



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

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRME**

Dr. Ebru DOĞAN TOPÇUOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2023



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

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRME**

Dr. Ebru DOĞAN TOPÇUOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali DÜZOVA**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Bilimsel araştırma yapmak için bir hipotezin nasıl kurulacağını, bilime nasıl katkıda bulunulacağını bana öğreten ve tezimin her aşamasında yol gösteren, bana her konuda örnek ve destek olan tez danışmanım değerli bilim insanı Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya,

Tezimin tüm aşamalarında tecrübelerini paylaşan, desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ, Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ, Doç. Dr. Hayrettin Hakan AYKAN, Doç. Dr. İlker ERTUĞRUL'a,

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca birikimlerimden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN, Doç. Dr. Bora GÜLHAN ve Dr. Öğretim Üyesi Eda Didem KURT ŞÜKÜR'e,

Asistanlık eğitimimiz boyunca her konuda desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK'e,

Tez çalışmamıza destek veren Bilimsel Araştırma Proje birimine,
Asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen değerli hocalarıma, manevi destekleri için aileme ve arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili eşim Abdullah TOPÇUOĞLU'na ve yakın zamanda ailemize katılacak olan minik prensese varlığı ile bana güç verdiği için teşekkür ederim.

Dr. Ebru DOĞAN TOPÇUOĞLU

Ankara, 2023

ÖZET

Doğan Topçuoğlu E. , Osteogenezis İmperfekta Hastalarında Kardiyovasküler Değerlendirme, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Osteogenezis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi, düşük kemik mineral yoğunluğu ve tekrarlayan kırıklar ile seyreden kemik dokusunun en sık görülen kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. Klinik ve moleküler olarak çok heterojendir. Boy kısalığı, diş yapısında bozukluk, mavi-gri sklera, işitme kaybı, akciğer problemleri ve kardiyak kapak yetersizliği gibi klinik semptomlar görülebilir. Tip 1 kolajen kalp kapakçıkları, korda tendinea, kalbin fibröz halkaları, interventriküler septum, aort ve diğer birçok arter dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli bölümlerinin önemli bir bileşenidir. OI tanısı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak kan basıncı özelliklerine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında rutin kontrole gelen OI tanısı almış çocuklar kardiyovasküler ve böbrek sağlığı açısından değerlendirilmiştir. Ekokardiyografinin yanı sıra nabız dalga hızı ölçümü, 24-saat ayaktan kan basıncı ölçümü (AKBÖ) yapılarak kapsamlı bir şekilde kan basıncı özellikleri belirlenmiş, idrar ve serum incelemeleri ile böbrek fonksiyonları incelenmiş ve saptanan özelliklerin klinik ve genetik özellikler ile ilişkisi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların 17'si kız (%48,6), 18'i (%51,4) erkekti. Klinik olarak OI tanısı alma yaşlarının ortalaması $27,94 \pm 27,12$ ay; ortanca değeri 20 (1,0-101,0) ay olarak belirlendi. Hastalar şiddet derecesine göre gruplandırıldı; 15 hasta (%42,9) tip I OI olarak bilinen hafif formda, 13 hasta (%37,1) tip IV olarak bilinen orta formda ve 7 hasta da (%20,0) ağır form olarak bilinen tip III OI olarak değerlendirildi. Sekiz hastada (%22,9) boy kısalığı mevcuttu; ağır OI grubunun %71,4'ünde boy kısalığı saptandı, bu sıklık hafif ve orta OI grubunda sırası ile %0 ve %23,1 idi ($p < 0,001$). Hastalık gruplarına göre kümülatif pamidronat dozu farklılık gösteriyordu ($p=0,002$); ağır grubun, hafif ve orta gruba göre daha yüksek düzeyde kümülatif doz almış olduğu görüldü. Proteinüri ağır OI grubunda (%57,1), hafif OI grubuna (%7,1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı ($p=0,047$). Serum kreatininin temelli formüllerde ağır OI grubunun tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) değerinin daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ağır OI grubunun hafif-orta şiddetteki hastalara göre daha immobil olmasına bağlı kas kitlesinin daha düşük olduğu göz önüne alındığında serum kreatininin temelli eGFH değerlendirmeleri, kas kitlesi düşük hastalarda eGFH'nin olduğundan yüksek hesaplanmasına neden olabilir. OI şiddetine göre hastaların sol ventrikül geometrisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,011$); bu farklılığın ağır ve hafif grup arasında olduğu görüldü. Hafif OI grubunun %84,6'sında, ağır OI grubunun ise %14,3'ünde normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı. Hastaların ekokardiyografik özellikleri genetik özelliklere göre karşılaştırıldığında, *COL1A1-2* ilişkili olan grupta sol ventrikül kütle indeksi daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,045$). Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerleri OI şiddetine göre karşılaştırıldığında; nabız dalga hızı SDS düzeyleri (hem yaşa göre, hem boya göre) orta OI grubunda, hafif OI grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). AKBÖ yapılan 18 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde uyanıklık döneminde 3 hasta ve uyku döneminde 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%22) hipertansiyon saptandı. Çökme değerlerine bakıldığında, 4 hastaya ilaveten, 5 hastanın (%33) "non-dipper" olduğu görüldü. Dokuz hastada (%50) AKBÖ profilinin bozuk olduğu görüldü, bu 9 hastanın ofis kan basıncı ölçümleri normaldi. OI hastalarının pediatrik yaş grubundayken kan basıncı takibinin yapılması, kardiyovasküler açıdan uyarıcı bulguları olan çocukların yakın takip edilmesi önem arz etmektedir. Bu hasta grubunda aralıklı AKBÖ yararlı olabilir. AKBÖ ile hipertansiyon saptanan hastalarda antihipertansif tedavinin başlanması ileri yaşlarda kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir. "Non-dipper" hastaların izlemi ile bu hastaların hipertansiyon geliştirip geliştirmediği, diğer organ hasarları ile ilişkisi belirlenebilir. Daha fazla hasta sayısı ile, uzun dönem hasta izlemlerinin yapıldığı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Osteogenezis imperfekta, kardiyoloji, endokrinoloji, kardiyovasküler, kan basıncı, ambulatuar kan basıncı, nabız dalga hızı.

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje numarası 20256).

ABSTRACT

Doğan Topçuoğlu E., Cardiovascular Evaluation in Osteogenesis Imperfecta Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2023. Osteogenesis imperfecta (OI) is the most common hereditary connective tissue disease of bone tissue, characterized by increased bone fragility, low bone mineral density and recurrent fractures. It is clinically and molecularly very heterogeneous. Clinical symptoms such as short stature, defective dentition, blue-gray sclera, hearing loss, lung problems and cardiac valve insufficiency may be observed. Type 1 collagen is an important component of various parts of the cardiovascular system, including the heart valves, chordae tendineae, fibrous rings of the heart, interventricular septum, aorta, and many other arteries. Studies have shown that there is an increased risk of cardiovascular disease in patients diagnosed with OI; However, there is not enough data on blood pressure characteristics. In this study, children diagnosed with OI who came for routine control at Hacettepe University Faculty of Medicine İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Endocrinology Polyclinic between November 2022 and August 2023 were evaluated in terms of cardiovascular and renal health. In addition to echocardiography, blood pressure characteristics were determined comprehensively by pulse wave velocity measurement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM), kidney functions were examined through urine and serum examinations, and the relationship between the detected characteristics and clinical and genetic features was aimed to be evaluated. 17 of the patients were girls (48.6%) and 18 (51.4%) were boys. The mean age at clinical diagnosis of OI was 27.94 ± 27.12 months; The median value was determined as 20 (1.0-101.0) months. Patients were grouped according to severity; 15 patients (42.9%) were evaluated as having the mild form known as type I OI, 13 patients (37.1%) as the moderate form known as type IV, and 7 patients (20.0%) as type III OI, known as the severe form. Eight patients (22.9%) had short stature; Short stature was detected in 71.4% of the severe OI group, and this frequency was 0% and 23.1% in the mild and moderate OI groups, respectively ($p < 0.001$). Cumulative pamidronate dose differed according to disease groups ($p = 0.002$); It was observed that the severe group received a higher cumulative dose than the mild and moderate groups. Proteinuria was detected at a statistically significantly higher rate in the severe OI group (57.1%) than in the mild OI group (7.1%) ($p = 0.047$). In serum creatinine-based formulas, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) value of the severe OI group was found to be higher, but there was no statistically significant difference. Considering that the severe OI group is more immobile and has lower muscle mass than the mild-moderate patients, serum creatinine-based eGFR evaluations may cause eGFR to be overestimated in patients with low muscle mass. When the left ventricular geometry of the patients was compared according to the severity of OI, a statistically significant difference was detected ($p = 0.011$); It was observed that this difference was between the severe and mild groups. Normal left ventricular geometry was found to be present in 84.6% of the mild OI group and 14.3% of the severe OI group. When the echocardiographic features of the patients were compared according to genetic features, the left ventricular mass index was higher in the COL1A1-2 related group and this difference was statistically significant ($p = 0.045$). When the pulse wave velocity values of the patients whose pulse wave velocity was measured were compared according to the severity of OI; Pulse wave velocity SDS levels (both according to age and height) were found to be higher in the moderate OI group than in the mild OI group ($p < 0.05$). When the results of 18 patients who underwent ABPM were evaluated, hypertension was detected in a total of 4 patients (22%), 3 patients during the wakefulness period and 1 patient during the sleep period. When the dip values were examined, it was seen that in addition to 4 patients, 5 patients (33%) were "non-dipper". Nine patients (50%) had an abnormal ABPM profile, and office blood pressure measurements of these 9 patients were normal. It is important to monitor the blood pressure of OI patients in the pediatric age group and to closely follow children with cardiovascular warning signs. Intermittent ABPM may be useful in this patient group. Initiation of antihypertensive treatment in patients with hypertension detected by ABPM may reduce cardiovascular morbidity in later ages. By monitoring "non-dipper" patients, it can be determined whether these patients develop hypertension and its relationship with other organ damage. There is a need for further studies with a larger number of patients and long-term patient follow-up.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, cardiology, endocrinology, cardiovascular, blood pressure, ambulatory blood pressure, pulse wave velocity.

Supporting Institution: Hacettepe University Scientific Research Projects (Project Number 20256)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	7
SİMGELER VE KISALTMALAR	9
ŞEKİLLER	12
TABLolar	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ	17
2. GENEL BİLGİLER	20
2.1. Tarihsel Bakış	20
2.2. Epidemiyoloji	20
2.3. Patofizyoloji	21
2.3.1. Kolajen Yapısı ve Sentez Süreci	21
2.3.2. Kemik Oluşumu ve Mineralizasyonu	23
2.3.3. Osteoblast Farklılaşması	24
2.4. Genetik	25
2.5. Klinik Özellikler	27
2.5.1. Kemik Patolojileri	27
2.5.2. İşitme Kaybı	28
2.5.3. Göz Tutulumu	28
2.5.4. Diş Tutulumu	28
2.5.5. Boy Kısaldığı	29
2.5.6. Hipermobile	29
2.5.7. Kas ve Tendon Tutulumu	29
2.5.8. Cilt Tutulumu	29
2.5.9. Solunum Sistemi Tutulumu	30
2.5.10. Santral Sinir Sistemi Patolojileri	30
2.5.11. Kardiyovasküler Tutulum	30

2.6. Tanı	32
2.7. Sınıflandırma	33
2.8. Tedavi	36
2.8.1. Medikal Tedavi	36
2.8.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	37
2.8.3. Cerrahi Tedavi	37
33. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Planı	38
3.2. Çalışma Grubu	38
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi	38
3.4. İstatistiksel Analiz	44
3.5. Etik Kurul Onayı	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	124
7. KAYNAKLAR	128
8. EKLER	137
EK-1. Veri toplama Formu	137

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKBÖ	Ambulatuvar kan basıncı ölçümü
ALP	Alkalen fosfataz
BMP1	Kemik Morfogenetik Protein 1 (Bone Morphogenetic Protein 1)
BRIL	Kemik sınırlı IFITM benzeri protein
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COL1A1	Kolajen tip 1 alpha 1
COL1A2	Kolajen tip 1 alpha 2
CRTAP	Cartilage Associated Protein
CyBP	Siklofilin B
DEXA	Dual Energy X Ray Absorptiometry
DI	Dentinogenesis imperfekta
DKB	Diyastolik kan basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ER	Endoplazmik retikulum
FeMg	Fraksiyone magnezyum (Mg) ekskresyonu
FeNa	Fraksiyone sodyum (Na) ekskresyonu
FeUA	Fraksiyone ürik asit (UA) ekskresyonu
HPF	Büyük büyütme alanı ("high-power field")
HSP47	Isı şok proteini 47 (Heat Shock Protein 47)
IFITM5	Interferonla İndüklenen Transmembran Protein 5
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 3
IVSD	Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (Interventricular septal end diastole)
KH	Kalp hızı
KMD	Kemik mineral dansitesi

LEPRE1	Leucine proline Enriched Proteoglycan – Leprecan 1
LRP5/6	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6
LV	Sol ventrikül
LV GLPS	Sol ventrikül global longitudinal pik strain
LVEDD	Sol ventrikül enddiastolik çapı (Left ventricular end diastolic diameter)
LVM	Sol ventrikül kütlesi (Left ventricular mass)
LVMi	Sol ventrikül kütle indeksi (Left ventricular mass index)
MVP	Mitral valv prolapsusu
MY	Mitral yetmezlik
OAB	Ortalama arter basıncı
OASIS	Old Astrocyte Specifically Induced Substance
OD	Otozomal dominant
Oİ	Osteogenezis imperfekta
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPG	Osteoprotegerin
OR	Otozomal resesif
OSX	Osterix
P3H1	Prolil 3-Hidroksilaz 1
PEDF	Pigment Epitelium Derived Factor
PFO	Patent foramen ovale
PPIB	Peptidilprolil izomeraz B
PWd	Diyastoldeki arka duvar kalınlığı (Posterior wall thickness in diastole)
PWV	Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity)
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
RVSP	Sağ ventrikül sistolik basıncı (Right ventricular systolic pressure)
RWT	Rölatif duvar kalınlığı (Relative wall thickness)
SDS	Standart deviasyon (sapma) skoru
SERPINF1	Serpin ailesi F üyesi 1
SERPINH1	Serpin ailesi H üyesi 1
SKB	Sistolik kan basıncı
SP7	Spesifik protein 7
SS	Standart sapma

SVS	Sinüs valsalva
TPR	Tübüler fosfor rearbsorbsiyonu
TY	Triküspid yetmezlik
UACR	İdrar albumin/kreatinin oranı
UBCR	İdrar beta2-mikroglobülin/kreatinin oranı
UPCR	İdrar protein/kreatinin oranı
VKİ	Vücut kütle indeksi
VYA	Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kolajenin yapısı (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)	22
Şekil 2.2. Tip 1 Kolajen sentezi şematik gösterimi (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)	22
Şekil 2.3. Osteoblast farklılaşması (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)	25
Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci ve yapılan incelemeler	45
Şekil 4.2. Hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı.....	46
Şekil 4.3. Hastaların ekokardiyografi bulgularına göre dağılımı.....	106
Şekil 4.4. Hastaların elektrokardiyografi bulgularına göre dağılımı.....	107

TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. İskeletin genetik hastalıklarının nozoloji ve sınıflandırma sisteminin Oİ genetik sınıflaması (6).....	26
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalaması.....	46
Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik bilgileri.....	47
Tablo 4.3. Hastaların klinik ve fizik muayene bulguları.....	48
Tablo 4.4. Hastaların genetik analizlerinin bulguları.....	48
Tablo 4.5. Hastaların medikal tedavi durumu.....	49
Tablo 4.6. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre grupların özellikleri (N=35).....	50
Tablo 4.7. Osteogenezis imperfekta şiddeti ve pamidronat tedavisi arasındaki ilişki (N=34).....	50
Tablo 4.8. Hastaların kırık öyküsü.....	51
Tablo 4.9. Osteogenezis imperfekta şiddeti ve kırık sayısı arasındaki ilişki (N=35)	51
Tablo 4.10. Osteogenezis imperfekta şiddeti ile antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması (N=35)	52
Tablo 4.11. Hastaların laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=35)	53
Tablo 4.12. Hastaların spot idrar parametrelerinin dağılımları (N=33).....	54
Tablo 4.13. Hastaların laboratuvar parametrelerinin hastalık şiddetine göre dağılımları	55
Tablo 4.14. Hastaların değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı sonuçları (ml/dk./1,73 m ²) (N=35)	56
Tablo 4.15. Hastaların değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin dağılımları (N=35).....	57
Tablo 4.16. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre kan kreatinin, sistatin-C, spot idrar albümin/kreatinin, UBCR, spot idrar protein/kreatin, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranının karşılaştırılması (N=35).....	58
Tablo 4.17. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasındaki korelasyon katsayıları.....	59
Tablo 4.18. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m ²) hastalık şiddetine göre karşılaştırılması	60
Tablo 4.19. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m ²) mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması	61

