yıllık pamidronat tedavisinin boy ve vücut ağırlığı üzerine etkisini analiz eden bir çalışmada Oİ tip 1'e sahip

hastaların tedavi sonrası vücut ağırlığı Z skor değerlerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı bir artış olmuştur. Ancak diğer Oİ alt gruplarında bu artış anlamlı kabul edilmemiştir. Özetle bizim çalışmamızda ve literatürde pamidronatın Oİ'li hastalarda ağırlık artışına katkısı net olarak kanıtlanmamıştır (141).

Hipokalsemi, ateş, kusma; ilk doz i.v. bisfosfanat tedavisinin beklenen en sık yan etkileridir (142). Bizim çalışmamızda da ateş, döküntü ve GİS yan etkiler izlense de uygun semptomatik tedavi ile semptomlar rahatlıkla kontrol altına alınmıştı. Glorieux ve ark.'ın da raporladığı gibi bifosfanatların yan etkileri genellikle pediatrik popülasyonda çok iyi tolere edilmektedir (133).

Kemik yapısı, kemiğe uygulanan herhangi bir dış güçte bükülme ve esneklik sağlayarak, bu dış gücün absorbe edilmesini sağlar ve kemiğin kolay kırılabilirliğinin önüne geçer. Korteksin genişliği, gözenekliliği, trabeküllerin sayısı, kalınlığı ve dağılımı, kemiğin dayanıklılığı için önemlidir (134). Oİ'li hastaların birçoğunda kemik kortekste incelme ve trabekül sayısında azalma mevcuttur. Kemik kırılma hızındaki artış ve tekrarlayan kırıklar, kemik deformiteleriyle nihayet bulur (136). Biz de çalışmamızda Oİ'li popülasyonun kemik deformitelerini ekstremiteler, toraks ve omurga deformiteleri olarak ayrı ayrı ele aldık ve Oİ alt gruplarına göre dağılımını sağladık. Oİ'de deformiteler genellikle uzun kemiklerde olur, skolyoz, spinal deformiteler ve kompresyon fraktürleri yaygındır. Deformitelerin nedenleri, kırık sonrası düzensiz iyileşme olduğu gibi kırık olmaksızın hastanın kendi ağırlığı ile de ortaya çıkar (132). Bir diğer neden ise üst ve alt ekstremitelerin uzun kemikleri boyunca üretilen kas kuvvetleri, kemiklerin biyomekanik olarak üretilen gerilme kuvvetinden daha güçlü olmasıdır.

Ekstremitte deformiteleri, orta ve ağır Oİ formlarında sık görülmektedir. Üst ekstremitte deformiteleri, alt ekstremitte deformitelerine göre oldukça nadirdir (143). Hastalarımızın % 59'unda ekstremitte deformitesi mevcuttu. Beklenildiği gibi en sık ekstremitte deformitesi, % 90,9'luk bir oranla tip 3 grubunda izlendi.

Hastalarımızın % 40,9'unda toraks deformitesi mevcuttu. Bu grubun çoğunluğunu tip 3 (% 72,7) ve tip 4'ten (% 62,5) oluşturmaktaydı. Tip 3'lü Oİ vakalarının önemli bir bölümünde zaman içinde toraks deformitesi gelişmektedir (144). Ukrayna'da yapılan 143 olguluk bir çalışma, Oİ'ye bağlı deformiteleri kosta, omurga ve toraks duvarı olarak ayırmıştı. Hastaların % 34,75'ine toraks deformitesi eşlik ederken, bu dağılım tip 3'lü hastalarda % 95,65, tip 4'lü hastalarda ise % 39,58'lik bir oranda görüldü (130). Çalışmaya dahil ettikleri tip 3 Oİ'li hastaların ortalama yaşı $16,3 \pm 11,0$ ' idi. Bizim çalışmamızda ise tip 3 Oİ'li hastalarda göğüs deformitesi sıklığı daha düşüktü (% 73) ancak hastalarımızın ortalama yaşı $10,45 \pm 10,25$ 'ti. Toraks deformitesini yıllar içinde artış göstermesi gerçeğini düşünerek bu oranın ilerleyen yıllarda artması beklenmektedir. Toraks anomalileri kapsamında pektus karinatum, pektus ekskavatumdan daha sık görülür (144). Bizim çalışmamızda da toraks deformitelerinin % 77'si pektus karinatum, % 23 pektus ekskavatumdan oluşmaktaydı.

Skolyoz, kifoz, kraniyoservikal bileşke bozuklukları, spondiloliz gibi spinal anomalileri Oİ'de yaygındır (145). Sillence klasifikasyonuna göre Oİ'li tüm hastaların % 39 ila % 78'inde spinal deformitelerin meydana geldiği bilinmektedir (146). Omurgadaki anomaliler asemptomatik olabilir. Bu nedenle, bazı klinisyenler altı yaşına kadar servikal omurganın tarama radyografisini önermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların tamamında uzun kemik grafileri ile omurga defektleri tesbit edilmişti. Hastalarımızın % 54,5'inde omurga deformitesi mevcuttu. Bu deformiteler arasında en sık % 58 oranla skolyoz görüldü. Oİ alt gruplarına göre dağılıma bakıldığında en yüksek deformite oranı tip 3'te mevcuttu (% 72,7).

Sillence, Tip 1 Oİ'li hastaların en düşük skolyoz prevalansına ve en yavaş ilerleme hızına (yılda 1 derece); tip 3 Oİ'li hastaların ise yılda ortalama 6 derecelik daha hızlı ilerlemeye sahip olduğunu göstermiştir (147–149). Çin'de yapılan 155 kişilik bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde % 51 hastada omurga deformitesi mevcuttu (150).

Eklem hipermobilitesi, Oİ hastalarında yaygındır (% 66-70). Oİ alt gruplarına ve hastalığın ağırlık derecesine bakılmaksızın tüm Oİ hastalarında görülebilir (151, 152). Eklem hipermobilitesi zamanla azalabilmektedir. Bunun nedenleri arasında yaşlanma ile başlayan ilerleyici eklem sertliği, çoklu kırıklar ve iskelet deformitelerinin mekanik etkisi yer almaktadır (153). Hastalarımızın % 47,7'sinde eklem hipermobilitesi, % 6,8'inde ise kolay morarma öyküsü mevcuttu. Bu belirtilerin eşlik ettiği hastalarımızın sadece 2'si tedavi almamıştı. Bisfosfanat tedavisi almayan hastalarda, hipermobilitate sıklığı daha az görülür. Bunun nedeni kırıklara ve deformitelere bağlı eklem katılığının artmış olması olabilir. Bu hipotez, tedavi almamış orta ve ağır Oİ hastalarında, eklem açıklığının azalması ile doğrulanabilir niteliktedir (152). Maioli ve ark. 364 kişilik bir İtalyan kohortunda; hipermobilitate, deri hiperlaksitesi ve kolay morarma, hastaların % 1,4'ünde görüldüğünü bildirmiştir. Ancak hastaların bisfosfanat tedavisi alıp almadığı hakkında bilgi verilmemiştir (120). Literatürdeki bir başka çalışmada, 47

Oİ hastası arasında, eklem hipermobilitesi % 34 oranda görülmüştür. Bu çalışmada hastalar bisfofanat tedavisi almamıştı (148).

Osteogenezis İmperfekta patogenezinde artan kemik yapım ve yıkım döngüsü, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin düşüş veya artışı, saptanabilse de hastalığa özgü değildir ancak tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Çalışmamızda biyokimyasal değerleri tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırarak, pamidronat tedavisinin yararlanımını Ca, P, ALP, PTH düzeyleri ile ilişkilendirebileceğimizi araştırdık. Tedavi öncesi kalsiyum değerinin genel ortalaması ve tedavi sonrası kalsiyum değerinin genel ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda Oİ alt grupları arasında da kalsiyum dağılımında anlamlı bir fark mevcut değildi ($p>0,05$). Adıyaman ve ark.'nın Ankara Tıp Fakülesinde yaptıkları bir araştırmada, pamidronat tedavisinin öncesi ve sonrası olmak üzere kalsiyum değerleri kıyaslanmıştı. Tedavi öncesi kalsiyum değeri $9,63 \pm 0,4$ mg/dL ve tedavi sonrası kalsiyum değeri $9,81 \pm 0,34$ mg/dL arasında bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı bir fark bulunmamıştı ($p>0,05$) (130). Erbaş ve ark.'ın yaptığı iki merkezli bir çalışmada ise, Oİ'li hastaların serum kalsiyum değerleri ortalamasına bakılmıştı ve normal aralıkta sonuçlanmıştı (113). Yurtdışında yapılan 185 kişilik bir çalışmada da aynı şekilde tedavi öncesi ($2,4 \pm 0,3$ mmol/L) ve tedavi sonrası ($2,4 \pm 0,1$ mmol/L) değerler normal sonuçlanmış ve arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (112).

