

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

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ OLGULARDA
İNTRAMEDÜLLER OSTEOSENTEZ SONUÇLARIMIZ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer Cihan BATUR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Lokman KARAKURT**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. _____

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı

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

Prof. Dr. Lokman KARKURT _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimim boyunca gerek mesleki gerekse sosyal tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Lokman KARAKURT, Prof. Dr. Erhan YILMAZ, Doç. Dr. Oktay BELHAN ve Yrd. Doç. Dr. Murat GÜRGER hocalarıma teşekkür ederim.

Aynı ortamda olmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıda bulunan saygıdeğer şeflerim, Op. Dr. H. Bayram TOSUN, Op. Dr. Soner SAĞIROĞLU, Op. Dr. Adem EMELİ ve 5 yıl boyunca birlikte çalıştığım eş kıdemlim Dr. Sabahaddin KILIÇ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

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

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve olacak olan, maddi manevi tüm desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Betül başta olmak üzere annem, babam, kardeşlerim ve tüm aile fertlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Ömer Cihan BATUR

ÖZET

Osteogenezis İmperfekta, uzun kemik deformiteleri ve kırıklarının görüldüğü genetik nedenli osteoporozun en sık sebebi olan bir bağ dokusu hastalığıdır. Temel kusur tip I kollajenin niteliksel ve niceliksel eksikliğidir. Ortopedik olarak hedef, deformite ve kırıkların tedavisi ve önlenmesidir.

Şiş-kebab osteotomisi olarak bilinen ve esas olarak “çoklu osteotomiler, düzeltme ve çivi ile tespit” ilkesine dayanan temel cerrahi teknik uygulanır.

Bu çalışmada, 2006–2011 tarihleri arasında cerrahi tedavi edilen 12 Osteogenezis İmperfektalı hasta retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalaması 7 yaş (6 ay-16 yaş) idi. Femur ve tibia kemikleri olmak üzere toplam 29 alt ekstremitte kemiğine cerrahi tedavi uygulandı. Femura çift, tibiaya tek K-teli kullanıldı.

Ortalama takip süresi 3,18 yıldır. Revizyon oranı femur cerrahisi için % 42, tibia cerrahisi için % 62, tüm cerrahilerde % 48 idi. Komplikasyon oranı femurda % 39, tibiada ise % 46 idi. Toplam komplikasyon oranı % 41 idi.

Sonuç olarak; bu yöntemin kolay uygulanabilir ve ulaşılabilirliği yanında ucuz olması itibarıyla Osteogenezis İmperfekta cerrahi tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis İmperfekta, şiş kebab osteotomisi, kırık, deformite

ABSTRACT

INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS RESULTS IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA IMPERFECTA

Osteopenia Imperfecta is a disorder of connective tissue characterized by long bone fractures and deformities. It's the most common cause of genetic osteoporosis. The basic defect is the lack of qualitative and quantitative type I collagen. The main Orthopaedic aim is the treatment and prevention of deformity and fractures.

The main surgical techniques for the treatment of osteopenia imperfecta essentially based on "multiple osteotomies and reconstruction of long bones with intramedullary nail fixation " which known as shish-kebab osteotomy.

In this retrospective study, 12 surgically treated patients for osteopenia imperfecta were evaluated between the years 2006-2011. The mean age of the patients was 7 years (Range: 6-16). Total of 29 bones, including the femur and tibia underwent surgical treatment. Only one K-wire was used for the tibia and two K-wires were used for the femur.

Mean follow-up period was 3.18 years. The revision rates were 42% for femoral surgery, 62% for tibial surgery and 48% for totally. The complication rates were 39% for femur, 46% for tibia and the overall complication rate was 41%.

As a result, we believe that this surgical technique is convenient, accessible, inexpensive, safe and effective method for the treatment of Osteopenia Imperfecta.

Key Words: Osteopenia Imperfecta, shish kebab osteotomy, fracture, deformity

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ	1
1.1 Patoloji	1
1.2 Genetik Patogenez	3
1.3. Kemik Yapısı	5
1.4. Sınıflandırma	8
1.5. Tanı	15
1.5.1. Klinik	15
1.5.2 Ultrasonografi ve Prenatal Tanı	18
1.5.3. Laboratuvar	18
1.5.4. Radyoloji	18
1.5.5 Cilt ve Kemik Biyopsileri	19
1.6 Tedavi	20
1.6.1 Medikal Tedavi	21
1.6.2 Diğer Medikal Tedaviler	25
1.6.3 Cerrahi Tedavi	25
1.6.3.1 Uzun Kemiklerin Tedavisi	26
1.6.3.2 Spinal Deformitelerin Tedavisi	31
1.6.4 Rehabilitasyon	33
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
2.1 Femur İçin Cerrahi Teknik	38
2.2 Tibia İçin Cerrahi Teknik	39
2.3. Postoperatif Takip	40

3. BULGULAR	42
3.1. Vakalarımızdan Örnekler	47
4.TARTIŞMA	51
5. KAYNAKLAR	66
6. ÖZGEÇMİŞ	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Osteogenesis İmperfekta ve ilişkili sendromlar	2
Tablo 2.	Osteogenesis imperfekta ile ilişkili tip1 kollajen genlerinde mutasyon aralığı	5
Tablo 3.	Osteogenesis İmperfekta'da Fenotip Sınıflandırması	13
Tablo 4.	Osteogenesis imperfekta'ya benzeyen iskelet bozuklukları	14
Tablo 5.	Multidisipliner Osteogenesis imperfekta destek ekibi	21
Tablo 6.	Mevcut Bifosfonatlar	22
Tablo 7.	Osteogenesis imperfekta'da perioperatif sorunlar	29
Tablo 8.	Hastaların yaş dağılımı ve hangi kemiğine kaç yaşında cerrahi operasyon yapıldığını gösterir çizelge	35
Tablo 10.	Vakalarımızda görülen komplikasyonlar	45
Tablo 11.	Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi	45
Tablo 12.	Hastalarımızın Ambulasyon Düzeyleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Osteogenesis imperfekta'da histolojik kemik anormallikleri	6
Şekil 2.	Osteogenesis imperfekta'da (a) femur distal ve (b) omurga morfolojisi	8
Şekil 3.	Mavi sklrea	11
Şekil 4.	Vakalarımızdan femurdaki açılanmaya örnek	16
Şekil 5.	Sofield ve Millar'ın intramedüller çubuk kullanarak, "parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit" yöntemi	28
Şekil 6.	Çeşitli uzunluk ve çaplarda Sheffield çubukları	29
Şekil 7.	Hastaların cinsiyet dağılımı	34
Şekil 8.	Yapılan operasyonların bölgesel olarak dağılımı	35
Şekil 9.	Hastaların Sillence ve Shapiro sınıflamasına göre dağılımı	36
Şekil 10.	Tibiada kırığın yerinin skopi ile belirlenmesi, K-telinin tibiaya giriş yeri, kırık redüksiyonu ve tespiti sonrası proksimal ve distal skopi görüntüleri.	39
Şekil 11.	Femurda Küntscher ve K-teli kombinasyonu	41
Şekil 12.	Femurda plak ve K-teli kombinasyonu	41
Şekil 13.	Tibiada çift K-teli kombinasyonu	41
Şekil 14.	Tibia cerrahisi sonrası bir komplikasyon örneği. Sağ tibiaya cerrahi sonrası distal açılanma artışı sonrası telin korteksi geçip ciltten çıkması.	44
Şekil 15.	HB isimli hastanın cerrahi öncesi grafisi.	47
Şekil 16.	HB isimli hastanın son grafi ve resimleri.	48
Şekil 17.	RY isimli hastanın cerrahi öncesi grafileri.	49
Şekil 18.	RY isimli hastanın son takip grafileri.	50

KISALTMALAR LİSTESİ

BMD	: Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COL1A1	: Collagen Type 1 Alpha 1 (Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zincirini Kodlayan Gen)
COL1A2	: Collagen Type 1 Alpha 2 (Tip 1 Kollajen Alfa 2 Zincirini Kodlayan Gen)
CRTAP	: Cartilage Associated Protein (Kıkırdak İlişkili Protein)
HKAFO	: Hip Knee Ankle Foot Orthosis (Kalça Diz Ayak Bileği Ortezi)
İV	: İntravenöz (Damar İçi)
KAFO	: Knee Ankle Foot Orthosis (Diz Ayak Bileği Ortezi)
K-teli	: Kirschner teli
LEPRE1	: Leucine proline Enriched Proteoglycan – Leprecan 1
LRP5	: Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 (Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein)
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
Oİ	: Osteogenezis İmperfekta
PPA	: Pelvi-pedal Alçı
US	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Osteogenezis imperfekta (OI), temel klinik belirtisi uzun kemik deformiteleri ve kırıkları olan, beraberinde mavi sklera, işitme kaybı, diş bozuklukları, ligamentöz laksite gibi diğer klinik belirtilerle giden, yaklaşık 1/20.000 doğumda görülen bir genetik bağ dokusu hastalığıdır (1-4). Genetik osteoporozun en sık genetik sebebi olan OI'da, basit bir travma sonrası uzun kemik kırıkları ve vertebra kompresyon kırıkları görülür. Klinik olarak, perinatal ölümcül bir formdan, yetişkinlikte belirlenebilen hafif bir forma kadar oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir (2). Tarih boyunca hastalığa birçok tanım getirilmiştir (Tablo 1).

Osteogenezis imperfekta hastalarının tarihsel tanımlamaları Mısırlılar zamanına kadar götürülebilir. Bilinen ilk olgu 1674 yılında bildirilmiş olup ilk bilimsel açıklama 1788 yılında yapılmıştır. Edmond Axman (5) 1831 yılında ilk kez OI'da "kemik kırılabilirliği, kolay çıkıkla birlikte hipermobilité, çelimsiz vücut ve mavi sklera" gibi temel özellikleri tanımlamıştır. "Osteogenezis İmperfekta" terimi 1849 yılında Vrolik (6) adlı şahsın birçok kırıkla doğan bir çocuğu isimlendirmesiyle ortaya çıkmıştır (1).

Tez çalışmamızın amacı, kliniğimizde osteogenezis imperfekta tanısı ile yatırılarak, intramedüller osteosentez yapılan hastaların sonuçlarını literatürle kıyaslayarak değerlendirmektir.

1.1 Patoloji

Temel kusur genellikle tip I kollajenin niteliksel ve niceliksel kusurudur. OI formlarının çoğu, tip I kollajen genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Tip I kollajen cilt, tendonlar, dentin ve skleranın ana yapısal proteindir. Kollajen, iki adet $\alpha 1$ zincir ve bir adet $\alpha 2$ zincir içeren üçlü sarmal bir moleküldür. Bu zincirler endoplazmik retikulum içerisinde sentezlenen pro- $\alpha 1$ ve pro- $\alpha 2$ öncü zincirlerden üretilirler. Pro- $\alpha 1$ 17. kromozomun uzun kolunda yerleşen COL1A1 geni tarafından, pro- $\alpha 2$ ise 7. kromozomun uzun koluna yerleşen COL1A2 geni tarafından üretilir. Üretilen iki pro- $\alpha 1$ ve bir pro- $\alpha 2$ zinciri tip I kollajeni oluşturmak için birleşirler. Her iki zincir üçlü GXY aminoasit tekrarları içerir, G glisin, X genellikle prolin ve Y genellikle hidroksiprolindir. Her bir üçüncü kalıntı glisin varlığı sarmalın oluşumu için çok önemlidir. Glisin yerine herhangi bir diğer aminoasit geçmesi sarmalın çok düzenli

yapısını bozar. Bu sebeple endokondral ve intramembranöz ossifikasyon, Oİ türüne göre çok değişkenlik göstermekle birlikte tehlikeye girmiştir (1, 7-9).

Tablo 1. Osteogenezis İmperfekta ve ilişkili sendromlar

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

Elde edilen fenotip iki alfa zincirinin etkilenmesine bağlı olarak çok hafiften öldürücü olana kadar değişebilir. Bu ikame edilen aminoasidin üçlü sarmaldaki

konumuna ve hangi aminoasitin glisinin yerine ikame edilmesine göre değişir. Kesin olarak belirli bir glisin mutasyonunun fenotipik etkisini tahmin etmek çok zordur. Mutasyonlar COL1A1 geni içinde erken dur kodonu oluşturduğunda, mRNA yokluğunda tip I kollajenin tam yokluğu ya da kantitatif bir hata oluşur. Heterozigot bir hastada, anormal tip I kollajen olmadan, yaklaşık normal miktarın yarısı kadar normal tip I kollajen üretilecektir. Bu da fenotipik olarak Sillence sınıflamasındaki tip IA hastalara uymaktadır. Bunun dışında yer değiştirme veya çıkarma hatası oluşursa anormal kollajen üretimi olacaktır. Kollajen fonksiyonundaki bozulmanın derecesi, hatanın zincirin hangi bölgesinde olduğuyla ilişkilidir. Polipeptid zincirlerinin karboksi terminallerine yerleşen yer değiştirmeler genel olarak daha ciddi fenotipe sahip olurlar, çünkü sarmalın karşı bağı zincirlerin karboksi terminalinde başlar. Bunun sonucunda hem kalitatif hem de kantitatif tip I kollajen kusuru oluşur ve bu Sillence tip II, III ve IV hastalarda belirlenebilir. Mutasyona uğramış kollajen tip I geni taşıyan osteoblastlardan başka, matriks proteinlerinin de (proteoglikanlar, hyaluronan, dekorin, fibronektin ve trombospondin gibi) anormal salgılanması olabilir. Organik bileşiklerdeki bu anormallikler de mineralizasyon fazını etkiler. Oİ hastaları yaşa uyumlu kemik ölçümlerinde daha yüksek bir ortalama mineralizasyon yoğunluğu gösterirler. Kemik matriksi azalmış ve anormal tip I kollajen ve artmış tip III ve tip V kollajen görölür. Matrikste depolanan hidroksiapait kristalleri liflerin uzun ekseninde yetersiz bir şekilde dizilmişlerdir. Temel kusur kemik dokuda olmakla beraber, deri, ligament, tendon, sklera, burun, kulak gibi değişik organları tutarak bir çok sistemi etkileyebilmektedir (1, 2, 4, 10).

1.2 Genetik Patogenez

Tip 1 kollajeni kodlayan genlerde toplamda 250'den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir (11). Kromozom 17 üzerindeki COL1A1 geni pro- α 1 zincirini kodlar ve kromozom 7 üzerindeki COL1A 2 geni pro- α 2 zincirini kodlar. Her zincir 338 kesintisiz üçlü GXY tekrarları içerir. Bu zincirler bir süperheliks oluşturmak için birbirleri etrafında dolanırlar. Her bir üçüncü kalıntı glisin varlığı sarmal oluşumu ve işlevi için önemlidir (7).

Çoğu tip I Oİ vakaları, bir allel gendeki sessiz mutasyonlar sonucudur ve sentezlenen normal tip 1 kollajen miktarı azalmıştır. Bu mutasyonlar işlevsiz

COL1A1 veya COL1A2 genleri üretir ve oluşan zincirler normal zincirlerle ilişki kuramazlar. En sık anlamsız nokta mutasyonları veya bir veya iki baz çifti ekleme / silme vardır ve erken dur kodonunu indükler. Başka bir olasılıksa ekleme mutasyonlardır. Sonuçta kararsız kesilmiş protein oluşur ve heliks oluşumuna katılamaz (9, 12). Mutant alleli $\alpha 1$ kolajen zinciri üretmek için beklenen bir mikrosense çerçeve kayması içeren mRNA üretir. Sitoplazmanın yarısı normal miktarda $\alpha 1$ mRNA içerirken, çekirdek mutant mRNA'yı korur. Böylece, tip I Oİ hastaların çoğunda yapısal olarak normal kollajen üretilirken ancak miktarı önemli ölçüde azaltılmıştır (% 50). Bu yüzden genler ve epigenetik faktörler yüzünden hastalığın şiddeti değişebilir (7).

Osteogenezis imperfekta tip II, tip III, tip IV gibi ciddi formları genellikle COLIA 1 ya da COLIA 2 geninin otozomal dominant mutasyonu sonucu normal ve mutant kollajen zincirlerinin bir karışımı üretmesi sonucunda olur. En yaygın mutasyonlar daha büyük olan aminoasitlerin GXY tekrarları içinde bir glisin kalıntısının ikamesini içeren nokta mutasyonlardır (% 85). Bu aminoasitler genellikle alanin, valin, sistein, arginin, ve aspartik ya da glutamik asittir (7, 9). Daha seyrek olarak ekleme mutasyonları vardır. Sonuçta anormal bir heliks oluşur (11).

Collagen Type 1 Alpha 1 mutasyonlarında, $\alpha 1$ zincirlerinin yarısının normal ve diğer yarısının mutant olması beklenmektedir. Tip 1 kollajen molekülü iki $\alpha 1$ zinciri içerdiğinden, bu moleküllerin % 25'inin normal ve diğer % 75'inin bir veya iki mutant $\alpha 1$ zinciri ihtiva etmesi beklenmektedir. COLIA 2 mutasyonlarında, $\alpha 2$ zincirlerinin yarısının normal ve diğer yarısının mutant olması beklenmektedir. Tip1 kollajen molekülleri tek $\alpha 2$ zinciri içerdiğinden, moleküllerin % 50'si normal olacaktır ve diğer % 50'si mutant $\alpha 2$ zincirleri içerir (7).

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

mutasyonlar ekzon delesyon, insersiyon ve çerçeve kaymasıdır (7). Oİ ile ilişkili tip 1 kollajen geni mutasyonları çalışılmış olup tablo 2’de özetlenmiştir (9).

Yapısal mutasyonlar açısından genotip ve fenotip arasında tam bir ilişki yoktur. Ölümcül veya ölümcül olmayan mutasyonlar her iki zincirde de eşit meydana gelir ve zincirin değişik bölgelerinde olabilir. Bu yüzden mutasyonlar hiçbir şekilde fenotipi önceden belirlemez (2).

Tablo 2. Osteogenesis imperfekta ile ilişkili tip1 kollajen genlerinde mutasyon aralığı

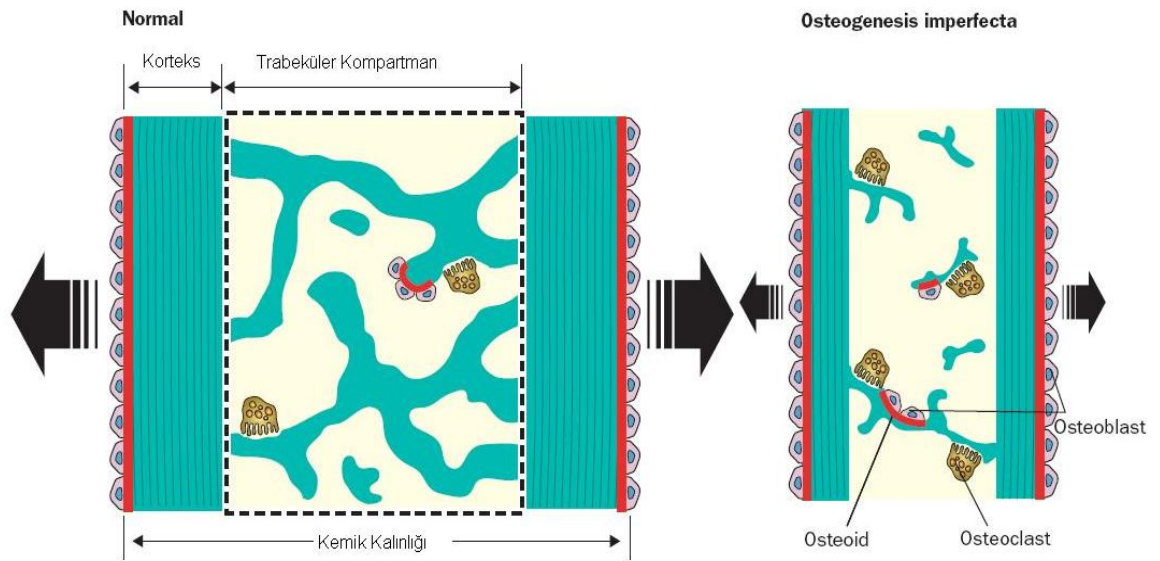
Muatasyon Tipi	Sonuçlar	Fenotip
1-2 baz çifti ekleme / silme	Frame kayması Erken stop kodonu	Hafif
Anlamsız nokta mutasyonları	Erken stop kodonu. mRNA veya protein instabilitesi	Hafif
Yanlış anlam nokta mutasyonu (en sık)	Glisin için diğer bir amino asit ikamesi. Üçlü sarmal etki yapısının bozulması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

1.3. Kemik Yapısı

Kemik kırılabilirliği Oİ’nin temel özelliğidir. Ciddi etkilenen çocuklarda, on yıl içinde bile yüzde fazla kırık olabilir. Genetik bozuklukların aydınlatılması anormal kemik gelişimi ve kırılabilirlik nedenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemik dayanıklılığı üç parametreye bağlıdır: “kemik malzemenin kalitesi, malzeme miktarı, ya da kemik kütlesi ve kemik malzeme dağılım alanı ya da kemik geometrisi”. Kemik gücünün bu üç bileşeni de Oİ’de etkilenmiştir (9).

Osteogenesis imperfektada etkilenmiş kemik polarize ışık altında çalışılmış ve lameller desenin mevcut olduğu normal kemik ile karşılaştırıldığında daha az düzenli olduğu tespit edilmiştir (13). Lameller ince ve zayıftır. Elektron mikroskobu, Oİ hastanın kemik matriksinde lameller kemikten (olgun, kollajen liflerin paralel yönelimi olan) daha fazla dokuma kemik (olgunlaşmamış, kötü düzenlenmiş) içerdiğini göstermiştir. Ayrıca, normal kemikten daha fazla mineralize olması nedeniyle daha sert ve daha kırılabilir olması beklenmektedir. Mineralize kemik malzeme düzeyinde güçlü olabilir, ama deforme olduğu zaman normal kemikten daha kolay kırılır. Bu anormalliklerin toplamı Oİ’da kemik kırılabilirliğinden sorumlu olabilir. Bundan başka, hastalık yetersiz kemik miktarı ile tanımlanır (4, 7, 14).

Kemik trabekülleri ince ve organize bir desenden yoksundur. Hücrelerarası matriks azalmış ve sonuç olarak osteositler arasında nispi bir bolluk oluşmuştur. Osteoklastlar morfolojik olarak normal, sayıca çoktur ve emilim yüzeylerinin sayısı artmıştır. Büyük osteoblastlar ve osteoid bolluğu, artmış kemik döngüsüne yol açar. Oİ farklı tipleri ile 70 çocuğun kemik biyopsilerini içeren histomorfometrik bir çalışmada, osteoblastların takım olmasına rağmen üretkenliklerinin azaldığı gösterilmiştir. Daha fazla osteoblast kemik boyunca aktive edilir. Aynı zamanda osteoklast aktivitesi biraz artmış ve kemik turnover hızı normalden fazla artmıştır. Tetrasiklin işaretlemesiyle yapılan bir çalışmada Oİ’da kemik turnover hızında artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle her yeniden oluşum döngüsü ile yıkılandan daha az trabeküler kemik oluşturulmuştur (Şekil 1) (4, 7, 9).