Tablo 4.20. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m ²) kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.21. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m ²) pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması	62
Tablo 4.22. Pamidronat tedavisi özelliklerine göre proteinüri varlığının karşılaştırılması (N=34)	63
Tablo 4.23. Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=35).....	64
Tablo 4.24. Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılması (N=35)	64
Tablo 4.25. Oİ şiddetine göre ofis kan basıncı SDS persentil düzeylerinin dağılımı (N=35).....	65
Tablo 4.26. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların özellikleri	66
Tablo 4.27. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)	67
Tablo 4.28: 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların diyastolik kan basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)	68
Tablo 4.29. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların ortalama arteriyel basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)	69
Tablo 4.30. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kalp hızı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18).....	69
Tablo 4.31. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların nabız basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18).....	70
Tablo 4.32. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kan basıncı değişkenliği (%SS/ortalama) (n=18).....	70
Tablo 4.33. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların yaşa göre SDS persentil düzeylerinin dağılımı.....	71
Tablo 4.34. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların boya göre SDS persentil düzeylerinin dağılımı	72
Tablo 4.35. Hafif Oİ ve orta Oİ gruplarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü bulgularının karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.35 (devamı). Hafif Oİ ve orta Oİ gruplarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü bulgularının karşılaştırılması.....	74
Tablo 4.36. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin hastalık şiddetine göre dağılımları	75
Tablo 4.37. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin hastalık şiddetine göre dağılımları.....	77

Tablo 4.38. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların hafif Oİ ve orta Oİ olmasına göre çökme değerlerinin karşılaştırılması	78
Tablo 4.39. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların Oİ şiddetine göre dağılımları	79
Tablo 4.40. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kan basıncı değişkenliğinin (% SS/ortalama) Oİ şiddetine göre karşılaştırılması (N=18)	80
Tablo 4.41. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması	82
Tablo 4.41 (devamı). 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması.....	83
Tablo 4.42. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) persentil dağılımları	84
Tablo 4.43. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) persentil dağılımları	85
Tablo 4.44. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) dağılımları.....	86
Tablo 4.45. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması	88
Tablo 4.45 (devamı). 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması	89
Tablo 4.46. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, > 6 yıl) persentil dağılımları	90
Tablo 4.47. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) persentil dağılımları	91
Tablo 4.48. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların pamidronat süresine göre (1-6 yıl, > 6 yıl) dağılımları	92
Tablo 4.49. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması.....	94

Tablo 4.49 (devamı). 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH ortalama, yaşa göre ve boya SDS değerlerinin mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması.....	95
Tablo 4.50. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımları.....	96
Tablo 4.51. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımları.....	97
Tablo 4.52. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin ‘‘non-dipper’’ (<%10) olanların mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre dağılımları.....	98
Tablo 4.53. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümünde bozukluk saptanan hastaların özellikleri.....	99
Tablo 4.54. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların özellikleri (N=14).....	100
Tablo 4.55. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=14).....	101
Tablo 4.56. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılması (N=14).....	102
Tablo 4.57. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması (N=11**) 103	
Tablo 4.58. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre karşılaştırılması (N=13**).....	103
Tablo 4.59. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların özellikleri (N=29)....	104
Tablo 4.60. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özellikleri (N=29).....	105
Tablo 4.61. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların sol ventrikül geometrisine göre dağılımı (N=28**).....	107
Tablo 4.62. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre hastaların sol ventrikül geometrisinin karşılaştırılması.....	108
Tablo 4.63. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların hastalık şiddetine göre ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (N=29).....	109
Tablo 4.64. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin mutasyonun <i>COL1A1-2</i> ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması (N=25**).....	111
Tablo 4.65. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması (N=28**).....	112

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteogenezis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi, düşük kemik mineral yoğunluğu ve tekrarlayan kırıklar ile seyreden kemik dokusunun en sık görülen kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. Artmış kemik fragilitesi nedeniyle meydana gelen kemik kırıkları, ilerleyici kemik deformitelerine, boy kısalığına ve hareket kısıtlılığına neden olur. Prevalansı yaklaşık olarak 1/15.000-1/20.000 olarak bildirilmiştir. Klinik ve moleküler olarak çok heterojendir. Diş yapısında bozukluk, mavi-gri sklera, işitme kaybı, akciğer problemleri ve kardiyak kapak yetersizliği gibi diğer klinik semptomlar da görülebilir (1).

Oİ'nin klinik özellikleri, şiddeti hafiften ölümcüle kadar değişir. 1979'da Sillence ve ark. Oİ'yi klinik olarak dört tipe sınıflandırmıştır (2). Yapısal olarak normal kolajenin kantitatif eksikliği ile ilişkili olan Oİ tip I, mavi sklera ile karakterize olan ancak kemik deformitesi olmayan en hafif formdur (3). Tersine, Oİ tip II-IV, tip I kolajenin yapısal anormalliklerinden kaynaklanır. Oİ tip II en ağır tipidir ve perinatal olarak ölümcüldür. Yenidoğan dönemini atlatan hastalarda gözlenen en şiddetli form olan Oİ tip III, ciddi ilerleyici deformiteler ve ağır boy kısalığı ile seyreder. Oİ tip IV, hafif ila orta dereceli kemik deformiteleri, kısa boy ve normal sklera ile karakterizedir (3, 4). 2000 yılında, bu dört tipten farklı olan karakteristik bir Oİ klinik fenotipi tanımlanmıştır. Bu hastalar orta derecede kemik fragilitesi, kemik kırıkları ve sıklıkla skolyozun eşlik etmesi nedeniyle tip IV Oİ'ye benzemekle birlikte eklemlerde ankiloz, önkol interosseöz membranının ossifikasyonu, hiperplastik kallus, ağırlı subperiosteal kemik oluşumu, kasların ve fasyaların heterotopik ossifikasyonu gibi ektopik ossifikasyonların görüldüğü bir klinik gösterirler. Bu hastalar tip V Oİ olarak tanımlanmıştır (5).

Oİ'ye sebep olan birden fazla genin tanımlanması, genetik bir sınıflandırmayı da beraberinde getirmiştir. Ancak genotip-fenotip ilişkisi kesin değildir; farklı genetik defektlerde benzer klinik özellikler tespit edilebilmektedir. Bu nedenle klinik sınıflandırma halen, Sillence sınıflandırmasına dayanır (6). Oİ çoğunlukla otozomal dominant (OD) kalıtım gösterir; ancak otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren vakalar da mevcuttur. Tip I kolajen genindeki (*COL1A1* ve *COL1A2*) mutasyonlar, vakaların %70-80'inden sorumludur ve OD kalıtım gösterir. Bugüne kadar, OR özellikli 10'dan

fazla Oİ geni tanımlanmıştır. İskeletin genetik hastalıklarının nozoloji ve sınıflandırma sisteminin 2019 versiyonunda Oİ adı altında 17 gen listelenmiştir (6). Bu genlerin bir kısmı tip I kolajenin biyosentezinde, yapısında ve işlenmesinde (*COL1A1*, *COL1A2*, *BMP1*), bir kısmı kolajenin modifikasyonunda (*CRTAP*, *LEPRE1/P3H1*, *PPIB*, *TMEM38B*), bir kısmı kolajenin katlanması ve çapraz bağlanmasında (*SERPINH1*, *FKBP10* ve *PLOD2*), bir kısmı kemik mineralizasyonunda (*IFITM5*, *SERPINF1*) ve bir kısmı da osteoblast gelişiminde (*SP7*, *WNT1* ve *CREB3LI*) görev alırlar. Hastaların prognozu, mutasyona uğrayan gene ve mutasyon tipine göre değişkenlik gösterir. Kolajenin yapısını değiştirmeyip, miktarını azaltan bir mutasyonsa klinik daha hafif; kolajen miktarını değil de yapısını bozan bir mutasyon ise daha ciddi bir klinik ortaya çıkmaktadır. *CRTAP*, *LEPRE1/P3H1* mutasyonu olan hastaların daha ağır kliniğe sahip olduğu gösterilmiştir (1).

Oİ'de tedavinin amacı kırıkları azaltmak, kemik deformitelerini önlemek, ağrıyı dindirmek, hastanın mobilitesini, fonksiyonel bağımsızlığını ve yaşam kalitesini artırmaktır (7). Oİ'de tedavi multidisipliner bir yaklaşımı içermelidir. Tedavi bileşenleri medikal tedavi, gerektiğinde cerrahi tedavi ve fizik tedavi ve rehabilitasyondan oluşur (8). Çocukluk çağında Oİ tedavisinde pamidronat kullanımı en çok çalışılan ve uygulanan medikal tedavidir (9).

Tip 1 kolajen kalp kapakçıkları, korda tendinea, kalbin fibröz halkaları, interventriküler septum, aort ve diğer birçok arter dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli bölümlerinin önemli bir bileşenidir. Tip 1 kolajen eksikliği sonucunda valvüler patolojiler ortaya çıkabilir. Oİ olan erişkinlerde yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler anormallikler bildirilmiştir; ancak bu konuda pediatrik literatür eksikliği vardır. Oİ vakalarında ekokardiyografi ile aort ve mitral valv regurjitasyonu sıklığı artmıştır. Radunoviç ve arkadaşları 99 yetişkin Oİ hastası (yaş ortalaması 43,9 ± 12,3 yıl) ve 52 sağlıklı gönüllü ile Norveç'te yaptıkları bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında sol ventrikül kütesinin ve sol ventrikül kütle indeksinin Oİ'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Oİ grubunda %10,1 hafif aort yetmezliği, %10,1 orta derecede aort yetmezliği ve %7,1 orta derecede mitral yetmezlik saptamışlardır (10). Aort kökünün dilatasyonu ve diseksiyonu Oİ tanımlı erişkinlerde tanımlanmıştır. Hortop ve arkadaşları yaş ortalamasının 27 (1-75) yıl

olduğu 109 katılımcılı bir çalışmada 66 aileden 8'inde (%12,1) aort kökü dilatasyonu olan en az 1 kişi olduğunu saptamışlardır (11).

2016 yılında Rush ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip I Oİ tanıılı çocukların normal aort çaplarına sahip olduğu ancak sol ventrikül (LV) i çaplarının daha büyük olduğu gösterilmiş; tip III/IV Oİ olan hastalarda aort dilatasyonu varken normal LV boyutları ve kitlesi korunmuş olduğu gösterilmiştir (12). Thiele ve arkadaşları, 1-2 yılda bir değerlendirilen Oİ tip III veya IV'l 46 çocuğu değerlendirmişler ve Oİ tip III olan 23 hastanın 4'ünde hafif ila orta derecede mitral yetersizliği, Oİ tip IV olan 23 hastanın 7'sinde hafif mitral yetersizliği ve Oİ tip IV olan bir hastada mitral kapak prolapsusu olduğunu bulmuşlardır (13).

Oİ tanısı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak kan basıncı özelliklerine ait yeterli veri bulunmamaktadır.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada ortanca yaşın 33,6 yıl (15,5-53,0) olduğu 193 Oİ hastasında hipertansiyon sıklığının %28,1 olduğu, referans popülasyona göre (%21,6) sıklığın artmış olduğu gösterilmiştir; ancak bu kohortta hipertansif hastalarda hedef organ hasarı olarak incelenmemiştir (14). Araştırmacılar, nabız dalga hızı, 24 saatlik kan basıncı, nefropati ve retinopatinin değerlendirilmesinin Oİ'li hastalarda arteriyel ağaçtaki sertlik derecesini ve dolayısıyla kolajen defektinin vasküler sistem üzerindeki etkisini tanımlamak için yararlı olacağını belirtmişlerdir. Oİ hastalarında arteriyel ağaç ve nabız dalga hızı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Oİ tanıılı çocukları kardiyovasküler açıdan değerlendirmek, 24 saat ayaktan kan basıncı ölümü yaparak kan basıncı özelliklerini belirlemek ve saptanan özelliklerin klinik ve genetik özellikler ile ilişkisini tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihsel Bakış

Oİ hastalarının ilk tarihsel tanımları Antik Mısırlılar zamanına aittir. Dünyada bilinen ilk Oİ vakası British Museum’da sergilenen bir mumyada gösterilmiştir (15). Halk arasında ‘cam kemik hastalığı’ olarak bilinmektedir. İlk bilimsel çalışma, 1788 yılında İsveçli cerrah Olof Jakob Ekman tarafından ‘‘Doğuştan Osteomalazi’’ adlı doktora tezinde kalıtsal kemik hastalığına sahip bir aileyi tanımlamasıyla ortaya konmuştur (16). Willem Vrolik, iskelet bulgularının raşitizm veya osteomalazi gibi doğum sonrası kazanılmış bir hastalığın sonucu olmadığını ilk fark edenlerden biridir ve bu hastalığı ‘‘osteogenesis imperfecta’’ olarak adlandırmıştır (17). Dr. Victor McKusick 1970’li yıllarda OD kalıtılan vakaların yanı sıra OR kalıtılan vakaların olduğunu da belirtmiştir (18). Bu yıllarda yavaş yavaş kolajen sentezinin anlaşılmasına başlanması ve elektron mikroskopuyla incelenmesi patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlamıştır (19). Sillence ve arkadaşları 1979 yılında, bugün de hala kullanılmakta olan ‘‘Sillence Sınıflamasını’’ yapmıştır (2). Moleküler genetik bilimindeki ilerlemeler hastalığın heterojenitesini ortaya koymuştur.

2.2. Epidemiyoloji

Oİ alt tipleri hem insidans hem prevalans olarak farklılık gösterir, Oİ tip I ve IV dünya çapındaki tüm vakaların yarısından fazlasını oluşturur. Oİ’nin küresel insidansı yaklaşık 20.000 canlı doğumda birdir ve prevalans yaklaşık 100.000’de altı ila yedidir (20). Bir başka çalışmada prevalans yaklaşık olarak 1/15.000-1/20.000 olarak bildirilmiştir (1). Mevcut dünya nüfusu göz önüne alındığında Amerika Birleşik Devletleri’nde 25.000-30.000 Oİ tanılı birey bulunduğu ve her yıl 400 Oİ’li yenidoğan olduğu tahmin edilmektedir. Gebelikte ultrasonografik takiplerin standart kullanımı ile sendromik durumların erken teşhisi ve bu nedenle artan gebelik terminasyonları sonucunda Oİ’nin ciddi formlarının sıklığı azalmaktadır (21). Bununla birlikte, Oİ’nin bazı hafif formlarının teşhis edilmeden kalması mümkündür ve sonuç olarak insidans, tıp literatüründe belirtilenden daha yüksek olabilir. Cinsiyetler arasında prevalans açısından fark bildirilmemiştir (22).

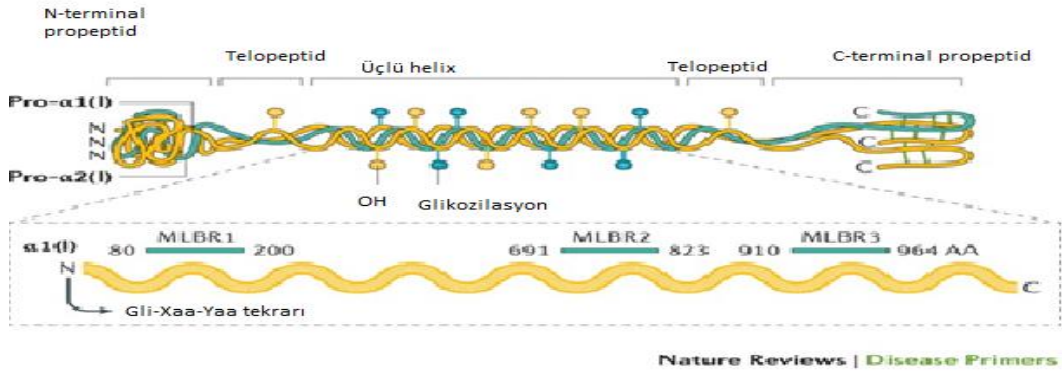
2.3. Patofizyoloji

Osteogenezis imperfekta çok heterojen bir hastalıktır. Bunun nedeni kolajen sentezi ve kemik fizyolojisinin çok karmaşık moleküler ve genetik bir yapıda olmasıdır. Bu basamaklardan herhangi birinde çıkan bir problem sonucunda çeşitli Oİ tipleri ortaya çıkabilir.