Fosfor, çalışmamızda değerlendirilen diğer bir parametreydi. Tedavi sonrası fosfor değeri tedavi öncesi fosfor değerinden daha düşük olduğu gözlemlendi ve bu

fark anlamlı kabul edildi ($p=0,009$). Ancak gruplar arası dağılıma bakıldığında, Oİ alt grupları arası tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında fark izlenmedi. Adıyaman ve ark.'ın çalışmasında tedavi öncesi ve sonrası fosfor değeri benzer şekilde normal aralıktaydı (tedavi öncesi: $5,15 \pm 0,44$ mg/dL, tedavi sonrası $5,16 \pm 0,53$ mg/dL) ve bizim çalışmamızın aksine tedavi öncesi ve sonrası fosfor değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (137). Fosforun aynı zamanda kemik kırık anında da kanda artması nedeni, rutin muayenede bakılan kan değerlerinin aktif kırık anında alınması ve sonucun bu nedenle yanıltıcı şekilde anlamlı yönde çıktığını düşünmekteyiz. Çinde yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ($1,4 \pm 0,3$ mmol/L) ve sonrası ($1,5 \pm 0,4$ mmol/L) fosfor sonuçları değerlendirilmiş olup, anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($P < 0,05$) (112) Fosforun literatürle birlikte değerlendirildiğinde, Oİ'nin tanı-tedavi veya prognoz izleminde yol gösterici bir parametre olmadığı düşünülmektedir.

Tedavi öncesi ($291,5 \pm 139,5$ U/L) ve tedavi sonrası ($276,4 \pm 144$ U/L) ALP değerleri arasında azalma görüldü ancak istatistiksel olarak, bu azalma anlamlı kabul edilmedi. Pinherio ve ark.'ın yaptığı çalışmada ALP değerinde tedavi sonrası anlamlı bir azalma rapor edilmişti. Ancak bunun nedeni, tedavi öncesi ALP değeri ($510,57$ U/L) normalden yüksek iken, tedavi sonrası bulunan değer normal aralıkta (203 U/L) olmasıydı (154). Literatürdeki diğer çalışmalarda ALP değerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark izlenmemiştir (155–157).

Kalsiyum ve ALP değerlerinde görüldüğü gibi, tedavi öncesi PTH ($38,5 \pm 18$ pg/ml) ve tedavi sonrası PTH değerlerine ($42,4 \pm 19,1$ pg/ml) bakıldığında, bu

iki değer arasındaki fark anlamlı kabul edilmedi. Oİ alt grupları arasındaki dağılımda da anlamlı fark mevcut değildi. Daha önceki çalışmalar da bizim hipotezimizi doğrular nitelikteydi (112, 155–157).

D vitamini Oİ’de pediatrik popülasyonda, tek başına etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olmamasına rağmen bisfosfanat tedavisine sekonder olan hipokalsemiye düzeltici etkilerinden faydalanmak için kullanılmaktadır. Bir alışmada D vitamini düzeylerinin lumbal KMD skorunu direkt olarak etkilediği gösterilmiştir (158). Bu nedenle tedavide kalsiyum ve D vitamini kullanımı özellikle erişkin grup hastalarda osteoporozu önlemede etkili olabilmektedir (159). Bizim hastalarımızın da serum D vitamini değerlerinin ortalaması normal aralıktaydı ve Oİ alt grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. D vitamini eksikliği olan hastaların tamamına D vitamini tedavisi başlanmıştı.

Bir kemik yıkım göstergesi olan, idrar Ca/Cre oranı, Oİ’li çocuklarda, normal popülasyona göre artmıştır. Chines ve ark.’ın yaptığı 47 hastalık bir çalışma grubunda Oİ’li hastaların % 36’sında hiperkalsiüri saptanmıştır. Chines, hiperkalsiüri olan çocukların, diğer Oİ kendi alt tiplerindeki çocuklara göre daha düşük boy, vücut ağırlığı ve daha yüksek kırık sayısı ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (160). Vetter ve ark. Oİ hastalarının üçte birinden fazlasında hiperkalsiüri olduğunu ve bu durumun böbrek taşı riski ile doğru orantılı arttığını göstermişlerdir (161). Tedaviden bağımsız olarak incelediğimiz idrar Ca/Cre oranı hastalarımızın % 40’ında normalden yüksek saptandı, Oİ alt grupları arası istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın, tip 3 grubunun genel ortalaması diğer

Oİ alt gruplarından daha yüksek bulundu. Yaşarla bağdaşan en ağır form olan tip 3'ün kalsiüri seviyesinin yüksekliği, beklendiği üzere kemik yıkımının daha şiddetli olması ile ilişkilendirilir. Bisfosfanat tedavisi ile kemik yıkım göstergelerindeki azalma, kemik yapım göstergelerindeki azalmadan daha ön plandadır.

Kalp kapakçıkları, korda tendinea, anuli fibrozis, interventriküler septum, aorta ve birçok arterin yapısında tip 1 kollajen yer alır (162,163). Ventriküler miyokarddaki kollajen lifler, gerilmedeki sertliğe katkıda bulunur ve miyositlerin mimarisini korur. Oİ'li hastalarda aorta ve mitral kapaklarda yetmezlik ve artmış kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, damarlarda diseksiyon ve anevrizma riski mevcuttur. Oİ'de mitral valv prolapsusu (MVP), normal popülasyona kıyasla yüksektir (136). Maioli ve ark.'ın yaptığı çalışmada; hastaların % 25,6'sında kardiyak patolojiler tesbit edilmiştir. Yüzde 23,6 hastada valvülopati mevcutken en sık valvülopati nedeni % 40,4 ile mitral regürjitasyondur. Tip 4 olan hastaların kardiyak patoloji oranları diğer Oİ alt gruplarından yüksek bulunmuştur ancak bu fark anlamlı kabul edilmemiştir (120). Thiele ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada, 39 Oİ hastasının, tip 3 grubunun % 17,4'ünde, tip 4 grubunun % 34,8'inde mitral regürjitasyon ve tip 3 grubunun % 4,3'ünde, tip 4 grubunun % 13'ünde aort valv regürjitasyonu tesbit etmiştir (164). Bizim çalışmamızda hastaların % 20,4'ünde kardiyak patolojiler mevcuttu. En sık valvülopatiler ve PFO mevcuttu. Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kardiyak defektler en sık tip 3 grubundaki hastalarda mevcuttu.

İşitme kaybı, bazı çalışmalarda % 50 ila % 92 arasında değişen prevalans oranlarıyla Oİ'de yaygın olarak görülmektedir (68). Her yaştan Oİ hastasında, mikst veya sensörinöral işitme kaybı görülebilse de pediatrik hastalarda bu oran 4. dekat ve ilerisi olan hastalara göre daha düşüktür (165, 166). İşitme kaybı en sık tip 1 Oİ'de ve nadiren de tip 4 Oİ'de de rapor edilmiştir (167). Bizim hastalarımızın da % 11'inde işitme kaybı mevcuttu ve bunların % 60'ı tip 1, % 40 ise tip 4 Oİ hastasıydı.