Şekil 1. Osteogenesis imperfektada histolojik kemik anormallikleri (4).

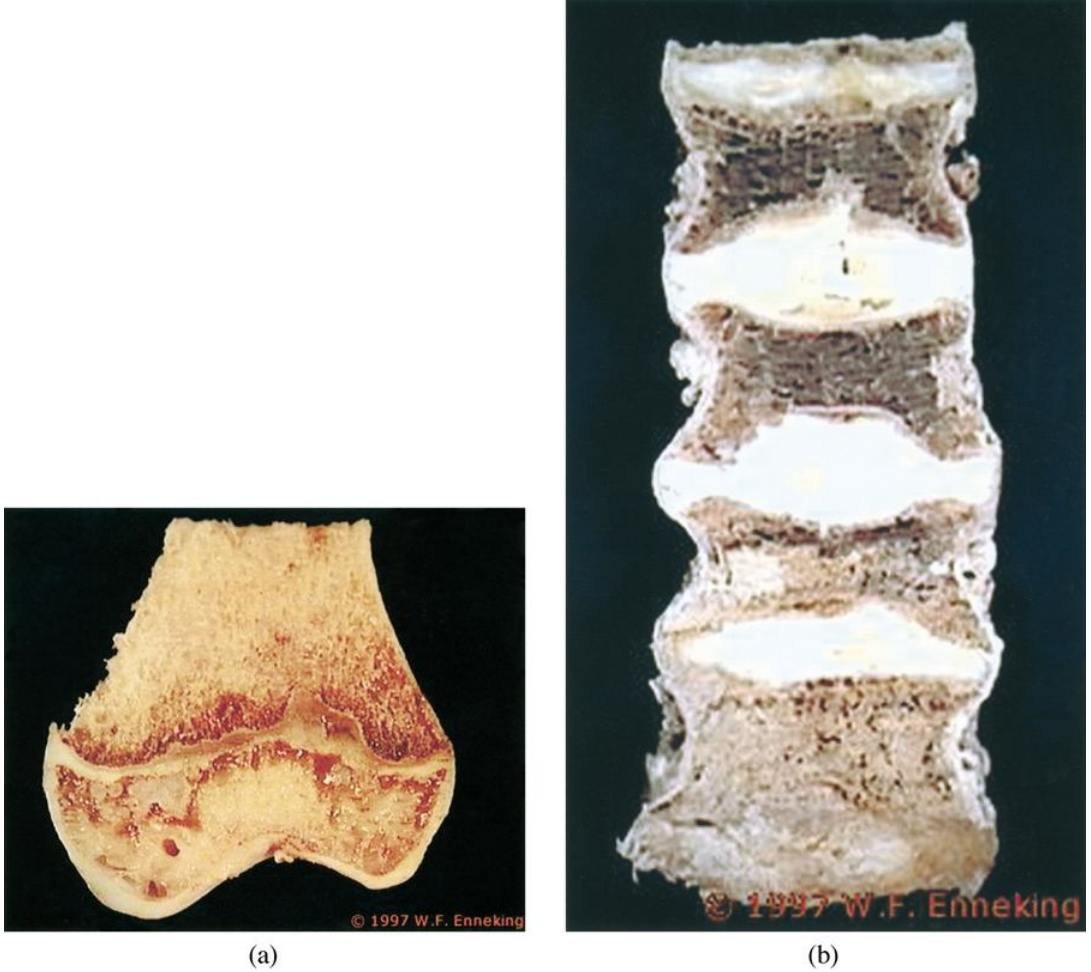
Kemik kalınlığı normal kemiğe göre azalmış, trabekül sayısı azalmış ve incelmıştır. Osteoblast sayısı ve kemik dönüşümü artmıştır, fakat osteoklastların sayısı ve kemik yıkımı da arttığından kemik kütlesi artmaz.

Normal gelişim sırasında kortikal kemiğin giderek genişliği ve kesit alanı artmaktadır. Bu, periosteal yüzeyde aktif kemik oluşumu (modelleme) ile eş zamanlı olarak, endosteal yüzeyde kemik rezorpsiyonu ile sağlanır, dış yüzey üzerinde oluşturulmakta olan daha fazla kemik ile iç yüzey üzerinde emilir. Osteoblast performansı Oİ'da yetersiz olduğundan dış yüzey üzerinde daha az yeni kemik oluşur. Aynı zamanda, kemik yıkımı endosteal yüzeyden devam eder ve hatta hafifçe artar. Bu olayların net etkisi düşük kortikal genişliğidir. Zayıf bir malzemedan oluşan ince korteksli uzun bir kemiğin gücünü geliştirmek için tek yol çapını arttırmaktır. Ne yazık ki, çoğu Oİ vakasında uzun kemiklerin diyafiz çapı azalır. Bu da uzun kemiklerin gücünü zayıflatır (9).

Periost ve perikondrium genellikle normaldir. Ancak Nogami ve ark. (15) yaptıkları bir çalışmada periostun kalınlaştığını ve damar duvarlarındaki endotel kalınlaşması ve lümendeki daralma sonucu bozulmuş mikrovasküler sistem kusurunu göstermişlerdir. Fizis genellikle geniş ve düzensizdir, proliferatif ve hipertrofik zonlar dağınık ve tipik sütunlu düzenleme eksikliği vardır. Epifizler genellikle orantısız geniş iken uzun kemiklerin shaftları kısadır, ince kortekse ve küçük medüller kanala sahiptir. Büyüme plağı ilk bakışta normaldir ama travma ile devamlı olarak bozulur ve parçalanır. Büyüme plağının kalsifiye bölgesi daha incedir ve kan damarları büyüme plağının içine nüfuz ederler.

Osteogenezis imperfekta hastalarının anatomik bulguları; osteopeni, kemik boyutlarına küçülme, asimetrik fizyel büyüme ve kırıklar sonrası oluşan yaygın iskelet sistemi deformasyonlarıdır. Uzun kemikler daha ince ve küçüktür. Kırıkta epifizial uçları orantısız şekilde geniştir ve eklem yüzeylerinde düzensizlik vardır. Ayrıca medüller spongios kemik azdır, kırık ve açılanmalar sonrası deformasyonlarla korteks aşırı incelmıştır. Omurga cisimleri saydam, sıg ve kompresyon kırıkları sonrası bikonkav veya kamalaşmıştır (Şekil 2). Skolyoz ve kifoz yaygındır. Kafatası ince ve yuvarlaktır ve ciddi vakalarda belki doğumda ezilir. Multiple kemikleşme merkezleri özellikle artkafa içinde bulunmaktadır ve tipik bir teşhis özelliğidir (1, 7, 9, 13, 16).

Kas kütlesi ve gücü kemik oluşumu üzerinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahiptir. Kırıklar, ameliyatlar, kronik kemik ağrısı sonucu uzun süreli hastanın immobilizasyonu ve ebeveynlerin aşırı koruması, trabeküler kemik hacmini ve kortikal kalınlığı etkiler. 'Kırık-immobilizasyon-kırık' kısır döngüsü ortaya çıkar (9, 17).



Şekil 2. Osteogenesis imperfekta'da femur distal (a) ve omurga morfolojisi (b) (7).

1.4. Sınıflandırma

Osteogenesis İmperfekta sınıflaması, ilk belirtilerin ortaya çıktığı zamanın farklı oluşu ve temeldeki bozuklukların farklı klinik görünümünün çeşitliliğinden dolayı zordur. Bu yüzden birçok sınıflandırma Oİ için öne sürülmüştür. Tip 1 kollajendeki genetik bozukluğun birçok lokalizasyonunun belirlenmesi sınıflamayı değiştirmemiştir (1, 7). Looser (18) ilk kırığın meydana geldiği zamanı ele alarak iki tipi tanımlanmıştır. Osteogenesis İmperfekta Konjenita doğumda kırıklarının varlığı ile karakterizedir. Osteogenesis İmperfekta Tarda ise perinatal dönemden sonra

oluşan kırıklar ile karakterizedir. Seedorff (19) Oİ Tardayı iki gruba ayırmıştır. Tarda Gravis yaşamın ilk yılında kırık oluşan hastaların, Tarda Levis yaşamın ilk yılından sonra kırık olan hastaların oluşturduğu grubu tanımlar. Uzun kemik deformitelerinin tarda gravis türünde daha şiddetli olduğunu bildirmiştir. Falvo ve ark. (20) hastalığın şiddetinin yaşla ilişkisi dışında uzun kemiklerdeki eğilmeye bağlı olarak, eğilme olan vakaları tarda tip I, olmayan vakaları tarda tip II olarak alt gruplara ayırmıştır. Shapiro (21) prognoz sorununu gidermek için Looser sınıflandırma sistemini değiştirmiş ve kendi sınıflama sistemini oluşturmuştur.

Shapiro (21) sınıflama sistemine göre:

Gebelikte veya doğumda kırığı olanlar (Osteogenezis İmperfekta Konjenita)

A- Deforme femur ve kaburgada,

B- Normal kemik konturu ama kırık var

Doğum sonrası görülen kırıklar (Osteogenezis İmperfekta Tarda)

A- Yürümeye başlamadan önce görülen kırıklar

B- Çocuk yürümeye başladıktan sonra görülen kırıklar

Shapiro (21)'nin seri takiplerinde mortalite oranı konjenita A grubunda % 94 ve konjenita B grubunda % 8 bulunmuştur. Hastaların konjenita B grubunda % 33, tarda A grubunda % 67, tarda B grubunda % 100 mobilize olduğu saptanmıştır.

En yaygın kabul gören sınıflandırma klinik, genetik ve radyolojik özellikleri dikkate alan Sillence sınıflamasıdır. Daha önceki hiçbir sınıflamada genetik aktarım biçimi dikkate alınmamıştır. Sillence sınıflamasında, otozomal dominant (tip I, IV) ve otozomal resesif (tip II, III) olarak hastalar sınıflanmıştır (1, 4, 22).

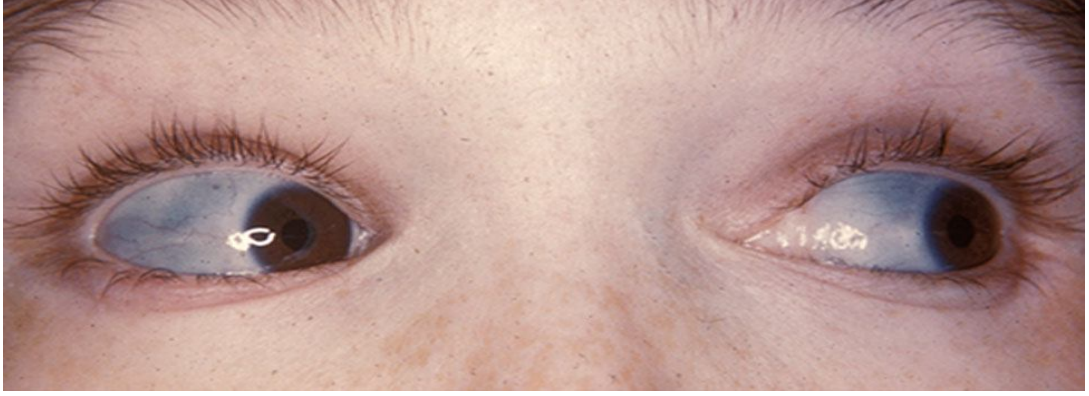
Tip I, geç çocukluk döneminde ortaya çıkan ve ergenliğe doğru kırıklarda frekans azalması ile giden hafif bir formdur. Çoğu tip I vakada mavi sklera (Şekil 3), çocuklukta tekrarlayan kırıklar ve % 30-60 arası görülen presenil tip işitme kaybı mevcuttur. Ancak, tipik olarak vertebra kırıkları mevcuttur ve hafif skolyoza yol açabilir. En yaygın olarak görülen ve kırıklardan en az etkilenen tiptir. Otozomal dominant (OD) kalıtıma sahip olsa da spontan mutasyonlarla da meydana gelebilir. Tip 1 kollajende niceliksel bir üretim kururu vardır ve yaklaşık olarak % 50 oranında normal kollajen vardır. Diş bozukluğu görülmeyen hastalar tip IA, diş bozukluğu olan (dentinozis imperfekta) hastalar tip IB olarak sınıflandırılırlar.

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

Tip III, yenidoğan döneminde hayatta kalan çocuklarda görülen şiddetli şekildir. Kırıklar genellikle intrauterin veya doğum esnasında oluşur. Makrosefali ve üçgen yüz mevcuttur. Küçük travmalarla kırıklar oluşur. Ciddi fiziksel deformitelere yol açar. Göğüs kafesi dışa dönüktür ve pektal deformite siktir. Vertebra hemen daima etkilenmiştir. Skolyoz ve vertebra kompresyonları görülür. Hastaların boyları çok kısadır. İleri düzeyde gelişme geriliği mevcuttur. Bu hasta grubunda ölümün ana nedeni akciğer sorunlarıdır. Skleralar doğumda mavidir yaşla birlikte mavilik azalır ve ergenlikte normale gelir. Kalıtım genellikle otozomal resesiftir.

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

Osteogenezis imperfekta'nın her türünde karakteristik olan klinik, kemik kırılabilirliği ve kırık şiddeti azdan çoğa doğru sırasıyla tip I < tip IV, V, VI, VII < tip III < tip II şeklindedir (1, 2, 4, 9).



Şekil 3. Mavi sklrea

Sillence sınıflama sisteminin bazı eksiklikleri vardır. Modern DNA tabanlı bulgular, hemen hemen tüm tip I ve tip II-IV vakaların % 70-75'inin genetik temelini göstermiştir, tip I kollajeni kodlayan genlerde mutasyon vardır. Bu genler içerisinde, farklı şiddetteki klinik formları doğuran 250'den fazla molekül kusurları mevcuttur. Son yıllarda Oİ için üç yeni tip tarif edilmiştir. Her üçü farklı klinik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bu tiplerde tip I kollajen gen mutasyonları negatiftir ve bu Oİ formları 'non-kollajen' kategori içine yerleştirilmiştir. Altta yatan genetik defekt her tipte aydınlatılmış değildir (9).

Glorieux ve ark. (23) tip V hasta grubunu tanımlamışlardır. Bu hastalarda uzun kemiklerde ve vertebralarda orta şiddette kırılabilirlik mevcuttur. Önkol kemiklerindeki interosseöz membranda erken kalsifikasyon ve hiperdens metafizyel bantlar mevcuttur. Bu olay elin hareketini ciddi olarak sınırlar ve radius başı çıkığına yol açabilir. Tip V hastalarda hiperplastik kallus oluşumu için bir yatkınlık vardır ve osteosarkomu taklit edebilir. Mavi sklere veya dentinogenesis imperfekta tip V hastaların hiçbirinde yoktur. Kalıtım şekli otozomal dominanttır.

Bir grup Oİ ise tip VI olarak sınıflandırılmıştır ve histolojik bulgular temel olarak tanımlanmıştır. Bu tip, mineralizasyon defekti ile kırılabilir kemik hastalığı formudur, sık kırıklar, vertebra kompresyonu ve uzun kemik deformiteleri vardır. Sklere rengi normaldir, dentinogenesis imperfekta yoktur ve serum alkalin fosfataz düzeyleri hafif yükselmiştir. Radyolojik olarak kemik mineral yoğunluğu (BMD) düşüktür. Osteomalazinin özelliği, skapulada, uzun kemiklerde ve kaburgada tanımlanmıştır, ancak büyüme plağı tutulumu bulgusu raşitizm gibi yoktur. Oİ'nin bu tipinin en çarpıcı histolojik bulgusu, hipokalsemi, hipofosfatemi olmadan ve vitamin D metabolitlerinin serum düzeyleri azalmadığı halde osteoid bolluğudur

(unmineralize kemik matriks). Kalıtım şekli henüz aydınlatılamamıştır ve kollajen tip I mutasyonu bulma çalışmaları olumsuzdur (24).

Tip VII olarak adlandırılan Oİ'nin üçüncü bir yeni tipi, Kuzey Quebec yerli nüfusunda tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik bulgular klasik tip IV Oİ'ya benzemekle birlikte ayırt edici özellikleri rizomelik ekstremite kısalması ve koksa varadır. Genetik geçiş OR'dir (25).

2006 yılında, Morello ve ark. (26) ile Barnes ve ark. (27) bir prolil-3 hidroksilaz CRTAP (kıkırdak-ilişkili protein) mutasyonunu göstermişlerdir. Bu form, Oİ'da resesif geçiş ile ilişkili öldürücü bir durumdur. Böylece, tip I kollajenin arızalı prolil 3-hidroksilasyonu ağır veya ölümcül Oİ'ya neden olur. Bodian ve ark. (28), 63 tip II Oİ hastasında yaptıkları kohort çalışmasında, tip II hastalarının % 5'inde inaktif CRTAP ve LEPRE1 mutasyonlarını göstermişlerdir. Bu mutasyonların ağır veya ölümcül Oİ'lı hastalarda olduğunu ileri sürmüşler ve tip II veya tip VII osteogenezis imperfekta ile fenotipik benzerlik olmadığını göstermişlerdir. Bu yeni form tip VIII olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3). Radyolojik görüntüde epifizde 'popcorn kalsifikasyonlar' bu grubun bir özelliğidir (29, 30).

Tip I kollajen kusuru olmaksızın Oİ'da yeni tiplerin tanımlanması, tip I kollajenopati algısını değiştirdi. Oİ daha farklı genetik bozukluklar gösteren kollajenöz ve non-kollajen bir klinik antite olarak kabul edilmelidir ki, bunların ortak özelliği kemik kırılabilirliği ve düşük kemik kütesidir. Oİ gibi fenotipe sahip iki sendrom bulunmuştur (9). Bruck sendromunda (diz, ayak bilekleri ve ayakların konjenital kontraktürleri, Wormian kemikler, çoklu kırıklar, otozomal resesif kalıtım), kemik kollajeninin anormal çapraz bağlantıları ile sonuçlanan kemik-spesifik telopeptid lysyl hidroksilaz eksikliği vardır. PLOD 2 mutasyonları vardır (31). İkinci sendrom ise, osteoporoz-pseudoglioma sendromudur (düşük kemik kütesi, kırıklar ve deformiteler, oküler yapı-fitizis bozulması, otozomal resesif kalıtım). Protein 5 ile ilgili düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünü (LRP5) kodlayan bir gende inaktif mutasyonlar tespit edilmiştir. LRP5'nin osteoblast çoğalması ve farklılaşmasına aracılık ettiğine inanılmaktadır (32).

Tablo 3. Osteogenesis İmperfekta'da Fenotip Sınıflandırması

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

Tablo 4. Osteogenezis imperfekta'ya benzeyen iskelet bozuklukları

Sendrom	Özellikler	Kalıtım	Genetik Defekt
Bruck Sendromu	Konjenital eklem Kontraktrürleri	OR	Telopeptit lizill hidroksilaz ksikliği
Osteoporoz-Pseudoglioma Sendromu	Konjenital körlük	OR	LRP5
Panostotic Fibröz Displazi	Kemiklerde kistik veya buzlu cam lezyonları	Somatik	GNAS
İdiopatik Hipofosfatazya	Yüksek alkalın fosfataz aktivitesi, geniş diyafiz, kalın kalvaryum	OR	TNFRSF11B
Hipofosfatazya	Düşük alkali fosfataz aktivitesi	OR, OD	ALPL
Cole-Carpenter Sendromu	Kraniyosinostoz; gözde proptozis	---	---
İdiopatik Çocuk Osteoporozu	İskelet dışı anormallikler yok	Hereditör değil	---

Klinik benzerliğe sahip olan Bruck sendromu ve osteoporoz-pseudoglioma sendromları, daha önce sırasıyla "konjenital eklem kontraktürü ile osteogenezis imperfekta" ve "osteogenesis imperfekta göz formu" olarak adlandırılmıştır. Bu sendromlar gibi çeşitli birincil iskelet bozuklukları osteogenezis imperfekta ile karışabilmektedir. Panostotic fibröz displazi tüm kemiklerin etkilendiği polioyotik fibröz displazinin aşırı şeklidir. Ayrıca çocuk Paget hastalığı olarak bilinen idiyopatik otozomal resesif hiperfosfatazemi, çarpıcı yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir. Bu, çok yüksek bir serum alkalın fosfataz aktivitesi bazında genellikle osteogenez imperfekta ile kolayca ayırt edilebilir. Hipofosfatazyada, ölü doğumdan, yetişkinlikte görülen patolojik kırığa kadar görülebilen çok değişken klinikler vardır. Cole-Carpenter sendromu (osteoporoz, boy kısalığı, kraniyosinostoz, gözde proptozis, tip 1 kollajen mutasyonu yok), sadece birkaç hastada tarif edilmiştir ve bu nedenle kalıtım şekli henüz tespit edilmemiştir. İdiopatik çocuk osteoporozu, genellikle prepubertal dönemde ortaya çıkan, daha önce sağlıklı çocuk gelişimi olan ve iskelet dışı katılımı olmadan ortaya çıkan bir geçici kalıtsal olmayan formdur (4) (Tablo 4).

1.5. Tanı

1.5.1. Klinik

Çoğu vaka klinik özellikler ve araştırmaların bir kombinasyonu yoluyla Sillence sınıflamasına göre teşhis edilebilmesine rağmen, hastalığın kesin güvenilir bir göstergesi yoktur. Tanıda iskelet displazisi yapan diğer kemik hastalıkları (örneğin hiperparatiroidizm veya idiopatik juvenil osteoporoz gibi) ile olan ayırıda büyük zorluk olabilir. Ayrıca nörofibromatozis, raşitizm ve Menke sendromu gibi diğer bozukluklarla birlikte Oİ olması mümkündür. Doğru tanı için multidisipliner çalışmak çok önemlidir (7).

Osteogenezis imperfekta klinik tanısı esas olarak belirli ve bulgulara dayanmaktadır. Klinik tablo hastalığın türüne göre çok değişkenlik gösterebilir. Sillence tip III gibi ölü doğuma gidebilen bir formdan, tip I gibi ergenlik dönemine kadar hiçbir belirti görülmeyen geniş bir klinik spektruma sahiptir. En belirgin klinik gösterge, alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere kemik kırılabilirliğidir. Büyüme plağı genelde normaldir ama mikro travmalarla bozulduğundan büyüme gecikmesi ve boy kısalığı sık görülen bir durumdur. Kemiklerde, femurda anterolateral bir eğilme ile proksimalde varus deformitesi, tibiada genelde anterior veya anteromedial eğilme görülür (Şekil 4). Humerusta lateral veya anterolateral eğilme, önkol kemiklerinde proksimal eğilme ve rotasyon kısıtlılığı görülür. Koksaya özellikle şiddetli formlarda (tip III) sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda genelde Trendelenburg testi pozitif olarak saptanır ve kalçada abduksiyon ve iç rotasyon kısıtlılığı görülür. Pelvis genelde daralmıştır, sıkça triradiat kırıkları görülebilir. Minör travma ile asetabulum kırıkları ve protüzyo asetabuli rapor edilmiştir (1, 4, 7, 33-35).