2.3.1. Kolajen Yapısı ve Sentez Süreci

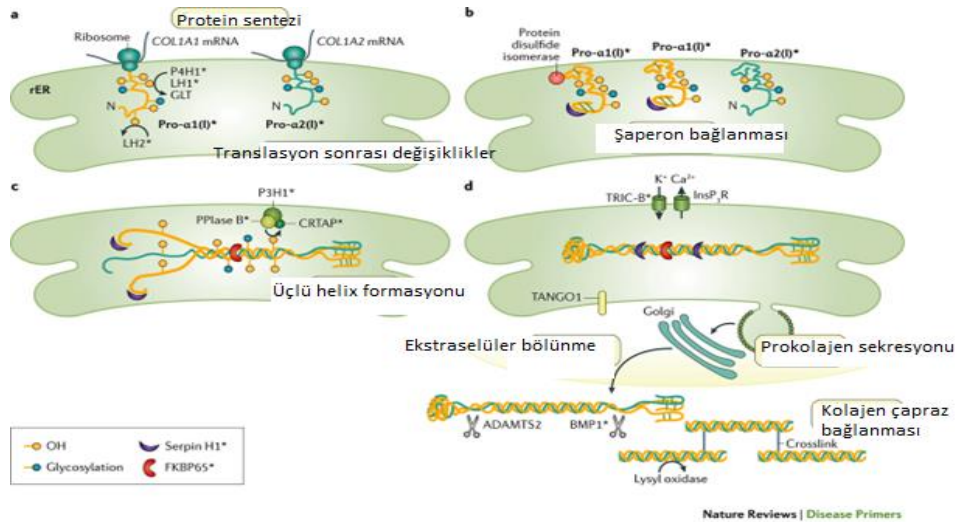
Kemik, deri ve tendondaki hücre dışı matriksin ana protein bileşeni olan tip I kolajen, esas olarak osteoblastlar, dermal fibroblastlar ve tenositler tarafından salgılanır. Kemik, ligaman, tendon, kıkırdak, deri, kan damarları, dentin ve sklera gibi birçok yapıda yer alır (23). Kolajeni oluşturan esas aminoasitler glisin, prolin ve hidroksiprolindir. Tropokolajen, üçlü sarmal halinde örülmüş üç polipeptid zinciri alt biriminden oluşan; kolajen liflerini meydana getirmek üzere polimerize olan bir protein birimidir. Kolajenin değişik tiplerinin ortaya çıkmasından bu polipeptid zincirlerinin kimyasal yapısındaki farklılıklar sorumludur.

Tip I kolajen üçlü sarmal yapıda bir moleküldür, iki adet $\alpha 1$ ve bir adet $\alpha 2$ zincirden oluşur. Prokolajen polipeptid zincirleri endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenir. Prokolajen polipeptid zincirleri iki ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. COL1A1 (pro- $\alpha 1$ için) 17. kromozomun uzun kolunda yerleşir. COL1A2 (pro- $\alpha 2$ için) 7. kromozomun uzun kolunda yerleşir (22). Pro-alfa zincirlerindeki karboksi terminal propeptidler zincir tanıma, seçim ve hizalamayı yönlendiren hidrofobik ve elektrostatik kuvvetler aracılığıyla iletişime girer. İki pro- $\alpha 1$ zincirleri ve bir pro- $\alpha 2$ zinciri tip I prokolajen molekülünü oluşturmak için birleşir. Birleşme üçlü sarmal yapının karboksi terminal ucunda başlar ve amino terminal ucuna doğru ilerler (24).



Şekil 2.1. Kolajenin yapısı (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)

Üçlü sarmal oluştuktan sonra stabilizasyonu, kırıkdağıla ilişkili protein (CRTAP)/prolin 3-hidroksilaz 1 (P3H1)/siklofilin B (CyPB) kompleksine dayanır. Bu kompleks, prolin 3-hidroksilasyon olarak da bilinen bir süreç olan kolajen moleküllerindeki prolin amino asidini değiştirir. Kolajenin katlanması ve birleştirilmesi için önemli olan CRTAP/P3H1/CyPB kompleksi, CRTAP, P3H1 (önceden lösin prolinle zenginleştirilmiş proteoglikan (Iprecan) 1 [LEPRE1] olarak biliniyordu) ve peptidilprolin izomeraz B (PIIB) genleri tarafından kodlanır. FKBP prolin izomeraz 10 (FKBP10) tarafından kodlanan moleküler şaperon FK506-bağlayıcı protein 65 (FKBP65), ER'de lokalize olduktan sonra tip I prokolajen montajına yardımcı olur (22).



Şekil 2.2. Tip 1 Kolajen sentezi şematik gösterimi (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)

Prokolajen-lizin, 2-oksoglutarat 5-dioksijenaz 2 (PLOD2), söz konusu amino-terminal lizin kalıntılarını hidroksile ettiği için kolajen çapraz bağlarının stabilitesinin korunmasında esastır. Serpin ailesi H üyesi 1 (SERPINH1), katlanmış kolajeni stabilize eden ve onu Golgi aygıtına transfer için işaretleyen kolajene özgü bir şaperon olan ısı şok proteini 47'yi (HSP47) kodlar. Prokolajenin ER'den Golgi aygıtına transportu sırasında integral proteinleri TANGO1/MIA3 kritik rol oynar. Amino ve karboksi terminal propeptidleri sırasıyla ADAMTS2 ve kemik morfojenik proteini 1 (BMP1) tarafından ayrılır. Değiştirilmiş bu protein tropokolajen molekülüdür. Tropokolajen; polimerik kolajen fibrilleri halinde toplanabilme yeteneğine sahiptir. Kolajen fibriller, lifleri oluşturmak üzere birleşir. Tropokolajenin fibrilleri oluşturmasında ve bu fibrillerden liflerin oluşturulmasında proteoglikanlar ve yapısal glikoproteinler önemli rol oynamaktadır (22).

Tip I kolajenin biyosentezi, çok sayıda adım içeren, translasyon sonrası değişiklikler, katlanma ve çapraz bağlanma, taşınma, salgılanma ve kalite kontrolü için proteinlerin bir araya getirilmesini gerektiren karmaşık bir süreçtir.

2.3.2. Kemik Oluşumu ve Mineralizasyonu

Kemik oluşumu, kemik hücre dışı matriks bileşenlerinin osteoblastlar tarafından salgılanmasıyla meydana gelir. Osteoid olarak adlandırılan mineralleşmemiş kemik matriksi daha sonra mineralize olur. Osteoblastlar ve osteositler, nükleer faktör kappa-B ligandının aktivatörü (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) gibi birçok sitokin salgılar. RANKL nükleer faktör kappa-B'nin reseptörüne (RANK) bağlanarak osteoklast öncü hücrelerine etki eder ve osteoklastlara farklılaşmasını destekler. OPG, RANKL ile etkileşerek RANK'a bağlanmasını engeller. Bazı osteoblastlar mineralize kemik matriksine gömülür ve osteositlere farklılaşır. Bu osteositler, osteoblast aktivitesini uyararak kemik oluşumunu uyardığı bilinen WNT yolunun bir inhibitörü olan sklerostini üretir (22).

Kemik sınırlı IFITM benzeri protein (BRIL) olarak da bilinen, interferon kaynaklı transmembran protein ailesi 5 (IFITM5) kemik formasyonunda görev alan ve mineralizasyondan sorumlu olan bir IFITM protein ailesinin bir üyesidir. IFITM5 ekspresyonu en çok osteoblastlarda görülür (25).

Pigment epitel türevli faktör (PEDF) kodlayan *SERPINF1*, güçlü bir anjiyogenez inhibitörü olan çok işlevli bir proteindir. BRIL ve PEDF, osteogenik genlerin ekspresyonunu ve mineral depozisyonunu destekleyerek osteoblast gelişimini, kemik oluşumunu ve mineralizasyonu olumlu yönde etkilemektedir. PEDF kodlayan *SERPINF1*'deki bozukluk kemik mineralizasyonunu baskılar (25).

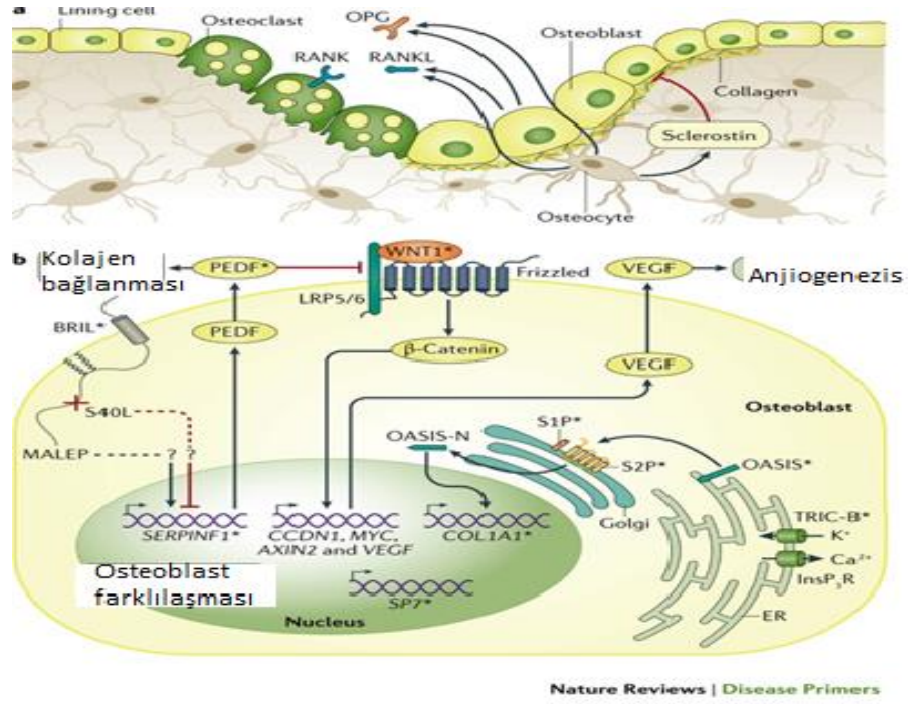
2.3.3. Osteoblast Farklılaşması

Osteoblastlar multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alan ve tip I kolajen sentezleyen kemik hücreleridir. Mezenkimal kök hücrelerden osteoblast oluşumu iki farklı yolla gerçekleşir: intramembranöz ossifikasyon ile direkt olarak osteoblastlara dönüşüm ve endokondral ossifikasyon ile önce perikondral hücrelere ardından osteoblastlara dönüşüm şeklinde. Kemiksi oluşturan osteoblastların mezenkimal kök hücrelere farklılaşması için WNT- beta katenin sinyali gerekmektedir (26).

WNT1, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) reseptörleri ve osteoblast öncü hücreleri üzerindeki Frizzled reseptörleri ile etkileşerek osteoblast farklılaşmasında yer alan genlerin transkripsiyonunu uyaran bir ligandır (27).

Endopeptidaz S2P, endoplazmik retikulum zarından belirli zamanlarda işlenmek üzere taşınan eski astrosit spesifik olarak indüklenen madde (OASIS) gibi transkripsiyon faktörlerinin zar içi proteolizinde yer alan bir proteazdır (28). CREB3L1, OASIS'i kodlayarak proteoliz sonrası CO1A1 promoteri aktive eder (29).

Spesifik protein 7 (SP7) ya da osteriks (OSX) olarak bilinen protein de çinko parmak yapıda bir transkripsiyon faktörüdür. Osteoblast farklılaşması ve osteosit maturasyonunda rol oynar (30).



Şekil 2.3. Osteoblast farklılaşması (Türkçeleştirerek alınmıştır) (22)

2.4. Genetik

Oİ çoğunlukla otozomal dominant (OD) kalıtım gösterir; ancak otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren vakalar da mevcuttur. Tip I kolajen genindeki (*COL1A1* ve *COL1A2*) mutasyonlar, vakaların %70-80'inden sorumludur ve OD kalıtım gösterir. Bugüne kadar, OR özellikli 10'dan fazla Oİ geni tanımlanmıştır. İskeletin genetik hastalıklarının nozoloji ve sınıflandırma sisteminin 2019 versiyonunda Oİ adı altında 17 gen listelenmiştir (6). Bu genlerin bir kısmı tip I kolajenin biyosentezinde, yapısında ve işlenmesinde (*COL1A1*, *COL1A2*, *BMP1*), bir kısmı kolajenin modifikasyonunda (*CRTAP*, *LEPRE1/P3H1*, *PPIB*, *TMEM38B*), bir kısmı kolajenin katlanması ve çapraz bağlanmasında (*SERPINF1*, *FKBP10* ve *PLOD2*), bir kısmı kemik mineralizasyonunda (*IFITM5*, *SERPINF1*) ve bir kısmı da osteoblast gelişiminde (*SP7*, *WNT1* ve *CREB3LI*) görev alırlar. Hastaların prognozu, mutasyona uğrayan gene ve mutasyon tipine göre değişiklik gösterir (20).

Tablo 2.1. İskeletin genetik hastalıklarının nozoloji ve sınıflandırma sisteminin Oİ genetik sınıflaması (6)

Oİ tipi	Kalıtım	Gen	OMIM
Deforme edici olmayan ve mavi sklera, hafif (Oİ tip 1)	OD	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Oİ tip I
Perinatal letal form (Oİ tip 2)	OD	<i>COL1A1</i>	Oİ tip II
	OD	<i>COL1A2</i>	Oİ tip II
	OR	<i>CRTAP</i>	Oİ tip VII
	OR	<i>LEPRE1</i>	Oİ tip VIII
	OR	<i>PPIB</i>	Oİ tip IX
İlerleyici deformiteli, ağır (Oİ tip 3)	OD	<i>COL1A1</i>	Oİ tip III
	OD	<i>COL1A2</i>	Oİ tip III
	OD	<i>IFITM5</i>	Oİ tip V
	OR	<i>SENPINF1</i>	Oİ tip VI
	OR	<i>CRTAP</i>	Oİ tip VII
	OR	<i>LEPRE1</i>	Oİ tip VIII
	OR	<i>PPIB</i>	Oİ tip IX
	OR	<i>SERPINH1</i>	Oİ tip X
	OR	<i>FKBP10</i>	Oİ tip XI
	OR	<i>TMEM38B</i>	Oİ tip XIII
	OR	<i>BMP1</i>	Oİ tip XIV
	OR	<i>WNT1</i>	Oİ tip XV
	OR	<i>CREB3L1</i>	Oİ tip XVI
	OR	<i>SPARC</i>	Oİ tip XVII
OR	<i>TENT5A</i>	Oİ tip XVIII	
Normal sklera, orta form (Oİ tip 4)	OD	<i>COL1A1</i>	Oİ tip IV
	OD	<i>COL1A2</i>	Oİ tip IV
	OD	<i>WNT1</i>	Oİ tip XV
	OD	<i>IFITM5</i>	Oİ tip V
	OR	<i>CRTAP</i>	Oİ tip VII
	OR	<i>PPIB</i>	Oİ tip IX
	OR	<i>FKBP10</i>	Oİ tip XI
	OR	<i>SP7</i>	Oİ tip XII
İntraosseöz membranda kalsifikasyon/hipertrofik kallus (Oİ tip 5)	OD	<i>IFITM5</i>	

2.5. Klinik Özellikler

Oİ artmış kemik frajilitesi, düşük kemik mineral yoğunluğu ve tekrarlayan kırıklar ile seyreder. Artmış kemik frajilitesi nedeniyle meydana gelen kemik kırıkları ilerleyici kemik deformitelerine, boy kısalığına ve hareket kısıtlılığına neden olabilir. Klinik ve moleküler olarak çok heterojen bir hastalıktır (1). Klinik bulgular perinatal ölümcül tipten, ciddi boy kısalığı ve deformiteleri olup yürüyemeyen tipe veya hiç kırık olmayan sadece osteopenisi olan normal boyda hafif tipe kadar farklılık gösterebilir (31). Tip 1 kolajen çoğu bağ dokusunda, kemik, kornea, deri, tendon, damar duvarı ve kulakta da bol miktarda bulunması nedeniyle iskelet tutulumunun yanı sıra diş, göz, kulak tutulumu da vardır. Dentinogenezis imperfekta, mavi-gri sklera, işitme kaybı, akciğer problemleri ve kardiyak kapak yetersizliği gibi klinik semptomlar da görülebilir (1).