Osteogenezis İmperfektada radyolojik patolojiler çok geniş bir yelpazede seyreder. En sık görülen radyolojik özellikler; osteopeni, kemik kırığı ve kemik deformiteleridir. Kemik kırıkları ve deformiteleri, uzun kemik grafileri ile rahatlıkla tanı alabilirken, kemik yoğunluğunu göstermede uzun kemik grafileri, DEXA'ya kıyasla yetersiz kalmaktadır. Şiddetli osteopeni haricinde, osteopeninin uzun kemik grafisi ile saptanması % 50 ve % 76 gibi daha düşük duyarlılık ve özgüllük oranı ile birlikte (168, 169). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi hastaların % 88'inde DEXA ile osteopeni saptanmışken, uzun kemik grafilerinde saptanan osteopeni oranı % 59,5'ti. Uzun kemik grafileri kemik kırılabilirliği tanısını ekarte etmede yeterli bir ölçek değildir. Wormian kemik, kafatasının kemikleşmesindeki yetersizlik nedeni ile oluşur ve tip 3 için spesifik bir bulgu olmasa da tip 2-3 gibi ağır tiplere daha sık eşlik eder (75). Bizim hastalarımızda da wormian kemik en sık (% 85) tip 3 grubunda görüldü. Semler ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada da wormian kemik tip 3 hastalarının % 96'sına eşlik etmekteydi (170).

Osteogenezis İmperfekta osteomalaziden ziyade osteopeni ile seyreden bir hastalıktır. Kemikler yumuşak değil kırılıgandır, bu nedenle uzun kemiklerde olan eğilme, kemiğin yumuşaklığına bağlı değil, çoklu mikro kırıklar nedeni ile olmaktadır. Alt ekstremitenin tüm vücut yükünü taşıması nedeniyle, üst ekstremiteye göre daha sık “yaylanma deformitesi” görülür (76). Bizim çalışmamızda da alt ekstremitede yaylanma % 16 oranında iken, üst ekstremitede bu oran çok daha düşüktü (% 1).

Pamidronat gibi azot içeren bifosfanatlar, uzun kemiklerin metafiz alanlarında osteoklastik aktivite inhibisyonuna bağlı olarak oluşan ve radyografilerde artmış kemik mineralizasyonu nedeni ile büyüme plağına paralel görülen beyaz çizgileri oluşturur. Zebra çizgileri denilen bu çizgiler en çok femurun distal metafizinde, tibia ve fibula'nın proksimal metafizlerinde görülür. Bu metafizial bantların sıklığı iv. pamidronat dozlarının sayısına, uygulama sıklığına, çocuğun büyümesine ve incelenen kemiğe bağlıdır (133, 153, 154). Hastalarımızın % 90'ı pamidronat tedavisi almıştı ve zebra çizgisi saptanan hastaların (% 40,4) ise tamamı pamidronat tedavisi alan gruptaydı.

Çalışmamızda en sık varyant saptanan gen dağılımı literatürle uyumlu olarak gerçekleşmiş olup en çok *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde varyantlar bulunmuştur (171, 172). Diğer mutasyonlar ise kollajen biyosentezinde yer alan proteinleri kodlayan genlerde ve kemik farklılaşması, mineralizasyonu ile ilgili genlerdeki mutasyonlardır. Heterozigot olarak *COL1A2* geninde saptanan c.2341G>A mutasyonu daha önce Çin’li Oİ’li hastalarda bildirilmiştir (105). Hasta

11'de *COL1A2* geninde heterozigot olarak saptanan c.1901G>T mutasyonu ölümcül olmayan Oİ'li hastalarda bildirilmiştir (106). *COL1A2* geninde heterozigot olarak saptanan c.2305G>T mutasyonu daha önce Oİ 4'lü hastalarda bildirilmiştir (107). Hasta 30'da *COL1A1* geninde heterozigot olarak saptanan nonsense c.3421C>T mutasyonu ile 42 No'lu hastada bildirilen c.1249C>G mutasyonu daha önce Oİ Tip 1'li hastalarda bildirilmiştir (108, 110). *COL1A2* geninde 37 No'lu hastada saptanan c.2701G>A ve 44 No'lu hastada saptanan c.2521G>A mutasyonları da daha önce Oİ 4 bulunan hastalarda bildirilmiştir (109, 111).

Çalışmamızda 18 No'lu hastada *COL1A1* geninde iki heterozigot, *COL1A2* geninde ise bir heterozigot mutasyon aynı anda saptanmış olup, bu hastanın kliniğinde yaygın kemik deformiteleri (skolyoz, kifoz, pektus karinatum, bilateral pes equina valgus), ileri derecede boy kısalığı (<3p) ve immobilizasyon mevcuttu.

OR kalıtılan genler ele alındığında; *CRTAP* geninde iki farklı hastada homozigot olarak saptanan c.471+ 4A>G mutasyonu daha önce Oİ 4 bulunan hastalarda saptanmış olup bu alt tipte bulunan klinik bulgular hastalarımızın klinik bulguları ile örtüşmekteydi (104). *CRTAP* hatalarında kollajen heliks yapısında modifikasyon. Etkilenen bireylerde doğum anında kırık, beyaz sklera ve üst ekstremitte proksimal kısımda kısalık görülebilir (171, 172). *CRTAP* mutasyonu taşıyan hastaların birinde doğumda kırık öyküsü mevcutken, diğerlerinde ise doğumu takiben ilk ay içinde kırıklar oluşmuştu. İki hastada mavi sklera mevcuttu.

SERPINF1 mutasyonu PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor) azalışı ile kemikte mineralizasyon kusuruna neden olur. Tip 1 kollajen salgılanması ve

translasyon sonrası modifikasyonu normaldir (173). Tip 6 Oİ ile ilişkilidir ve orta ile şiddetli iskelet fenotipine sahiptir. Trejo ve ark.'ın yaptığı Oİ tip 6'ların uzun dönem takibini içeren bir çalışmada, tüm hastaların term ve normal boy- vücut ağırlığında doğduğunu, doğumda iskelet anomalisi gözlenmediğini ancak yaşla birlikte deformitelerin ve kırıkların arttığını belirtmişlerdir. Bizim hastamızda doğumda term olarak normal persentillerde doğmuşken, ilerleyen yaşla birlikte persentil kaybına uğramış ve deformite geliştirmiştir. Trejo ve ark.'ın çalışmasında tüm hastalarda bizim hastamız gibi normal sklera mevcuttu. Alt ekstremitede çoklu kırıkların fenotipe sıklıkla eşlik ettiği ve hastaların yarısına yakınında yürümenin kısıtlandığı bildirilmiştir (174). Bizim hastamızın da yıllık kırık sayısı hastalarımız arasında orta-yüksek bir orana sahipti ve hasta yürüme fonksiyonunu tamamen kaybetmişti. Bifosfanat tedavisi, osteoklast inhibisyonu yapabilmek için mineralize kemiğe bağlanmak zorundadır (175). Kemik mineralizasyonu Oİ tip 6'da bozulduğu bilinmektedir. İntravenöz pamidronat tedavisi, Oİ'nin diğer Oİ alt gruplarına nazaran Oİ tip 6'da daha başarısız olmasının nedeni budur (176). Bizim hastamızda da tedavi öncesi KMD değeri -1,5 iken İV pamidronat tedavisi sonrası -1,4'e yükselmiştir. Yükseliş diğer Oİ alt gruplarında olduğu kadar belirgin değildir.