Şekil 4. Vakalarımızdan femurdaki açılanmaya örnek

Kafatası ince ve yuvarlaktır, ciddi vakalarda doğumda ezilebilir. Multiple kemikleşme merkezleri özellikle artkafa içinde mevcut olduğundan oksiput büyüktür. Paryetal ve temporal kemiklerin çıkıntı yapması nedeniyle yüz üçgen şeklindedir. Bu diagnostik görüntü “kask kafa” (helmet head) olarak adlandırılır (1, 7)

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

değişik derecelerde görülebilir ve sakatlayıcı olabilir. Skolyoz, hastaların % 20 ila % 40'ında görülür. Açılanma en çok torasik bölgede görülür. Cristofaro ve ark. (36) yaptıkları bir çalışmada % 43 çift, % 28 torasik, % 26 torakolomber, % 3 servikotorasik açılanma saptamışlardır. Oİ hastalarında pars interarticulariste kırık olmaksızın pediküllerin elonge olmasına bağlı olarak spondilolistezis gelişebilmektedir (1, 37, 38).

Ligamentöz laksite eklemlerde hipermobiliteye yol açar. Buna bağlı olarak pes planovalgus, patellofemoral eklem rekurren çıkığı, radius başı çıkığı, kalça eklemi çıkığı ve GKD'ne (gelişimsel kalça displazisi) rastlanabilir. Aşıl tendonu, triceps tendonu, patellar tendon, medial kollateral ligament ve ön çapraz bağ yırtıkları bildirilmiştir (1, 39, 40).

Osteogenezis imperfekta'da otoskleroza benzer bir şekilde sağırılık tanımlanmıştır. Frajil kemikler, mavi sklera ve sağırılıktan oluşan triad, bugün Van Der Hoeve De Kleyn Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Oİ hastalarında işitme kaybı % 46 ila % 72 arasında bildirilmiş olmasına rağmen, genç hastalarda otitis media gibi nedenler de işitme kaybı yapabildiğinden gerçek prevalansın daha düşük olması muhtemeldir. Fakat şu açıktır ki; ilerleyici işitme kaybı yetişkin hastaların yaklaşık % 50'sini etkileyen başlıca semptomlardan biridir. En çok tip I daha az sıklıkla tip IV hastalarda görülür. İşitme kaybı otoskleroz nedeniyle yani iletim tipi veya sensorinöraldir. Klasik otosklerozdan, erken başlangıçlı olması (ikinci ve üçüncü dekatta), daha ciddi orta kulak tutulumu olması, işitme kaybının daha yüksek insidanda görülmesiyle ayrılır (41-45).

Bazı Oİ hastalarında, özellikle tip III hastalarda, muhtemelen tiroid fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak kronik bir hipermetabolik durum ortaya çıkar. Buna bağlı olarak aşırı terleme, sıcağa tahammülsüzlük, uyum problemleri ve kronik kabızlık gibi sorunlar oluşur. Vücut ısısı, kalp hızı ve solunum sayısı yükselmiştir. Ateş yüksekliği, metabolik asidoz oluşumu ve kardiyak aritmi oluşabildiğinden, anestezi sırasında malign hipertermiye karşı dikkat edilmesi gerekir (1, 46).

1.5.2. Ultrasonografi ve Prenatal Tanı

Ciddi Oİ vakalarında gebeliğin 16. haftasında Ultrasonografi (US) ile prenatal olarak tanı konulabilir. Tip I ve tip IV diğer formlara göre daha hafif seyrettiğinden prenatal tanısı konamaz ve tanı doğumdan sonra görülen kırık veya deformiteler sonrasında konulur. Tip II ve bazen tip III Oİ tanısı, US incelemesi ve koryon villüs örneklerinde DNA dizi analizi ile yapılabilir (2, 7).

1.5.3. Laboratuvar

Laboratuvarda ağır kemik deformitelerine karşın serum kalsiyum, inorganik fosfor, parathormon ve vitamin D düzeyleri genellikle normal referans aralığında bulunmaktadır. Bununla birlikte kemik rezorpsiyonunu gösteren deoksipiridinolin, piridinolin ve hidroksprolin gibi idrar belirteçlerinde artış saptanmaktadır. Yeni doğan döneminde alkalen fosfataz seviyesi normal veya yüksek olabilir, böylece hipofosfatazdan ayırt edilebilir (2, 47).

1.5.4. Radyoloji

Osteogenezis imperfekta'da klasik bulgu değişik derecelerde kemik yoğunluğundaki yaygın azalmadır. Kırıklar en sık alt ekstremitelerde oluşur ve genellikle transvers kırıklardır. Multiple teleskopik kırıkların sekelleri mikromeli ve açısal deformitelerdir. Kırık iyileşmesi genellikle normaldir ancak geniş tümöral kallus oluşumu ve psödoartroz görülebilir. Oİ'da tümöral kallus osteosarkomu taklit yeteneği açısından alışılmadık ama önemli bir bulgudur. Ciddi vakalarda, uzun kemiklerin metafiz ya da epifizleri sklerotik kenarlı multiple radyolüsen alanlar içerebilir. Goldman ve ark. (48) tarafından diagnostik bir görünüm olarak "popcorn" kalsifikasyonlar olarak adlandırılır ve çocukluk döneminde görülür. Alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha sıktır (1, 7).

Hiperplastik kallus nadir görülen bir durumdur fakat osteogenik sarkomla ayırıcı tanısının yapılması gerekliliğinden, önemli bir klinik tablo olarak karşımıza çıkar. Spontan olarak, travma veya kırıklardan sonra, özellikle intramedüller çivilemeden sonra görülen enflamatuvar bir süreçtir. Etkilenen ekstremitede ağrı, hassasiyet, ele gelen kitle, deride gerginlik ve ateş görülür. Sedimantasyon yüksekliği ve alkalen fosfataz yüksekliği laboratuvar bulgusu olarak saptanabilir. Grafide genişlemiş düzensiz bir kallus dokusu görülür. Ayırıcı tanı açısından şüphede

kalındığından sarkomu ekarte etmek amacıyla biyopsi ve derin enfeksiyon ekartasyonu için kültürler yapılmalıdır. Tedavisi semptomatiktir (1).

Erken dejeneratif eklem hastalığı oluşabilir. Kafatası grafilerinde frontal ve mastoid sinüslerde genişleme görülebilir. Ossifikasyonda gecikme vardır. Wormian kemikler Oİ hastaların kafatasında bulunur ve belirgin bir radyolojik özelliktir. Vertebrada basıklık ve şiddetli kifoskolyoz hastaların yaklaşık % 40'ında meydana gelir. Kırılmış ve boncuklu kaburga, pektus karinatum ve kifoskolyoz gibi birçok torasik deformiteler, solunum fonksiyonunun tehlikeye girmesine katkıda bulunabilirler. Çoklu kaburga kırıkları ve göğüs kafesi atrofisi sonrası asfiktik torasik displaziye benzer görünüm oluşur. Göğüs kafesi deformiteleri Shapiro sınıflamasında konjenita A'yı konjenita B'den ayırt etmede önemli bir belirteçtir. Pelvis daralmıştır, sık sık triradiat ve kompresyon kırıkları mevcut olabilir. Protrusio asetabuli ve femurda çoban değneği deformitesi görülebilir (1, 7).

Kırılğan kemik, mavi sklera ve ilerleyici işitme bozukluğunun görüldüğü Van der Hoeve-de Kleyn Sendromunda temporal kemiğin görüntülenmesi için BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MR (Manyetik Rezonans) sıklıkla kullanılmaktadır. BT ayrıca özellikle tip IVB hastalarında görülen Odontoid anomalileri ve baziller basıları görüntülemeye oldukça yararlıdır. MR görüntüleri olası nörolojik belirti ve bulguları saptamada kullanılabilir (41, 49 , 50). Humphrey ve ark. (51) 15 aylık bir Oİ hastasında normal X-ray grafilerinde saptanamayan atlanto-aksiyel dislokasyon vakasını, koronal ve sagittal BT görüntüleri ile saptamışlardır.

BT ile yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinin, atipik Oİ vakalarında (özellikle tip I) oldukça yararlı olduğu ve açıklanamayan kırığı olan çocuklar ile intrensek kemik hastalığını ayırt etmede önemli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte normal kemik yoğunluğu çıkması hafif Oİ vakalarını ekarte ettirmez (52).

DEXA (kemik mineral yoğunluğu taraması), radyografileri normal olabilen daha ılımlı Oİ formlarına sahip vakalarda, düşük kemik mineral yoğunluğunun saptanmasıyla tanıda yararlı olabilir (53).

1.5.5. Cilt ve Kemik Biyopsileri

Cilt biyopsisi, Oİ tanısı için standarttır. Punch biyopsisi ile alınan fibroblastlar yetiştirilir ve üretilen fibroblastlar tarafından sentezlenen kolajen değerlendirilir. Poliakrilamid jel elektroforez, kültürlü hücreler tarafından üretilen

kolajenin protein tipini gösterir. Cilt biyopsisi % 85-87 arasında bir doğruluğa sahiptir. Ne yazık ki, Oİ bütün tipleri için moleküler temel kurulamamıştır. COL1A1 veya COL1A2 genlerin direkt sıralamalarında, öldürücü vakaların yaklaşık % 95'inde mutasyon tespit edilmiş ve kalan % 3-5'inde CRTAP/LEPRE1 mutasyonları tespit edilmiştir. Genomik DNA dizileri, fibroblast kültürlerinden daha duyarlıdır ve diğer aile üyeleri için mutasyonları tanımlar. DNA analizi ve cilt biyopsisini birlikte yapmak çok az durumda gereklidir. DNA analizi için koryon villus biyopsisi 14 ve 20. haftalar arasında yapılabilir, fakat uygulama biraz risklidir (7, 30, 54, 55).

Osteogenezis imperfektalı hastalardan elde edilen kemik hücreleride matriks bileşenlerinin kararlı durum seviyeleri karşılaştırılmıştır. Dikkat çekici bulgu olarak, sadece kollajenin toplam düzeylerinde bir azalma olmadığı, özel kemik hücresi matriks bileşenlerinin (kollajen, osteonektin, büyük kondroitin sülfat proteoglikan, biglycan ve dekorin) Oİ kemik hücrelerinde düşük düzeyde mevcut olduğu tespit edilmiştir. Ancak bazı matriks bileşenlerinin (trombospondin, fibronektin ve hyaluronan), Oİ hücre matriksi içinde yüksek seviyelerde mevcut olduğu tespit edilmiştir (56).

1.6. Tedavi

Osteogenezis imperfekta hastaları genellikle iyi motive kişilerdir ve kendi fiziksel sınırlamalarına rağmen çok başarılıdırlar. Ne yazık ki, bazı durumlarda olumsuz bir şekilde duruma tepki olarak depresyon ve özgüven eksikliği gösterebilmektedirler. Şişmanlık nispeten hareketsiz hastalarda görülebilen bir sorundur. Tedavinin hedefleri tanımlarken bu olumsuz faktörler dikkate alınmalıdır. Mevcut hastalarda semptomlar geniş bir yelpaze olarak karşımıza çıkar. Bu durum aynı zamanda sadece kemikleri değil, aynı zamanda yumuşak dokuları da içeren bir hastalık olduğu gerçeğini karşımıza çıkarır. Ayrıca nörolojik bozukluk, diş problemleri, kabızlık ve terleme gibi tüm sistemlerin etkilendiğini gösteren belirtiler vardır. Bu nedenle, tedavi planlanırken, sorunlar genel olarak kabul edilmeli ve tedavi hedefleri belirlenmiş olmalıdır. Osteogenesis imperfekta tedavisi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) ile Ortopedik cerrahi eşliğinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi çabaları, hastanın en hareketli halini elde etmesini ve diğer fonksiyonel özellikleri elde etmesini hedefler. Ortopedik olarak hedef, tekrarlayan

kırıkların, uzun kemik ve omurga deformasyonlarının tedavi ve kontrolünü sağlamaktır. Cerrahi sonrası rehabilitasyon kısmında fizyoterapi ve kemik kalitesini elde etmek için medikal tedavi cerrahi tedavi kadar önemlidir. Multisistemik bir hastalık olduğu için, gerekli olduğu durumlarda bir diş hekimi, KBB uzmanı veya kardiyolog ekibe dahil olabilir. Çocukların sosyal hayata adaptasyonu, özellikle okuldaki süreçte sosyal destek görevlileri ekibin çok önemli parçalarıdır (1, 4, 7) (Tablo 5).

Tablo 5. Multidisipliner Osteogenesis imperfekta destek ekibi

Endokrinolog	→ Kemik kütlesi bakım yönetimi
Ortopedik Cerrah	→ Kırık onarımı, rodding, skolyoz
Fizyoterapist	→ Ameliyat sonrası rehabilitasyon, yürüme eğitimi kas gücü
Diş Hekimi	→ Dentinogenesis imperfekta: kapatma, ortodonti
Sosyal görevli	→ Okul ayarı, anaokulundan geçiş ortamında çalışmak için

1.6.1. Medikal Tedavi

Oİ medikal tedavisinde birçok ilaç tedavide kullanılmış ancak anlamlı sonuçlar alınmamıştır. Albright (57) hormonları (kalsitonin, kortizon, östrojen, androjen ve tiroksin), vitaminleri (A, C, D), mineralleri (alüminyum, kalsiyum, flor, magnezyum, fosfat ve stronsiyum) ve birçok yaklaşımları (arsenik, radyasyon, dilüe hidroklorik asit ve dana-kemik özü gibi) içeren 20 farklı tedaviyi içeren 96 raporu incelemiş, fakat sonuçta bu tedavilerin etkin olmadığını bildirmiştir. Oİ medikal tedavisinde bifosfonat kullanımı ilk kez 1980’li yıllarda rapor edilmiştir. “Pamidronate disodium”ün olumlu etkileri anlaşılmaya başladıktan sonra, bu hastalığın tedavisinde kullanılmasıyla klinik semptomların düzeldiğini gösteren sonuçlar yayınlanmaya başlanmıştır (3, 47).

Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden inorganik pirofosfat sentetik analoglarıdır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi ve postmenopozal osteoporozda erişkin yaşta kullanımı yaygındır. Bifosfonat kullanımı Oİ’deki temel anormallikleri düzeltmemesine rağmen, bu hastalığın önemli ölçüde doğal seyrini değiştirebilir ve hastaların klinik durumu ve yaşam kalitesini artırmak için ilk tedavidir. Osteogenesis imperfekta oluşumunda esasen osteoblastların defektif tip 1

kollagen üretiminin sorumlu olmasına rağmen, bifosfonatların tedavide etkin olduğu görülmektedir (7, 47, 58).

Bifosfonatların, azotlu ve azotlu olmayan bifosfonatlar olmak üzere iki farklı türü vardır. Azotlu bifosfonatlar osteoklast oluşumu, canlılığını ve iskelet dinamiklerini bozar. Azotlu olmayan bifosfonatlar osteoklast apoptozunu başlatırlar. Ağızdan alındıklarında etkinliği ve emilimini azalmaktadır. Mevcut bifosfonatlar Tablo 6'da özetlenmiştir (59).

Erişkinlerde özellikle osteoporoz tedavisinde risedronat, alendronat ve zoledronat (zoledronik asit) gibi bifosfonalar kullanılırken; çocukluk çağında Oİ tedavisinde pamidronat kullanımı en çok çalışılan ve uygulanan tedavidir (7). Glorieux ve ark. (60) Oİ'lı çocuklarda bifosfonat tedavisinde öncü olmuşlardır. Yaptıkları çalışmada şiddetli Oİ'lı 30 çocuk hastaya 3 yılda periodik olarak intravenöz pamidronat tedavisi uygulanmış, pamidronat 6.8 mg / kg ortalama doz 4-6 ay aralıklarla verilmiş ve lomber omurga BMD Z-skoru -5.3 ± 1.2 dan 3.4 ± 1.5 e gelişmiştir, metakarpların kortikal genişliği yılda $\% 27,0 \pm 20.2$ artmıştır, kırık insidansı yılda 1,7 oranında azalmış, yürüme kapasitesi hastaların yarısında artmış ve çalışmaya katılanların $\% 13$ 'ü tekerlekli sandalye bağlı olmaktan kurtulup bağımsız yürümeye başlamışlardır. Bütün çocuklarda, kronik kas-iskelet ağrısı ve yorgunluğun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Tablo 6. Mevcut Bifosfonatlar

Bifosfonat	Etki Mekanizması	Uygulama Yolu
Alendronat	Azotlu	Oral
Clodronat	Azotlu olmayan	Oral, İV
Etidronat	Azotlu olmayan	Oral
Ibandronat	Azotlu	Oral
Neridronat	Azotlu	İV
Olpadronat	Azotlu	Oral, İV
Pamidronat	Azotlu	İV
Risendronat	Azotlu	Oral
Tiludronat	Azotlu olmayan	Oral
Zolendronat	Azotlu	İV

Pamidronat tedavisinde bir sonraki önemli gelişme, pamidronat tedavisinin başlangıcının erken bebekliğe kayması olmuştur. Boy kısalığı ve sakatlayıcı omurga ve ekstremitelerine deformeletlerini önlemek amacıyla, 2 yaş altındaki Oİ dokuz çocuğun 1

yıllık tedavi sonuçları Plotkin ve ark. (61) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmalarında pamidronat 12,4 mg / kg yılda ortalama doz ile 1.5-3-aylık aralıklarla uygulanmıştır. BMD Z-skoru anlamlı olarak artmış, vertebral yükseklik tüm tedavi edilen hastalarda artmış, tedavi almayan hastalarda düşmüştür. Kırık oranı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Tedaviye yanıtın 2 yaş altındaki infantlarda, diğer çocuklara göre daha hızlı ve daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır. İnfüzyonun klinik etkisi olarak, özellikle kemik ağrısı kısa ömürlü olduğundan pamidronat döngüleri bu nedenle bebeklerde büyük çocuklardan daha sık tekrarlanmıştır. Bifosfonat tedavisi genellikle 2 aydan küçük infantlara önerilmemektedir.

İntravenöz (İV) pamidronat dozu; 2 yaşın altında genellikle üç gün süre ile 0,5 mg/kg/gün iki ay ara ile, 2 yaşın üstünde üç gün 1 mg/kg/gün dört ay ara ile, en az 3-4 saatte ve 0,1 mg/ml konsantrasyonda infüzyon şeklinde önerilmektedir. Pamidronatın infüzyon etkisi, serum kalsiyum konsantrasyonlarında düşüş yapar, düzenleyici paratiroid hormonu artar ve 1,25 D vitamini üretilir. Pamidronat infüzyon tedavisi alan tüm hastalara ihtiyacı olan günlük D vitamini ve Ca eklemesi önerilir (3, 4, 61).

Erken bifosfonat tedavisi uzun kemik deformitelerini tamamen önlemez. Ancak, kemik mineralizasyonunda artış, vertebra yüksekliği artışı, hareket kabiliyetinde artma, büyüme gelişmesi, kronik kemik ağrısı azalması ve kırık oranının azalması gibi bariz iyileşmeler sağlar (3, 4, 9).

Pamidronat tedavisinin kemik üzerindeki etkilerinin; vertebra kemik mineral kitlesinde artma, uzun kemik diyafizlerinde kütleli olarak artma, kortikal kalınlık artışı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4, 60). İliak kemik örneklerinin incelendiği bir histomorfometrik çalışmanın bulgularında, pamidronat tedavisinin temel etkisinin kortikal kalınlığı arttırmak olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, ilacın trabekülün kalınlığına saptanabilir bir etkisinin olmadığı, trabekül sayısı arttığından dolayı trabeküler kemik miktarının yine de biraz yükseldiği gösterilmiştir (62).

Osteogenezis imperfekta'da pamidronat tedavisinin sonuçlarının yayınlandığı çalışmaların çoğunda tedavi ile kırık sayılarında belirgin bir azalma elde edildiği, fakat kırık sayısı ile kemik dansite artışı arasında birebir korelasyon bulunmadığı belirtilmiştir. Pamidronat tedavisinin erken dönem sonuçlarında BMD'de belirgin bir artış olduğu, ancak ilk iki yıldan sonra BMD'deki artışın durduğu hatta yavaş da olsa

azalma olduğunu belirtilmektedir. Pamidronat tedavisinin hem kısa dönem hem de uzun dönem sonuçlarında, kas gücünde artışa, kavrama kuvvetinde artışa, kemik ağrılarında azalmaya ve sonuçta mobilizasyonda artışa rastlanmaktadır. Böylece hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlanabildiği gösterilmiştir (4, 47, 63-65).

Pamindronatın tedavisinde; kemikte lineer büyümenin etkilenmediği, büyüme plağı görünümünün değişmediği ve kırık iyileşmesinin gecikmediği Glorieux ve ark.'nın (60) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Oral bifosfonat tedavisinin etkisi pek bilinmemektedir (4).

İlk pamidronat infüzyonu sonrası sıklıkla ateş, kızarıklık ve kusma gibi “influenza-like” reaksiyon görülebilir. Bu semptomlar genellikle ilk 12-36 saatte görülür ve antipiretik tedavi ile genellikle kontrol altına alınır. Sonraki uygulamalarında tekrarlamamaktadır. Bu yanıtı azaltmak için sadece ilk pamidronat tedavisinde olmak üzere yarı doz uygulaması önerilmektedir Bununla birlikte, bu reaksiyon solunum güçlüğü olan bebekler ve küçük çocuklarda endişe verici olabilir (3, 4).

Bifosfonatların uzun vadede uzunlamasına kemik büyümesi üzerine olası zararlı etkisi olduğu kaygıları devam etmektedir. Klinik araştırmacıların erken izlenimi, şu anda kullanılan dozlarda, intravenöz pamidronat tedavisinin Oİ orta-şiddetli formları olan hastalarda büyüme üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı yönündedir (4, 60).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bifosfonatların düzenli dozlarda herhangi bir teratojenik etkisi olmadığı, plasentayı geçerek, fetusta ve büyük ihtimalle kemiklerde biriktiği bildirilmiştir (66).

Oİ'li yetişkinlerde de intravenöz pamidronat veya benzer bir bifosfonat olan neridronattan yararlanılır. Adami ve ark. (67) intravenöz neridronatın omurga ve kalçada alansal kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olarak kırık riskini azalttığını saptamışlardır.

Osteogenezis imperfekta hastalarında pamidronat şu an itibari ile en etkin seçenek olarak görülmekle birlikte, bifosfonat tedavisini ilgili birçok önemli cevaplanmamış sorular mevcuttur; bu tedavi yaklaşımının uzun vadeli faydaları nelerdir? Oluşabilecek komplikasyonları azaltmak için kullanılacak doz ve süre

nedir? Tedavi kesildikten sonra ne olabilir? Diğer bifosfonatlar pamidronat kadar etkili midir?

1.6.2. Diğer Medikal Tedaviler

Büyüme hormonu, osteogenezis imperfekta için olası bir tedavi olarak önerilmiştir. Çalışmaların bulguları büyüme hormonu tedavisinin bazı hastalarda kısa süreli büyümeyi hızlandırmak olabileceğini düşündürmektedir. Büyüme hormonu tedavisi sırasında gelişmiş kemik döngüsü iliak kemik örneklerinin histomorfometrik incelenmelerinde bildirilmiştir. Büyüme hormonu bisfosfonatlar ile kombinasyon halinde faydalı olabilir, ancak kullanımı halen tartışmalıdır (4, 7).