2.5.1. Kemik Patolojileri

Osteogenezis imperfektanın esas bulgusu kemik kırıklarına yatkınlığın artmasıdır. Hastalığın tipine göre kırıkların şiddeti, zamanı ve lokalizasyonu değişir. En sık kırık uzun kemiklerde görülür. Küçük kemikler, vertebra, kranium ve kosta kemiklerinde de kırıklar görülebilir.

Hafif Oİ tiplerinde kırıklar yürüme dönemi ile başlar. Tip I Oİ hastalarının yaklaşık %10'unda ömür boyu hiç kırık olmayabilir. Tip II'de intrauterin başlangıçlı kırıkların oluşturduğu ciddi kemik patolojileri görülür. Ekstremiteler kısa ve eğridir, bu durum prenatal ultrasonografide saptanabilir. Hastaların tamamına yakınında kostalarda boncuklaşma görülür, kalça ekleminin abduksiyonda olduğu kurbağa pozisyonu kliniğe eşlik eder. Tip III hastalarda kırıklar yenidoğan döneminden itibaren başlar ve bu hastaların çoğunda kostalar incedir. Tip IV ise deformitesi olmayan hafif klinikten, sık kırık ve ağır deformiteleri olan hastalara kadar değişken klinik spektrum gösterir (2).

Genel olarak tüm kemiklerde osteopeni görülür. Kafa süturları arasında küçük, düzensiz kemikçikler bulunur ve 'wormian kemik' olarak adlandırılır. Uzun kemiklerin metafizlerinde enine çizgilenme ve genişleme görülebilir. Daha ağır tiplerde vertebranın ileri derecede yassılaşması sonucu 'platispondili' ortaya çıkabilir.

Skolyoz veya kifoskolyozun hafif formundan ağır formuna kadar tüm formları görülebilir. Bazı hastalarda ekstremitelerde eğrilik 'bowing' görülebilir (32).

2.5.2. İşitme Kaybı

Oİ'li yetişkinlerin çoğunda mikst tip iletim ve sensörinöral kusurlarla ilişkili fonksiyonel olarak anlamlı işitme kaybı vardır. Moleküler çalışmalar, işitme kaybının Oİ tipleriyle veya *COL1A1-COL1A2*'deki mutasyonun yeri ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (33). Çoğu hastada yirmili yaşlara kadar fonksiyonel kayıp oluşmaz. 10 yaşın altında nadir görülür ve yaş ilerledikçe, 40 yaş civarında hastaların yarısında odyometri ile işitme kaybı saptanır. Otoskleroza benzer bir şekilde işitme kaybı tanımlanmıştır. Kolajenin niteliksel ve niceliksel kusuru sonucunda, kulağın küçük kemiklerinde kırıklar, otik kapsülde patolojik ossifikasyon gibi bulgular görülebilir. Oİ'li çocuklarda 10 yaşında işitme kaybı semptomu olmasa bile odyometri yapılması ve sonrasında 3 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir (34).

2.5.3. Göz Tutulumu

Oİ hastalarına en karakteristik göz tutulumu mavi sklera olsa da çok çeşitli göz bulguları saptanabilir. Tip 1 kolajenin sklera, kornea, lens kapsülü, uvea gibi çeşitli göz bölümlerinin yapısında bulunmasından dolayı gözün birçok kısmı etkilenebilir. Mavi skleranın mavi, koyu mavi, gri, koyu gri gibi dereceleri mevcuttur. Yaş ilerledikçe şiddeti azalır. Mavi sklera dışında incelmış kornea, miyop, hipermetrop, astigmat, katarakt, keratokonus, maküler dejenerasyon, retina dekolmanı ve glokom gibi oküler patolojiler de bildirilmiştir (35).

2.5.4. Diş Tutulumu

Tip 1 kolajen dentin, periodontal ligaman gibi elemanların yapısında bulunur. Kolajenin yapısında kalitatif veya kantitatif bozukluk olması durumunda 'dentinogenezis imperfekta (DI)' denilen diş tutulumu da meydana gelir (36). Dentin yapısında bozulmadan kaynaklı açık griden koyu griye parlak dişler görülebilir. Dişlerin damağa giriş bölgesindeki dentin yapısının bozulmasıyla kolay çıkan ve spontan kırılan dişler olabilir. Kötü mineralizasyon sonucunda dişlerde boyut ve şekil

bozukluğu, maksillar hipoplazi veya mandibular prognatizmi gibi kraniofasyal anormallikler de görülebilir (37).

2.5.5. Boy Kısaldığı

Boy kısaldığı, Oİ'nin sık görülen temel özelliklerinden biridir. Oİ'nin tiplerine göre büyüme geriliğinin ciddiyeti değişmektedir. Ağır Oİ tip III olan hastaların boyu yaşlarından genellikle geridir. Boy persentili 2-3 yaşlarından sonra düşmeye başlar. Hafif seyirli Oİ'de genellikle boy etkilenmez (38).

Oİ hastalarında boy kısaldığı etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir; ancak ekstremiteler ve vertebraların epifizyal uçlarında çok sık oluşan mikrokırıklar nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (39).

Yapılan bir çalışmada Oİ hastalarında genellikle insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) düzeyleri normal olarak saptanmasına rağmen deneysel çalışmalar büyüme hormonunun kolajen metabolizması üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermektedir (38).

2.5.6. Hiper mobiliteler

Eklem hiper mobiliteleri oldukça sıktır, hastaların neredeyse üçte ikisinde görülür. Bunun nedeni ligamanların yapısında tip 1 kolajenin bulunmasıdır. Skolyoz, spondilolistezis, ayak bilekleri, kalça, omuz, baş parmaklar ve dirseklerin sık burkulma ve çıkıklarına, radius başı dislokasyonuna ve pes planusa sebep olabilir (19).

2.5.7. Kas ve Tendon Tutulumu

Genellikle proksimal kas gruplarında güçsüzlük görülür. Oİ tip III ve IV'te daha fazla saptanmıştır. Ligaman ve tendon rüptürü bazı Oİ vakalarında bildirilmiştir (5).

2.5.8. Cilt Tutulumu

Oİ tanılı hastalarda önemli cilt bulguları kolajen kaybına bağlı ciltte incelme, kırılabilirlik ve saydamlık olmasıdır. En sık tip I ve tip IV Oİ hastaları etkilenir.

Kolajendeki defekt cildin travma veya cerrahi sonrası yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (40).

2.5.9. Solunum Sistemi Tutulumu

Oİ hastalarında mortalitenin önemli nedenlerinden biri akciğer tutulumudur. Ağır Oİ tiplerinde akciğer tutulumu daha belirgindir. Mortalitenin nedeni olarak göğüs duvarının az gelişmesi veya pulmoner hipoplazi suçlanmaktadır. Akciğer fonksiyonlarında azalma, hipoksi, hipoventilasyon, artmış pulmoner enfeksiyonlar gözlenebilir. Skolyoz, kosta kırıkları, pektus karinatum ve diyaframın hareket kısıtlılığı akciğer kapasitesini etkiler. Boyun kısalığı veya skolyoza bağlı obstrüktif uyku apnesi de görülebilir (41).

2.5.10. Santral Sinir Sistemi Patolojileri

Baziller invajinasyon kraniyoservikal bileşkenin nadir deformitesidir. Üst vertebra deformitelere bağlı, oksipitoservikal bileşkedeki bası sonucu ortaya çıkar. Santral sinir sistemi patolojileri Oİ hastalarında %8-25 oranında görülür. Hepsi klinik olarak semptomatik değildir. Kraniyoservikal bileşkenin bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi ile tanı konulur. Ağır vakalarda cerrahi işlem gerekebilir (42).

2.5.11. Kardiyovasküler Tutulum

Tip 1 kolajen kalp kapakçıkları, korda tendinea, kalbin fibröz halkaları, interventriküler septum, aort ve diğer birçok arter dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli bölümlerinin önemli bir bileşenidir. Tip 1 kolajen eksikliği sonucunda valvüler patolojiler ortaya çıkabilir. Mitral kapaktaki kolajenin yaklaşık %75'i tip 1 kolajendir. Ventriküler miyokarddaki kolajen lifler, miyokardın hem sertliğine hem de yapısının korunmasına katkıda bulunur. Kolajen miktarını ve kalitesini etkileyen mutasyonlar nedeniyle Oİ olan erişkinlerde yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler anormallikler bildirilmiştir; ancak bu konuda pediatrik literatür eksikliği vardır. Oİ vakalarında ekokardiyografi ile aort ve mitral valv regurjitasyonu sıklığı artmıştır. Radunoviç ve arkadaşları 99 yetişkin Oİ hastası (yaş ortalaması $43,9 \pm 12,3$ yıl) ve 52 sağlıklı gönüllü ile Norveç'te yaptıkları bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında sol ventrikül kütesinin ve sol ventrikül kütle indeksinin Oİ'li hastalarda anlamlı

derece daha yüksek olduğunu göstermiştir. Oİ grubunda %10,1 hafif aort yetmezliği, %10,1 orta derece aort yetmezliği ve %7,1 orta derecede mitral yetmezlik saptamışlardır (10). Aort kökünün dilatasyonu ve diseksiyonu Oİ tanılı erişkinlerde tanımlanmıştır. Hortop ve arkadaşları yaş ortalamasının 27 yıl (1-75) olduğu 109 katılımcılı bir çalışmada 66 aileden 8'inde (%12,1) aort kökü dilatasyonu olan en az 1 kişi olduğunu saptamışlardır (11). Ashournia ve arkadaşlarının vaka raporları ve küçük vaka serilerinden topladığı sistematik bir derlemede ortanca yaşı 42 (17-63) olan 70 Oİ'li hastanın 13'ünde (%19) aort diseksiyonu veya anevrizması bildirilmiştir (43).

2016 yılında Rush ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 1 Oİ tanılı çocukların normal aort çaplarına sahip olduğu ancak sol ventrikül (LV) iç çaplarının daha büyük olduğu gösterilmiş; tip III/IV Oİ olan hastalarda aort dilatasyonu varken normal LV boyutları ve kitlesi korunmuş olduğu gösterilmiştir (12).

Thiele ve arkadaşları, 1-2 yılda bir değerlendirilen Oİ tip III veya IV'lü 46 çocuğu değerlendirmişler ve Oİ tip III olan 23 hastanın 4'ünde hafif ila orta derecede mitral yetersizliği, Oİ tip IV olan 23 hastanın 7'sinde hafif mitral yetersizliği ve Oİ tip IV olan bir hastada mitral kapak prolapsusu olduğunu bulmuşlardır (13)

Oİ hastalarında arteriyel ağaç ve nabız dalga hızı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada ortanca yaşın 33,6 yıl (15,5-53,0) olduğu 193 Oİ hastasında hipertansiyon sıklığı %28,1 olarak saptanmış ve referans popülasyona göre (%21,6) sıklığın artmış olduğu gösterilmiştir; ancak bu kohortta hipertansif hastalarda hedef organ hasarı olarak incelenmemiştir (14). Araştırmacılar nabız dalga hızı, 24 saatlik kan basıncı, nefropati ve retinopatinin değerlendirilmesinin Oİ'li hastalarda arteriyel ağaçtaki sertlik derecesini ve dolayısıyla kolajen defektinin vasküler sistem üzerindeki etkisini tanımlamak için yararlı olacağını belirtmişlerdir.

Oİ tanısı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak kan basıncı özelliklerine ait yeterli veri bulunmamaktadır.

2.6. Tanı

Oİ tanısı genellikle klinik belirtiler, aile öyküsü ve genetik testlerle konulur. Ciddi Oİ vakalarında fetal ultrasonografi ile prenatal tanı konulabilir. Antenatal 14-18. haftalarda uzun kemiklerde kısalık, femur boyu-karın çevresi oranı düşük, hipoplastik toraks ve belirgin eğrilik veya kırıklar Oİ akla getirmelidir. Ailede bilinen bir mutasyon varsa gebelik haftasına göre koryonik villus hücreleri, amniyositler ya da kordon kanından alınan örneklerden fetal DNA izole edilerek moleküler analiz yapılabilir (44).

Oİ hastalarında tanıya yönelik belirgin biyokimyasal değişiklik gözlenmez. Bazı tiplerde kırılmanın olduğu zamanlarda D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon ve alkalin fosfataz (ALP) yükselebilir bunun dışında serum konsantrasyonları normaldir. Kemik yıkım biyobelirteçlerinde artış veya yapım biyobelirteçlerinde düşüklük görülebilir ancak bu Oİ'ye özgü değildir, tanıyı desteklemekte kullanılabilir (36).

Tekrarlayan kırık, skolyoz, ekstremitte eğrilikleri, yaygın osteopeni gibi durumlarda Oİ akla gelmeli, klinik ve radyolojik olarak da tanı desteklenmelidir. Kemik grafilerinde osteopeni, uzun kemiklerde çoklu kırıkların olduğu deformiteler ve eğrileşme, metafizyal çanaklaşma, vertebralarda yassılaşma, ince yapıda kostalar, daralmış torasik apeks ve wormian kemikler görülebilir (32). Dişlerin, skleranın ve işitmenin değerlendirilmesi önemlidir. Yaşamın ilk yıllarında oluşan kırıklar ve çelişkili öyküde, diğer organik kemik patolojileri ekarte edildikten sonra çocuk istismarı mutlak akla getirilmelidir.

Kemik mineral dansitesini ölçen DEXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry) hastalığın tanısını koyma ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalıdır. Oİ'li hastaların kemik yoğunluğu normal popülasyondan çok daha düşüktür (45).

Günümüzde kullanılan kesin tanı yöntemi, moleküler genetik analizdir. *COL1A1-2* gen analizi ilk tercih edilecek genetik analizdir, ancak negatif sonuçlanması halinde patogeneze bilinen diğer genler taranmalıdır. Gerekirse tüm gen analizi yapılmalı ve taşıyıcılık durumu belirlenerek aileye genetik danışmanlık sağlanmalıdır. Moleküler tanı; hastaya prognoz, kalıtımı ve ilaçlara değişken yanıt açısından danışmanlık verebilmek için yararlıdır (46).

2.7. Sınıflandırma

Oİ klinik olarak çok heterojen bir hastalık olması nedeniyle sınıflandırılması ilk tanımlandığı yıllarda Looser tarafından perinatal (konjenita) ve geç başlangıçlı (tarda) olarak ikiye ayrılmıştır. İlk profesyonel sınıflamayı 1979 yılında Sillence ve arkadaşları klinik, genetik ve radyolojik özellikleri dikkate alarak 4 alt grupta sınıflandırmıştır (2). Yapısal olarak normal kolajenin kantitatif eksikliği ile ilişkili olan Oİ tip I, mavi sklera ile karakterize olan ancak kemik deformitesi olmayan en hafif formdur (3). Tersine, Oİ tip II-IV, tip I kolajenin yapısal anormalliklerinden kaynaklanır. Oİ tip II en ağır tipidir ve perinatal olarak ölümcüldür. Mavi sklera, sivri burun, ince cilt, yumuşak kafatası, şiddetli çoklu intrauterin kırıklar, kalp ve akciğer yetmezliği ile ilk aylarda ölüm görülür. Yenidoğan dönemini atlatan hastalarda gözlenen en şiddetli form olan Oİ tip III, ciddi ilerleyici deformiteler ve ağır boy kısalığı ile seyredir. Oİ tip IV, hafif ila orta dereceli kemik deformiteleri, kısa boy ve normal sklera ile karakterizedir (3, 4).