P3H1 (LEPRE 1) Oİ tip 8'e neden olmaktadır (177). *P3H1*, endoplazmik retikulumda kollajenin translasyon sonrası modifikasyonunda ve spesifik prolin kalıntılarının prolin 3-hidroksilasyonunda yer alır ve mutasyonlarında tipik olarak şiddetli Oİ'nin klinik sunumuna neden olur (178, 179). Rizomelik kısa uzuvlar, kemiklerin şiddetli demineralizasyonu, aşırı büyüme geriliği, metafizlerde

genişleme, progresif deformiteler, mavi sklera, skolyoz/kifoz, vertebra kompresyon kırıkları ve wormian kemikler bildirilmiştir (117, 180). Bizim olgumuzda da benzer bulgular görülmekteydi.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 14 (% 32) kız hasta, 30 (% 68) erkek hasta olmak üzere toplamda 44 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımının eşit olmayışı, insidantel olarak kabul edilmiş olup, Oİ'nin cinsiyet ilişkisi olmadığı bilinmektedir.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı $15,9 \pm 10,9$ yıl olup, yaş aralığı 2-51 yıl arasındaydı.
3. İlk başvuru anında yaş ortalaması $2,86 \pm 3,87$ yıl olup, en sık başvuru yaşı 0-12 ay (% 30) arasındaydı. En sık başvuru yakınması ise tekrarlayan kırıklı (% 74) ve hastalarımızın %84'ünde mevcuttu.
4. Hastalarımızın % 34,8'inde akraba evliliği mevcuttu. Bu oran normal topluma göre oldukça yüksekti, Oİ'nin genetik geçişli bir hastalık olması bu yüksekliği açıklayıcı niteliktedir.
5. Sporadik vakalarımız (% 73), aile öyküsü mevcut gruba göre çoğunlukta idi. Literatürdeki çalışmaların çoğunda ailesel geçişli Oİ formları bizim çalışmamıza karşın daha sık görülmektedir.
6. Oİ alt gruplarına göre dağılıma bakıldığında, % 41 tip 1, % 25 tip 3, % 19 tip 4, % 2 tip 6, % 9 tip 7, % 2 tip 8 ve % 2 tip 11 oranındaydı. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi.
7. Prenatal USG raporlarında, Oİ'ye dair anlamlı bulgular olan hastalar, hastalarımızın % 27,2'sini oluşturmaktaydı. Mevcut bulgulara sahip grubun ise çoğunluğu, literatürle uyumlu olacak şekilde tip 3'de görüldü (% 63,6).

Bu hastaların yine postnatal küvöz ihtiyacı en sık, yaşamla bağdaşan en ağır form olan tip 3 grubunda izlendi (% 45,4).

8. Hastaların yıllık ortalama kırık sayısı $1,3 \pm 0,4$ kırık/yıl olarak hesaplandı ve en yüksek yıllık kırık sayısına sahip Oİ alt grubu tip 3 hastalarındaydı ($2,06 \pm 1,61$ kırık/yıl). Bu Oİ alt grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,037$).
9. Tedavi öncesi boy persentil değerinde en çok <3 p hastalar mevcutken (% 30), tedavi sonrası en sık saptanan persentil değeri 3-10p idi (% 35). Tedavi öncesi vücut ağırlığı persentil grupları arasında en çok <3 p altı hastalar mevcutken (% 30), tedavi sonrası en sık 10-25 p grubunda hastalar mevcuttu. (% 32,5).
10. Çalışmamızdaki hastaların, % 25'inde Oİ ile ilgili dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Dismorfik yüz görünümü diğer literatürlerle uyumlu şekilde daha ağır Oİ formu olan tip 3'te (% 54,5) daha yüksekti.
11. Bizim çalışmamızda, hastaların % 66'sında mavi sklera mevcuttu ve en sık beklendiği üzere tip 1 grubunda (% 72,2) görüldü. Mavi sklera oranının, literatürde beklenenden düşük olmasını, tip 3 ve tip 4 grubumuzun neredeyse tip 1 hasta sayısına yakın olması ve bu Oİ alt gruplarında mavi skleranın daha düşük oranda görülmesi ile açıklamaktayız.
12. Hastalarımızın % 59'unda ekstremitte deformitesi mevcuttu. Beklenildiği gibi, ekstremitte deformitesi, en sık tip 3 hasta grubuna (% 90,9) eşlik etmekteydi.

13. Hastalarımızın % 40,9'unda toraks deformitesi mevcuttu. Bu grubun çoğunluğu tip 3 (% 72,7) ve tip 4 (% 62,5) grubundan oluşmaktaydı. Toraks deformitelerinin % 77'si pektus karinatum, % 23'ü pektus ekskavatumdan oluşmaktaydı.
14. Hastalarımızın % 54,5'inde omurga deformitesi mevcuttu. Bu deformiteler arasında en sık % 58'lik oranla skolyoz görüldü. Oİ alt gruplarına göre dağılıma bakıldığında en yüksek deformite oranı tip 3'te mevcuttu.
15. Hastalarımızın % 47,7'sinde eklem hiper mobilitesi, % 6,8'inde ise kolay morarma öyküsü mevcuttu.
16. Tedavi öncesi kalsiyum, fosfor, PTH değerlerinin genel ortalaması ve tedavi sonrası değerlerin genel ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda Oİ alt grupları arasındaki dağılımda da anlamlı bir fark mevcut değildi. Tedavi sonrası ALP değeri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak daha düşüktü.
17. Tedaviden bağımsız olarak incelenen idrar Ca/Cre oranı hastalarımızın % 40'ında normalden yüksek saptandı, Oİ alt grupları arası istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın, tip 3 grubunun genel ortalaması diğer Oİ alt gruplarından daha yüksek bulundu. Yaşarla bağdaşan en ağır form olan tip 3'ün kalsiüri seviyesinin yüksekliği, beklendiği üzere kemik yıkımının daha şiddetli olması ile ilişkilendirilir.
18. Tedavi öncesi ve sonrası KMD verileri arasındaki fark çalışmamızda tedaviden faydalanım açısından anlamlı kabul edildi ($p=0,000$). Gruplar arası dağılıma bakıldığında ise tip 3 grubunun ortalaması, en düşük KMD

verilerine sahip olsa da istatistiksel olarak diğer Oİ alt grupları arası anlamlı bir fark bulunmadı.

19. Çalışmamızda hastaların % 20,4'ünde kardiyak patolojiler mevcuttu. En sık kardiyak patolojiler olarak valvülopatiler ve PFO izlendi. Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kardiyak defektler en sık tip 3 hastalarında mevcuttu.

20. Şiddetli osteopeni tanısı koymada, DEXA uzun kemik grafilerine göre oldukça üstündür. Bizim de hastalarımızın % 88'inde DEXA ile osteopeni saptanmışken, uzun kemik grafilerinde saptanan osteopeni oranı % 59,5'ti. Uzun kemik grafileri kemik kırılabilirliği tanısını ekarte etmede yeterli bir ölçek değildir. Bizim hastalarımızda da wormian kemik en sık (% 85) tip 3 grubunda görüldü. Çalışmamızda alt ekstremitelerde yaylanma % 16 iken, üst ekstremitelerde bu orandan çok daha düşüktü (% 1), bu veriler de literatür ile uyumlu sonuçlandı. Metafizial bantlar, sıklığı İV pamidronat tedavisi ile yakından ilişkilidir. Uzun kemik grafilerinde zebra çizgisi saptanan hastaların (% 40,4) tamamı pamidronat tedavisi alan gruptaydı.

21. Vakalarımızın (n=44), 28'inde genetik analiz gerçekleştirilmişti. Hastalarda Oİ'ya yol açtığı bilinen *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *SERPINF1*, *DSPP* ve *P3H1* genlerinde varyantlar saptandı. *CRTAP* geninde iki hastada aynı "splice site" varyant saptanırken bir hastada missense varyant mevcuttu. *COL1A1* geninde üç missense, sekiz delesyon ve bir nonsense varyant, *COL1A2*'de 10 missense, iki delesyon; *SERPINF1*'de bir insersiyon, *DSPP* geninde bir delesyon-insersiyon ve *P3H1* geninde ise bir missense varyant

saptandı. *CRTAP* geninde iki hastada aynı “splice site” varyant dışında farklı hastalarda aynı varyant saptanmadı. Genel olarak hastalarda saptanan varyantların sekizi HGMD veri tabanında birer mutasyon olarak tanımlanmıştı. HGMD veri tabanında tanımlı olmayan varyantlardan beşi “patojenik”, altısı “likely patojenik”, sekizi de “VUS” olarak klasifiye edildi. Bir hastada *COL1A1* geninde iki heterozigot, *COL1A2* geninde ise bir heterozigot mutasyon aynı aynda saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. McLean KR. Osteogenesis imperfecta. Neonatal Netw NN. 2004; 23(2): 7-14.
2. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet Lond Engl. 2016; 387(10028): 1657-71.
3. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. İçinde: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, vd., editörler. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [a.yer 06 Eylül 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
4. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. Birth Defects Orig Artic Ser. 1979; 15(5B): 113-29.
5. Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. J Med Genet. 2002; 39(6): 382-6.
6. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. J Inherit Metab Dis. 2002; 25(7): 593-5.
7. Mescher AL. Bone. İçinde: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [a.yer 09 Nisan 2022]. Erişim adresi:

accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160661622

8. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition [Internet]. [a.yer 20 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://vetbooks.ir/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-14th-edition/>
9. Termine JD, Belcourt AB, Miyamoto MS, Conn KM. Properties of dissociatively extracted fetal tooth matrix proteins. II. Separation and purification of fetal bovine dentin phosphoprotein. *J Biol Chem.* 1980; 255(20): 9769-72.
10. Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH, Balooch M, Ager JW, Ritchie RO. Role of microstructure in the aging-related deterioration of the toughness of human cortical bone. *Mater Sci Eng C.* 2006; 26(8): 1251-60.
11. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3(1): a004978.
12. Bächinger HP, Morris NP, Davis JM. Thermal stability and folding of the collagen triple helix and the effects of mutations in osteogenesis imperfecta on the triple helix of type I collagen. *Am J Med Genet.* 1993; 45(2): 152-62.
13. Fratzl P. Collagen: Structure and Mechanics, an Introduction. İçinde: Fratzl P, editör. *Collagen: Structure and Mechanics* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2008 [a.yer 23 Ekim 2022]. s. 1-13. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-0-387-73906-9_1
14. Osteogenesis Imperfecta || Bone Matrix Proteoglycans in Skeletal Function | Kram, Vardit | download [İnternet]. [a.yer 02 Eylül 2022]. Erişim adresi:

<https://ur.booksc.me/book/72746092/1f3202>

15. Deng ZL, Sharff KA, Tang N, Song WX, Luo J, Luo X, vd. Regulation of osteogenic differentiation during skeletal development. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2008; 13: 2001-21.
16. Beno T, Yoon YJ, Cowin SC, Fritton SP. Estimation of bone permeability using accurate microstructural measurements. *J Biomech.* 2006; 39(13): 2378-87.
17. Barragan-Adjemian C, Nicoletta D, Dusevich V, Dallas MR, Eick JD, Bonewald LF. Mechanism by which MLO-A5 late osteoblasts/early osteocytes mineralize in culture: similarities with mineralization of lamellar bone. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(5): 340-53.
18. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem.* 1994; 55(3): 287-99.
19. oole KES, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, vd. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005; 19(13): 1842-4.
20. Zon LI. *Hematopoiesis: A Developmental Approach.* Oxford University Press; 2001. 864 s.
21. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease - 2nd Edition* [İnternet]. [a.yer 02 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/genetics-of-bone-biology-and-skeletal-disease/thakker/978-0-12-804182-6>

22. Jin SW, Sim KB, Kim SD. Development and Growth of the Normal Cranial Vault: An Embryologic Review. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016; 59(3): 192-6.
23. Yoshida T, Vivatbutsiri P, Morriss-Kay G, Saga Y, Iseki S. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev.* 2008; 125(9-10): 797-808.
24. Gack S, Vallon R, Schmidt J, Grigoriadis A, Tuckermann J, Schenkel J, vd. Expression of interstitial collagenase during skeletal development of the mouse is restricted to osteoblast-like cells and hypertrophic chondrocytes. *Cell Growth Differ Mol Biol J Am Assoc Cancer Res.* 1995; 6(6): 759-67.
25. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(3): 161-74.
26. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(14): 5578-82.
27. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21(2): 115-37.
28. Manolagas SC. From Estrogen Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010; 31(3): 266-300.
29. Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous

- than in cortical bone. *Bone*. 2002; 30(6): 807-9.
30. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, vd. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011; 17(10): 1231-4.
31. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, vd. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999; 397(6717): 315-23.
32. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. V. Osteogenesis imperfecta. *J Chronic Dis*. 1956; 3(2): 180-202.
33. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. Aralık 2019;31(6):708-15.
34. Home- OMIM [İnternet]. [a.yer 06 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://www.omim.org/>
35. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(6): 1470-81.
36. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JLB, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(5): 1046-54.
37. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med*. 1992; 43: 269-82.
38. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, vd. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primer*. 2017; 3: 17052.

39. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2004; 363(9418): 1377-85.
40. Kivirikko KI, Pihlajaniemi T. Collagen hydroxylases and the protein disulfide isomerase subunit of prolyl 4-hydroxylases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1998; 72: 325-98.
41. Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. 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.
42. Cabral WA, Makareeva E, Colige A, Letocha AD, Ty JM, Yeowell HN, vd. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *J Biol Chem*. 2005; 280(19): 19259-69.
43. PACE JM, Kuslich CD, Willing MC, Bayers PH. Disruption of one interchain Disulfided Bone in the Carboxyl-Terminal Propeptide of the proalpha1(I) chain of type I procollagen permits slow assembly and secretion of overmodified, but stable procollagen trimers and results in mild osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 2001; 38(7): 443-9.
44. Colige A, Sieron AL, Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, vd. 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.
45. Berg RA, Prockop DJ. The thermal transition of a non-hydroxylated form

- of collagen. Evidence for a role for hydroxyproline in stabilizing the triple-helix of collagen. *Biochem Biophys Res Commun.* 1973; 52(1): 115-20.
46. Gorres KL, Raines RT. Prolyl 4-hydroxylase. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010; 45(2): 106-24.
47. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(9): 540-57.
48. Willaert A, Malfait F, Symoens S, Gevaert K, Kayserili H, Megarbane A, vd. Recessive osteogenesis imperfecta caused by LEPRE1 mutations: clinical documentation and identification of the splice form responsible for prolyl 3-hydroxylation. *J Med Genet.* 2009; 46(4): 233-41.
49. Vranka JA, Sakai LY, Bachinger HP. Prolyl 3-hydroxylase 1, enzyme characterization and identification of a novel family of enzymes. *J Biol Chem.* 2004; 279(22): 23615-21.
50. Drögemüller C, Becker D, Brunner A, Haase B, Kircher P, Seeliger F et al. A missense mutation in the SERPINH1 gene in Dachshunds with osteogenesis imperfecta. *PLoS Genet.* 2009; 5(7): e1000579.
51. Coss MC, Winterstein D, Sowder 2nd RC, Simek SL. Molecular Cloning, DNA Sequence Analysis, and Biochemical Characterization of a Novel 65-kDa FK506-binding Protein (FKBP65). *J Biol Chem.* 1995 Dec 8;270(49):29336-41.
52. Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldrige D, Homan E, Symoens S, vd. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and bruck syndrome. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(3): 666-72.

53. Davis EC, Broekelmann TJ, Ozawa Y, Mecham RP. Identification of Tropoelastin as a Ligand for the 65-kD FK506-binding Protein, FKBP65, in the Secretory Pathway. *J Cell Biol.* 1998; 140(2): 295-303.
54. Zeng B, MacDonald JR, Bann JG, Beck K, Gambee JE, Boswell BA, vd. Chicken FK506-binding protein, FKBP65, a member of the FKBP family of peptidylprolyl cis-trans isomerases, is only partially inhibited by FK506. *Biochem J.* 1998; 330 (Pt 1): 109-14.
55. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2002; 17(1): 30-8.
56. Blouin S, Fratzl-Zelman N, Glorieux FH, Roschger P, Klaushofer K, Marini JC et al. Hypermineralization and High Osteocyte Lacunar Density in Osteogenesis Imperfecta Type V Bone Indicate Exuberant Primary Bone Formation. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(9): 1884-1892.
57. Siegrist F, Ebeling M, Certa U. The small interferon-induced transmembrane genes and proteins. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(1): 183-97.
58. Hanagata N, Li X. Osteoblast-enriched membrane protein IFITM5 regulates the association of CD9 with an FKBP11-CD81-FPRP complex and stimulates expression of interferon-induced genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 409(3): 378-84.
59. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. Osteoblasts and osteoclasts express PEDF,

- VEGF-A isoforms, and VEGF receptors: possible mediators of angiogenesis and matrix remodeling in the bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 316(2): 573-9.
60. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013; 19(2): 179-92.
61. Sekiya H, Murakami T, Saito A, Hino SI, Tsumagari K, Ochiai K, vd. Effects of the bisphosphonate risedronate on osteopenia in OASIS-deficient mice. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28(4): 384-94.
62. Fiscaletti M, Biggin A, Bennetts B, Wong K, Briody J, Pacey V, vd. Novel variant in *Sp7/Osx* associated with recessive osteogenesis imperfecta with bone fragility and hearing impairment. *Bone.* 2018; 110: 66-75.
63. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(6): 381-8.
64. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16(2): 101-16.
65. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. 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.
66. Felix Y. Chau, Dana Wallace, Thasarat Vajaranant, Leon Herndon, Paul Lee, Pratap Challa, Rand Allingham, Irene Maumenee. Chapter 31- Osteogenesis Imperfecta and the Eye. Editor(s): Jay R. Shapiro, Peter H.