Paratiroid hormonu, postmenopozal osteoporozda kırık insidansını azaltan güçlü bir kemik anabolik ajanıdır. Oİ'lı çocukların tedavisi için cazip bir aday olarak görülsede, paratiroid hormonla yapılan hayvan deneylerinde osteosarkom geliştiği görülmüştür. Benzer bir etki insanlarda görülebileceği düşünöldüğünden paratiroid hormonunun çocuklarda kullanılmasının sakıncalı olduğu bildirilmiştir (4, 68).

Hastalığın kesin tedavisi şüphesiz ki, COLIA1 ve COLIA2 genlerindeki bozukluğun giderilmesidir. Fakat günümüzde böyle bir tedavi mevcut değildir. Horwitz ve ark. kardeşlerinden yapılmış kemik iliği transplantasyonu yapılarak tedavi edilmiş üç hastanın sonuçları yayınlamışlar ve hastalarda kemik mineral içeriği artışı olduğu, büyüme hızında artış ve kemik kırığı frekansında azalma olduğunu göstermişlerdir (1, 69).

1.6.3. Cerrahi Tedavi

Bifosfonatlarla hastalıkta kür elde edilmez, şiddetli ve hafif Oİ tiplerinin çoğunda metal çubuklar ile uzun kemiklerin iç destek ihtiyacı vardır. Dış destek kontrendikedir çünkü plak üzerinde ve altında kırık riski yüksek ve vida fiksasyonu zayıftır. Plaklama, Oİ'lı çocuklarda kırık ve deformite tedavisinde bir seçenek olarak görünse de, Enright ve ark. (70)'nın yayınladığı çalışmada plaklama yönteminin yüksek komplikasyon oranları (% 69,2), revizyon için kısa zaman uzunluğu (27 ay) ve boyuna büyümeye bilinmeyen etkisinden dolayı, intramedüller çivilerin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Plaklama yönteminde sık görölen komplikasyon olarak, vida gevşemesi, plak eğilmesi ve kırılması ve yeni kırık oluşumu olarak gösterilmiştir (2, 7, 9).

1.6.3.1. Uzun Kemiklerin Tedavisi

Oİ hastalarının tedavisindeki amaç, kırıklarla oluşan deformiteleri düzeltmek, kırık oluşumunu önlemek ve sonucunda fonksiyonu arttırmaktır. Uzun kemiklerin deformasyonu hastalarda tedavi gerektiren en sık durumdur. İntramedüller çubuklarla implantasyon, önceden var olan deformitenin düzeltilmesi ve kırıkların tespiti için mevcut tedaviler içerisinde en cazip seçenektir. Yeni doğan bebeklerdeki kırıklar genellikle alçı atellerle tespit edilir. Bir-iki hafta yani yumuşak kallus oluşana kadar tespit yeterlidir. Oİ'nin ciddi formlarında alt ekstremitelerin tespiti ilk ayağa kalkma denemesinden sonra gerçekleştirilir. Yürümeye başlama yaşından önce tespit tartışmalıdır ve pamidronat kullanımından sonra nadiren ihtiyaç duyulur. Uzun kemiklerin eğilmesi kas yapısını deforme eder ve bu tekrarlayan kırıkların oluşmasına yol açar. Bu yüzden en önemli cerrahi endikasyon, deformasyona bağlı kemik kırığının oluşmasıdır. Kırıkları önleyip yürümeye yardımcı olmak göreceli bir cerrahi endikasyondur. (1, 9, 71, 72).

Çoklu osteotomi ve intramedüller rod kullanımı ilk olarak raşitizm hastalarının uzun kemik deformitelerinin düzeltilmesi amacıyla 1921 yılında tanımlanmıştır. Ama gerçek anlamda Sofield prosedürü olarak bilinen tekniğin ilk detaylı tanımlaması 1959 yılında yapılmıştır. İntramedüller çubuklar kullanılarak "parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit" yönteminin osteogenesis imperfekta, tibia konjenital psödoartrozu, dirençli raşitizm, fibröz displazi ve uzun kemiklerin konjenital kısalığı tedavisinde kullanımı Sofield ve Millar (73) tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra bu teknik Oİ tedavisinde, Sofield, Page ve Mead tarafından popüler hale getirilmiştir (73-75).

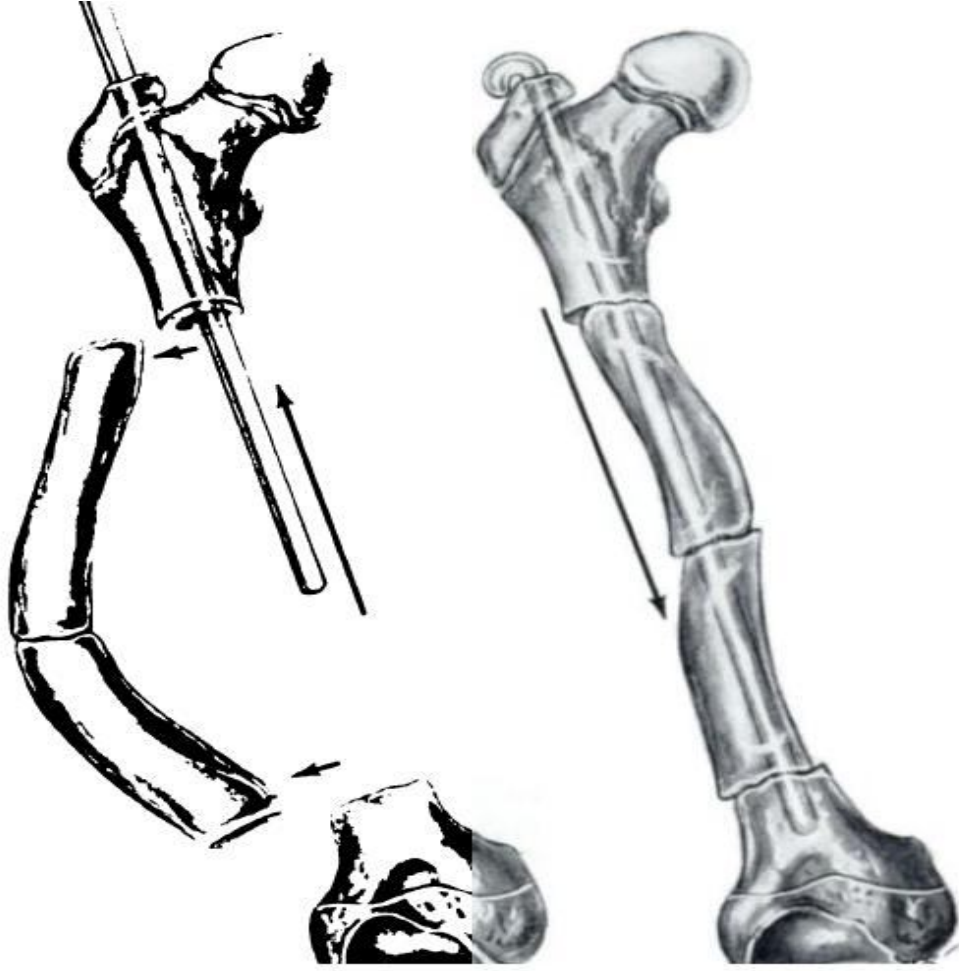
Sofield ve Millar (73)'ün ilk tariflediği teknikte; kemiğe subperiostal olarak ulaşıktan sonra kemiğin diafizi proksimal ve distal metafizden kesilerek ayrılır, kemik düz olacak şekilde fragmanlara ayrılır ve bir rot etrafına dizilir, rot olarak düz Rush veya Kuntscher çivileri kullanılır. Tiley ve Albright (75), maksimum uzunlukta ve kalınlıkta çivi kullanmayı önermişlerdir. Kullanılan çivinin fizisi geçmesini ve yerleştirilen çivinin merkezi olmasını, en kalın çiviye yerleştirmek için gerekirse medullayı drilllemeyi önermişlerdir. Ryöppy ve ark. (76) geliştirdikleri teknikte ise, çiviler yarı kapalı olarak kemiğe tespit edilmiştir. Kemik kapalı olarak (osteoklazi) kırılır ya da açılanmanın olduğu yerden sınırlı bir insizyonla osteotomi

yapılır. Böylece hastalarda daha az travma oluşturarak, daha kısa zamanda, en az morbiditeyle cerrahi yapılabileceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple hastalara daha erken yaşlarda, hatta doğumdan sonra bile cerrahi yapılabileceğini, bunun sonucunda da hastaların motor gelişiminin daha iyi olacağını, yürüme kabiliyetlerinin daha tatminkar olacağını iddia etmişlerdir. Hiçbir şekilde cerrahi yapılamayan küçük çocuklarda sedasyon veya anestezi altında deformasyonların kapalı olarak osteoklasisi de tanımlanmıştır. Deformite düzeltildikten sonra ekstremiteler atellerle immobilize edilir. Elastik çubuklar Metaizeu tekniği geliştirilerek Oİ tedavisinde kullanılmış, beş yaşından önceki çocuklarda cazip bir alternatif olarak sunulmuştur. Ayrıca Rush çivileri kullanılarak teleskopik çivilerle yapılan bir çalışma yayımlanmıştır. Bu tür çivilerin maliyeti ve kullanım kolaylıkları göz önünde tutulduğunda, özellikle bazı ülkelerde önemi hala devam etmektedir (1, 8, 77-80).

Sofield prosedürü için endikasyonlar, tekrarlayan kırıklardan dolayı oluşan uzun kemik deformasyonları ve kullanılan ortezin uyum ve fonksiyonunun bozulması olarak gösterilebilir. Cerrahi planlama ve özen çok önemlidir. Humerus kırığı riski sebebiyle tansiyon manşonu bağlamak bile sakıncalıdır. Anestezik açıdan malign hipertermi, metabolik asidoz ve kardiyak aritmi yönünde dikkatli olunmalıdır. Oİ hastalarında platelet disfonksiyonu görülebildiğinden ve deformite düzeltimi için çok fazla girişim yapılabildiğinden kanama için çok dikkatli olunmalıdır (Tablo 7). Bu yüzden ekstremitelerdeki operasyonlar gerekirse farklı seanslarda yapılmalıdır (1, 81, 82).

Sofield (73) kendi tariflediği teknikte, intamedüller rod olarak Rush rodu ve Kuntscher rodu kullanmıştır. Fakat birçok intramedüller sistemler kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Operasyon tekniğinde; femura anterolateral, tibiaya anterior yaklaşımla ulaşılır. Kemiğe ulaştıktan sonra düz bir diafiz elde edene kadar gerekli miktarda osteotomiler deforme bölgelerinden yapılarak rot etrafına dizilir. Bu durum bir şiş-kebaba benzetildiğinden “şiş-kebab osteotomisi” olarak da adlandırılır. Bu yapılırken mümkün olduğunca periostu korumaya dikkat etmek gerekir. Rotu medulladan geçirmek için gerektiğinde drilleme gerekebilir (Şekil 5). Cerrahi sonrası hasta yaşı ve cerrahi bölgeye bağlı olarak pelvipedal alçı, uzun bacak alçı veya ateller uygulanır ve radyolojik kaynama elde edilince çıkartılır. Prosedüre has

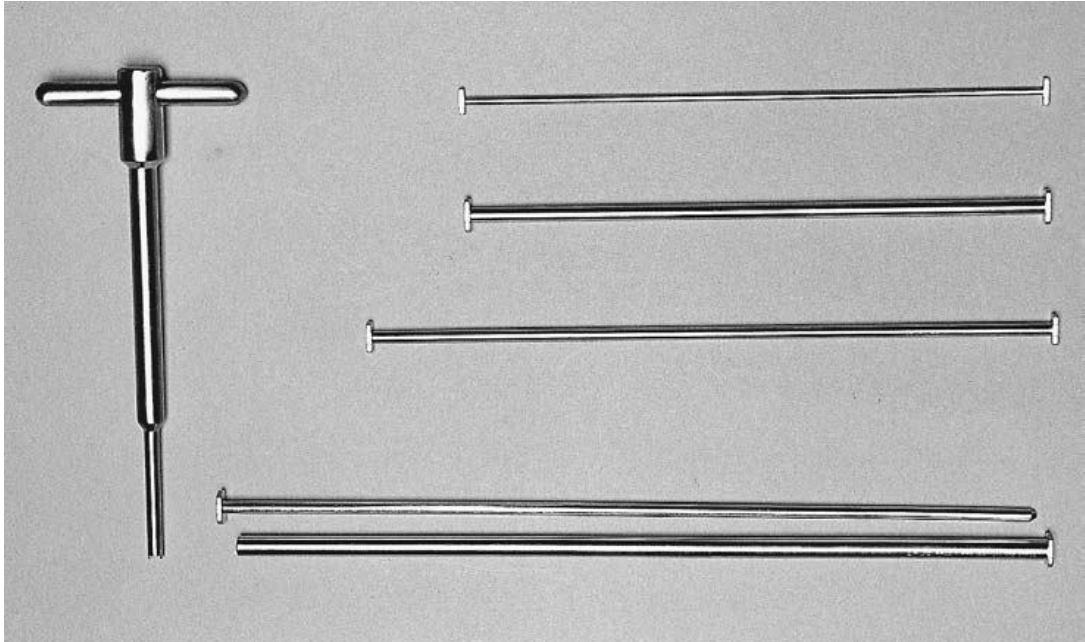
komplasyonlar, sık olmamakla birlikte rod migrasyonu, kemik çok fazla revaskülerize edildiğinden kaynamama ve enfeksiyondur (1, 73).



Şekil 5. Sofield ve Millar'ın intramedüller çubuk kullanarak, "parçalama, yeniden düzenleme ve internal tespit" yöntemi (73)

Tablo 7. Osteogenezis imperfekta'da perioperatif sorunlar

Sorun	Çözüm
Kırık riski	Dikkatli pozisyon verme ve transport
Havayolu	Manşet, turnikeler ve depolarizan fasikülasyonlar kaçın. Servikal hiperekstansiyondan sakın. Diş kolayca kırılabilir, daha az invazif manipülasyon teknikleri
Solunum	Restriktif AC hastalığı ve V/Q uyumsuzluğu hipoksemi yapabilir Hipoksemi için yüksek FiO2 veya PEEP gerektirebilir
Dolaşım	Artmış aort diseksiyonu, sol ventrikül rüptürü, ve kapak yetersizliği riski. EKG ve EKO kontrolü
Dolaşım	Artmış aort diseksiyonu, sol ventrikül rüptürü, ve kapak yetersizliği riski. EKG ve EKO kontrolü
Kanama diatezi	Kanamaya eğilim ve bereler, bozulmuş trombosit fiş fonksiyonu Gerektiğinde trombosit ve taze donmuş plazma desteği
Malign hipertermi	Kreatin kinaz ve pirofosfat düzeyleri malign hipertermi belirleyicileridir. Standart önlemleri kullan.
Baziller invaginasyon	Beyin sapı kompresyonu için risk altındadır, boyun vertebral arter kompresyonu ve hiperekstansiyonu önle. BOS drenajı artmış kafa içi basıncına neden olabilir; laringeal maske veya fiberoptik entübasyon düşünülebilir.



Şekil 6. Çeşitli uzunluk ve çaplarda Sheffield çubukları (84)

Klasik Sofield tekniğinde kullanılan düz çiviler kemiğin boyu uzadıkça kısa kaldığından araştırmacıları yeni implant tasarımına itmiştir. Bailey ve Dubow (83), üst ve altında T şeklindeki uçları sayesinde kemiğe sabitlenen ve kemik uzadıkça uzayabilen teleskopik yeni bir çivi tasarlamışlardır. T şeklindeki uçları diz ve ayak bileği kemiğinde subkondral epifiz içine ve Trokanter majöre gömülüdür. İmplantın femur ve tibiaya yerleştirilmesi için diz artrotomisi ve geniş bir ayak bileği artrotomisi gerekir. Kemik uzadıkça uzayan çivi sayesinde kemik tespitsiz kalmadığından reoperasyon sıklığı azalmıştır. Yıllardır birçok merkezde başarıyla kullanılmaktadır. Bu çivilerin mekanik komplikasyonların % 7 ila % 100 arasında değişen ve yüksek oranda olması (migrasyon, T-parçaların ayrılması, rodun yumuşak dokuya çıkması) sebebiyle T-parçasının kopma sorunu çözmek için Bailey-Dubow çivileri modifiye edilmiş ve Sheffield çubukları geliştirilmiştir (Şekil 6). Wilkinson ve ark. (84)'nın yaptığı karşılaştırmalı çalışmada hiçbir epifiz hasarı görülmediği saptanmışve daha düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir. Fassier ve Duval (85) tarafından yeni bir konsept geliştirilmiştir. Fassier-Duval çivisiyle eklemlerin daha az zarar görmesi, daha az invaziv girişim ve daha az mekanik komplikasyon elde edilmiştir. Aynı zamanda, femur cerrahisinde diz artrotomisi, tibia cerrahi için ayak bileği artrotomisini ortadan kaldırma avantajına sahiptir. Çivi perkütan osteotomilerle birlikte floroskopi kontrolü altında küçük kesiler yardımıyla yerleştirilir. Ancak, bu dik bir öğrenme eğrisi olan zor bir tekniktir (1, 8, 9, 79, 86).

Cerrahi teknik birçok cerrah tarafından değiştirilmiş, fakat temel cerrahi ilke olan “çoklu osteotomiler, yeniden düzenleme ve uzun kemikler üzerinde intramedüller çivi ile fiksasyon” ilkesi sabit kalmıştır (87, 88).

Osteogenezis imperfekta ciddi formlarında, pamidronat ile tedaviyle kavrama gücünün arttığı gösterilmiştir. Fakat önemli deformiteler veya özellikle humerustaki tekrarlayan kırıklar fonksiyonel aktiviteleri bozabilir. Literatürde hastaların üst ekstremitelerde kullanma yeteneği ve performansı (tuvalet, beslenme, kendine bakım, dış firçalama, koltuk değneği veya tekerlekli sandalye kullanma gibi) incelenmiştir. Hastalarda hafif ve tek taraflı deformitelerin sadece hareket fonksiyonunu sınırladığı, ama ciddi deformitelerin öz bakım ve hareketlilik işlevlerini bozduğu görülmüştür. Oİ'lı çocuklarda üst ekstremitelerde deformitelerinin cerrahi düzeltilmesi seyrek yapılır. Çünkü üst ekstremitelerde kırıkları alt ekstremitelere göre daha az görülür ve kırıklar ile

deformiteler daha iyi tolere edilir. Yayınlanan birçok üst ekstremite cerrahi çalışmalarında genel endikasyon olarak, hastaların koltuk değneği veya tekerlekli sandalye kullanma becerisini artırmak gösterilmiştir. Teleskopik çiviler veya Rush çubuklar kullanılarak yapılan intramedüller tespit üst ekstremite fonksiyonunu arttırabilir. Oİ'lı çocuklarda üst ekstremite deformitelerinin cerrahi düzeltilmesi özellikle önkolda, teknik olarak zordur. Önkolda Kirschner teli (K-teli) gibi küçük çaplı basit çubuklar kullanılırken humerusta hem basit hem de teleskopik çubuklar kullanılabilir (9, 65, 89-93).

Olekranon apofiz kırıkları osteogenezis imperfekta çocuklarda, özellikle tip I hastalarda normal çocuklara göre daha sık ve daha erken yaşlarda görülür. Tip I kollajen bozukluğu temelinde proksimal olekranon ve triseps kasında artan gevşeklik nedeniyle fizis ve bitişik subkondral kemik zayıflığı nedeniyle olekranon apofizinin, Oİ'lı çocuklarda kopmaya karşı daha hassas hale geldiği öne sürülür. Bilateral görülme olasılığı sıktır (% 70). Konservatif tedavi minimal deplase olekranon apofizyel kırıklarında dikkatli haftalık aralıklarla takip kaydıyla, başarılı olabilir. 6 hafta ekstremite alçıda tutulmalıdır. Deplasman miktarı hakkında herhangi bir uzlaşma olmamasına rağmen (genellikle 3 ila 5 mm üzeri deplasmanlar cerrahi sınırdır), araştırmacılar olekranon deplase kırıklarında cerrahi tedaviyi tavsiye ederler. Cerrahide açık redüksiyon sonrası küçük çocuklarda emilebilir suture ile daha büyük hastalarda ise iki intramedüller K-teli ve paslanmaz çelik tel ya da emilebilir suture ile gergi bandı kullanılarak stabil internal tespit sağlanır (79, 94).

1.6.3.2. Spinal Deformitelerin Tedavisi

Uzun kemik deformiteleri ve tekrarlayan kırıklar yanında, skolyoz, kifoz, baziler invajinasyon, spondilolizis ve spondilolistezis dahil omurga sorunları Oİ hastalarında sık görülen durumlardır. Deformiteler servikal bölgede nadir olup torakolomber bölgede sıkça görülür. En sık görülen deformite ise tek başına veya kifozla birlikte olan skolyozdur. Spinal bağlardaki gevşeklik, vertebra büyüme plaklarının mikrokırıklar nedeniyle zarar görmesi, kas güçsüzlüğü ve intervertebral disklerin anormallikleri olası etyolojik faktörler arasındadır. İshikawa ve ark. (95) Oİ hastalarında bikonkav vertebra gövdesinin olmasını skolyoz gelişiminde risk faktörü olarak belirtmişlerdir. Puberte öncesi altı veya daha fazla bikonkav vertebra varlığının yüksek risk oluşturduğunu ve 50 dereceden fazla skolyoz gelişeceğini

göstermişlerdir. Ligament gevşekliği ve kemik kırılğanlığının bir kombinasyonu olan spinal deformitelerin insidansı % 20-80 arasında bildirilmektedir. Beighton ve ark. (96) tip I Oİ hastalarında % 9 oranında hafif deformite ve tip III hastaların hepsinde skolyoz bildirmiştir. Tedavi edilmeyen skolyoz ilerleyicidir ve genellikle erişkinlerde daha şiddetli olma eğilimindedir. Oİ'da spinal deformitelerin tedavisinde ortez kullanımı genellikle yararlı değildir. Bununla birlikte ortez, postural destek sağlamak, büyümeye izin vermek ve cerrahi tedaviyi geciktirmek için ciddi deformiteler meydana gelmeden önce bazı durumlarda tavsiye edilebilir. Kırılğan göğüs kafesi, yükü ortezden vertebral kolona etkili olarak aktaramaz ve dış basınç göğüs deformitesini kötüleştirir. Bu yüzden Oİ hastalarında spinal deformitelerin tedavisinde spinal ortez kullanımı nadiren endikedir. Cerrahi düzeltme için tek gerçek endikasyon, spinal deformite ve kardiyopulmoner sorunların ilerlemesinin önlenmesidir. Ayrıca bozulmuş oturma ve ayakta durma kabiliyeti, gövde dizilim bozukluğu göreceli olarak cerrahi endikasyonlardır. Genel olarak cerrahi sınır, eğer kemik kalitesi izin verirse; Oİ hafif formlarında 45 dereceden fazla eğrilik ve ilerleyici skolyoz, şiddetli formlarında 30-35 dereceden daha fazla eğrilik görülen skolyozdur. Özellikle tip III ve IV'de sınırlı gövde büyümesi akılda tutulmalı, cerrahi en erken olarak 7-8 yaş itibariyle yapılmalıdır. Posterior vertebra artrodezi tercih edilen tedavi yöntemidir. Kötü kemik stoğu sebebiyle implant yerleştirilmesi problemlili olabilir. Segmental fiksasyon (pediküler veya laminer) yanında metilmetakrilat desteği veya ameliyat sonrası zorunlu dış destek çoğunlukla gereklidir. İliak kanatlar küçük ve kırılğan olduğundan kemik grefti için uygun değildir. Bu nedenle otogreft yerine allogreftlerin veya sentetik kemik greftlerinin kullanılması gerekir. Anterior vertebra artrodezi ilerlemiş ciddi deformitelerde kullanılır. Önemli düzelmeler beklenemez ve stabil tespate ulaşmada büyük zorluklar vardır (1, 7, 9, 96-101).