2000 yılında, bu dört tipten farklı olan karakteristik bir Oİ klinik fenotipi tanımlanmıştır. Bu hastalar orta derecede kemik fragilitesi, kemik kırıkları ve sıklıkla skolyozun eşlik etmesi nedeniyle tip IV Oİ'ye benzemekle birlikte eklemlerde ankiloz, önkol interosseöz membranının ossifikasyonu, hiperplastik kallus, ağırlı subperiosteal kemik oluşumu, kasların ve fasyaların heterotopik ossifikasyonu gibi ektopik ossifikasyonların görüldüğü bir klinik gösterirler. Bu hastalar tip V Oİ olarak tanımlanmıştır (5).

Oİ'ye sebep olan birden fazla genin tanımlanması, genetik bir sınıflandırmayı da beraberinde getirmiştir. Ancak genotip-fenotip ilişkisi kesin değildir; farklı genetik defektlerde benzer klinik özellikler tespit edilebilmektedir. Bu nedenle klinik sınıflandırma halen, Sillence sınıflandırmasına dayanır. Oİ çoğunlukla otozomal dominant (OD) kalıtım gösterir; ancak otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren vakalar da mevcuttur. Tip I kolajen genindeki (*COL1A1* ve *COL1A2*) mutasyonlar, vakaların %70-80'inden sorumludur ve OD kalıtım gösterir. Bugüne kadar, OR özellikli 10'dan fazla Oİ geni tanımlanmıştır. İskeletin genetik hastalıklarının nozoloji ve sınıflandırma sisteminin 2019 versiyonunda Oİ adı altında 17 gen listelenmiştir (6).

SERPINF1 geninde oluşan mutasyon sonucu görülen tip VI Oİ'de 4-18 ay civarında başlayan kırıklar, femurda "bowing", orta-ciddi skolyoz ve ligaman gevşekliği bildirilmiştir. Prognoz orta derecededir (47).

CRTAP geninin sorumlu olduğu tip VII Oİ prenatal başlangıçlı ve ağır bir tiptir, prognoz kötüdür. Geniş fontanel, yuvarlak yüz, uzun filtrum, dar toraks, rizomeli, yaygın osteopeni görülür (48).

LEPRE1 mutasyonu ile ortaya çıkan tip VIII Oİ de prenatal başlangıçlı ağır bir tiptir. Geniş fontanel, yuvarlak yüz, beyaz sklera, yaygın osteopeni, kifoskolyoz, ince uzun kemikler ve uzun kemiklerde "bowing" görülebilir (48).

PPIB geninin sorumlu olduğu tip IX Oİ'de doğumda çok sayıda kırık, kifoskolyoz ve uzun kemiklerde "bowing" görülür. Klinik orta derecededir (49).

SERPINH1 geni homozigot mutasyonunun yol açtığı tip X Oİ'de makrosefali, bitemporal darlık, mavi sklera, DI, dar toraks, inguinal herni, böbrek taşı bildirilmiştir. Kısa ekstremiteler, ekstremitelerde eğrilik, eklem laksitesisi ve grafide yaygın osteopeni görülür (50).

Tip XI Oİ; Oİ ile epidermolizis büllözün birlikte olduğu tiptir ve *FKBP10* geninde mutasyon sonucu görülür. Eklem laksitesi, kifoskolyoz, grafide bülböz metafiz, koksa vara, protüzyo asetabuli, bikonkav vertebra bildirilmiştir (51).

SP7 geninde mutasyon sonucu görülen tip XII Oİ yüksek ve belirgin alın, asimetrik yüz, yüksek damak, mikrognati, kaba motorda gecikme, hipermobilité, yaygın osteoperoz ve tekrarlayan kırıklarla karakterize hafif bir tiptir (30).

BMP1 geninde mutasyon sonucu oluşan tip XIII Oİ'de geniş alın, üçgen yüz, kısa ve eğri uzun kemikler görülür. Vertebra normaldir ve mavi sklera, işitme kaybı ve DI görülmez. Hipermobilité, postnatal kırık, hafif skolyoz, radius başı çıkıklığı görülmektedir (52).

TMEM38B gen mutasyonu ile ortaya çıkan tip XIV Oİ'de postnatal başlangıçlı kırıklar, uzun kemiklerde hafif "bowing", geniş metafiz görülmektedir. Mavi sklera, diş ve kulak tutulumu yoktur (53).

WNT1 gen mutasyonu ile ortaya çıkan tip XV Oİ'de tekrarlayan kırıklar, uzun kemiklerde ciddi deformiteler, ilerleyici skolyoz, mavi sklera, hipermobilité ve kısa ekstremiteler mevcuttur. Unilateral serebellar hipoplazi, konjenital vermis yokluğu, hipotalamus hipoplazisi ve gelişim geriliği görülebilir (54).

Tip XVIII Oİ ise *SPARC* geninde homozigot mutasyonla ortaya çıkar. Tip IV'e benzeyen bu grupta hastalar genellikle doğumda normaldir. 15. aydan sonra başlayan kırıklar, torasik vertebralarda kompresyon kırığı, kifoz, erken başlangıçlı skolyoz, humerusta eğrilik ve kalça çıkığı görülebilir (55).

Klinik uygulamada hafif (Oİ tip I), ölümcül (Oİ tip II), ciddi derecede deforme edici (Oİ tip III) ve orta derecede deforme edici (Oİ tip IV) olmak üzere sıklıkla dört tip kullanıldı. 2014 yılında Van Dijk ve Sillence hastaların klinik ve geçmiş öyküsüne, kırık sıklığına, kemik dansitometrisine ve mobilite düzeyine dayanan bir Oİ şiddet derecelendirme ölçeği yayınladı. Bu ölçek doğum öncesi ve doğum sonrası bulguları değerlendirerek hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere hastalığın şiddet derecesini belirlemektedir (5).

Hafif Oİ: Hafif Oİ'li hastalarda çoğunlukla Oİ tip I veya IV bulunur. Gebeliğin 20. haftasında yapılan ultrasonografide herhangi bir uzun kemik kırığı veya eğilmesi yoktur. Nadiren doğumsal kırık görülür. Büyüme hızı ve boy genellikle normal veya normale yakındır. Uzun kemiklerde eğilme yoktur. Akut kırık zamanı dışında tamamen ayakta durabilen hastalardır. Lomber omurga kemik mineral yoğunluğu z-skoru genellikle $>-1,5$ olarak saptanır. Yıllık kırılma oranı bire eşit veya daha azdır.

Orta Oİ: Gebeliğin 20. haftasında yapılan ultrasonografide nadiren uzun kemik kırıkları veya eğilme saptanabilir. Bazen doğuştan kırıklar eşlik edebilir. Büyüme hızı ve boy genellikle azalmıştır. Özellikle alt ekstremitelerde uzun kemiklerde öne doğru eğilme görülür. Lomber omurga kemik mineral yoğunluğu z-skoru genellikle $>-2,5$ ve $<-1,5$ aralığında saptanır. Ergenlik öncesi yıllık kırık oranı 1'den büyük hatta ortalama 3 bulunmuştur. Ağrı nedeniyle okula beş günden fazla devamsızlık bu grupta saptanmıştır.

Ağır Oİ: Gebeliğin 20. haftasında yapılan ultrasonografide uzun kemiklerde kısalma, kırıklar veya eğilmeler saptanabilir. Doğum sonrası bu grupta doğrusal büyümede belirgin bozulma görülür. Uzun kemiklerde ve omurgada kırıklarla ilgisi olmayan, ilerleyici deformiteler görülür. Hastalar genellikle tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Çoklu vertebra ezilme kırıkları vardır. Lomber omurga kemik mineral yoğunluğu z-skoru genellikle <-3 'tür. Puberte öncesi kırık oranı yılda 3 kırıktan fazladır. Bifosfonatlarla tedavi edilmediği sürece hastalar kronik kemik ağrısından yakınır.

Çok ağır Oİ: Gebeliğin 20. haftasında yapılan ultrasonografide uzun kemiklerde kısalma, kırıklar ve/veya eğilmeler saptanabilir. Uzun kemiklerde buruşma nedeniyle akordeon benzeri görünüm, çoklu kırık bölgeleri nedeniyle kostalarda boncuklaşma görülebilir. Doğumdan sonra uyluklar sabit abdüksiyon ve dış rotasyonda tutularak çoğu eklem hareketi kısıtlanmıştır. Kısaltılmış ve sıkıştırılmış femur görünümü saptanabilir. Tüm omurlar ezilmiştir ve kafatasının kemikleşmesinde azalma görülebilir. Genellikle küçük göğüs kafesi vardır. Perinatal ölüme yol açan solunum sıkıntısı nedeniyle hastalar kaybedilir. Perinatal olarak ölümcül seyir görülür.

2.8. Tedavi

Oİ'de tedavinin amacı kırıkları azaltmak, kemik deformitelerini önlemek, ağrıyı dindirmek, hastanın mobilitesini, fonksiyonel bağımsızlığını ve yaşam kalitesini artırmaktır (7). Oİ tedavisi semptomlara odaklanır ve bireye göre değişir. Oİ'de tedavi multidisipliner bir yaklaşımı içermelidir. Tedavi bileşenleri medikal tedavi, gerektiğinde cerrahi tedavi ve fizik tedavi ve rehabilitasyondan oluşur (8). Kemik kırıkları ortopedik veya cerrahi müdahalelerle tedavi edilebilir. Fizik tedavi ve egzersizlerle kas gücü artırılabilir. Beslenmenin ve günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi de önemlidir.

2.8.1. Medikal Tedavi

Bifosfonatlar orta ve ağır Oİ hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağında Oİ tedavisinde pamidronat kullanımı en çok çalışılan ve uygulanan medikal tedavidir (9). Bifosfonatların kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri yaklaşık 30 yıldır bilinmekle birlikte çocukluk çağında kullanımı özellikle de büyümekte olan kemikler üzerinde yıllarca sürecektir olası yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Başlangıçta Oİ'li çocuklarda siklik intravenöz pamidronat tedavisi kullanıma girmiştir. Bembi ve arkadaşları 1997 yılında 3 Oİ tanılı hastaya 22 ila 29 ay periyodik pamidronat tedavisi vermiştir. Bu çalışmada kırık sıklığında azalma ve hastaların hayat kalitesinde artış saptanmıştır (56). Son yirmi yıl içinde bifosfonatların güvenli olduğuna dair yayınlarla birlikte çocuk yaş grubunda da kullanımı artmaya başlamıştır (57). Glorieux ve arkadaşları, Oİ'li çocuklarda bifosfonat tedavisinde öncü olmuşlardır (58). Yaptıkları çalışmada şiddetli Oİ'li 30

çocuk hastaya 3 yılda periyodik olarak intravenöz pamidronat tedavisi uygulanmış, pamidronat ortalama 6,8 mg/kg dozunda 4-6 ay aralıklarla verilmiş ve lomber omurga kemik mineral dansitesi (KMD) z-skoru $-5,3\pm 1,2$ düzeyinden $-3,4\pm 1,5$ düzeyine yükselmiş, metakarpların kortikal genişliği yılda $\%27,0\pm 20,2$ artmış, kırık insidansı yılda 1,7 oranında azalmış, yürüme kapasitesi hastaların yarısında artmış ve çalışmaya katılan hastaların $\%13$ 'ü tekerlekli sandalye bağlı olmaktan kurtulup bağımsız yürümeye başlamışlardır. Bütün çocuklarda, kronik kas-iskelet ağrısı ve yorgunluğun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Pamidronat tedavisinin kemik üzerinde belirgin pozitif etkileri vardır; vertebra kemik mineral kitlesinde ve uzun kemik diyafizlerinde hem kütleli hem de kortikal kalınlıkta artış sağlamaktadır (9).

Bifosfonatların bilinen yan etkisi çok azdır. İnfüzyon formda ateş ve grip benzeri tablo, hipokalsemi, barsak fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, eklemlerde osteonekroz ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi nadir yan etkileri literatürde tanımlanmıştır (59). Pamidronata ait renal yan etkiler çok sık olmamakla birlikte nefrotik sendrom, tübülointerstisyel nefrit ve Fankoni sendromu gelişen yetişkin vakalar bildirilmiştir. Nadiren proteinürinin eşlik etmediği akut böbrek hasarı görülmüştür (60-62). Nefrotik proteinürinin eşlik ettiği onkolojik hastalarda renal hasarın kronikleştiği bildirilmiştir. Bu durum yüksek doz pamidronatın tübüler ve podosit epiteli üzerine toksik etkisi ile açıklanmıştır. Erişkinlerde pamidronat tedavisi sonrası gelişen kollapsing fokal segmental glomeruloskleroz bildirilmiştir (61, 63).

2.8.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi, ciddi şekilde etkilenen çocuklar için motor becerilerin edinilmesine katkı sağlar. İyi bir fizik tedavi tüm Oİ hastaları için önemlidir. Kas atrofileri, osteopeni, eklem kontraktürlerinin önlenmesi ve hastaların fonksiyonel kapasitelerinin artırılması açısından gereklidir (64).

2.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi kırıkların tedavisini, uzun kemik ve spinal deformitelerin operatif yönetimini içerir. Hastanın yaşına, deformitesinin ciddiyetine, uzun kemiklerin çapı ve her bir tekniğin avantajları ve komplikasyonları göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir (65).

33. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında Kasım 2022- Ağustos 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında takipli, yaklaşık 60 Oİ hastası bulunmaktadır. Kasım 2022- Ağustos 2023 tarihleri arasında rutin kontrole gelen 40 hasta çalışmaya davet edilmiştir. Dört hasta çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Bir hasta eşlik eden malignitesi olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak çalışmaya 35 hasta katılmıştır. Ebeveynlerin ve/veya hastaların onam vermediği hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hariç tutulma kriterleri:

- Yaş sınırı: >19 yaş
- Kan basıncı düzeyini etkileyecek ilaç alan hastalar (örneğin steroid)

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne rutin kontrole gelen, Oİ tanısı almış hastaların klinik ve demografik verileri toplanmıştır ve incelemeler yapılmıştır.

Aşağıdaki veriler hasta dosyasından ve hasta-aile görüşmeleri ile elde olunmuştur:

- Demografik, klinik bilgiler
- Yaş, cinsiyet
- Hastalık şiddeti: Van Dijk ve Sillence'ın 2014 yılında yayınladıkları hastaların klinik ve geçmiş öyküsüne, kırık sıklığına, kemik dansitometrisine ve mobilite düzeyine dayanan Oİ şiddet derecelendirme ölçeğine göre sınıflandırıldı. Doğum öncesi ve doğum sonrası bulguları değerlendirilerek hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere hastalığın şiddet derecesi belirlendi (5).
- Kırık öyküsü, işitme kaybı varlığı, dentinogenesis imperfekta varlığı
- Aile öyküsü

- Genotip verileri
- Medikal tedavi bilgileri

Fizik muayenede saptanan ölçütler

- Antropometrik ölçümler
- Ağırlık, boy, kulaç mesafesi
- Pubertenin değerlendirilmesi
- Mavi-gri sklera varlığı
- Ekstremit ve omurgada deformite varlığı
- Ofis kan basıncı ölçümü

Rutin (olağan) değerlendirme sırasında yapılan ve çalışmada kullanılan veriler

- Kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP) (olağan kontrol sırasında rutin olarak bakılmıştır)
- Radyolojik bulgular (tanı ya da izlem sırasında rutin olarak daha önceden yapılmış incelemelerin değerlendirilmesi)
- EKG ve ekokardiyografi (olağan kontrol sırasında Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında yapılmıştır)
 - Ekokardiyografik ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Birliği standartları doğrultusunda (66), Philips Healthcare EPIQ CVx (Philips Medical Systems, Andover, MA) cihazı ile Philips S9-2 hz veya 5 hz Matrix (PureWave sector array transducer) prob kullanılarak yapıldı. Standart ekokardiyografik ölçümleri için, parasternal uzun eksen (PSLAX) M-Mode, apikal dört boşluk (A4C), apikal üç boşluk (A3C) ve apikal 2 boşluk (A2C) görüntüleri, sol ventrikül kütlesi (LVM), rölatif duvar kalınlığı (RWT) kaydedildi. Alınan kayıtlar üzerinden Philips Healthcare EPIQ CVx sistem yazılımı aracılığıyla hastalara ait sol ventrikül strain değerleri hesaplanarak kaydedildi.
 - Sol ventrikül kütlesi $0.8 \cdot [1.04 \cdot ((LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3)] + 0.6$ formülü ile hesaplanmıştır. Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI), sol ventrikül kütlesi (gr)/boy (m)^{2.7} ile hesaplandı. Rölatif duvar kalınlığı (RWT) < veya $\geq 0,41$ olarak sınıflandırıldı. LVMI, cinsiyete dayalı 95. persentil < veya \geq olarak tanımlandı. (95.