- Byers, Francis H. Glorieux, Paul D. Sponseller. *Osteogenesis Imperfecta A Translational Approach to Brittle Bone Disease*, 2014.
67. LoMauro A, Frascini P, Pochintesta S, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Ribcage deformity and the altered breathing pattern in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(7): 964-72.
68. Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int*. 2011; 2011: 983942.
69. Swinnen FKR, De Leenheer EMR, Coucke PJ, Cremers CWRJ, Dhooge IJM. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. *The Laryngoscope*. 2009; 119(6): 1171-9.
70. Mnari W, Hafsa C, Salem R, Maatouk M, Golli M. [Osteogenesis imperfecta and hearing loss in childhood]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2008; 15(11): 1663-6.
71. Nutchoey O, Intarak N, Theerapanon T, Thaweesapphithak S, Boonprakong L, Srijunbarl A, vd. Phenotypic features of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta and COL1A2 mutations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021; 131(6): 694-701.
72. Nicholls AC, Osse G, Schloon HG, Lenard HG, Deak S, Myers JC, vd. The clinical features of homozygous alpha 2(I) collagen deficient osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1984; 21(4): 257-62.
73. Franzone JM, Shah SA, Wallace MJ, Kruse RW. Osteogenesis Imperfecta: A Pediatric Orthopedic Perspective. *Orthop Clin North Am*. 2019; 50(2):

- 193-209.
74. Emery SC, Karpinski NC, Hansen L, Masliah E. Abnormalities in central nervous system development in osteogenesis imperfecta type II. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 1999; 2(2): 124-30.
75. Marti B, Sirinelli D, Maurin L, Carpentier E. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging.* Nisan 2013;94(4):428-32.
76. Calder AD. Radiology of Osteogenesis Imperfecta, Rickets and Other Bony Fragility States. *Endocr Dev.* 2015; 28: 56-71.
77. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, vd. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int.* 1999; 65(2): 129-32.
78. Primorac D, Rowe DW, Mottes M, Barisić I, Anticević D, Mirandola S, vd. Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *Croat Med J.* 2001; 42(4): 393-415.
79. Paterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *N Engl J Med.* 1984; 310(26): 1694-6.
80. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio FJ, Starman BJ, Schwartz RC. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(2): 237-48.
81. Horton WA, Dockery N, Sillence D, Rimoin DL. An embedding method for histochemical studies of undecalcified skeletal growth plate. *Stain Technol.* 1980; 55(1): 19-29.

82. Cole WG, Patterson E, Bonadio J, Campbell PE, Fortune DW. The clinicopathological features of three babies with osteogenesis imperfecta resulting from the substitution of glycine by valine in the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen. *J Med Genet.* 1992; 29(2): 112-8.
83. Faqeih E, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis imperfecta type III with intracranial hemorrhage and brachydactyly associated with mutations in exon 49 of COL1A2. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(3): 461-5.
84. Hayes M, Parker G, Ell J, Sillence D. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(3): 357-64.
85. Charnas LR, Marini JC. Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta. *Neurology.* 1993; 43(12): 2603-8.
86. Blacksin MF, Pletcher BA, David M. Osteogenesis imperfecta with joint contractures: bruck syndrome. *Pediatr Radiol.* 1998; 28(2): 117-9.
87. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, vd. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002; 347(3): 175-84.
88. Płudowski P, Lebidowski M, Olszaniecka M, Marowska J, Matusik H, Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis--an analysis of the muscle-bone relationship. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006; 17(11): 1681-90.

89. Stöver B. [Diagnostic imaging in child abuse]. *Radiol.* 2007; 47(11): 1037-48.
90. Glanzmann E. Family osteogenesis imperfecta (type Vrolik) and its treatment with vitamin D shock. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1945 1944; 1(3): 180-90.
91. Miller ME, Hangartner TN. Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1999; 9(5): 427-32.
92. Laszlo A, Sugar E. [Sodium fluoride therapy of osteogenesis imperfecta in childhood]. *Kinderarztl Prax.* 1982; 50(8): 416-22.
93. Winterfeldt EA, Eyring EJ, Vivian VM. Ascorbic-acid treatment for osteogenesis imperfecta. *Lancet Lond Engl.* 1970; 760(1): 1347-8.
94. Kone Paut I, Gennari JM, Retornaz K, Jouve JL, Bollini G. [Biphosphonates in children: present and future]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2002; 9(8): 836-42.
95. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, vd. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2000; 15(4): 754-62.
96. Tsai WS, Haghighi K, Placa SJ. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a case report and literature review. *Gen Dent.* 2006; 54(3): 215-9.
97. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment.

- Curr Osteoporos Rep. 2014; 12(3): 279-88.
98. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(3): 195-8.
99. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaides K. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet.* 2001; 98(2): 117-20.
100. Raff ML, Byers PH. Joint hypermobility syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8(5): 459-66.
101. HGMD® mutation result [Internet]. [a.yer 19 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>
102. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, vd. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54(3): 223-33.
103. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1): 85-100.
104. Symoens S, Hulmes DJS, Bourhis JM, Coucke PJ, De Paepe A, Malfait F. Type I procollagen C-propeptide defects: study of genotype-phenotype correlation and predictive role of crystal structure. *Hum Mutat.* 2014; 35(11): 1330-41.
105. Liu Y, Asan null, Ma D, Lv F, Xu X, Wang J, vd. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation

- sequencing. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017; 28(10): 2985-95.
106. Sztrolovics R, Glorieux FH, van der Rest M, Roughley PJ. Identification of type I collagen gene (COL1A2) mutations in nonlethal osteogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 1993; 2(8): 1319-21.
107. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016; 27(12): 3607-13.
108. Willing MC, Deschenes SP, Scott DA, Byers PH, Slayton RL, Pitts SH, vd. Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type I collagen. *Am J Hum Genet*. 1994; 55(4): 638-47.
109. Nuytinck L, Wettinck K, Freund M, Van Maldergem L, Fabry G, De Paepe A. Osteogenesis imperfecta phenotypes resulting from serine for glycine substitutions in the alpha2(I) collagen chain. *Eur J Hum Genet EJHG*. 1997; 5(3): 161-7.
110. Reis FC, Alexandrino F, Steiner CE, Norato DYJ, Cavalcanti DP, Sartorato EL. Molecular findings in Brazilian patients with osteogenesis imperfecta. *J Appl Genet*. 2005; 46(1): 105-8.
111. De Paepe A, Nuytinck L, Raes M, Fryns JP. Homozygosity by descent for a COL1A2 mutation in two sibs with severe osteogenesis

- imperfecta and mild clinical expression in the heterozygotes. *Hum Genet.* 1997; 99(4): 478-83.
112. Xi L, Zhang H, Zhang ZL. Clinical and genetic analysis in 185 Chinese probands of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2021; 39(3): 416-22.
113. Erbaş İM, İlgün Gürel D, Manav Kabayeğit Z, Koç A, Ünüvar T, Abacı A, vd. Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience. *Connect Tissue Res.* 2022; 63(4): 349-58.
114. TÜİK Kurumsal [İnternet]. [a.yer 01 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2021-45632>
115. Kurt-Sukur ED, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: a five-years retrospective analysis. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(9): 2065-74.
116. Aslan MT, Eren E, Sağlam H, Tarım Ö. Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. *Güncel Pediatri.* 2016; 15(1): 1-5.
117. Madhuri V, Selina A, Loganathan L, Kumar A, Kumar V, Raymond R, vd. Osteogenesis imperfecta: Novel genetic variants and clinical observations from a clinical exome study of 54 Indian patients. *Ann Hum Genet.* 2021; 85(1): 37-46.
118. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a