Osteogenezis imperfekta hastalarının nispeten büyük başı ve kranioservikal bileşkenin kırılğanlığının, baziller invajinasyon gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir. Sillence ve ark. (49) yayınladıkları bir çalışmada hastalarının % 25'inde baziller invajinasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Beraberinde nörolojik belirtiler olmadan oluşabilir. Belirtiler, baş ağrısı, fasial spazm, yutma ve konuşma zorluğu, solunum bozukluğu,

üst ve alt ekstremitelerde zayıflık şeklindedir. Görülme sıklığı fazla olmasa bile mortal olarak seyredebilen ciddi bir komplikasyondur. McAllion ve Paterson (102) tarafından yapılan bir mortalite çalışmasında altı hastanın ölümüne direkt veya indirekt olarak sebep olduğunu gösterilmiştir. Genellikle erişkin yaşta görülse de, küçük yaşlarda da görüldüğüne dair yayınlar vardır. Semptom vermeyen baziler invajinasyonu olan hastalarda profilaktik dekompresyonun rolü belirsizdir. Beyin MR incelemesi, tonsiller herniasyonun tanımlanmasında ve posterior fossadaki sirinks değişikliklerin erken gelişiminin saptanmasında ve neticede müdahale gereksinimi için değerlidir. Kafa tabanı BT sagittal görüntüleri, asemptomatik hastalarda ilk tarama olarak kullanılabilir. Dekompresyon ve kraniyoservikal bileşke stabilizasyonu bu hastalarda cerrahi olarak yapılabilir (7, 50, 103, 104).

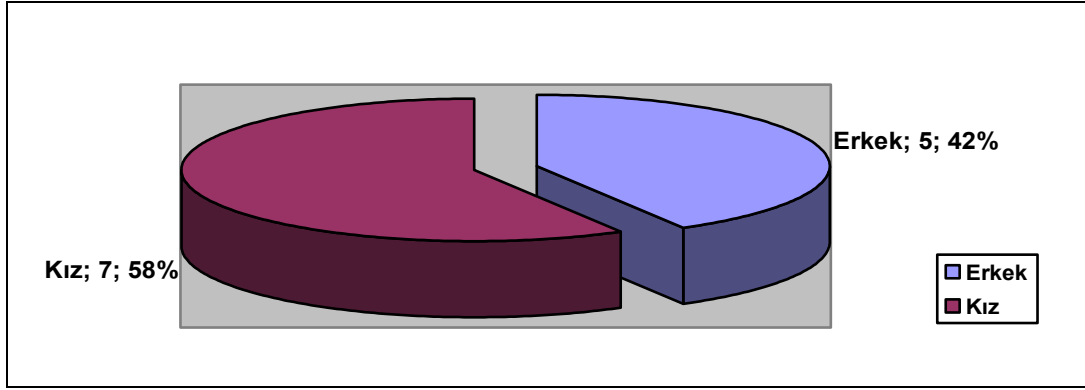
1.6.4. Rehabilitasyon

Osteogenezis imperfekta patolojisindeki osteoporoz sebebiyle, hastalardaki immobilizasyon sonrası mevcut osteoporoz daha da artacağından rehabilitasyon oldukça önemlidir. Doğum sonrası kırıklarda basit bir atel veya splintle 1-2 hafta tespit yeterlidir. Cerrahi yapılan hastalarda ise kırığın yeri ve hasta yaşına göre pelvipedal alçı veya uzun bacak alçı ateller kırığın radyolojik kaynama bulguları elde edilene kadar uygulanır. Tam kaynama elde edilene kadar destek amacıyla diz-ayak bileği ortezleri (KAFO) veya kalça-diz-ayak bileği ortezleri (HKAFO) oldukça sık kullanılır. Ayrıca bu cihazlar ciddi hastalarda yürümeye yardımcı cihaz olarak ve kırıkları önlemek amacıyla kullanılır. Böylece hasta erken mobilize edilerek kemikteki stres artırılıp, osteoporoz azaltılır. 'Kırık-immobilizasyon-kırık' kısır döngüsü kırılmaya çalışılır. HKAFO kullanılan hastalarda alt ekstremitelerde kırık oranlarında azalma olduğu, artan kalça fleksiyonu ve adım uzunluğu ile ilişkili olarak transvers planda pelvik rotasyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu ortezler dışında hava ile şişen pantolon tipi veya vakumlu spintlerde kullanılmaktadır. Ayrıca yürümeye yardımcı olmada koltuk değnekleri ve yürüteçler sıkça kullanılır. Yürüyemeyen hastalarda kas gücü yetersizliğinden dolayı elektrikli tekerlekli sandalye tercih edilir. (1, 72, 105-109).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine, 2006–2011 tarihleri arasında başvuran 12 Osteogenezis İmperfektalı hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 23.02.2012 tarih ve 05/01 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Hastaların alt ekstremitelerinde yapılan cerrahi operasyon sonuçları, dosya ve sistemdeki eski X-ray görüntüleri ve muayene bulguları ile en son Aralık 2012 tarihi itibarıyla poliklinikte yapılan muayene bulguları ile değerlendirildi. Toplam 12 hastanın femur ve tibia kemikleri olmak üzere toplam 29 alt ekstremita kemiğine cerrahi tedavi uygulanmıştı. Hastaların 5 tanesi erkek 7 tanesi kızdı (Şekil 7).

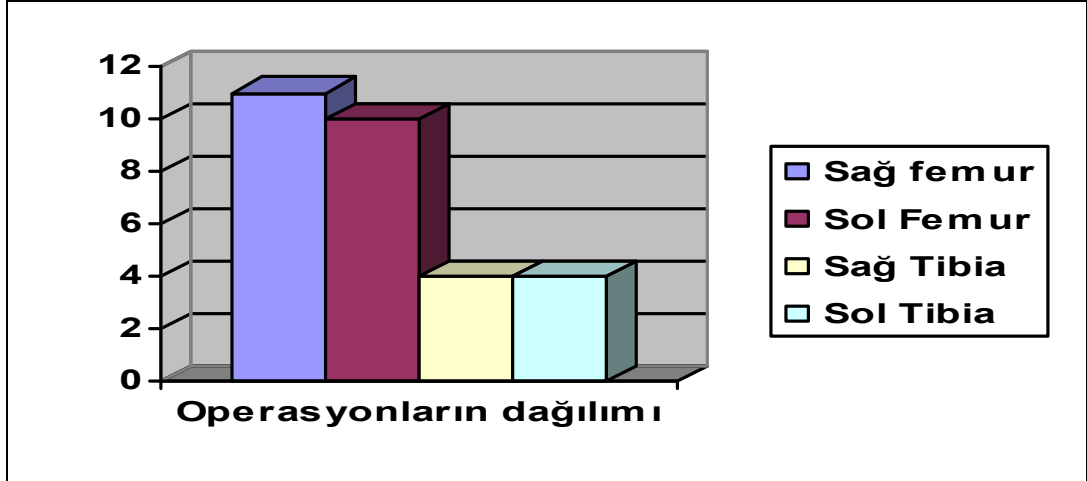


Şekil 7. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaş ortalaması ise 7 yaş (6 aylık-16 yaş) idi. Bu hastalardan 4 tanesine (vaka 1, 2, 3, 12) daha önce başka bir klinikte çeşitli cerrahiler uygulanmış ve sonradan kliniğimizce takip ve tedavisi yapılmış hastalardır. Diğer hastalara ilk cerrahi müdahale kliniğimizde uygulanmıştır (Tablo 8).

Bir hastaya sadece sağ femur, bir hastaya sağ femur ve tibia, bir hastaya sol femur ve tibia, 6 hastaya her iki femur ve 3 hastaya da her iki femur ve tibia operasyonları yapıldı (Şekil 8). Yapılan cerrahi tedavi uygulamaları dışında, basit kırıklarda konservatif tedavi yöntemleri de uygulandı.

Hastalar Silence sınıflamasına göre sınıflandırıldığında; 6 hasta tip IA, 1 hasta tip IB, 2 hasta tip III, 1 hasta tip IVA ve 2 hasta tip IVB olarak değerlendirildi. Shapiro sınıflamasına göre ise; 2 hasta tarda A, 3 hasta tarda B ve 7 hasta konjenita B idi (Şekil 9). Hastalardan bir tanesi haricinde (Vaka 7) hepsi Pediatrik Endokrinoloji kliniğince takipliydi ve pamidronat tedavisi alıyordu.

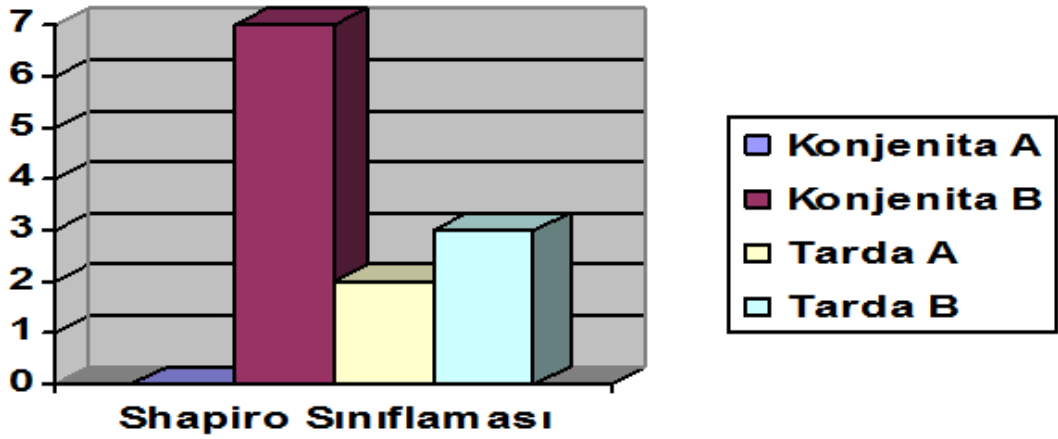
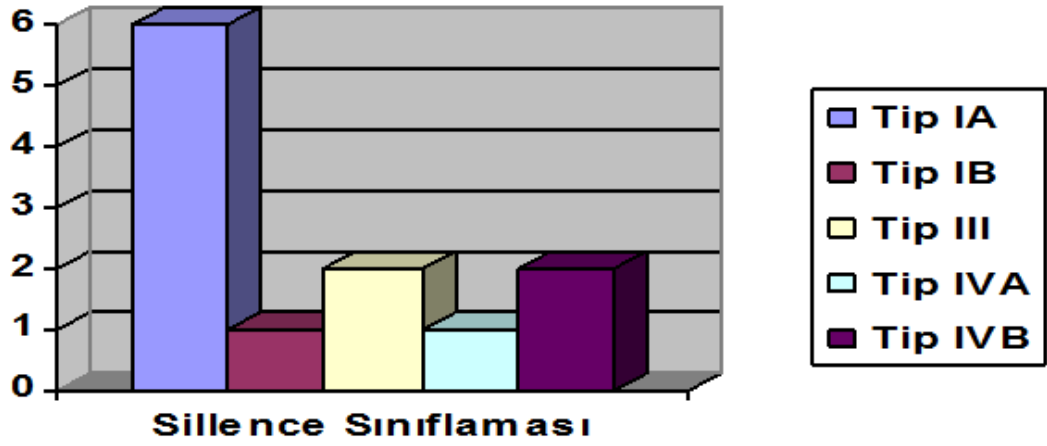


Şekil 8. Yapılan operasyonların bölgesel olarak dağılımı

Tablo 8. Hastaların yaş dağılımı ve hangi kemiğine kaç yaşında cerrahi operasyon yapıldığını gösterir çizelge

	D. Tarihi	Sağ Femur	Sol Femur	Sağ Tibia	Sol Tibia
Vaka 1= MÖ	1999	9-10-13 yaş	7 yaş	7-9-14 yaş	8 yaş
Vaka 2= DG	1998	Ø	6-12 yaş	Ø	7-9-12 yaş
Vaka 3= SS	1995	9 yaş	Ø	14-16 yaş	Ø
Vaka 4= HB	2008	3 yaş	3 yaş	Ø	Ø
Vaka 5= KK	2006	4 yaş	4-6 yaş	4-6 yaş	4 yaş
Vaka 6= RY	2004	5 yaş	7 yaş	7 yaş	4-5-7 yaş
Vaka 7= YU	2010	1-2 yaş	1 yaş	Ø	Ø
Vaka 8= SY	2005	4-4,5 yaş	4-4,5 yaş	Ø	Ø
Vaka 9= TO	2002	5 yaş	5 yaş	Ø	Ø
Vaka 10= RO	2006	0.5-4-4,5 yaş	0.5-4-5 yaş	Ø	Ø
Vaka 11= GO	2007	3 yaş	3 yaş	Ø	Ø
Vaka 12= BT	2001	8-10 yaş	Ø	Ø	Ø

Koyu renkli olanlar revizyon, diğerleri ilk cerrahiyi gösterir. Ø işareti cerrahi yapılmadığı gösterir.



Şekil 9. Hastaların Sillence ve Shapiro sınıflamasına göre dağılımı

Hastalara yapılan cerrahi müdahalelerin tümü alt ekstremitelere yönelikti. Hiçbir hastaya üst ekstremitte cerrahisi ve spinal cerrahi uygulanmadı. Yapılan 48 cerrahinin 25 tanesi primer cerrahi iken 23 tanesi revizyon cerrahisi ve bu revizyonların 3 tanesi nonunion cerrahisi (bir hastada bilateral femur ve bir hastada sağ femur) idi. Cerrahi tedavi protokolü olarak temelde Sofield prosedürü tercih edildi. Femur cerrahilerinde çift rot, tibia cerrahilerinde tek rot kullanıldı. Hastaların yaşına uygun olarak intramedüller tespiti için sıklıkla değişik kalınlıkta ‘Kirschner telleri’ ve nadiren ‘Küntscher çivisi’ kullanıldı. Temel tespit aracı Kirschner teli (K-teli), bir hastaya yapılan femur Küntscher çivisi cerrahisinin revizyonunda yine Küntscher çivisi kullanıldı. Tel çapı olarak hastanın yaşına göre medullayı dolduracak en büyük çap seçildi.

Kliniğimize dış merkezden gelen 4 hastanın ilkinde (Vaka 1) sağ femurunda implatı (Küntscher çivisi) mevcut olup, diğer kemiklere kliniğimize müdahale edildi. İkinci hastanın (Vaka 2), sol femurunda implant (plak-vida) mevcuttu ve kliniğimizde sol femura revizyon ve sol tibia için primer cerrahi yapıldı. Üçüncü hastanın (Vaka 3) sağ femur ve tibiasında implatı mevcuttu, kliniğimizde sağ tibiadaki implant çıkarılıp, femur ve tibia revizyonları yapıldı. Dördüncü (Vaka 12) hastanın sağ femurunda implantı (plak-vida) mevcuttu ve kliniğimize revizyonu yapıldı. Diğer tüm hastaların ilk cerrahileri kliniğimize yapıldı.

Tüm gözlem ve cerrahileri kliniğimize yapılan hastaların primer femur ve tibia cerrahisi için temel endikasyonlar; açılanma, yeni kırık ve konservatif tedaviye rağmen kaynamamış kırıklar (psödoartroz) idi. Revizyon cerrahilerinde ise endikasyonlar; yeni kırık oluşumu, açılanma artışı, psödoartroz, tel migrasyonu idi.

Hastalarda genel olarak cerrahi endikasyonlar;

- Konservatif tedaviyle kaynamamış kırıklar
- Konservatif tedavi sonrası yanlış kaynama oluşan veya oluşabilecek kırıklar
- Ambulasyonu ve yaşam standartlarını engelleyecek derecede açılanma artışı gösteren kemikler
- Kırık sıklığını azaltmak ve yeni kırık oluşumunu engellemek gibi kriterler kabul edildi.

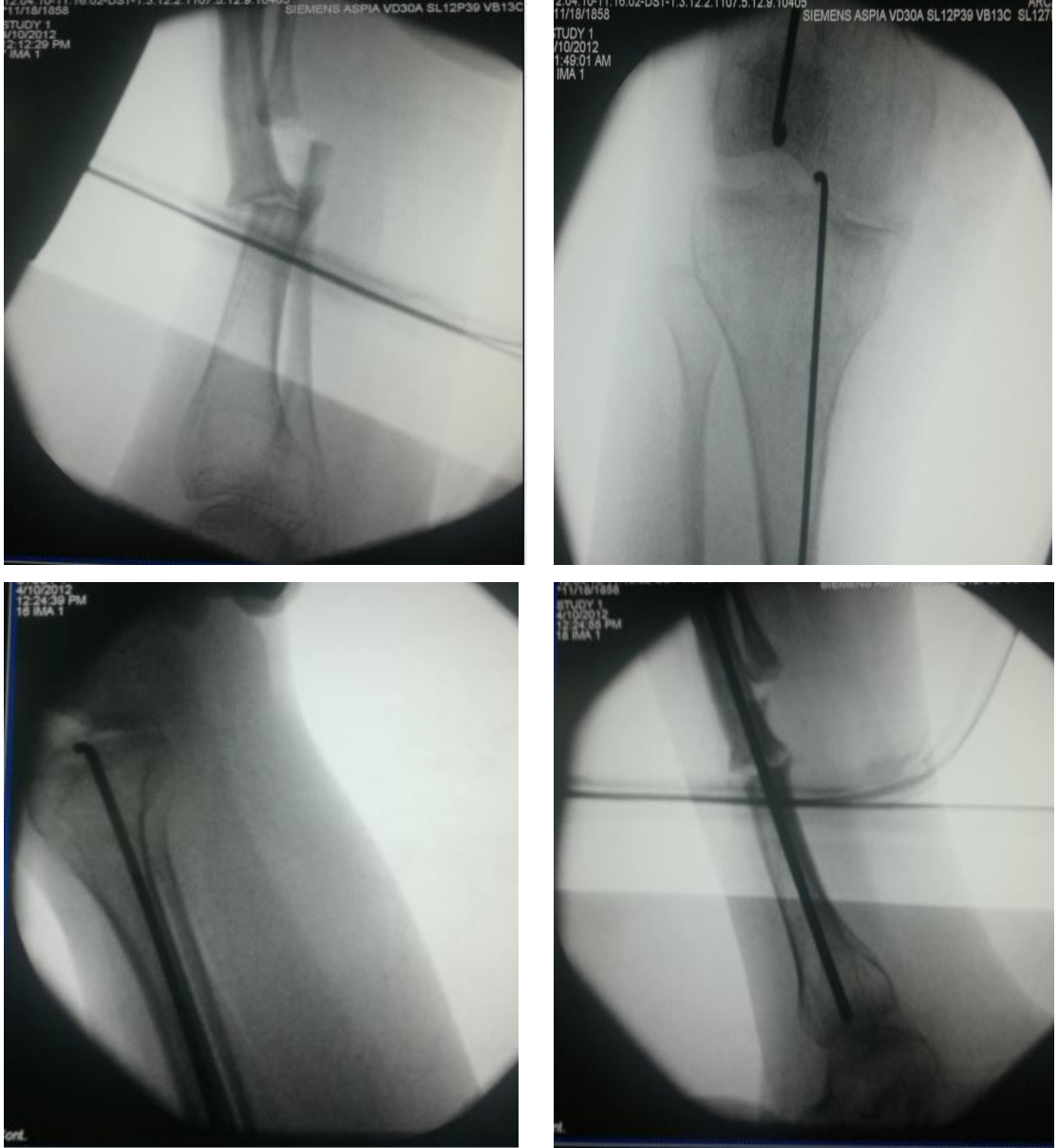
Temel cerrahi teknik olarak Sofield prosedürü olarak anılan Sofield ve Millar (73)'ün tariflediği teknik kabul edildi. Fakat tüm kemik subperiostal olarak sıyrılmadı. Deformiteyi düzeltecek sayıda osteotomi osteotomi uygulandı.

Hastalara radyolüsen masa üzerinde skopi cihazı altında cerrahi müdahale yapıldı. Operasyondan 30 dakika önce her hastaya IV sefazolin antibiyotik profilaksisi verildi. Operasyonlar genel anestezi altında yapıldı. Hiçbir hastaya turnike, tansiyon manşonu gibi kırık riski oluşturabilecek uygulamalar yapılmadı. Cerrahi esnasında kanama açısından dikkatli olundu. Kanama fazla olduğu durumlarda müdahale sayısı kısıtlandı. Kanama fazla olduğu durumlarda (Hemoglobün 8 g/dl ve altında veya hematokrit % 25 ve altında ise, klinik olarak uyumluysa) hastalara 8-10 ml/kg dozunda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verildi. Toplam 48 cerrahi operasyondan 22 vakada kan transfüzyonu uygulandı.

Hastalara operasyon sonrası, operasyon bölgesi ve hastanın yaşına uygun olarak pelvipedal alçı (PPA) ya da uzun bacak alçı-atel yapıldı.

2.1 Femur İçin Cerrahi Teknik

Hastanın cerrahi yapılacak tarafı göbek hizasından ayağa kadar steril şekilde boyanıp örtüldü. Deformite veya kırık yeri skopi yardımıyla belirlendikten sonra bu nokta merkez alınarak yaklaşık 5-7 cm'lik lateral insizyonla girildi. Kemiğe ulaşıldıktan sonra deformitenin derecesine göre normal aks elde edilene kadar bir veya iki adet osteotomi uygulandı. Osteotomi alanından bir adet tel proksimale, bir adet tel de distale doğru ilerletildi. Eğer medullada darlık varsa medulla drill veya K-teli yardımıyla genişletildi. Proksimale gönderilen tel trokanter majorden, distale gönderilen tel interkondiler noçtan çıkartıldı. Trokanter majör üzerine mini insizyon yaparak, dize ise anteromedial veya anterolateral parapatellar yaklaşımla artotomi sonrası ulaşıldıktan sonra tellerin ucu çıkartıldı. Skopi cihazı yardımıyla tellerin boyu ölçüldükten sonra, trokanter majorden ve interkondiler noçtan uçları bükülmüş K-telleri kırık fragmanları veya osteotomi yapılmış fragmanlar redükte edildikten sonra ilerletildi. Skopide redüksiyon kontrolü sonrası yaralar kapatıldı. Hastanın yaşına göre PPA veya gluteal destekli uzun bacak alçı atel uygulandı.



Şekil 10. Tibiada kırığın yerinin skopi ile belirlenmesi, K-telinin tibiaya giriş yeri, kırık redüksiyonu ve tespiti sonrası proksimal ve distal skopi görüntüleri.