Persentil sınırı erkeklerde 39,36 gr/m^{2.7} ve kızlarda 36,88 gr/m^{2.7}) Hastalar LVMI ve RWT' ye göre 4 gruba ayrıldı. LVMI <95. persentil ve RWT <0,41 olduğunda sol ventrikül geometrisi normal kabul edildi; LVMI <95. persentil ve RWT ≥ 0,41 olduğunda konsantrik yeniden şekillenme; LVMI ≥95. persentil ve RWT ≥0,41 olduğunda konsantrik hipertrofi ve LVMI ≥ 95. persentil ve RWT < 0,41 olduğunda eksantrik hipertrofi olarak sınıflandırıldı. (67, 68)

Araştırma kapsamında yapılan incelemeler:

- 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü
 - Ölçüm için Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında mevcut olan ‘Spacelabs ABPM’ (Model no: 90207-30) cihazı kullanıldı. Ölçümler saat 08-22 arası 15-20 dakikada bir, saat 22-08 arası 30 dakikada bir olacak şekilde yapılmıştır. Hastanın bu dönem içindeki aktivitelerini kendisi veya anne-babası tarafından kayıt edilmesi istenmiştir. 24 saatlik, gündüz ve gece dönemlerinde sistolik, diyastolik ve OAB (ortalama arter basıncı) düzeyleri, kan basıncı yükü (eşik değeri aşan ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranı) ve kan basıncı değişkenliği (ölçüm döneminde ilgili parametre için standart sapmanın ortalamaya oranı), ‘dipper’ veya ‘non-dipper’ olma özellikleri belirlenmiştir. AKBÖ ölçümlerinin karşılaştırılması için yaklaşık 1000 sağlıklı Avrupalı çocuktan elde edilen normal değerler kullanılmıştır (69). Hipertansif ve/veya “non-dipper” olma AKBÖ’de bozukluk olduğunu göstermektedir.
- Nabız dalga hızı ölçümü
 - İşlem için kullanılan Vicorder (applanation tanometry), belli bir arteriyal segment için ‘pulse wave velocity’ ölçümünü sağlayan, kullanımı kolay ve non-invaziv bir yöntemdir. Çalışmamızda karotis-femoral ve karotis-brakial ölçümleri yapıldı. Proksimal manşon boynun sağ tarafına ve distal manşon sağ bacak üst kısmına yerleştirilerek, 65 mm Hg basınçla şişirildi. Eş zamanlı olarak manşonlardan alınan osilometrik sinyaller bilgisayar ortamında işlenerek, ‘pulse wave velocity, PWV’ (nabız dalga hızı) kayıt edildi.
- Kan basıncını etkileyen böbrek hastalığı olup olmadığını tanımlamak amacı ile

- İdrar analizi; idrarda albümin, kreatinin, protein düzeyinin ölçümü
- Kan örneğinde (kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, albümin, venöz kan gazı)

Serum sistatin-C Düzen Laboratuvarlar Grubu'nda Siemens marka BN-ProSpec model cihazda, Siemens üretimi reaktif ile nefelometrik metod ile çalışıldı.

eGFH (tahmini –“estimated”- glomerüler filtrasyon hızı) tayini: eGFH tayini için serum kreatinin temelli Schwartz (70), Schwartz New Equation (71) formülleri; serum sistatin-C temelli Zappitelli (72) formülü; hem serum kreatinin hem de sistatin-C değeri kullanılan Zappitelli-2 (73), Bouvet (74) ve CKiD (75) denklemlerinden yararlanıldı.

Yapılan değerlendirmeler için aşağıdaki denklemlere göre hesaplamalar yapıldı ve normal aralıklar aşağıda verilen değerlere göre değerlendirildi:(76-79)

- UPCR (“Urine protein–creatinine ratio”): Spot idrar protein / Spot idrar kreatinin (mg/mg)
- UACR (“Urine albumin–creatinine ratio”): Spot idrar albümin / Spot idrar kreatinin (mg/g)
- UBCR (“Urine beta2-microglobulin–creatinine ratio”): Spot idrar beta2- mikroglobülin / Spot idrar kreatinin
- Spot idrar kalsiyum / kreatinin oranı: Spot idrar kalsiyum / Spot idrar kreatinin
- Spot idrar fosfor / kreatinin oranı: Spot idrar fosfor / Spot idrar kreatinin
- Spot idrar magnezyum / kreatinin oranı: Spot idrar magnezyum / Spot idrar kreatinin
- Spot idrar ürik asit / kreatinin oranı: Spot idrar ürik asit / Spot idrar kreatinin
- Fraksiyone sodyum (Na) ekskresyonu (FeNa):

$$\frac{(\text{İdrar Na} \times \text{Kan Kreatinin})}{(\text{Serum Na} \times \text{İdrar Kreatinin})} \times 100$$
- Tübüler fosfor (P) reabsorpsiyonu:(TRP):

$$(1 - (\text{İdrar P} \times \text{Kan Kreatinin})) / (\text{Serum P} \times \text{İdrar Kreatinin}) \times 100$$
- UPCR (mg/mg):
 - < 0,20 ise normal
 - 0,20-2 ise nefrotik düzeyde olmayan proteinüri

- > 2 ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirildi.
- UACR (mg/g):
 - < 30 ise normal
 - 30-300 ise mikroalbüminüri
 - > 300 ise makroalbüminüri olarak değerlendirildi.
- UBCR (mcg/g): 300 mcg/g ve üzerindeyse renal tübüler hasar varlığı olarak değerlendirildi.
- Spot idrar kalsiyum / kreatinin oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsüri olarak değerlendirildi.
- Spot idrar magnezyum / kreatinin oranı (mg/mg): 3-5 yaş için 0,29'un üzeri, 5-10 yaş için 0,9'un üzeri, 10-14 yaş için 0,15'in üzeri, 14-17 yaş için 0,13'ün üzeri olması hipermagnezüri olarak adlandırıldı.
- Spot idrar ürik asit / kreatinin oranı için, üst sınırı 0-12 ay için 2,2 mg/mg, 1-3 yaş arası 1,9 mg/mg, 3-5 yaş arası 1,5 mg/mg, 5-10 yaş arası 0,9 mg/mg, 10-18 yaş arası 0,6 mg/mg olarak kabul edildi.
- FeUA (%): için erkeklerde %5,9±5,6, kadınlarda %10±24 normal aralık olarak alındı.
- FeMg (%): %4'ün altında olması normal, FeMg %4'ün üzerindeyse ve kandaki magnezyum verilen aralıklara göre alt sınırın altındaysa: hipermagnezüri olarak adlandırıldı.
- TPR (%): >%85 ise normal, <%85 ise idrar ile fosfat kaybı var şeklinde değerlendirildi.

Tam idrar tetkikinde;

- Hipostenüri: idrar dansitesinin <1007 olması
- Lökositüri: büyük büyütme alanı ("high-power field", HPF; 40'luk büyütme) başına beşten fazla lökosit
- Hematüri: HPF başına beşten fazla eritrosit
- Proteinüri: Tam idrar tetkikinde $\geq +1$ protein olarak kabul edildi.

Tam kan sayımında;

- Anemi, kızlarda hemoglobin (Hb) değerinin 12 gr/dl altında, erkeklerde 13 gr/dl altında olması olarak kabul edildi.

Antropometrik ölçüm sonuçları Centers for Disease Control and Prevention (CDC) büyüme eğrileri kullanılarak yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi(80). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçülen ağırlığın (kg) boyun metre (m) cinsinden karesine oranı ile hesaplandı (Ağırlık (kg)/boy²(m²)). Elde edilen VKİ değerleri CDC büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi. Centers for Disease Control and Prevention önerilerine göre VKİ'nin yaş, cinsiyet ve boya göre ≥ 95 percentil olması obez, < 95 ila 85 percentil arasında olması fazla kilolu, < 85 ile ≥ 5 percentil arasında olması normal kilolu, < 5 percentil olması da düşük kilolu olarak kabul edildi (81). Hastalara uygulandığı şekilde anne ve babaların da boy ve kilo ölçümü sorgulanarak VKİ'leri değerlendirildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün erişkinlerde obezite sınıflamasına göre, VKİ'i 18,5–24,99 arasında olanlar normal kilolu, 25,00–29,99 arasında olanlar fazla kilolu, 30,00 ve üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi (82).

American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline'da çocuklarda KB değerleri 2 yaş grubuna (13 yaş altı ve üstü) ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Elde edilen ölçüm sonuçlarının yaş ve boya göre percentil değerleri tespit edildi.

1-13 yaş arası çocuklar için tansiyon tanımlaması (83):

- Normal kan basıncı: SKB ve DKB < 90 percentil
- Yüksek kan basıncı: SKB ve/veya DKB ≥ 90 ve < 95 percentil veya kan basıncı 120/80 mm Hg ile 95 percentil arasında (< 95 percentil) (hangisi düşükse)
- Evre 1 hipertansiyon: SKB ve/veya DKB 95. percentil ile 95 percentil + 12 mm Hg (95 percentil+12 mm Hg $>$ SKB ve/veya DKB ≥ 95 percentil) veya kan basıncı 130/80 ile 139/89 mm Hg arasında (hangisi düşükse)
- Evre 2 hipertansiyon: SKB ve/veya DKB ≥ 95 percentil + 12 mm Hg veya $\geq 140/90$ mm Hg (hangisi düşükse)

≥ 13 yaş çocuklar için tansiyon tanımlaması (83):

- Normal kan basıncı: SKB ve DKB $< 120/80$ mmHg
- Yüksek kan basıncı: SKB 120 ile 129 mm Hg arasında ve DKB < 80 mm Hg
- Evre 1 hipertansiyon: SKB ve/veya DKB 130/80 ile 139/89 mm Hg arasında

- Evre 2 hipertansiyon: SKB ve/veya DKB \geq 140-90 mm Hg

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ölçüm sonuçlarına göre elde edilen ortalama sistolik/diyastolik/OAB-gece/gündüz/24 saat değerleri, boy ve cinsiyete göre düzenlenmiş olan AKBÖ persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi (84).

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 23.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortanca, 1.çeyrek ve 3.çeyrek istatistikleri verilmiştir.

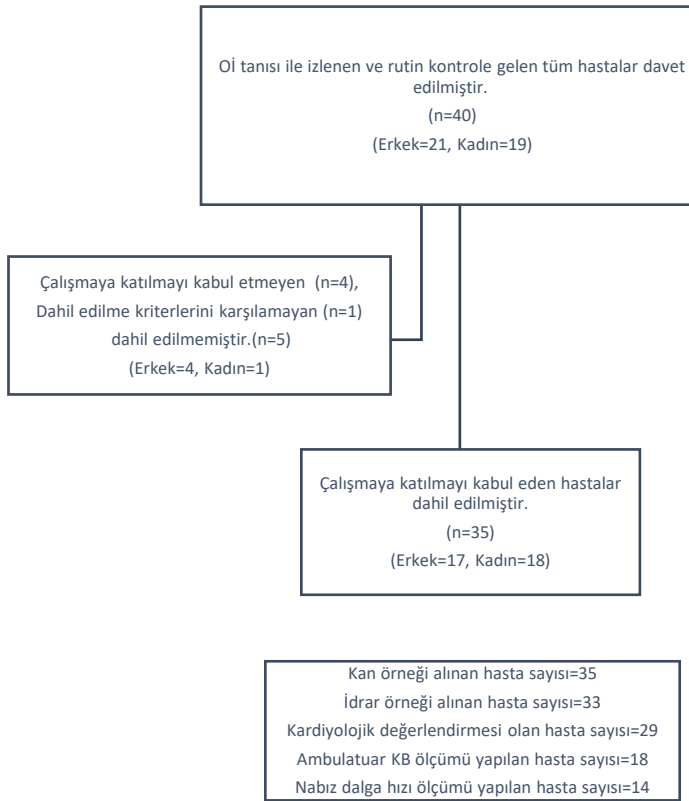
Çalışmada belirlenen ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t/Mann-Whitney ve tek yönlü ANOVA/Kruskal-Wallis testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde ki-kare testi kullanılmıştır. Ki-kare testi; gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t/Mann-Whitney; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Tek yönlü ANOVA/Kruskal-Wallis; bağımsız ikiden fazla ($k=\text{grup}>2$) grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Proje önerisi, Hacettepe Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.05.2022 tarihinde gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. (Proje No: GO 22/498, Karar No: 2022/09-36) Hasta ve ebeveyninden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında rutin kontrole gelen, Oİ tanısı almış tüm hastalar (40 hasta) davet edildi, daveti kabul eden ve onam alınan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. On sekiz (%51,4) hastaya 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü yapılabildi. On hastada (%28,6) yaşlarının küçük olması ve ölçümün uygun şekilde yapılamayacağı düşünülerek; iki hastada üst ekstremitelerinde ciddi deformite olması nedeniyle, şehir dışından gelen beş hastada (%14,3) hasta ve ebeveynleri bir gece konaklayamadıkları için 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü yapılamadı. Toplamda 14 hastaya (%40) nabız dalga hızı ölçümü yapıldı. Toplam 29 hastanın (%82,9) kardiyolojik değerlendirmesi mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci ve yapılan incelemeler

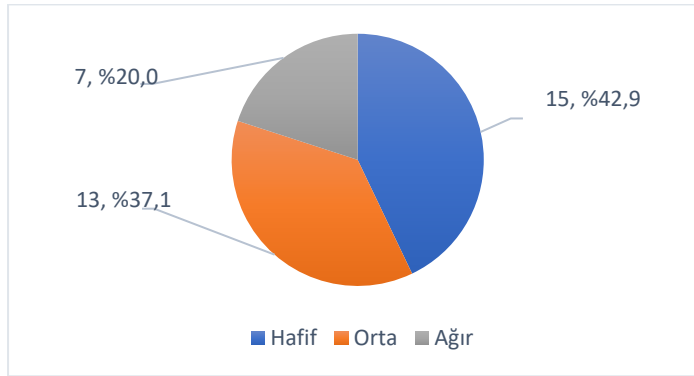
Çalışmaya dahil edilen hastaların 17'si kız (%48,6), 18'i (%51,4) erkekti. Hastaların yaşı 3-18 (yıl) arasında idi. Bu hastaların yaş ortalaması $9,67 \pm 4,26$ yıl, ortanca değeri ise 9,15 yıldı. Cinsiyete göre yaş ortalamaları Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalaması

Cinsiyet	n (%)	Yaş (yıl)
Kız	17 (48,6)	$9,52 \pm 4,94$
Erkek	18 (51,4)	$9,81 \pm 3,64$
Genel		$9,67 \pm 4,26$

Hastaların klinik olarak Oİ tanısı alma yaş ortalaması $27,94 \pm 27,12$ ay; ortanca değeri 20 (1,0-101,0) aydı. Hastaların %85,7'sinin (30 hasta) 6 yaşından önce tanı aldığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik olarak hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında 15 hasta (%42,9) tip I Oİ olarak bilinen hafif formda, 13 hasta (%37,1) tip IV olarak bilinen orta formda ve 7 hasta (%20,0) ağır form olarak bilinen tip III Oİ olarak değerlendirildi (Şekil 4.2). Çalışma grubunda, beklendiği şekilde, perinatal ölümcül olarak bilinen tip II Oİ grubundan hasta yoktu.