- review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 128.
119. Ries-Levavi L, Ish-Shalom T, Frydman M, Lev D, Cohen S, Barkai G, vd. Genetic and biochemical analyses of Israeli osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat.* 2004; 23(4): 399-400.
120. Maioli M, Gnoli M, Boarini M, Tremosini M, Zambrano A, Pedrini E, vd. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019; 27(7): 1090-100.
121. Zhang ZL, Zhang H, Ke Y hua, Yue H, Xiao WJ, Yu JB, vd. The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30(1): 69-77.
122. Yazan H, Güneş N, Akpınar E, Özyalvaç ON, Uludağ Akkaya D, Tuysuz B. Effects of Long-Term Pamidronate Treatment on Bone Density and Fracture Rate in 65 Osteogenesis Imperfecta Patients. *Turk Arch Pediatr.* 2021; 56(5): 474-8.
123. Binh HD, Maasalu K, Dung VC, Ngoc CTB, Hung TT, Nam TV, vd. The clinical features of osteogenesis imperfecta in Vietnam. *Int Orthop.* 2017; 41(1): 21-9.
124. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, vd. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2015; 23(8): 1042-50.
125. Hawes MC. The use of exercises in the treatment of scoliosis: an

- evidence-based critical review of the literature. *Pediatr Rehabil.* 2003; 6(3-4): 171-82.
126. Reznikov N, Dagdeviren D, Tamimi F, Glorieux F, Rauch F, Retrouvey JM. Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways. *JBMR Plus.* 2019; 3(6): e10124.
127. Zack P, Zack LR, Surtees R, Neville BGR. A standardized tool to measure and describe scleral colour in osteogenesis imperfecta. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2007; 27(2): 174-8.
128. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2010; 18(6): 642-7.
129. Lin HY, Chuang CK, Su YN, Chen MR, Chiu HC, Niu DM, vd. Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 152.
130. Zhytnik L, Maasalu K, Pashenko A, Khmyzov S, Reimann E, Prans E, vd. COL1A1/2 Pathogenic Variants and Phenotype Characteristics in Ukrainian Osteogenesis Imperfecta Patients. *Front Genet.* 2019; 10: 722.
131. Sillence D, Butler B, Latham M, Barlow K. Natural history of blue sclerae in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 1993; 45(2): 183-6.
132. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Chang CY, Niu DM. Clinical features of osteogenesis imperfecta in Taiwan. *J Formos Med*

- Assoc Taiwan Yi Zhi. 2009; 108(7): 570-6.
133. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339(14): 947-52.
134. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354(21): 2250-61.
135. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (7): CD005088.
136. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. *Dan Med J.* 2018; 65(4): B5454.
137. Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Cetinkaya E. The clinical and radiological assessment of cyclic intravenous pamidronate administration in children with osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr.* 2004; 46(4): 322-8.
138. Germain-Lee EL, Brennen FS, Stern D, Kantipuly A, Melvin P, Terkowitz MS, vd. Cross-sectional and longitudinal growth patterns in osteogenesis imperfecta: implications for clinical care. *Pediatr Res.* 2016; 79(3): 489-95.
139. Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, Söderhäll S, vd. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone.* 2016; 87: 11-8.

140. Jain M, Tam A, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB, vd. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019; 21(2): 275-83.
141. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics.* 2003; 111(5 Pt 1): 1030-6.
142. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2016; 27(12): 3427-37.
143. Wirth T. The orthopaedic management of long bone deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions. *J Child Orthop.* 2019; 13(1): 12-21.
144. Marini JC, Do AND. Osteogenesis Imperfecta [Internet]. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; 2020 [a.yer 01 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
145. Wallace MJ, Kruse RW, Shah SA. The Spine in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25(2): 100-9.
146. Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect. *Lancet Lond Engl.* 1978; 1(8072): 1041-2.
147. Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in

- osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop*. 1981; (159): 147-53.
148. Engelbert RHH, Gerver WJM, Breslau-Siderius LJ, van der Graaf Y, Pruijs HEH, van Doorne JM, vd. Spinal complications in osteogenesis imperfecta 47 patients 1–16 years of age. *Acta Orthop Scand*. 1998; 69(3): 283-6.
149. King JD, Bobechko WP. Osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br*. 1971; 53-B(1): 72-89.
150. Shi J, Ren M, Jia J, Tang M, Guo Y, Ni X, vd. Genotype-Phenotype Association Analysis Reveals New Pathogenic Factors for Osteogenesis Imperfecta Disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1200.
151. McKiernan FE. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005; 16(12): 1698-702.
152. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 428.
153. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helden PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(5): 772-8.
154. Pinheiro B, Zambrano MB, Vanz AP, Brizola E, Souza LT de, Félix

- TM. Cyclic pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta: Report from a Brazilian reference center. *Genet Mol Biol.* 2019; 42(1 suppl 1): 252-60.
155. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2008; 45(2): 105-9.
156. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, Coskun Y. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2006; 12(2): 53-6.
157. Mei Y, Zhang H, Zhang Z. Comparing Clinical and Genetic Characteristics of De Novo and Inherited COL1A1/COL1A2 Variants in a Large Chinese Cohort of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 935905.
158. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3193-8.
159. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, vd. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2016; 27(1): 367-76.
160. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1991; 119(1 Pt 1): 51-7.

161. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50(1): 36-41.
162. Millington-Sanders C, Meir A, Lawrence L, Stolinski C. Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart. *J Anat.* 1998; 192 (Pt 4): 573-81.
163. Vouyouka AG, Pfeiffer BJ, Liem TK, Taylor TA, Mudaliar J, Phillips CL. The role of type I collagen in aortic wall strength with a homotrimeric. *J Vasc Surg.* 2001; 33(6): 1263-70.
164. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, Lisse TS, Przemecck GKH, Horsch M, vd. 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.
165. Waissbluth S, Lira K, Aracena K, Oyarzun J, Willson M, Seiltgens C. Observed Frequency and Characteristics of Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. *Rev Med Chil.* 2020; 148(12): 1781-6.
166. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111(10): 939-46.
167. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop.* 1981; (159): 11-25.
168. Masuda S, Byford V, Arabian A, Sakai Y, Demay MB, St-Arnaud R, vd. Altered pharmacokinetics of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 25-

- hydroxyvitamin D3 in the blood and tissues of the 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (Cyp24a1) null mouse. *Endocrinology*. 2005; 146(2): 825-34.
169. Mulugeta PG, Jordanov M, Hernanz-Schulman M, Yu C, Kan JH. Determination of osteopenia in children on digital radiography compared with a DEXA reference standard. *Acad Radiol*. 2011; 18(6): 722-5.
170. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(7): 1681-7.
171. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle Georget Tex*. 2007; 6(14): 1675-81.
172. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, vd. CRTAP is required for prolyl 3- hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006; 127(2): 291-304.
173. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3095-103.
174. Trejo P, Palomo T, Montpetit K, Fassier F, Sato A, Glorieux FH, vd. Long-term follow-up in osteogenesis imperfecta type VI. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017; 28(10): 2975-83.
175. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates:

- different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011; 48(4): 677-92.
176. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone*. 2007; 40(3): 638-44.
177. Bala MM, Bala KA. Severe cases of osteogenesis imperfecta type VIII due to a homozygous mutation in P3H1 (LEPRE1) and review of the literature. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2021; 30(12): 1233-8.
178. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res*. 2010; 339(1): 59-70.
179. Takagi M, Ishii T, Barnes AM, Weis M, Amano N, Tanaka M, vd. A novel mutation in LEPRE1 that eliminates only the KDEL ER- retrieval sequence causes non-lethal osteogenesis imperfecta. *PloS One*. 2012; 7(5): e36809.
180. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, vd. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet*. 2007; 39(3): 359-65.