2.2 Tibia İçin Cerrahi Teknik

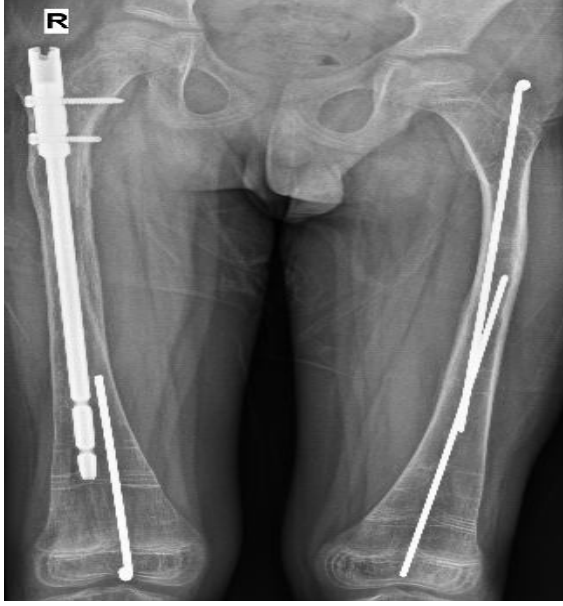
Hastanın cerrahi yapılacak tarafı dizüstünden ayağa kadar steril şekilde boyanıp örtüldü. Deformite veya kırık yeri skopi yardımıyla belirlendikten sonra bu nokta merkez alınarak yaklaşık 5 cm'lik anterolateral insizyonla girildi. Kemiğe ulaşıldıktan sonra deformitenin derecesine göre normal aks elde edilene kadar bir veya iki adet osteotomi uygulandı. Medulla gerekirse drill veya K-teli yardımıyla oyulduktan sonra 1 adet tel proksimale doğru ilerletildi. Dize yapılan artrotomi

sonrası tel tibial eminensiadan çıkartıldı. Daha sonra skopi yardımıyla telin boyu ayarlandı. Kırık hattı redükten edildikten sonra tel eminensiadan ayak bileğine kadar ilerletildi. Skopide redüksiyon kontrolü sonrası cilt kapatıldı. Uzun bacak alçı veya atel uygulandı (Şekil 10).

Temel cerrahi tekniğimizin dışında; daha önce femurda Küntscher çivisi uygulanmış olan bir hastanın revizyonunda yine Küntscher çivisi uygulandı. Fakat çivinin distal kilitleme vidaları yollanmadı ve femur distalinden proksimale bir adet tel gönderilerek temel tekniğe sadık kalındı. Böylece uzamaya izin verildi (Şekil 11). Bir hastamızda ise femurda plak-vida uygulaması sonrası refraktür cerrahisinde intramedüller tel uygulaması yapıldı. Tel sonrası yetersiz tespit sonucu tekrar kırık oluşması üzerine intramedüller tel ile birlikte plak-vida uygulaması birlikte yapıldı (Şekil 12). Yaşça büyük olan hastaların tibia kırıklarında tek telin yetersiz tespit sağlaması durumunda tibia metafizer bölgeden çift tel uygulaması yapılan vakalar oldu (Şekil 13).

2.3. Postoperatif Takip

Hastalar postoperatif klinikte takip edildi. Cerrahi yapılan ekstremitelere elevasyona alındı. Dolaşım ve yara takibi yapıldı. Hastalara hemoglobin, hematokrit takibi, lüzum halinde ise ek biyokimyasal tetkikler yapıldı. Yarada akıntı olmaması halinde sefazolin tedavisi postoperatif bir gün devam edildi. Hastaların yaralarında akıntı olmaması durumunda, klinik ve laboratuvar olarak stabil hale geldikten sonra ortalama 3,68 gün sonra (2-8 gün) taburcu edildi. Eğer sirküler alçı yapılmadıysa güneşirisi pansuman yapıldı ve postoperatif 15. günde kontrole çağrıldı, yaraları temiz olduğu takdirde sütürları alındı. Hastalar olağan dışı bir durum olmadığı takdirde; 15, 30, 45, 60 ve 90. günlerde kontrole çağrıldı. Radyolojik olarak kaynama görülünce, ortalama 4. haftada atel veya alçılar çıkartıldı. Eklem hareketleri başlandı ve hastalar kontrollü mobilizasyona teşvik edildi. Tekrar kırık riski yüksek olan veya kontrolsüz hastalarda KAFO ve HKAFÖ cihazları kırık hattında tam kaynama elde edilene kadar kullanıldı.



Şekil 11. Femurda Küntscher ve K-teli kombinasyonu



Şekil 12. Femurda plak ve K-teli kombinasyonu



Şekil 13. Tibiada çift K-teli kombinasyonu

3. BULGULAR

Oniki hastanın 29 alt ekstremitte kemiğine toplam 48 cerrahi girişim yapıldı. Hastalar ortalama 3,18 (1-5) yıl takip edildi. Bir hastada bilateral femur cerrahisi sonrası ve bir hastada sağ femur cerrahisi sonrası kaynamama görüldü ve nonunion cerrahisi yapıldı. Diğer tüm cerrahiler sonrasında kaynama görüldü.

Yapılan femur cerrahileri sonrası ortalama kaynama süresi 46,3 gün (30-60 gün), tibia için ortalama kaynama süresi 49,3 gün (30-60 gün), toplam cerrahilerde ortalama kaynama süresi 47,3 gün (30-60 gün) idi. Kaynama kriterleri; radyolojik olarak 4 korteksin üçünde kaynama bulgusu (kallus köprü oluşumu) görülmesi ve kırık bölgesinde ağrı olmamasıydı. Eğer kaynama bulgusu mevcutsa hastanın ekstremitesindeki alçı veya atel sonlandırılıp, hareket ve yüklenme başlandı. Yapılan cerrahiler sonrasında diğer cerrahiye kadar geçen süre, 13 femur revizyonu için ortalama 28 ay (4-96 ay), 7 tibia revizyonu için geçen ortalama süre 27,7 ay (9-60 ay) idi. Toplam revizyon süresi 28 ay (4-96 ay) idi. Revizyon süresi tüm cerrahilerde ortalama 32,1 ay idi. Revizyon oranı femur cerrahisi için % 42 (21 femur için 9 revizyon), tibia cerrahisi için % 62 (8 tibia için 5 revizyon) idi. Tüm cerrahilerde revizyon oranı % 48 idi (29 alt ekstremitte kemiği için 14 revizyon) (Tablo 9).

Tablo 9. Kliniğimizde yapılan cerrahilerin kaynama ve revizyon zamanı

	Cerrahi Yeri ve Tipi	İmplant Tipi	Hasta yaşı	Kaynama Süresi	Revizyon Süresi
V1- C1	RF -Revizyon	Rush çivisi	9	45 gün	13 ay
V1- C2	RF- Revizyon	Küntscher	10	50 gün	36 ay
V1- C3	RF- Revizyon	Küntscher	13	60 gün	---
V1- C4	LF-Primer	Rush çivisi	7	45 gün	> 72 ay
V1- C5	RT- Revizyon	K-teli	9	60 gün	60 ay
V1 - C6	RT- Revizyon	K-teli	14	45 gün	---
V1- C7	LT- Primer	K-teli	8	60 gün	>60 ay
V2- C1	LF- Revizyon	K-teli	6	45 gün	62 ay
V2- C2	LF- Revizyon	K-teli	12	50 gün	>30 ay
V2 – C3	LT- Primer	K-teli	7	60 gün	25 ay
V2 – C4	LT- Revizyon	K-teli	9	50 gün	26 ay
V2- C5	LT- Revizyon	K-teli	12	50 gün	>30 ay
V3- C1	RF- Revizyon	K-teli	9	40 gün	96 ay
V3- C2	RT- Revizyon	K-teli	14	50 gün	27 ay
V3- C3	RT- Revizyon	K-teli	16	60 gün	---
V4 – C1	RF- Primer	K-teli	3	45 gün	>30 ay
V4 –C2	LF- Primer	K-teli	3	45 gün	>30 ay
V5- C1	RF- Primer	K-teli	4	40 gün	>30 ay
V5-C2	LF- Primer	K-teli	4	40 gün	21 ay
V5- C3	LF- Revizyon	K-teli	6	30 gün	---
V5 - C4	RT- Primer	K-teli	4	40 gün	21 ay
V5- C5	RT- Revizyon	K-teli	6	40 gün	---
V5- C6	LT- Primer	K-teli	4	40 gün	>30 ay
V6- C1	RF- Primer	K-teli	5	40 gün	>48 ay
V6- C2	LF- Primer	K-teli	7	30 gün	>24 ay
V6- C3	RT- Primer	K-teli	7	45 gün	>24 ay
V6- C4	LT- Primer	K-teli	4	60 gün	9 ay
V6- C5	LT- Revizyon	K-teli	5	50 gün	26 ay
V6- C6	LT- Revizyon	K-teli	7	30 gün	>24 ay
V7- C1	RF- Primer	K-teli	1	45 gün	21 ay
V7- C2	RF-Revizyon	K-teli	2	60 gün	---
V7- C3	LF- Primer	K-teli	1	45 gün	>24 ay
V8- C1	RF- Primer	K-teli	4	---	4 ay
V8- C2	RF- Psödoartroz	K-teli	4	60 gün	>36 ay
V8- C3	LF- Primer	K-teli	4	---	4 ay
V8- C4	LF- Psödoartroz	K-teli	4	60 gün	>36 ay
V9- C1	RF- Primer	K-teli	5	50 gün	>72 ay
V9- C2	LF- Primer	K-teli	5	50 gün	>72 ay
V10- C1	RF- Primer	K-teli	0.5 (6 ay)	45 gün	36 ay
V10- C2	RF- Revizyon	K-teli	4.5	---	4 ay
V10- C3	RF- Psödoartroz	K-teli	5	45 gün	>30 ay
V10-C4	LF-Primer	K-teli	0.5 (6 ay)	45 gün	36 ay
V10- C5	LF- Revizyon	K-teli	4.5	40 gün	12 ay
V10- C5	LF- Revizyon	K-teli	5.5	40 gün	>24 ay
V11- C1	RF- Primer	K-teli	3	60 gün	>36 ay
V11- C2	LF- Primer	K-teli	3	45 gün	>36 ay
V12- C1	RF- Revizyon	Elastik Nail	8	45 gün	20 ay
V12-C2	RF- Revizyon	Plak+Elastik Nail	10	50 gün	>24 ay

V= Vaka, C= Cerrahi ,K-teli = Kirschner teli, RF= Sağ Femur, LF= Sol Femur, RT= Sağ Tibia, LT= Sol Tibia

Hastalara yapılan cerrahiler sonrasında; 33 femur operasyonunda komplikasyon olarak 3 vakada nonunion, 3 vakada refraktür, 2 vakada tel migrasyonu, 1 vakada açılanma artışıyla birlikte kırık ve 4 vakada açılanma artışı ile birlikte telin korteksten dışarı migrasyonu olmak üzere 13 komplikasyon görüldü. 15 tibia operasyonunda ise 1 vakada refraktür, 3 vakada açılanma artışıyla birlikte kırık ve 3 vakada açılanma artışı ile birlikte telin korteksten dışarı migrasyonu olarak toplam 7 komplikasyon görüldü (Şekil 14). Hiçbir hastamızda enfeksiyon ve damar sinir hasarı görülmedi. Komplikasyon oranı femurda % 39, tibiada ise % 46 idi. Toplam cerrahi komplikasyon oranı % 41 idi (Tablo 10).



Şekil 14. Tibia cerrahisi sonrası bir komplikasyon örneği. Sağ tibiaya cerrahi sonrası distal açılanma artışı sonrası telin korteksi geçip ciltten çıkması.

Tablo 10. Vakalarımızda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Femur (n=33)	Tibia (n=15)	Toplam (n=48)
Kaynamama	3	0	3
Tel migrasyonu	2	0	2
Kırık	3	1	4
Açılanma + Kırık	1	3	4
Açılanma + Kortikal migrasyon	4	3	7
Toplam	13	7	20

Hastaların ambulasyon değerlendirilmesinde Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecendirme Skalası kullanıldı (110) (Tablo 11). Buna göre hastaların 1 tanesi tamamen tekerlekli sandalye bağımlı iken 1 hasta da tekerlekli sandalye olmadan yardımcı cihazla kısıtlı şekilde mobilize olurken, normal zamanda tekerlekli sandalye kullanıyordu. 2 hasta cihazla veya cihazsız destekle minimal mobilize olabiliyordu. 1 hasta sadece ev içi mobilize olabilirken, 7 hasta ise cihaz yardımıyla veya tamamen bağımsız şekilde sosyal hayatını sürdürebilecek şekilde mobilize idi (Tablo 12).

Tablo 11. Hoffer ve Bullock'un Ambulasyon Derecelemesi (110)

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

Tablo 12. Hastalarımızın Ambulasyon Düzeyleri

	Sınıflaması	Ambulasyon Derecesi
Vaka 1	Silence Tip IA, Tarda B	Derece 1B
Vaka 2	Silence Tip IB, Tarda B	Derece 1B
Vaka 3	Silence Tip III, Tarda A	Derece 4
Vaka 4	Silence Tip IA, Konjenita B	Derece 1A
Vaka 5	Silence Tip IVA, Shapiro Konjenita B	Derece 3B
Vaka 6	Silence Tip III, Shapiro Konjenita B	Derece 5
Vaka 7	Silence Tip IVB, Shapiro Konjenita B	Derece 3B
Vaka 8	Silence Tip IA, Shapiro Tarda B	Derece 2A
Vaka 9	Silence Tip IVA, Shapiro Konjenita B	Derece 1A
Vaka 10	Silence Tip IA, Shapiro Konjenita B	Derece 1A
Vaka 11	Silence Tip IA, Shapiro Konjenita B	Derece 1A
Vaka 12	Silence Tip IA, Shapiro Tarda A	Derece 1A

3.1. Vakalarımızdan Örnekler

Vaka No 1: HB 2008 doğumlu kız hasta. Çocuk Hastalıkları kliniğine takipli ve pamidronat tedavisi alıyormuş. Doğumda femur kırığı olmuş ve atel ile takip edilmiş. Vertebralaları normal, üst ekstremitesi normal, Silence Tip III, Shapiro Tarda A.



Şekil 15. HB isimli hastanın cerrahi öncesi grafisi. Şubat 2011 tarihli (3 yaş) grafisinde her iki femurda hastanın yürümesini engelleyen psödoartroz ve anterolateral 90 derece açılanma mevcut.



Şekil 16. HB isimli hastanın son grafi ve resimleri. Hastanın son kontrolünde kaynaması tam, desteksiz yürüyor ve eklem hareket açıklıkları tam.

Vaka No 2: RY 2004 doğumlu kız hasta, Çocuk Hastalıkları kliniğince takipli ve pamidronat tedavisi alıyormuş. Doğumda femur kırığı olmuş ve atel ile takip edilmiş. Üçgen yüz ve egzoftalmisi mevcut. Vertebralaları normal, üst ekstremitesi normal, Silence Tip III, Shapiro Konjenita B

Hastaya 5 yaşında sağ femur ve sol tibiaya müdahale edildi.



Şekil 17. RY isimli hastanın cerrahi öncesi grafleri. Hastanın 7 yaşına iken (2011) sağ tibiasında yeni kırık oluşmuş ve sol tibiadaki tel anterior kortiksten çıkmış, tel distalinde 20 derece açılanma mevcut. Her iki tibiaya cerrahi kararı verildi.



Şekil 18. RY isimli hastanın son takip grafileri. Hastanın kırıkları kaynamış, tüm iki alt ekstremitesine (bilateral femur ve tibia) cerrahi yapıldığı halde yürüme kapasitesi değişmedi (Derece 5).

4.TARTIŞMA

Osteogenezis İmperfekta (OI), bağ dokusu bozukluğu sonrasında sık kemik kırıkları ile giden sistemik bir hastalıktır ve osteoporoza sebep olan en sık genetik bağdokusu hastalığıdır. Diğer majör klinik belirtiler; mavi sklera, işitme kaybı, diş bozuklukları (Dentinozis İmperfekta), ligamentöz laksitedir (1, 111). Bizimde hastalarımızda mavi sklera sık görülen bir klinik belirti olarak karşılaştığımız durumdu. İşitme kaybı hiçbir hastamızda yok iken, Dentinozis İmperfekta Silence Tip IB ve IVB olan haslarımızda saptandı.

Osteogenezis imperfekta tanısı, temel klinik belirtilerle birlikte diğer kırık nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur. Kesin tanı konulabilmesi için cilt biyopsisi altın standarttır (30). Prenatal US ile gösterilen veya doğum sonrası görülen kırık olan çocukta, diğer kırık sebepleri dışlandıktan sonra OI tanısı konulabilir. Bizim hastalarımızdan 4 tanesi diğer kliniklerce OI tanısı almış ve tedavi uygulanmış hastalar idi. Diğer 8 hastamız ise doğum sonrasında kırık oluşmuş hastalardı. Bu hastalar Çocuk Hastalıkları Kliniği tarafından diğer metabolik sebeplerden ayırıcı tanısı yapıp, OI tanısı ile kırık tedavisi için kliniğimize yönlendirilen hastalardı. Altın standart olan cilt biyopsisi hastanemiz koşullarında uygulanabilir değildi. Prenatal US ile genellikle ölü doğum saptanan Silence tip II ve şiddetli tip III vakaların tanı konabilir (7). Bu yüzden hiçbir hastamız prenatal US tanısı almamıştır.

Hastalığın sınıflamasında en yaygın kabul gören sınıflandırma klinik ve radyolojik özellikleri dikkate alan Silence sınıflamasıdır. Osteogenezis imperfekta tip I büyük kemiklerin hafif tutulumu ve major deformite yokluğu olan hastaları içerir. En sık görülen tiptir. Diş bozukluğu görülmeyen hastalar tip IA, diş bozukluğu olan (dentinozis imperfekta) hastalar tip IB olarak sınıflandırılırlar. Tip II perinatal dönemde görülen ve ölümcül seyreden formudur. Klinik olarak tip II OI hastası görmek güçtür. Osteogenezis imperfekta tip III yenidoğan döneminde hayatta kalabilen en ağır şeklidir. Bu hastalar çok kısa boylu ve birden fazla kırığa bağlı ekstremit ve omurga deformiteleri vardır, bu hasta grubunda ölümün önde gelen nedeni akciğer sorunlarıdır. Üçgen yüz görülür. Hafif ve orta derecede olan hastalar tip IV olarak sınıflandırılırlar. İlk üç gruba dahil olmayan tüm olgular tip IV olarak sınıflanabilir. Bu grup içerisinde de diş bozukluğu olmayanlar tip IVA, diş bozukluğu görülen hastalar tip IVB olarak sınıflandırılırlar. Silence sınıflamasında,

tip I ve IV otozomal dominant kalıtım gösterirken, tip II ve III otozomal resesiftir (1, 4, 7, 21). Tüm bu gruplamalar heterojen özellikler gösterirler. Bir hastayı tam olarak bir gruba dahil etmek mümkün olmayabilir. Biz de Silence sınıflamasına göre hastalarımızı sınıflandırdık. Klinik olarak ağır seyretmeyen ve kırık frekansında yaşla birlikte azalma gösteren 7 hastamızı tip I hasta olarak sınıflandırdık. Bu hastalardan birinde belirgin bir diş bozukluğu mevcuttu ve o hastayı tip IB olarak diğer 6 hastayı ise tip IA olarak kabul ettik. Tip II hastalar ölümcül seyrettiği için hiçbir hastamız tip II değildi. Klinik olarak ağır seyir gösteren, yürüme kabiliyeti olmayan, tekerlekli sandalye bağımlı olan 2 hastamız ise tip III olarak sınıflandırıldı. Diğer gruplara tam uymayan ve daha hafif seyreden 3 hastamız ise tip IV olarak sınıflandırıldı. Diş problemi olan 2 hastamız tip IVB ve olmayan bir hasta tip IVA olarak sınıflandırıldı. Hastalar sınıflandırılırken temel klinik belirtiler göz önünde tutuldu. Fakat bir gruba dahil olan hastalar o grubun tüm özelliklerini taşıyordu. Tip I diye kabul edilen hastalarımızın hiçbirinde sağırılık, vertebra patolojisi (fraktür, kifoskolyoz gibi) yoktu. Gelişme geriliği ve ağır ekstremitte etkilenmesi olan hiçbir hastamızda da göğüs deformitesi görülmedi. Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımız da en sık tip I grup hastalardı (% 58,7).

Sık kullanılan bir diğer sınıflama olan Shapiro sınıflama sistemine göre hastalar doğumda kırığı olup olmamasına göre ayrılmıştır. Doğumda kırığı olan hastalar ‘Osteogenezis İmperfekta Konjenita’ olarak sınıflanmış, yine aynı grup içerisinde, doğumda kemiklerde deformasyon varsa Konjenita A, deformasyon olmayıp sadece kırık olanlar ise Konjenita B olarak sınıflandırılmıştır. Doğumdan sonra kırığı olan hastalar ise ‘Osteogenezis İmperfekta Tarda’ olarak sınıflandırılmıştır. Eğer kırık yürümeden önce olduysa Tarda A, yürümeye başladıktan sonra olduysa Tarda B olarak sınıflandırılmıştır (1, 7). Bizde Shapiro sınıflamasına göre; 2 hasta tarda A, 3 hasta tarda B ve 7 hasta konjenita B idi.

Osteogenezis imperfekta sınıflaması, ilk belirtilerin ortaya çıktığı zamanın ve bozukluğun farklı klinik görünüm çeşitliğinden ötürü sıkıntılıdır. Sınıflandırma, prognozu ve tedavi edici girişimlerin etkilerini değerlendirmek için yararlı olabilir (1, 4). Biz de hastalarımızı belirli klinik belirtiler doğrultusunda Silence ve Shapiro sınıflama sistemine göre sınıflamaya çalıştık. Tüm hastalar kendi sınıfının özelliklerini tam olarak göstermese bile, prognoz açısından fikir oluşturmada oldukça

yararlı idi. Örneğin, tip III olarak sınıflanan 2 hastamızın yürüme potansiyeli yoktu ve bu hastalara yapılan cerrahiler sonrasında elde edilmesi oldukça güç olduğundan, yapılan cerrahilerin birincil amacı ağrısız ve kırıksız bir ekstremitede elde ederek tekerlekli sandalye kullanımını sağlamaktır. Bu durumun ameliyat öncesi ailelere bildirilmesi, beklentilerin belirlenmesi açısından oldukça önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Osteogenezis imperfekta tedavisinin en önemli noktası multidisipliner yaklaşımdır. Bunun için Ortopedi, Çocuk Endokrinoloji ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon klinikleri ortaklaşa çalışmalıdır. Oİ'li hastaların ailelerini de ekibe dahil etmek çok önemlidir. Ebeveynlerin çocuklarının kırıklarını tanıma ve bakımında genellikle usta ve bilgili olması hayati önem arz eder (1, 4, 7).