Şekil 4.2. Hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı

Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik bilgileri

Sosyodemografik bilgiler	n (%)	Ortalama ± SS
Vücut ağırlığı (kg)		32,07 ± 16,98
Boy (cm)		125,69 ± 23,77
VKİ (kg/m ²)		18,92 ± 3,77
Anne yaşı (yıl)		38,23 ± 6,44
Baba yaşı (yıl)		43,00 ± 7,99
Anne ağırlığı (kg)		66,09 ± 11,81
Anne boyu (cm)		160,60 ± 7,31
Anne VKİ (kg/m ²)		25,63 ± 4,85
Annede obezite	5 (14,3)	
Baba ağırlığı (kg)		79,76 ± 11,89
Baba boyu (cm)		171,26 ± 15,03
Baba VKİ (kg/m ²)		27,78 ± 7,40
Babada obezite	9 (26,5)	
Akrabalık	12 (34,3)	
Ailede Oİ öyküsü	15 (42,9)	
Annede Oİ	4 (11,43)	
Babada Oİ	3 (8,58)	
Kardeşte Oİ	7 (20,0)	

Oİ: osteogenezis imperfekta, VKİ: vücut kitle indeksi, SS: standart sapma

Hastaların sosyodemografik bilgileri Tablo 4.2’de gösterildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut ağırlığı ortalaması 32,07 ± 16,98 kg, boy ortalaması 125,69 ± 23,77 cm, VKİ ortalaması 18,92 ± 3,77 kg/m² olarak bulundu. On iki hastada (%34,3) anne ile baba arasında akrabalık vardı. On beş hastada (%42,9) ailede Oİ öyküsü vardı. On dört hastanın 1.derece yakınında Oİ tanısı mevcuttu. Hastaların anne ve babasının VKİ değerleri ailede obezite gibi kan basıncını etkileyebilecek risk faktörü varlığı açısından kaydedildi. Annelerin VKİ ortalaması 25,63 ± 4,85 kg/m², babaların VKİ ortalaması ise 27,78 ± 7,40 kg/m² olduğu görüldü. Annesinde obezite olan hasta sayısı 5 (%14,3) ve babasında obezite olan hasta sayısı 9 (%26,5) idi.

Tablo 4.3. Hastaların klinik ve fizik muayene bulguları

Klinik bulgular	n (%)
Tekrarlayan kırık öyküsü	35 (100)
Mavi sklera	29 (82,9)
İşitme kaybı	3 (8,6)
Dentinogenezis imperfekta	5 (14,3)
Boy kısalığı	8 (22,9)
Ekstremitte deformitesi	14 (40,0)
Omurga deformitesi	10 (28,6)

Hastaların klinik ve fizik muayene bulguları Tablo 4.3'te gösterildi. Otuz beş hastanın hepsinde tekrarlayan kırık öyküsü, 29 hastada (%82,9) mavi-gri sklera mevcuttu. Üç hastada (%8,6) işitme kaybı olduğu kayıtlardan öğrenildi. Beş hastada (%14,3) dentinogenezis imperfekta mevcuttu. Sekiz hastada (%22,9) boy kısalığı mevcuttu. On dört hastada (%40) ekstremitte deformitesi ve 10 hastada (%28,6) omurga deformitesi vardı.

Tablo 4.4. Hastaların genetik analizlerinin bulguları

Genetik analiz bulguları	n(%)
Genetik analizi olan hasta sayısı	30 (85,7)
Genetik mutasyon dağılımı	
<i>COL1A1</i>	11 (31,4)
<i>COL1A2</i>	6 (17,1)
<i>SERPINF1</i> *	2 (5,7)
<i>BMP1</i>	1 (2,9)
<i>FKBP10</i>	2 (5,7)
<i>SPARC</i> *	1 (2,9)
<i>COL1A1-COL1A2</i> normal**	7 (20,0)

* 1 hasta heterozigot

**Sadece *COL1A1-COL1A2* genleri için analiz yapılabildiği.

Hastaların genetik analiz bulguları Tablo 4.4'te gösterildi. Beş hastada herhangi bir genetik analiz yapılmadığı saptandı. Genetik analiz yapılan 11 hastada (%31,4) *COL1A1* geninde, 6 hastada (%17,1) *COL1A2* geninde mutasyon saptanmıştı. İleri analiz yapılan bir hastada *SERPINF1* geninde, 2 hastada *FKBP10* geninde, 1 hastada da *BMP1* geninde mutasyon saptanmış ve Oİ ile ilişkilendirilmişti. *SERPINF1*

gen mutasyonu saptanan 1 hasta ve *SPARC* gen mutasyonu saptanan 1 hasta, mutasyonun heterozigot olması nedeniyle Oİ ile ilişkilendirilmemişti. Yedi hastada ise sadece *COL1A1* ve *COL1A2* genine bakılmış, herhangi bir mutasyon saptanmamış ve ek genetik analiz yapılmamıştı. Bu 7 hasta ve *COL1A1-COL1A2* mutasyonu dışında mutasyon saptanan hastalar *COL1A1-2* ilişkili olmayanlar olarak sınıflandırıldı.

Tablo 4.5. Hastaların medikal tedavi durumu

Medikal tedavi bilgileri	Ort. \pm SS	n (%)
Kullanılan medikal tedavi	Pamidronat	34 (97,1)
	D vitamini	27 (77,1)
Pamidronat tedavisi dozu	4 mg/kg/yıl	19 (55,9)
	6 mg/kg/yıl	3 (8,8)
	9 mg/kg/yıl	12 (35,3)
Pamidronat alma süresi (yıl)	6,03 \pm 3,46	
Kümülatif pamidronat dozu (mg/kg)	33,38 \pm 20,18	

Ort.: ortalama, SS: standart sapma

Otuz dört hasta (%97,1) pamidronat tedavisi alıyordu. Yirmi yedi hasta (%77,1) D vitamini kullanmaktaydı. Sadece bir hastanın pamidronat tedavisi kesilmişti. Pamidronat tedavisi alan 34 hastanın 19'unun (%55,9) 4 mg/kg/yıl, 3 hastanın (%8,8) 6 mg/kg/yıl ve 12 hastanın (%35,3) 9 mg/kg/yıl dozunda tedavi aldığı kayıtlardan öğrenildi. Hastaların ortalama pamidronat alma süresi ortalama 6,03 \pm 3,46 yıl idi. Pamidronat tedavisi aldığı yıl ve pamidronat dozu üzerinden hesaplanan kümülatif pamidronat dozu ortalaması 33,38 \pm 20,18 mg/kg olarak saptandı.

Tablo 4.6. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre grupların özellikleri (N=35)

Ölçütler	Hafif Oİ (n=15)	Orta Oİ (n=13)	Ağır Oİ (n=7)	p
Cinsiyet, n (%)				
Kız	7 (46,7)	7 (53,8)	3 (42,9)	1,00
Erkek	8 (44,4)	6 (46,2)	4 (57,1)	
Yaş (yıl)	11,10 (7,54-14,66)	8,66 (6,20-13,42)	6,01 (3,83-13,20)	0,387
COL1A1-2 ilişkili mutasyon	6/11	8/12	3/7	0,653

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılırken kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Sürekli veriler ortanca (Ç1-Ç3) olarak gösterilmiştir.

Oİ şiddetine göre grupların özellikleri Tablo 4.6'da özetlendi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve COL1A1-2 ilişkili mutasyon açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. Osteogenezis imperfekta şiddeti ve pamidronat tedavisi arasındaki ilişki (N=34)

Pamidronat dozu	Oİ şiddeti			p değeri
	Hafif (n=14)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
4 mg/kg/yıl	11 (%78,6) ^a	8 (%61,5) ^a	0 (%0) ^b	<0,001*
6 mg/kg/yıl	2 (%14,3) ^a	1 (%7,7) ^a	0 (%0) ^a	
9 mg/kg/yıl	1 (%7,1) ^a	4 (%30,8) ^a	7 (%100,0) ^b	
Kümülatif pamidronat dozu (mg/kg)	24,00 (14,0-30,5) ^a	30,00 (20,0-43,0) ^{a,b}	45,00 (36,0-81,0) ^b	0,002*
Pamidronat süresi (yıl)	5,00 (2,75-7,25)	6,00 (4,00-8,00)	5,00 (4,00-13,00)	0,472

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılırken kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Sürekli veriler ortanca (Ç1-Ç3) olarak gösterilmiştir.

Aynı üst simge harfi, sütun oranları birbirinden anlamlı olarak farklı olmayan bir kategoriye gösterir.

Oİ şiddeti ve pamidronat tedavisi arasındaki ilişki Tablo 4.7’de gösterildi. Ağır Oİ grubundaki hastaların tamamının pamidronat tedavisini 9 mg/kg/yıl dozunda aldığı görüldü. Hastalık gruplarına göre kümülatif pamidronat dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,002). Ağır grubun, hafif ve orta gruba göre daha yüksek kümülatif doz aldığı görüldü. Pamidronat süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.8. Hastaların kırık öyküsü

Kırık özellikleri	Ortalama ± SS
Toplam kırık sayısı	6,57 ± 5,22
Yıllık ortalama kırık (kırık/yıl)	0,816 ± 0,75

SS: standart sapma

Hastaların toplam kırık sayısı ortalama 6,57±5,22 olarak saptandı. Hastanın yaşına göre oranlanarak yıllık ortalama kırık sayısı hesaplandı. Yıllık kırık sayısı ortalaması 0,816 ± 0,75 olarak bulundu. Hastaların Oİ şiddeti ve kırık sayısı arasındaki ilişki Tablo 4.9’da gösterildi. Tiplere göre toplam kırık sayısına ve ortalama yıllık kırık sayısına bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,010, p=0,001). Ağır Oİ grubunda, hafif ve orta Oİ gruplarına göre toplam kırık sayısı ve yıllık ortalama kırık sayısı daha fazla idi.

Tablo 4.9. Osteogenezis imperfekta şiddeti ve kırık sayısı arasındaki ilişki (N=35)

Kırık özellikleri	Oİ şiddeti			p değeri
	Hafif (n=15)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
Toplam kırık sayısı	4,00 (3,0-5,0) ^a	5,00 (2,5-7,0) ^{a,b}	13,00 (8,0-20,0) ^b	0,010*
Yıllık ortalama kırık (kırık/yıl)	0,36 (0,24-0,61) ^a	0,57 (0,33-0,72) ^{a,b}	2,02 (0,82-2,68) ^b	0,001*

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

Ortanca (Ç1-Ç3) olarak gösterilmiştir.

Aynı üst simge harfi, sütun oranları birbirinden anlamlı olarak farklı olmayan bir kategoriye gösterir.

Tablo 4.10. Osteogenezis imperfekta şiddeti ile antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması (N=35)

Parametreler	Oİ şiddeti			p
	Hafif (n=15)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
Yaş (yıl)	11,10 (7,54-14,66)	8,66 (6,20-13,42)	6,01 (3,83-13,20)	0,387
Boy (cm)	136,90 (126,2-157,9) ^a	121,10 (100,25-142,6) ^{a,b}	96,50 (90,0-122,0) ^b	0,005*
Boy z-skoru	-0,36 (-1,25-0,19) ^a	-1,60 (-2,47-(-0,67)) ^{a,b}	-3,19 (-6,00-(-1,48)) ^b	0,01*
Boy kısalığı, n (%)	0 (0) ^a	3 (23,1) ^{a,b}	5 (71,4) ^b	<0,001*
Vücut ağırlığı (kg)	36,00 (23,70-53,00) ^a	23,80 (17,90-38,65) ^{a,b}	16,00 (13,60-33,00) ^b	0,018*
VA z-skoru	0,15 (-0,41-0,98) ^a	-0,67 (-1,48-0,10) ^{a,b}	-2,00 (-4,94-0,26) ^b	0,015*
VKİ (kg/m ²)	18,38 (16,45-22,60)	17,62 (16,31-20,27)	16,79 (16,01-21,20)	0,515
VKİ z-skoru	0,47 (-0,12-1,12)	0,70 (-0,29-1,19)	0,97 (0,41-1,50)	0,773
Düşük kilolu	0 (0)	1 (7,7)	1 (14,3)	
Normal kilolu	11 (73,3)	8 (61,5)	3 (42,9)	
Fazla kilolu	2 (13,3)	2 (15,4)	2 (28,6)	
Obez	2 (13,3)	2 (15,4)	1 (14,3)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılırken kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Ortanca (Ç1-Ç3) olarak gösterilmiştir.

VA: vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, Oİ: osteogenezis imperfekta

Aynı üst simge harfi, sütun oranları/değerleri birbirinden anlamlı olarak farklı olmayan bir kategoriye gösterir.

Oİ şiddetine göre bakıldığında boy, boy z-skoru, VA ve VA z-skorumları açısından gruplar arasında farklılık saptandı ($p < 0,05$). Bu farklılığın hafif ve ağır grup arasında olduğu görüldü. Oİ şiddetine göre, gruplar arasında VKİ ve VKİ z-skorumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Sekiz hastada

(%22,9) boy kısalığı mevcuttu; ağır Oİ grubunun %71,4'ünde boy kısalığı saptandı, bu sıklık hafif ve orta Oİ grubunda sırası ile %0 ve %23,1 idi (p <0,001).

Hastaların çalışmaya alındığı dönemde yapılan incelemelerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de özetlendi.

Tablo 4.11. Hastaların laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=35)

Parametreler	Sonuçlar
Hemoglobin (g/dl)	12,74 ± 1,20
Lökosit (/µL)	8,38 (6,18-10,75)
Trombosit (/µL)	335828 ± 91030
Kan üre azotu (mg/dl)	11,25 ± 2,84
Kreatinin (mg/dl)	0,37 ± 0,13
Sistatin-C (mg/L) (n=34)	0,67 (0,61-0,74)
Ürik asit (mg/dl)	4,09 ± 0,98
Sodyum (mEq/L)	139,14 ± 1,98
Potasyum (mEq/L)	4,20 (4,08-4,40)
Klorür (mEq/L)	104,34 ± 1,92
Kalsiyum (mg/dl)	9,82 ± 0,48
Fosfor (mg/dl)	4,42 ± 0,64
Magnezyum (mg/dl)	2,13 ± 0,16
ALP (U/L)	192 (154-244)
Albumin (g/dl)	4,42 ± 0,24
pH (kan gazı)	7,36 ± 0,03
pCO2 mmHg	42,66 ± 5,44
Bikarbonat (mmol/L)	22,54 ± 1,67
Laktat (mmol/L)	1,60 (1,40-2,00)
İdrar analizi (n=33)	
pH	5,86 ± 0,80
Dansite	1017,33 ± 7,80

*Normal dağılım gösteren parametrelerin sonuçları ortalama ± SS, normal dağılım göstermeyen parametrelerin sonuçları ise ortanca (Ç₁- Ç₃) olarak gösterilmiştir. SS: standart sapma, Ç₁:Birinci çeyrek, Ç₃: Üçüncü çeyrek

Tablo 4.12. Hastaların spot idrar parametrelerinin dağılımları (N=33)

Parametreler	Sonuçlar
Spot idrar protein (mg/dl)	9,40 (3,65-14,35)
Spot idrar kreatinin (mg/dl)	82,62 ± 50,74
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,11 (0,07-0,19)
Spot idrar albumin (mg/dl)	1,09 (0,44-1,30)
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/g)	10,5 (7,25-20,75)
Spot idrar beta2-mikroglobülin (ng/ml)	98 ± 62,59
UBCR (mcg/g kreatinin)	131,23 (78,8-221,90)
Spot idrar ürik asit (mg/dl)	54,45 ± 31,26
Spot idrar sodyum (mEq/L)	114,29 ± 72,41
Spot idrar potasyum (mEq/L)	73,48 ± 53,17
Spot idrar klor (mEq/L)	148,96 ± 90,73
Spot idrar kalsiyum (mg/dl)	5,13 (1,79-10,15)
Spot idrar fosfor (mg/dl)	58,034 ± 40,36
Spot idrar magnezyum (mg/dl)	8,14 (4,12-13,27)
Spot idrar kalsiyum/kreatinin (mg/mg)	0,08 (0,03-0,15)
Spot idrar fosfor/kreatinin (mg/mg)	0,71 (0,42-1,01)
Spot idrar magnezyum/kreatinin (mg/mg)	0,11 (0,08-0,17)
Spot idrar ürik asit/kreatinin (mg/mg)	0,66 (0,46-0,89)
FeNa (%)	0,36 (0,23-0,72)
TPR (%)	94,02 (92,64-96,25)
FeUA (%)	5,76 (4,48-8,40)
FeMg (%)	2,87 (2,06-4,28)

*Normal dağılım gösteren parametrelerin sonuçları ortalama ± SS, normal dağılım göstermeyen parametrelerin sonuçları ortanca (Ç₁- Ç₃) olarak gösterilmiştir.