8. ÖZET

Osteogenezis İmperfekta, tip 1 kollajen yapımından sorumlu olan genlerdeki mutasyonlar sonucu olarak ortaya çıkan bir bağ dokusu hastalığıdır. Kemik kütlesindeki azalma ve kemik kırılabilirliğinde artma sonucunda, Osteogenezis İmperfekta kliniğinde travma olmaksızın tekrarlayan kırıklar, ekstremitelerde deformiteleri ve büyüme geriliği görülür. Kalıtsal geçişli olan bu hastalığın tanısı genellikle klinik ve radyolojik bulgular ile konulmaktadır. Tedavi yaklaşımı medikal tedavinin yanı sıra ortopedik cerrahi ve fizik tedaviyi içerir nitelikte multidisiplinerdir. Türk literatüründe Osteogenezis İmperfekta ile ilgili yayınlanan makale sayısı ve dahil edilen parametreler sınırlıdır. Çalışmamızda Osteogenezis İmperfekta tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler verilerinin, retrospektif analizinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ya da Çocuk Genetik Hastalıkları Poliklinikleri'nde, 1990-2022 yılları arasında Osteogenezis İmperfekta tanısı almış 44 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyet, yaş, tanı anında yaş, doğum şekli, ilk başvuru yakınması, ilk kırık yaşı, aile hikayesi, akrabalık derecesi, alınan medikal tedavi, yüzde, ekstremitelerde, toraks duvarı ve omurgada bulunan deformiteler ile ilgili bilgiler toplandı. Laboratuvar tetkiklerinden; kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, D vitamini, parathormon, spot idrarda kalsiyum-kreatinin oranı değerleri arşivden tarandı. Bunun yanı sıra radyolojik ve genetik veriler elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların (30'u erkek, 14'ü kız) ortalama yaşı $15,9 \pm 10,9$ yıldır. En sık başvuru yakınması ise tekrarlayan kırıktır (% 74). Osteogenezis

İmperfekta'nın alt tiplere göre yapılan sınıflandırmasına bakıldığında, tip 1 olarak gruplandırılan 18 hasta (% 41), tip 3 olarak gruplandırılan 11 hasta (% 25) ve tip 4 olarak gruplandırılan 8 hasta (% 18) mevcuttu. En yüksek yıllık kırık sayısına sahip Osteogenezis İmperfekta alt grubu tip 3 hastalarıydı ($2,06 \pm 1,61$ kırık/yıl). Hastaların % 66'sında mavi sklera mevcuttu ve en sık beklendiği üzere tip 1 grubunda (% 72,2) görüldü. Dismorfik yüz görünümü, ekstremiteler, toraks, omurga deformiteleri ve kardiyolojik patolojiler daha ağır klinikle seyreden tip 3 alt grubunda daha yüksek oranda izlendi. Tedavi öncesi kalsiyum, fosfor, parathormon değerlerinin genel ortalaması ve tedavi sonrası değerlerin genel ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral dansitesi verileri arasındaki fark çalışmamızda tedaviden faydalanma açısından anlamlı kabul edildi ($p=0,000$). Vakalarımızın 28'inde genetik analiz gerçekleştirildi. Hastalarda Osteogenezis İmperfekta'ya yol açtığı bilinen *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *SERPINF1*, *DSPP* ve *P3H1* genlerinde varyantlar saptandı. Genel olarak hastalarda saptanan varyantların sekizi Human Gene Mutation Database (HGMD) veri tabanında birer mutasyon olarak tanımlanmıştı. Bu çalışmanın, ülkemiz genelinde, alanındaki genetik verileri de dahil etmesi nedeniyle en kapsamlı analizlerinden biri olup elde edilen verilerle gelecekteki çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz.

9. SUMMARY

Osteogenesis Imperfecta is a connective tissue disorder resulting from a gene mutation responsible for the synthesis of type I collagen. It is characterized by multiple fractures, and upper and lower extremity deformities with growth retardation due to a reduction in bone mass and increased bone fragility. Clinical and radiological features usually make the diagnosis of this genetically inherited disorder. Management includes medical treatment alongside orthopedic surgeries and physiotherapy. The number of published articles and included parameters regarding Osteogenesis Imperfecta in Turkish literature is limited. The present study aims to analyse the demographic, clinical, biochemical, radiological and molecular data of patients diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. We retrospectively reviewed patients presented to the Department of Pediatric Metabolic Diseases or the Department of Pediatric Genetic Diseases at the University of Gazi, Faculty of Medicine between 1990-2022. Forty-four patients were included in the study. Information regarding the following was obtained; sex, age, mode of delivery, first complaint, age of first fracture, family history, degree of consanguinity, medical treatment received, facial, extremity, thorax, spine deformities, and laboratory tests including calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, vitamin D, parathyroid hormone levels and spot urine calcium-creatinin ratio. In addition, radiological and molecular data were evaluated. The mean age of our patients (30 boys, 14 girls) was $15,9\pm 10,9$ years. The most common complaint was multiple fractures (74 %). The distribution of patients according to Osteogenesis Imperfecta classification was; 18 cases of type I, 11 cases of type 3,

8 cases of type 8 and 4 cases of type 4. The highest number of fractures per year was in patients with type 3 ($2,06 \pm 1,61$ fracture/year). Sixty-six percent of our patients had blue sclera, most commonly in patients with type I, as expected. Dysmorphic facial features, deformities of extremity, thorax and spine were predominantly in patients with type 3, the most severe form. There was no significant difference in calcium, phosphorus and parathyroid levels when compared before and after pamidronate treatment. There was a statistically significant difference in measurements of bone mineral density before and after treatment ($p=0,000$). Genetic analysis was done on 28 patients. Variants were detected in *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *SERPINF1*, *DSPP* and *P3H1* genes. Eight of these variants were already published in Human Gene Mutation Database (HGMD). Due to its inclusion of genetic data, we think that this study is one of the most comprehensive analyses in this field in our country. We believe that it will be a reference for future studies with the data obtained.

EK-1 ETİK KURUL KARARI VE ONAYI

278 10

Sayı 10
Konu: Toplantı Kararları

Tarih: 12.04.2022

Sayın Prof. Dr. Fatih Sıhnel E26'lı
Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.04.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Taramaları Tarafınca Osteogenezis İmperfekta ile İzlenen Epidemiyolojik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Analizi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Fatih Sütheyl EZGÜ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ ve Hast Anabilim Dalı /GÜTF		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan re taramaları- Uzmanlık tezi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULU <input type="checkbox"/>	ULU <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.03.2022	2
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açık
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>	
	DİĞER		<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 278
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırma yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 08.03.2021 tarihli toplantıda 2. Proje yürütücüsünün 23.03.2022 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu 1-Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli Prof. Dr. Öznur Leman Boynuağaç, "yardımcı araştırmacılar" olarak çalışmaya dahil edilmeleri talebi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca görülmemiştir. Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Ekler: Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (24.03.2022 tarih ve 11/2022 sayılı karar ile) Ek 2-Sorumlu araştırmacının Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildiren yazısı (imzalı) Ek 3- Başvuru Formu" araştırma ekibi ve görevleri kısmı" (tarih: 23.03.2022)</p>

Karar No: T						
Ek 4-Prof Dr Aysun Bideci, Prof.Dr.Hatice Paşaoğlu, Prof.Dr.Öznur Merve Yazol'un akademik özgeçmişleri (tarih ve imzalı)						
Ek 5- İlgili Anabilim Dalı Bilgilendirme Yazıları (tarih ve imzalı)						
ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hedefli Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
SOYADI			Prof. Dr Ebru ARHAN			
	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi	
	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
ARK FİNCAN	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
EL LU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
U	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
ĞLU	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eğt. Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Radyoloji AD.	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
ERTEK	Psikiyatri AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Halk Sağlığı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Hukukçu	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>

ÖZGEÇMİŞ

İsim: Irmak

Soyisim: Üstündağ Al-Bayati

Eğitim:

2018-2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2011-2017 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2011 Ankara Gazi Anadolu Lisesi

1999-2007 Ted Ankara Koleji

Çalıştığı Kurumlar:

2018-2023: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi Doktor

Yabancı Diller: İngilizce, Almanca