Asıl sorun osteoporoz olduğu için medikal tedavinin temelini bifosfonatlar oluşturur. Çocukluk çağında en çok kullanılan ve üzerine çalışılan bifosfonat pamidronattır. Risedronat, alendronat ve zoledronat (zoledronik asit) gibi diğer bifosfonatlar özellikle yetişkinlerde kullanılmaktadır. Bir bifosfonat olan pamidronatın kemik ağrısı ve kırık sıklığında azalmaya ve hareket kabiliyetinde artmaya yol açarak Oİ tedavisinde etkinliğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Pamidronat infüzyon tedavisi alan tüm hastalara ihtiyacı olan günlük D vitamini ve kalsiyumun verilmesi gerekmektedir (1, 3, 7). Bizim serimizdeki tüm hastalar periodik olarak halinde Çocuk Endokrin kliniğinde İV pamidronat tedavisi alıyordu.

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

Kırıklar en sık alt ekstremitelerde oluşur. Bu yüzden ortopedik cerrahisi en çok uğraştıran konu alt ekstremitelerde sorunlardır. Uzun kemikler için en çok uygulanan ve kabul gören klasik ameliyat, osteotomi ile birlikte veya olmadan intramedüller stabilizasyondur. Bu yöntem ilk olarak Sofield ve Millar (73) tarafından tanımlanmıştır. Sofield bu teknikte deformite olan kemiği parçalara ayırarak bir rot üzerinde sıralayarak, düzgün bir ekstremitede elde etmeyi ve içerisindeki rotla kırığı önlemeyi amaçlamıştır. Rot üzerine kemiğin büyümesi sonrası tekrar deformite

geliştiğini ve ortalama olarak bu srenin bir buçuk ila iki yıl arasında olduğunu bildirmiştir. Sofield kendi makalesinde bu tekniğin avantajlarını şöyle sıralamıştır:

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

Sofield bu tekniği ayrıca, raşitizm, tibia konjenital psödoartrozu, fibröz displazi ile femur ve tibia konjenital kısılıklarının tedavisinde de kullanmıştır.

Sofield, cerrahiye başlama yaşı hakkında bir görüş bildirmemiş ve serisinde cerrahi yaptığı en küçük yaşı 6 ay bildirmiştir. Williams (112) bunu sorgulamış ve çocuğun gelişme gösterdiği ilk zamanda cerrahi yapmayı ve daha fazla geciktirmemeyi önermiştir. Kendi serisinde cerrahi yaptığı en genç hasta 10 aylık olarak bildirilmiş. Cerrahi geciktirildiği zaman ilerleyici deformite gelişeceği ve uzunluk kaybının kaçınılmaz olduğu bildirmiş, fakat çok erken cerrahinin de yaklaşık üç yıllık revizyon süresi olacağından hastaya daha fazla cerrahi yapılma durumu göz önünde tutularak deformite gelişmeye başladığı zaman cerrahi yapmayı önermiştir.

Zeitlin ve ark. (9), ciddi Oİ formulu çocuklarda alt ekstremitte ivilemesini ilk ayağa kalkma denemesinden sonra ancak yürümeden önce önermişler, böylelikle deformitelerin düzeltilmesini ve yürümeye başlamadan önce kırıklar için önleyici koruma sağlamak amacını gerçekleştirmeyi düşünmüşlerdir. Yürümeye başlama yaşından önce vileme tartışmalıdır ve pamidronat kullanımından sonra nadiren ihtiyaç duyulacağını da bildirilmişlerdir. Oİ hastasında motor gelişimin pamidronat tedavisi ile daha hızlı olduğu ve ameliyat yaşının azaldığını ve şimdi 18 ay civarında olduğunu öne sürmüşlerdir. Plastik breyslerin kemik çapı vilemeye izin verene kadar çocuklarda geçici olarak kullanılabileceği, düşük kırılma oranına sahip ve düz bir ekstremitteye sahip hafif Oİ formları olan çocuklarda vileme gerekmediğini bildirmişlerdir.

Ryöppy ve ark. (76) ise uzamayan viler ile çocuklara yaş alt sınırı olmadan erken müdahalenin alt ekstremitte motor gelişimini artırdığını ne sürmüşlerdir. Tiley ve Albright (75) ise hastanın ilk ayağa kalkmaya başlama zamanını alt ekstremitte için düzeltmeye başlama yaşı olduğunu bildirmişlerdir. Kliniğimizde ilk cerrahisini yaptığımız 8 hastanın ortalama yaşı 3 yıl idi. Cerrahi yapılan en küçük yaş 6 ay iken

en büyük 5 yaş idi. Literatürde cerrahiye başlama yaşında bir görüş birliği olmadığı gibi bizim hastalarımızda da ilk cerrahi yaşı için bir yaş skalası yoktu. Bunda hastanın klinik durumunun cerrahi karar vermede en önemli belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Biz ilk cerrahiye başlama kriterleri olarak; kırığın konservatif yolla kaynamaması ve/veya deformitenin yürüme kabiliyetini engellemesini ve belirgin kısalık, ağrı gibi sorunlara yol açmasını aldık. Bu sebeplerden dolayı cerrahiye başlama yaşını baştan belirlemenin zor olduğunu, her hastaya göre değişiklik gösterebileceğini düşünüyoruz.

Cerrahi kararı verilemeyen hastaların kırıklarının tedavisi hastanın kırığı ve yaşına göre değişkenlik gösterir. Yeni doğan hastaların kırıkları unstabil ya da bebeğin normal bir şekilde hareketine engel değilse, alüminyum veya alçı atellerle takip edilebilir (1). Büyük çocuklarda ise intramedüller tespit yapılmadan kapalı olarak deformitenin elle düzeltilmesi (osteoklazi) tanımlanmıştır. Morel ve ark. (80) kendi geliştirdikleri teknikte küçük çocuklarda elle kapalı olarak, daha büyük çocuklarda ise perkütan osteotomilerle deformiteyi düzelterek cilt traksiyonu uygulamışlar ve hastaları pnömatik splintlerle mobilize etmişlerdir. Bu metodla Sofield tekniğinde görülen aşırı kan kaybı, enfeksiyon, rot migrasyonu gibi komplikasyonların önüne geçmeyi amaçlamışlardır.

Middleton (113) ve Ryöppy (76) gibi bazı cerrahlar yine hastalara erken yaşta müdahale etmek ve komplikasyonları en aza indirmek için kapalı teknikler tanımlamışlar, fakat Morel ve ark. (80)'dan farklı olarak kapalı osteoklaziye takiben dış destek sağlama yerine kapalı olarak intramedüller çivi göndermişlerdir. Zaten dar olan bir medüller kanaldan kapalı olarak çivik göndermek teknik olarak oldukça güçtür.

Herring (1) hastalara intramedüller tespit ile açık osteoklazi için yaşları, kemik boyutları ve stabiliteyi izin verene kadar konservatif tedaviyi önerir. Hiçbir hastada kapalı osteoklazi ile deformite düzeltici cerrahi yapmadık. Çünkü bizim tekniğimizde klasik Sofield tekniğinden farklı olarak kemik proksimalden distale tüm diafiz boyunca açılmadı. Deformite apeksi skopi ile belirlenerek sınırlı insizyonla deformite düzeltildi. Böylece daha az periost hasarı ve daha az kan kaybı oluşturduk. Ayrıca çivileme yapıldıktan sonra oluşan kırıklarda, eğer kemikte ciddi deformasyon yoksa revizyon yapmadan önce kapalı redüksiyon ve alçı atellerle takip ettik. Bu

teknik özellikle kan kaybını tolere edemeyecek ve cerrahi olamayacak fakat deformitesi veya kırığı düzeltilmesi gereken küçük çocuklarda etkili görünmektedir.

Sofield tekniği günümüze kadar farklı intramedüller cihazlar kullanılarak ve çok çeşitli modifikasyonlara uğrayarak başarılı şekilde uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Teknik her ne kadar başarılı olsa da genel olarak tekniğin 3 ana komplikasyonu mevcuttur (1).

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

Sofield (73) kendi makalesinde hiçbir hastasında kaynamama bildirmemiş olmasına rağmen Oİ hastalarında kaynamama nadir bir olgu değildir. Williams (112), 11 hastaya toplam 50 cerrahi uygulamış, bir hastasında femurda ve kaynamama bir hastasının tibiasında geç kaynama bildirmiştir. Tiley ve Albright (75), 13 hastaya 129 cerrahi uygulamışlar ve genç hastalarda hiçbir kaynamama vakasıyla karşılaşmazken, iskelet matüritesini tamamlamış bir hastanın bilateral tibiasında kaynamama bildirmişlerdir.

Kaynamama hakkında yapılmış ilk ve en kapsamlı çalışma Gamble ve ark. (114) tarafından yayınlanmıştır. Yaptıkları çalışmada 52 hastanın 10 tanesinde toplam 12 kaynamama (% 19) vakasıyla karşılaşmışlardır. Ancak bu vakaların sadece iki tanesi cerrahi sonrası görülen kaynamama vakasıdır. Kaynama kriterleri olarak, kırık yerinde hareket ve ağrı olmaması ve kortikal süreklilik kullanılmıştır. Kaynamamalarının yedisi atrofik ve beşi hipertrofik tip olarak tanımlanmış. Beş kaynamama femurda, dört kaynamama humerusta, birer kaynamama da radius, ulna ve pubis kemiklerinde saptanmış. Oniki kaynamamanın dokuzu kaynamama alanının eksizyonu ve intramedüller çivileme ve greftleme ile tedavi edilmiş, iki hastada (üç kaynamama vakası) non-operatif tedavi uygulanmış (biri pubis ve diğeri bilateral humerus kırığı). Gamble ve ark. (114)'nın deneyimlerine göre, kaynamama daha çok aynı bölgede birçok kırık oluşan ve ilerleyici deformite gelişen kemiklerde görülmektedir. Ayrıca Oİ hastalarında ömür boyu meydana gelen kırıklar arasında kaynamama sıklığını hesaplamak mümkün olsa genel frekansın çok daha düşük olacağını düşünmektedirler.

Agarwal ve Joseph (115) 44 Oİ hastasıyla yaptıkları bir çalışmada sekiz hastanın dokuz uzun kemiğinde (% 18) kaynamama tespit etmişlerdir. Bunlardan üç tanesi hipertrofik, dört tanesi atrofik tipmiş ve iki tanesinde defekt mevcutmuş. Altı vaka humerus, 1 vaka femur, 1 vaka tibia ve 1 vaka ise ulnada görülen kaynamama vakasıymış. Bu dokuz kaynamama vakasının dört tanesi cerrahi (osteotomi ve intramedüller tespit) yapılmış hastalarda görülmüş. Çalışmacılar osteotomi sayısı ile kaynamama arasındaki ilişkiyi sorgulamışlar ve anlamlı bir ilişki kuramamışlar. Kaynamama gelişen vakalarda yeterli immobilizasyon uygulanmadığını düşünmüşler ve atrofik kaynamama riskini en aza indirmek için Oİ'daki uzun kemik kırıklarının yeterli immobilizasyon ile tedavi edilmesi gerekliliğini bildirmişlerdir.

Bizim serimizde toplam 12 hastanın 48 alt ekstremitte kemiğine (femur ve tibia) yapılan cerrahi sonrasında sadece 2 hastada kaynamama görüldü. Bir hastaya yapılan bilateral femur cerrahisi sonrasında her iki femurda kaynamama ve bir hastada da yapılan bilateral femur cerrahisi sonrasında sağ femurda kaynamama saptandı. Kaynamama kriterleri Gamble ve ark. (114) ile benzerdi. Kaynamama kriterlerimiz;

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

Çalışmamızda sadece cerrahi sonrası görülen kaynamama vakaları incelendiğinde kaynamama oranı % 6 olarak karşımıza çıkmaktadır. Gamble ve ark. ile Agarwal ve Joseph (115) yaptıkları çalışmalarda Oİ hastalarında tüm kaynamama vakalarının incelemişlerdir. Gamble ve ark. (114) 2 hastada cerrahi sonrası kaynamama, Agarwal ve Joseph (115) ise 4 hastada cerrahi sonrası kaynamama saptamışlar. Hasta popülasyonu ve cerrahi sonuçlarının bildirmesi açısından, Williams (112)'in 11 hastada 50 cerrahi sonrasında 2 hastada kaynamama ve kaynama gecikmesi vakası ile bizim çalışmamızdaki 12 hastada 48 cerrahi sonrası, 2 hastanın 3 kemiğinde görülen kaynamama bu açıdan literatürle uyumlu görünmektedir. Biz kaynamama görülen 2 hastaya da revizyon cerrahisi yaptık. Revizyon cerrahisinde mevcut bulunan teller çıkarılıp, kaynamama bölgesindeki sklerotik alanlar temizlenip, en büyük ebattaki tellerle değiştirildi. Hiçbir hastada greftleme yapılmadı.

Cerrahi tekniğin bir diğer önemli komplikasyonu da enfeksiyondur (1). Sofield ve Millar (73) kendi yayınlarında 2 ciddi enfeksiyon vakası bildirirken, Tiley ve Albright (75) ise bir hastada büyüme bozukluğuna yol açan enfeksiyon vakası bildirmişlerdir. Williams (112) ise hiçbir hastasında ciddi enfeksiyon vakası bildirmemiştir. Li ve ark. (74) klasik Sofield prosedürünün bir modifikasyonunu tanımlamışlardır. Klasik Sofield prosedüründe kemik deformitesinin tamamen düzeltilmesi için diafiz boylu boyunca açılır. Li ve ark. (74) ise bir görüntüleyici yardımıyla deformite yerinin belirlenip sınırlı insizyon ile osteotomi yapmayı önermişlerdir. Böylece daha az kanama, daha az periost hasarı ile devaskülerize kemik oranını azaltmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonrasında hiçbir enfeksiyon vakası bildirmemişlerdir. Abulsaad ve Abdelrahman (88), Li ve ark. (74)'nın tanımladığı minimal invaziv cerrahi tedavisini uygulamışlar ve 14 hastanın sonuçlarını yayınlamışlar ve hiçbir enfeksiyon ve kaynamama vakası bildirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız cerrahi teknik de Li ve ark. (74)'nın kullandığı modifiye Sofield tekniğine benzerlik göstermektedir. Hiçbir hastamızda postoperatif enfeksiyon görülmedi. Minimal insizyonlarla yapılan cerrahilerde enfeksiyon oranının düşük olması daha az insizyonla yapılan cerrahinin ve daha az periost hasarı yapılmasının enfeksiyon oranını azalttığını desteklemektedir. Bu yüzden biz de devaskülerize kemik oranını azaltmak için sınırlı insizyon, sınırlı periost hasarı ve sınırlı osteotomiyi öneriyoruz.

Klasik Sofield operasyonunun belki de en çok tartışılan ve üzerine konuşulan komplikasyonu rot migrasyonudur. Rot yerleşimi ve dizaynı hakkında kapsamlı olarak çalışan ve kullanılacak rotun santralizasyonunu belirten Tiley ve Albright (75), yayınladıkları çalışmada, yaptıkları 112 cerrahide 20 adet rot migrasyonu bildirmişlerdir. Bunun en büyük sebebinin kısa rot kullanımı olduğunu ve revizyon yaptıkları hastaların % 90'ında rotun kısa olduğunu saptamışlardır. Kısa rotun deformite gelişmesini önleyemediği ve stres noktası oluşturarak, deformite gelişimine neden olduğunu belirtmişlerdir. Elliyedi femur cerrahisinde migrasyonların 9'u trokanterden, 1 tanesi ise distalden gerçekleşmiş. Rot yerleştirirken proksimal hook olanlarda migrasyon oranı % 8 iken, hook olmayanlarda bu oran % 26 olarak bildirilmiş. Ayrıca rot yerleştirirken rotun distal metafizin tam ortasına yerleştirilmesini vurgulamışlardır. Seksen vakada rotun

anterior veya laterale yerleştirilmesi sonrası, tümünde rotun anterolaterale protüze olması sonucu ortalama 22.6 ay sonra revizyon yaptıklarını, 30 vakada rotun merkezi konulduğunu ve sadece 4 tanesinin laterale ve bir tanesinin posteriora migrasyon gösterdiğini, ayrıca bu hastalarda revizyon zamanının ortalama 48.7 ay olduğunu bildirmişlerdir. Willimas (112), rot migrasyonunun longitudinal veya yana doğru olabileceğini söylemiş ve femurda distal migrasyonun proksimalde hook kullanılarak engellenebileceğini fakat bunun tibiada yapılamayacağını belirtmiştir ve 2 rot migrasyonu vakası bildirmiştir. Abulsaad ve Abdelrahman (88), revizyonların sebepleri olarak; 14 hastada rotun korteks dışına çıkması, 7 hastada tekrar deformite gelişmesi, 3 hastada kırık oluşumu olarak bildirmişlerdir. Bizim serimizde, 2 femur vakasında rotun distale migrasyonu görüldü. İlk vakada distal eklemdaki tel çıkartılarak proksimal tel yerinde bırakıldı. İkinci vakada femur tekrar revize edilerek proksimal ve distal teller değiştirildi. Bizim vakalarımızda femurda kullanılan tellerin ucu bükülerek proksimalde trokantere, distalde ise femoral çentiğe gömüldü. Proksimal gevşeme ve migrasyon görülmezken, distaldeki tel kırıkdağa uygun yerleştirilmezse distal migrasyon görülebilmektedir. Aynı şekilde tibiada da bizim tekniğimizde tel tibial çıkıntının kırıkdağına ucu bükülerek gömülmektedir. Hiçbir tibia vakamızda tel migrasyonu görülmedi.

Vakalarımızda implanta bağımlı olan en önemli problem, ekstremiteler uzamasına bağılı olarak görülen implant yetmezliği idi. Bunun sonucunda şu problemlerle karşılaştık: 1. Özellikle tibiada implant desteği olmayan distal bölgede kemikte açılanma artışı. Bunun sonucunda tek korteks dışına hatta cilt dışına kadar tel çıktı ve bu bölgedeki deformite ve/veya kırık sonrasında revizyon cerrahisi gerekti. Tibia cerrahileri sonrasında 3 vakada çivi distalinde açılanma artışıyla birlikte telin korteksi delip geçmesi görülürken, 3 vakada ise açılanma sonrası o bölgede kırıkla karşılaştık. 2. Femurda çift tel kullanılarak implantsız bölge bırakılmadı, fakat kemiğin büyümesi sonrası, bazı vakalarda telin çapı ve boyu kemiğin deforme olmasına engel olamadı. Bazı vakalarımızda tel lateral korteksten çıktı ve bu kemikte stres noktası oluşturarak mediale doğru deformite ve/veya kırık oluşumuna neden oldu. Bazı vakalarda ise tel korteksten çıkmasa bile çocuk büyüyünce çap olarak ince kaldığından destek kuvveti yetersiz zayıfladı ve deformite gelişti. Femur vakalarında açılanma artışıyla birlikte korteksi delip geçme sık

gördüğümüz bir komplikasyon olmasına rağmen, çift tel kullanmanın stabilite etkisinden dolayı tüm vakalarda revizyon ihtiyacı gerekmedi ve sadece 1 vakada açılanmayla birlikte kırık gördük.

Yapılan birçok çalışmada, uzamayan rotlarla yapılan operasyon sonrası kemiğin büyümesi neticesinde, implanta bağımlı olarak rot migrasyonu, rot dışı kemik büyümesi sonrası rotun korteks dışına çıkması ve deforme ve/veya kırık oluşumu, rot eğilmesi veya kırılması gibi sorunlarla sıkça karşılaşıldığı görülmektedir. Bu komplikasyonlar ve oranları cerrahi tekniğe ve kullanılan implantlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (78). Uzamayan rotlarda görülen yüksek komplikasyonlar ve revizyon oranları sebebiyle Bailey ve Dubow (83) kemik uzadıkça uzayan yeni bir implant tasarlamışlardır. Fakat sistemin uygulaması zordur ve yüksek oranlarda komplikasyon oranları bildirilmiştir. Bu komplikasyonların birçoğu implant nedenlidir (özellikle sistemin T parçasının çıkması) (116-120). Klasik Sofield prosedürü ile Bailey-Dubow çivilerini karşılaştıran yayınlarda, Porat ve ark. (117) uzamayan çivilerle % 50 ve Bailey-Dubow çivileriyle % 72 komplikasyon oranı bildirmişlerdir. Gamble ve ark (118)'da uzamayan çivilerle % 55, Bailey- Dubow çivileriyle % 69 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Bailey-Dubow çivilerindeki bu yüksek orandaki mekanik sorunları çözmek için Sheffield ve Fassier-Duval çivileri geliştirilmiştir. Wilkinson ve ark. (84) Sheffield çivileri kullanarak, Bailey-Dubow çivilerinde gördükleri % 32'lik komplikasyon oranını, T parçası sorununu çözdükleri için % 20'ye gerilettiklerini bildirmişlerdir.

El-Adl ve ark. (121) ise 2009 yılında yayınladıkları çalışmada implant kaynaklı komplikasyon oranlarını, uzamayan çivilerde % 68.4 ve Sheffield uzayan çivilerinde % 28.6 olarak bulmuşlardır. Teleskopik çubuklardaki düşük komplikasyon oranını, çubuk yerleştirirken dikkatli davranmaya ve Bailey-Dubow çubukları yerine Sheffield çubuklarının kullanımına bağlamışlardır.

Joseph ve ark (78), bizim de kendi hastalarımızda kullandığımız çift uzamayan rotlarla yapılan cerrahiden bahseden ilk makaleyi 2005 yılında yayınlamışlardır. Femurda yapılan toplam 50 operasyondan 18 hastaya tek rot, 18 hastaya çift rot ve 14 hastaya Sheffield çubuğu kullanmışlardır. Tibiada ise 17 hastaya tek rot ve 8 hastaya Sheffield çubuğu kullanmışlardır. Kırık sıklığı açısından,

çift rotlarla (2/18) uzayabilen çiviler (2/14) benzer oranlarda bulunmuş. Medüller kanalı dolduran çift rodun, inamedüller tek çubuk kadar destek sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Fakat çift rot tekniğinde (3/18), uzayan çivilerde görülmeyen (0/14) tellerin korteksten çıkma neticesinde femurda eğilme sorununu gözlemlemişlerdir. Bunu da, kemiğin yüklenme veya kas kontraktürleri sonucu bükülmesine bağlamışlardır. Fakat rotlarda herhangi bir eğilme veya kırılma görülmemiş ve hastaların ambulasyonu etkilenmemiştir. Çivinin proksimale veya distale migrasyonuna bakıldığında uzayan çivilerde (14/14), çift rot tekniğine (3/18) göre oldukça fazla bulunmuş. Çalışma sonucunda çift rot kullanılan hastalardaki komplikasyonların genel sıklığının uzayabilen çivilerden daha fazla olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Tibiada kullanılan tek rot tekniğinde, uzayan çiviye göre ayak bileği artrotomisi yapılmamasının bir avantaj olduğunu bildirmişlerdir. Fiyat açısından da Rush çivilerinin maliyetinin Sheffield çivilerine göre oldukça düşük olduğunu vurgulamışlardır. Luhmann ve ark. (122) 12 hastaya toplam 42 Bailey-Dubow çivisi ve 6 çift rot sistemi uygulamışlardır. Uzayan çivilerde 14 komplikasyonla (% 39) karşılaşmışlar ve bunların 12 tanesi revizyon gerektirmiştir. Komplikasyon olarak; 4 kortikal rot çıkması, 3 rod eğilmesi ile birlikte kırık, 2 rodun migrasyon sonucu kısa kalması ve kırık, 2 T parça sorunu, 2 kırıkla birlikte görülen migrasyon ve bir hastada revizyon migrasyon saptamışlardır. Hiçbir hastada enfeksiyon veya kaynamama görmemişler ve çift rot sistemi kullanılan hastalarda komplikasyonla karşılaşmamışlardır. Biz çalışmamızda, 33 femurda ve 15 tibiada olmak üzere toplam 20 komplikasyonla karşılaştık. Klasik Sofield prosedürü ile uzayabilen çivilerin karşılaştırmalı sonuçlarının yayınlandığı çalışmalarda yüksek (% 50-70) komplikasyon oranları ile karşılaştırıldığında bizim oranlarımız düşüktü. Bizim vakalarımızda gördüğümüz komplikasyonlar, tibia ve femur cerrahilerinde ortak olarak, kaynamama, telin distale yer değiştirmesi, açılanma artışıyla birlikte kırık olmaksızın telin korteksten dışarı çıkması, açılanma artışı sonrası telin korteksten çıkması ve sonrasında kırık oluşumu ve spontan kırık oluşumu idi (Tablo 10). Femur cerrahisinde çift rot kullanan Joseph ve ark. (78) gibi bizim hastalarımızda da en önemli problem açılanma sonrası teli korteksten çıkması idi. Femur cerrahilerinde 33 vakanın beşinde kırıkla veya kırık görülmeden açılanma problemiyle karşılaştık. Tibiada ise 15 vakanın altısında açılanma problemi

mevcuttu. Femurda çift tel kullanmanın daha az açılanma ve tel migrasyonuna neden olduğunu ve kırık riskini azalttığını düşünmekteyiz. Femurdaki 5 vakanın sadece birinde kırık görülürken, tibiadaki 6 vakanın yarısında kırık oluştu. Bizim vakalarımızdaki bu yüksek implant bağımlı komplikasyon oranının hastalarımızın yüksek orandaki mobilizasyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim bu hastalar mobilize olduğu için kemiğe oldukça yük biniyordu ve kemiği yeterince deforme edebilecek kas gücüne sahiptiler.

Kompikasyon oranları ne olursa olsun, asıl önemli olan bunun revizyona neden olup olmadığıdır. Nitekim Joseph ve ark. (78)'nin telin korteksten çıkması komplikasyonlarının hepsine revizyon yapmamaları bunun bir göstergesidir. Bizim hastalarımızda da korteksten tel çıkması ile birlikte femurda açılanma sık görülen bir durum olmasına rağmen tüm vakalara revizyon yapılmadı. Burada revizyon zamanı önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim serimizde femur için ortalama revizyon zamanı 28 aydı ve bunlardan 3 tanesi kaynamama için 4 ay sonra yapılan revizyonlardı. İmplant ve cerrahi tekniğin gerektirdiği revizyon zamanı ise 35,3 aydı. Tibia için ortalama revizyon zamanı 27,7 aydı. Toplamda revizyon cerrahileri için ortalama süre 28 aydı. Literatürde uzamayan çivilerle yapılan cerrahilerin yayınlandığı birçok makalede ortalama revizyon zamanı olarak 2-2.5 yıl belirtilmiştir (88). Bizim revizyon zamanımız literatürle bu açıdan uyumlu idi.

Ortezlerin Oİ tedavisinde sınırlı bir rolü vardır. Diz, ayak, ayak bileğini içeren KAFO ortezler ile erken postoperatif dönemde ambulasyon kolaylaşır. Biz hastalarımızda, postoperatif olarak radyolojik kırık kaynaması elde edene kadar alçı ve atellerle destek sağladık. Sık kırık görülen hastalarımızda mobilizasyona yardımcı olmak için yürümeye yardımcı ortezler, yürüteçler ve koltuk değneği gibi cihazlar kullandık.

Yürüme kapasitesi Oİ hastalarında önemli bir konudur. Fakat hastanın yürüme becerisini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunun önceden de kestirilmesi oldukça güçtür. Daly ve ark. (72), hastalarda Sillence sınıflamasının yürüme olasılığını tahmin etmede faydalı olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, 10 aylıkken bağımsız oturabilen çocukta yürüme potansiyelinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Cerrahi tedavinin motor gelişimini etkilediği ve yürüme kapasitesini artırdığı gibi genel bir kanı olmasına rağmen, sonuçlarında intramedüller çivilemenin

motor gelişimi üzerinde büyük bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Khoshhal ve Ellis (110), Sofield prosedürünün kırık sıklığı ve deformitelerini azaltabildiğini, ancak ambulasyon durumunu belirleyen tek değişken olmadığını belirtmişlerdir. Motivasyon, vücut kitle artışı ve azalmış kas gücü gibi diğer faktörlerin eşdeğer veya daha önemli faktörler olabileceğini söylemişlerdir. Uzun yatış süreleri ve çoklu operasyonların çocuğun gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu vurgulamışlardır. Engelbert ve ark. (123) 49 Oİ hastasında yaptıkları çalışma sonrasında toplam kas gücü ve hastalık tipinin ambulasyon derecesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve vücut ağırlığının ambulasyon yeteneğinin gelişmesi veya gerilemesinde önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Biz de hastalarımızın mobilizasyon durumlarını değerlendirirken Hoffer ve Bullock'un ambulasyon dereceleme skalasını kullandık. Hastalarımızdan 2 tanesi tekerlekli sandalye kullanırken bunlardan bir tanesi sınırlı mesafede olsa mobilize olabiliyordu. Diğer tüm hastalarımız yardımcı cihazla veya cihazsız mobilize olabiliyordu. Tekerlekli sandalye kullanan 2 hastamız da Sillence tip III hastalardı, mobilize olan tüm hastalar Sillence tip I veya tip IV hastalardı. Bu da literatürü güçlü şekilde desteklemektedir. Yaptığımız cerrahiler sonrası hiçbir hastamızın mobilizasyon durumu anlamlı olarak değişmedi. Cerrahiler sonrasında kırık riski azaltılarak, mobilize olmayan hastalarda ağrıyı azaltarak daha iyi eklem hareketi ve hayat konforu elde edildi. Mobilize hastalarda da kırık ve deformite sıklığı azaltılarak mobilizasyonun sürdürülebilirliği sağlandı. Biz cerrahiler ile mobilizasyonun anlamlı ölçüde artırılmayacağını, fakat kırık ve deformite riski azaltılarak, mevcut durumun devam ettirilebileceği kanaatindeyiz. Jones ve ark. (7), uzun kemiklerin stabilizasyonun yürüme potansiyeli olan bir çocukta yürümeye izin vereceğini, ağır Oİ hastalarında intramedüller çivilemenin ağrıyı dindirmek ve sınırlı hareketlilik kazanmak için yararlı olabileceğini söylemişlerdir.

Plak-vida sistemleri, Oİ tedavisinde sık kullanılan bir tedavi seçeneği değildir. Yüksek komplikasyon oranları, kısa revizyon zamanı ve büyümeye bilinmeyen etkisi göz önüne alındığında, uzayan çubukların çok gerisinde kalmışlardır (70). Biz sadece bir hastamızda plak-vida sistemini kullandık. Daha önce plak-vida sistemi yapılan ve refraktür gelişen bir hastaya, intramedüller tel tedavisi uyguladık. Fakat tespit yetersizliği sonrası tekrar kırık gelişen hastaya intramedüller tespit üzerine plak-vida sistemi uyguladık. Standart Oİ tedavisinde

olmamasına rağmen, plak-vida sistemi kullanmamızın birincil sebebi hastada intramedüller tespite rağmen tekrar kırık oluşmasıydı ve ayrıca hastanın kemik kalitesi plak-vida sistemine uygundu. Plak-vida sisteminin Oİ tedavisinde yeri olmadığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak;

1. Osteogenezis İmperfekta tanısı temel klinik belirtilere göre konur. Sillence sınıflaması en çok kullanılan sınıflamadır. Shapiro sınıflaması da diğer kullanılan bir sınıflamadır. Cilt biyopsisi altın standart olsa bile her merkezde yapma olanağı yoktur.
2. Medikal tedavinin temelini oluşturan pamidronatın yanında, D vitamini ve kalsiyum kullanımı halen etkin olarak gözükmektedir.
3. Ortopedide alt ekstremitte sorunları için en çok uygulanan ve kabul gören klasik ameliyat, osteotomi ile birlikte veya olmadan intramedüller stabilizasyondur.
4. Sofield tarafından ilk olarak tariflenen teknik ve implantlar birçok değişikliğe uğrasa da, temel olarak osteotomi, yeniden düzenleme ve intramedüller çivi ile tespit uzun kemiklerde kırık ve deformasyonların önlenmesinde altın standarttır.
5. Tüm cerrahi teknik ve implantlarda en büyük sorun yüksek komplikasyon oranları ve kaçınılmaz revizyon ihtiyacıdır.
6. Komplikasyonların büyük bir kısmı implant kaynaklıdır. Cerrahi teknik komplikasyonları azaltmada önemli bir etkidir. Kaynamama görülme sıklığı az olmamakla birlikte muhtemel sebebi implant yetmezliği olabilir.
7. Revizyon zamanını azaltmayı amaçlayan uzayabilen çivilerde yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir ve uygulaması oldukça zordur. Femurda kullandığımız çift rot uygulaması revizyon zamanını uzatmaktadır.
8. Plak-vida sistemlerinin Osteogenezis İmperfekta tedavisinde yeri yoktur.
9. Cerrahi tedavi hastanın ambulasyonunu değiştirmez, kırık ve deformite sıklığı azaltılarak mobilizasyonun sürdürülebilirliğini sağlar. İmmobilize hastalarda ise ağrıyı azaltarak daha iyi eklem hareketi ve hayat konforu sağlar.
10. Sık kırık görülen hastalarda mobilizasyona yardımcı olmak için yürümeye yardımcı ortezler sınırlı olarak kullanılabilir.

11. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir implant olan K-telleri ile yapılan ve teknik olarak kolay uygulanabilir olan bu çalışmamızdaki cerrahi teknik, diğer implant ve cerrahilerle karşılaştırıldığında, Osteogenezis İmperfekta tedavisinde özellikle ülkemiz koşullarında etkili ve güvenli bir yöntemdir.

5. KAYNAKLAR

1. Herring JA. Osteogenesis Imperfekta. Centel T (Çvr. Ed). Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. Türkçe Baskı, Cilt 3, Hayat Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2007: 1717-1740.
2. Joan CM. Osteogenesis Imperfecta. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Akçay T (Çvr. Ed), Nelson Pediatri Türkçe Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Cilt 2008: 2336-2338.
3. Özdemir ÖMA, Kılıç İ, Semiz S, Candemir M. Osteogenesis imperfekta tedavisinde pamidronat tedavisi: SDÜ Tıp Fak Derg 2008; 15: 39-42.
4. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363: 1377-1385.
5. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-116.
6. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). Ann Anat 2002; 184: 1-7.
7. Jones D, Hosalkar H, Jones S. The orthopaedic management of osteogenesis imperfecta. Current Orthopaedics 2002; 16: 374-388.
8. Canale TS. Osteokondroz veya Epifizit ve Diğer Çeşitli Hastalıklar; Doğumsal Bozukluklar: Osteogenesis Imperfekta. In: Canale Terry S (Ed), Akgün I (Çvr. Ed), Campbell's Operative Orthopaedics Türkçe Baskısı, İstanbul, Hayat Tıp Kitapçılık. 2007: 1190-1194, 2007
9. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. J Ped Orthop B 2003; 10: 77-87.
10. Boyde A, Travers R, Glorieux FH, Jones SJ. The mineralization density of iliac crest bone from children with osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int 1999; 64: 185-90.

11. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat* 1997; 9: 300–315.
12. Bateman JF, Lamande SR, Dahl HH, Chan D, Mascara T, Cole WG. A frameshift mutation results in a truncated nonfunctional carboxyl-terminal pro alpha 1(I) propeptide of type I collagen in osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1989; 264: 10960–10964.
13. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000; 26: 581–589.
14. Jones SJ, Glorieux FH, Travers R, Boyde A. The microscopic structure of bone in normal children and patients with osteogenesis imperfecta: a survey using backscattered electron imaging. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 8–17.
15. Nogami H, Ono Y, Katoh R, Oohira A. Microvascular and cellular defects of the periosteum of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 292: 358-365.
16. Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A. Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983; 17: 204-207.
17. Frost HM. Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 145–156.
18. Losser E. Zur Kenntnis der Osteogenesis Imperfecta Congenita and tarda (sogenannte idiopathische osteopsathynosis) mit Grenzgebieten. *Med Chir* 1906; 15: 161.
19. Seedorff K S. Osteogenesis imperfecta: a study of clinical features and heredity based on 55 Danish families: comprising 180 affected persons. Copenhagen Ejnar Munksgaard, 1949.

20. Falvo KA, Root L, Bullough PG. Osteogenesis imperfecta: clinical evaluation and management. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56: 783-793.
21. Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985; 5: 456.
22. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101–116.
23. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650–1658.
24. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30–38.
25. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31: 12–18.
26. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006; 127: 291–304.
27. Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006; 355: 2757–2764.
28. Bodian DL, Madhan B, Brodsky B, Klein TE. Predicting the clinical lethality of osteogenesis imperfecta from collagen glycine mutations. *Biochemistry* 2008; 47: 5424–5432.
29. Obafemi AA, Bulas DI, Troendle J, Marini JC. Popcorn calcification in osteogenesis imperfecta: incidence, progression, and molecular correlation. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2725–2732.

30. Shapiroa JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 709–716.
31. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C, Breslau-Siderius LJ, Bardoel AF, van der Sluijs HA, et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1054–1058.
32. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513–523.
33. Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, Fassier F. High prevalence of coxa vara in patients with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2006; 26: 24-28.
34. Wenger DR, Abrams RA, Yaru N, Leach J. Obstruction of the colon due to protrusio acetabuli in osteogenesis imperfecta: treatment by pelvic osteotomy. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1103-1107.
35. Darmanis S, Bircher M. Fractures of the acetabulum in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 670-372.
36. Lubicky JP. The Spine in Osteogenesis Imperfecta. *Spine Deformity Preview Issue* 2012; 8: 124-132.
37. Cristofaro RL, Hoek KJ, Bonnett CA, Brown JC. Operative treatment of spine deformity in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Rel Res* 1979; 139: 40-48.
38. Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE. Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta: results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation. *Eur Spine J* 2000; 9: 486–491.
39. Ogilvie-Harris DJ, Khazim R. Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 155-156.

40. Cortes ZE, Maloney MD. Anterior cruciate ligament reconstruction in osteogenesis imperfecta: a case report. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1317-1322.
41. Alkadhi H, Rissmann D, Kollias SS. Osteogenesis imperfecta of the temporal bone: CT and MR imaging in Van der Hoeve-de Kleyn syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1106-1109.
42. Ceylan K, Çelik H, Oğuz H, Samim E, Felek SA, Arslan N. Olgu Sunumu: Van Der Hoeve De Kleyn Sendromu. *Otoscope* 2004; 1: 30-33
43. Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int* 2011; 2011: 983942.
44. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 515-519.
45. Shea JJ, Postma DS. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 467-470.
46. Cropp GJ, Myers DN. Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 1972; 49: 375-391.
47. Özbek MN, Yüksel B, Mungan NÖ, Topaloğlu AK, Çıtırık D. Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010; 25: 52-57.
48. Goldman AB, Davidson D, Pavlov H, Bullough PG. "Popcorn" calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta. *Radiology* 1980; 136: 351-358.
49. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 427-430.
50. Kaissi AA, Klaushofer K, Grill F. Distinctive tomographic abnormalities of the craniocervical region in a patient with osteogenesis imperfecta type IV B. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 647-649.

51. Humphrey J, Wilson-MacDonald J. Rotatory atlanto-axial dislocation in an infant with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J* 2009; 18: 168–171.
52. Miller ME, Hangartner TN. Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int* 1999; 9: 427-432.
53. Moore MS, Minch CM, Kruse RW, Harcke HT, Jacobson L, Taylor A. The role of dual energy X-ray absorptiometry in aiding the diagnosis of pediatric osteogenesis imperfecta. *Am J Orthop* 1998; 27: 797–801.
54. Pace JM, Wiese M, Drenguis AS, Kuznetsova N, Leikin S, Schwarze U, et al. Defective C-propeptides of the proalpha2(I) chain of type I procollagen impede molecular assembly and result in osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 2008; 283: 16061–16067.
55. Bodian DL, Chan TF, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 463–471.
56. Fedarko N S, Robey P G, Vetter U K. Extracellular matrix stoichiometry in osteoblasts from patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1122–1129.
57. Albright JA. Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981; 159: 88–96.
58. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proceedings of the National; Proc Natl Acad Sci USA* 1999 5; 96: 133-138.
59. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8: 4.

60. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947–952.
61. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846–1850.
62. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110: 1293–1299.
63. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998; 87: 64-68.
64. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-364.
65. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 601-603.
66. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68–73.
67. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126–130.
68. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312–321.

69. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999; 5: 309-313.
70. Enright WJ, Noonan KJ. Bone Plating in Patients with Type III Osteogenesis Imperfecta: Results and Complications. *Iowa Orthop J* 2006; 26: 37-40.
71. Mulpuri K, Joseph B. Intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 267-273.
72. Daly K, Wisbeach A, Sanpera I Jr, Fixsen JA. The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 477-480.
73. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a tenyear appraisal. *J Bone Joint Surg* 1959; 41: 1371-1391.
74. Li YH, Chow W, Leong JC. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 11-16.
75. Tiley F, Albright JA. Osteogenesis imperfecta: treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion: report on 13 patients. *J Bone Joint Surg* 1973; 55: 701-713.
76. Ryöppy S, Albery A, Kaitila I. Early semiclosed intramedullary stabilization in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1987; 7: 139-144.
77. Boutad B, Laville J. Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta: fourteen cases at eight years follow-up. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2004; 90: 304-311.
78. Joseph B, Rebello G. The choice of intramedullary devices for the femur and the tibia in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 311-319.

79. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 52–57.
80. Morel G, Houghton GR. Pneumatic trouser splints in the treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 547-52.
81. Hathaway WE, Solomons CC, Ott JE. Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfecta. *Blood* 1972; 39: 500-509.
82. Oakley I, Reece LP. Anesthetic implications for the patient with osteogenesis imperfecta. *AANA J* 2010; 78: 47-53.
83. Bailey RW, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 157-170.
84. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 999–1004.
85. Fassier F, Duval P. New concept for telescoping rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. *Proceedings of the Annual Meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA)*. Mexico: Cancun, 2001: 101.
86. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier–Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop* 2011; 5: 217–224.
87. Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R. Surgical treatment of deformities and fractures on lower limbs with osteogenesis imperfecta. *Acta Ortop Bras* 2009; 17: 202-206.

88. Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2009; 33: 527–532.
89. Amako M, Fassier F, Hamdy RC, Aarabi M, Montpetit K, Glorieux FH. Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 689–694.
90. Khoshhal KI, Ellis RD. Functional outcome of Sofield procedure in the upper limb in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 236-237.
91. Gargan MF, Wisbeach A, Fixsen JA. Humeral rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1996; 16: 719-722.
92. Mirbaha M. Multiple osteotomies and intramedullary fixation of the radius and the ulna to correct severe deformity and improve function in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg* 1966; 48: 523–527.
93. Root L. Upper limb surgery in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981; 159: 141–146.
94. Zionts LE, Moon CN. Olecranon apophysis fractures in children with osteogenesis imperfecta revisited. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 745-750.
95. Ishikawa S, Kumar SJ, Takahashi HE, Homma M. Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 212-219.
96. Beighton P, Spranger J, Versveld G. Skeletal complications in osteogenesis imperfecta. A review of 153 South African patients. *S Afr Med J* 1983; 64: 565-568.
97. Yong-Hing K, MacEwen GD. Scoliosis associated with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64: 36-43.

98. Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, Bradford DS. Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 598–616.
99. Benson DR, Donaldson DH, Miller EA. The spine in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 925–929.
100. Lubicky JP. The Spine in Osteogenesis Imperfecta. *Spine Deformity. Spine Deformity Preview Issue* 2012; 124-132.
101. Pan CH, Ma SC, Wu CT, Chen PQ. All pedicle screw fixation technique in correcting severe kyphoscoliosis in an osteogenesis imperfecta patient: a case report. *J Spinal Disord Tech* 2006; 19: 368-372.
102. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996; 49: 627–630.
103. Hayes M, Parker G, Ell J, Silience D. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 357-364.
104. Rush PJ, Berbrayer D, Reilly BJ. Basilar impression and osteogenesis imperfecta in a three-year-old girl: CT and MRI. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 142-143.
105. Bossingham DH, Strange TV, Nicholls PJ. Splints in severe osteogenesis imperfecta. *Br Med J* 1978; 1: 620–621.
106. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 111-122.
107. Furey JG, McNamee DC. Air splints for long-term management of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55: 645-649.

108. Gerber LH, Binder H, Berry R, Siegel KL, Kim H, Weintrob J, et al. Effects of withdrawal of bracing in matched pairs of children with osteogenesis imperfecta. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 46-51.
109. Letts M, Monson R, Weber K. The prevention of recurrent fractures of the lower extremities in severe osteogenesis imperfecta using vacuum pants: a preliminary report in four patients. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 454-457.
110. Khoshhal KI, Ellis RD. Effect of lower limb Sofield procedure on ambulation in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 233-235.
111. Bayraktar S, Ataoğlu E, Bayraktar ST, Ayaz A, Şengül H, Elevli M. Osteogenesis imperfecta tip II. *Haseki Tıp Bülteni* 2005; 43: 126-129.
112. Williams PF. Fragmentation and rodding in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1965; 47: 23-31.
113. Middleton RWD. Closed Intramedullary Rodding for osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 652-655.
114. Gamble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 439-443.
115. Agarwal V, Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 451-455.
116. Marafioti RL, Westin GW. Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 467-472.
117. Porat S, Hiller E, Serdnan DS, Meyer S. Function results of operation in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1991; 11: 200- 203.
118. Gamble JG, Strudwick WJ, Rinsky LA, Bleck EE. Complications of intramedullary rods in osteogenesis imperfecta: Bailey-Dubow rods versus nonelongating rods. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 645-649.

119. Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M. Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 240-245.
120. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJ. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. An interim report of results and complications. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 227-232.
121. El-Adl G, Khalil MA, Enan A, Mostafa MF, El-Lakkany MR. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg* 2009; 75: 200-208.
122. Luhmann SJ, Sheridan JJ, Capelli AM, Schoenecker PL. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20-year experience. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 88-94.
123. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 772-778.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Erbaa'da doğdum. İlkokul ve ortaokulu Erbaa'da bitirdim. Tokat Anadolu Öğretmen Lisesi'nden 2000 yılında mezun olduktan sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne başladım. 2006 yılında mezun olduktan sonra, mecburi hizmetimi Erbaa 1 No'lu Merkez Sağlık Ocağı ve Erbaa Devlet Hastanesi'nde yaptım. 2009 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D.'da halen asistan olarak çalışmaktayım.