SS: standart sapma, Ç₁:Birinci çeyrek, Ç₃: Üçüncü çeyrek

UBCR: spot idrar beta2-mikroglobülin / kreatinin oranı

FeNa: Fraksiyone sodyum (Na) ekskresyonu

FeMg: Fraksiyone magnezyum (Mg) ekskresyonu

FeUA: Fraksiyone ürik asit (UA) ekskresyonu

TPR: Tübüler fosfor (P) reabsorpsiyonu

Tablo 4.13. Hastaların laboratuvar parametrelerinin hastalık şiddetine göre dağılımları

Parametreler	Genel (n=33)	Hafif Oİ (n=14)	Orta Oİ (n=12)	Ağır Oİ (n=7)	p
Spot idrar kalsiyum/kreatinin (mg/mg)					0,128
≤0,21 (normal)	26 (78,8)	13 (92,9)	9 (75,0)	4 (54,1)	
>0,21 (hiperkalsiüri)	7 (21,2)	1 (7,1)	3 (25,0)	3 (42,9)	
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/g)					0,383
<30 normal	27 (81,8)	11 (78,6)	11 (91,7)	5 (71,4)	
30-300 mikroalbuminüri	4 (12,1)	2 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	
>300 makroalbuminüri	2 (6,1)	1 (7,1)	1 (8,3)	0 (0)	
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)					0,047*
<0,20 normal	25 (75,8)	13(92,9) ^a	9 (75,0) ^{a,b}	3(42,9) ^b	
0,20-2 proteinüri (nefrotik olmayan)	8 (24,2)	1 (7,1) ^a	3 (25,0) ^{a,b}	4 (57,1) ^b	
>2 nefrotik düzeyde proteinüri	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
İdrar dansitesi					1,00
1010-1030 normal	30 (90,9)	13 (92,9)	11 (91,7)	6 (85,7)	
<1007 hipostenüri	3 (9,1)	1 (7,1)	1 (8,3)	1 (14,3)	
İdrarda lökosit					0,682
≤5	31 (93,9)	13 (92,9)	12 (100,0)	6 (93,9)	
>5	2 (6,1)	1 (7,1)	0 (0)	1 (14,3)	
Anemi					0,453
Yok	24 (68,6)	12 (80,0)	8 (61,5)	4 (57,1)	
Var	11 (31,4)	3 (20,0)	5 (38,5)	3 (42,9)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Aynı üst simge harfi, sütun oranları birbirinden anlamlı olarak farklı olmayan bir kategoriyi gösterir.

Oİ: osteogenezis imperfekta

Hastalardaki spot idrardaki protein/kreatinin oranına göre yapılan değerlendirmede, 8 hastada (%24,2) proteinüri olduğu görüldü. Proteinüri saptanan hastalardan birinde ortostatik proteinüri de dışlandıktan sonra yapılan renal ven Doppler ultrasonografide 'nut-cracker sendromu' saptandı. Yedi hastada (%21,2) hiperkalsiüri, 4 hastada (%12,1) mikroalbuminüri ve 2 hastada (%6,1) makroalbuminüri saptandı. Tübüler fosfor reabsorpsiyonu %85'in altında olan sadece

bir hasta mevcuttu. Hastaların %9,1'inin idrarında hipostenüri, %6,1'inde lökositüri mevcuttu. Mikroskopik hematüri sadece 2 hastada mevcuttu. Hastaların %31,4'ünde anemi görüldü. Proteinüri ağır Oİ grubunda (%57,1), hafif Oİ grubuna (%7,1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0,047). Orta Oİ grubunda 3 hastada (%25,0) ve ağır Oİ grubunda ise 3 hastada (%42,9) hiperkalsiüri saptanmış olup ağır Oİ grubundaki oran daha yüksek bulundu; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,128). Albüminüri ve anemi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Hastaların değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı sonuçları (ml/dk./1,73 m²) (N=35)

eGFH formülleri	Ortanca (Ç ₁ -Ç ₃)
Schwartz	198,31 (163,55-222,82)
Schwartz "new equation"	134,61 (122,09-167,31)
Zappitelli	120,28 (108,01-133,49)
Bouvet	94,01 (74,49-123,08)
Zappitelli-2	104,35 (85,06-122,65)
CKiD 2009	119,45 (106,73-142,61)
CKiD 2021 kreatinin temelli	127,74 (108,15-151,44)
CKiD 2021 sistatin-C temelli	114,67 (105,60-129,45)

Ç₁:Birinci çeyrek, Ç₃: Üçüncü çeyrek, eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı sonuçları Tablo 4.14'te özetlendi. Kreatinine dayalı olan formüllerde daha yüksek GFH değerleri olduğu görüldü. Schwartz ve Schwartz "new equation" formülüne göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı < 90 ml/dk./1,73 m² olan hasta yoktu (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların değişik formüllerle göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin dağılımları (N=35)

eGFH formülleri	n	%
Schwartz		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	0	0
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	4	11,4
>150 ml/dk./1,73 m ²	31	88,6
Schwartz "new equation"		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	0	0
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	20	57,1
>150 ml/dk./1,73 m ²	15	42,9
Zappitelli		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	1	2,9
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	30	88,4
>150 ml/dk./1,73 m ²	3	8,7
Bouvet		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	17	50,0
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	14	41,3
>150 ml/dk./1,73 m ²	3	8,7
Zappitelli-2		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	10	29,0
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	22	65,1
>150 ml/dk./1,73 m ²	2	5,9
CKiD 2009		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	1	2,9
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	29	85,5
>150 ml/dk./1,73 m ²	4	11,6
CKiD 2021 kreatinine dayalı		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	2	5,7
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	24	79,8
>150 ml/dk./1,73 m ²	9	25,5
CKiD 2021 sistatin-C dayalı		
< 90 ml/dk./1,73 m ²	1	2,9
Normal (90-150 ml/dk./1,73 m ²)	32	94,2
>150 ml/dk./1,73 m ²	1	2,9

eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Oİ şiddeti ve kan kreatinin değeri, spot idrar albümin/kreatinin, spot idrar beta-2 mikroglobulin/kreatinin, spot idrar protein/kreatinin, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı karşılaştırılması Tablo 4.16’da gösterildi. Kan kreatinin değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak ağır Oİ grubunda diğer iki gruba göre daha düşük saptandı ($p=0,005$). Spot idrar beta-2 mikroglobulin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin oranı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Ağır Oİ grubunda spot idrar beta-2 mikroglobulin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin oranı hafif Oİ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,03$, $p=0,016$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre kan kreatinin, sistatin-C, spot idrar albümin/kreatinin, UBCR, spot idrar protein/kreatinin, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranının karşılaştırılması (N=35)

Parametreler	Oİ şiddeti			p
	Hafif (n=15)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
Kan kreatinin (mg/dl)	0,42 (0,35-0,52)	0,33 (0,27-0,45)	0,24 (0,14-0,31)	0,005*
Sistatin-C (mg/L)	0,71 (0,60-0,77)	0,65 (0,61-0,72)	0,69 (0,64-0,74)	0,70
Spot idrar albümin/kreatinin (mg/g)	9,51(6,71-17,89)	11,03 (6,28-20,95)	12,98 (10,81-41,95)	0,279
UBCR (mcg/g kreatinin)	105,50 (73,56-146,74)	83,80 (58,84-154,76)	229,99 (228,39-250,97)	0,03*
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,09 (0,06-0,11)	0,10 (0,07-0,19)	0,19 (0,07-0,21)	0,016*
Spot idrar kalsiyum/kreatinin (mg/mg)	0,05 (0,03-0,10)	0,05 (0,02-0,31)	0,14 (0,08-0,25)	0,103

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Oİ: osteogenezis imperfekta, UBCR: idrar beta-2 mikroglobulin/kreatinin

Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasındaki korelasyon katsayılarının karşılaştırmalı tablosu Tablo 4.17’de özetlendi.

Tablo 4.17. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

eGFH formülü		Schwartz	Schwartz “new equation”	Zappitelli	Bouvet	Zappitelli-2	CKiD 2009	CKiD 2021 kreatinin temelli
Schwartz “new equation”	Spearman korelasyon	0,969						
	p değeri	<0,001						
Zappitelli	Spearman korelasyon	0,433	0,390					
	p değeri	0,011	0,023					
Bouvet	Spearman korelasyon	0,438	0,338	0,659				
	p değeri	0,010	0,051	<0,001				
Zappitelli-2	Spearman korelasyon	0,831	0,885	0,525	0,187			
	p değeri	<0,001	<0,001	0,001	0,289			
CKiD 2009	Spearman korelasyon	0,881	0,819	0,601	0,664	0,658		
	p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
CKiD 2021 kreatinin temelli	Spearman korelasyon	0,964	0,962	0,415	0,472	0,799	0,898	
	p değeri	<0,001	<0,001	0,015	0,005	<0,001	<0,001	
CKiD 2021 sistatin-C temelli	Spearman korelasyon	0,504	0,438	0,947	0,663	0,517	0,691	0,477
	p değeri	0,002	0,010	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,004

eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılması Tablo 4.18’de özetlendi. Kreatinin temelli formüllerde ağır Oİ grubunun tahmini GFH değerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.18. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m²) hastalık şiddetine göre karşılaştırılması

eGFH yöntemi	Hastalık şiddeti			p
	Hafif (n=15)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
Schwartz	179,27 (163,55-219,02)	191,56 (160,46 -222,56)	271,82 (165,0-372,30)	0,184
Schwartz "new equation"	128,66 (122,81-164,47)	143,86 (113,56-167,19)	204,11 (123,90-279,59)	0,215
Zappitelli	113,39 (101,97-138,20)	125,70 (111,63-135,45)	117,22 (108,01-128,00)	0,700
Bouvet	102,45 (74,95-123,08)	84,85 (75,06-116,46)	112,93 (60,30-126,15)	0,887
Zappitelli-2	91,98 (83,92-107,32)	103,84 (89,16-124,10)	126,32 (106,28-176,25)	0,068
CKiD 2009	118,82 (105,57-133,54)	118,04 (107,86-131,50)	142,21 (104,87-182,74)	0,566
CKiD 2021 kreatinin temelli	126,13 (109,90-141,02)	121,68 (101,44-144,39)	189,50 (110,50-251,70)	0,274
CKiD 2021 sistatin-C temelli	112,32 (102,94-133,80)	119,69 (111,08-128,61)	109,89 (104,51-104,51)	0,825

Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin mutasyon durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4.19’da özetlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.19. Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m²) mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması

eGFH yöntemi	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=13)	COL1A1-2 ilişkili (n=17)	
Schwartz	203,94 (159,86-247,32)	200,58 (168,71-230,01)	0,917
Schwartz "new equation"	153,14 (120,04-185,71)	143,86 (124,45-172,72)	0,917
Zappitelli	108,01 (95,78-133,02)	123,48 (114,31-136,72)	0,216
Bouvet	101,77 (74,91-126,34)	87,76 (71,71-119,31)	0,691
Zappitelli-2	95,23 (83,25-123,88)	105,18 (89,10-128,41)	0,544
CKiD 2009	123,20 (99,80-143,26)	119,93 (109,28-144,88)	0,630
CKiD 2021 kreatinin temelli	136,01 (100,96-172,64)	128,70 (111,21-152,82)	0,884
CKiD 2021 sistatin-C temelli	107,13 (98,83-130,10)	119,69 (110,52-135,92)	0,137

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.* Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

Değişik formüllere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna ve pamidronat süresine göre karşılaştırılması Tablo 4.20 ve Tablo 4.21'de özetlendi. Sistatin-C temelli olan Zappitelli ve CKiD 2021 formülleriyle hesaplanan tahmini GFH değerleri ≥ 30 mg/kg pamidronat alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu.

Tablo 4.20. Değişik formlere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m²) kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması

eGFH yöntemi	Kümülatif pamidronat dozu		p
	< 30 mg/kg (n=16)	≥30 mg/kg (n=17)	
Schwartz	170,94 (159,39-218,79)	215,09 (172,23-281,78)	0,138
Schwartz "new equation"	126,84 (119,69-161,63)	150,62 (125,40-211,59)	0,214
Zappitelli	108,01 (96,48- 125,15)	128,00 (114,31-138,04)	0,016
Bouvet	82,20 (73,55-107,39)	105,21 (71,71- 126,34)	0,235
Zappitelli-2	93,81 (83,96-110,30)	106,83 (94,44-129,29)	0,066
CKiD 2009	109,69 (103,70-132,79)	124,64 (110,22-145,44)	0,171
CKiD 2021 kreatinin temelli	113,79 (103,31- 141,14)	136,01 (113,22-197,14)	0,214
CKiD 2021 sistatin-C temelli	108,77 (100,82-122,69)	124,04 (111,08-138,99)	0,016

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

Tablo 4.21. Değişik formlere göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin (ml/dk./1,73 m²) pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması

eGFH yöntemi	Pamidronat süresi		p
	1-6 yıl (n=21)	>6 yıl (n=12)	
Schwartz	175,40 (163,07-220,57)	207,83 (174,95-286,76)	0,366
Schwartz "new equation"	128,66 (122,45-165,63)	147,24 (112,90-215,33)	0,583
Zappitelli	108,01 (97,19-125,74)	128,00 (118,78-138,04)	0,007
Bouvet	75,59 (66,32-102,12)	125,16 (92,13-138,04)	<0,001
Zappitelli-2	95,23 (85,21-120,04)	105,84 (84,06- 128,09)	0,432
CKiD 2009	114,43 (103,95-127,30)	127,79 (110,03-147,45)	0,067
CKiD 2021 kreatinin temelli	115,94 (103,95-142,32)	132,66 (111,79-200,96)	0,296
CKiD 2021 sistatin-C temelli	109,89 (101,19-124,06)	125,04 (112,64-139,14)	0,017

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

Pamidronat dozuna göre proteinüri varlığı karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,003$). Proteinüri saptanan 8 hastadan 6'sı (%50) 9 mg/kg/yıl dozunda pamidronat almakta idi. Pamidronat süresine göre proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kümülatif pamidronat dozunun <30 mg/kg veya ≥ 30 mg/kg olması ile proteinüri varlığı arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,041$). Proteinüri saptanan 8 hastadan 7'sinin (%38,9) toplamda ≥ 30 mg/kg pamidronat aldığı saptandı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Pamidronat tedavisi özelliklerine göre proteinüri varlığının karşılaştırılması (N=34)

Tedavi bilgileri		Proteinüri olan (n=8)	Proteinüri olmayan (n=26)	p değeri
Pamidronat dozu	4 mg/kg/yıl (n=19)	1 (%5,3)	18 (%94,7)	0,003*
	6 mg/kg/yıl (n=3)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
	9 mg/kg/yıl (n=12)	6 (%50)	6 (%50)	
Pamidronat süresi	1-6 yıl (n=21)	3 (%14,3)	18 (%85,7)	0,228
	≥ 6 yıl (n=13)	5 (%38,5)	8 (%61,5)	
Kümülatif pamidronat dozu	<30 mg/kg (n=16)	1 (%16,6)	15 (%83,4)	0,041*
	≥ 30 mg/kg (n=18)	7 (%38,9)	11 (%61,1)	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.23'te özetlendi.

Tablo 4.23. Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=35)

Kan basıncı	Oskültasyon ile ölçüm	Osilometrik yöntem ile ölçüm
SKB (mm Hg)	97,50 (93,50-107,50)	101,25 (96,75- 109,12)
DKB (mm Hg)	62,50 (60,00-65,00)	65,75 (60,00-72,25)
SKB SDS	0,18 (-0,11-0,44)	0,33 (-0,09-0,71)
DKB SDS	0,34 (0,05-0,57)	0,71 (0,34-0,98)

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.24. Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılması (N=35)

Parametreler	Oİ şiddeti			p
	Hafif (n=15)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	
SKB (mm Hg) (oskültasyon)	100,00 (95,00-110,00)	97,50 (92,50-107,50)	95,00 (92,50-102,50)	0,271
DKB (mm Hg) (oskültasyon)	62,50 (60,00-67,50)	62,50 (60,00-65,00)	62,50 (57,50-65,00)	0,514
SKB SDS (oskültasyon)	-0,07 (-0,63-0,3)	0,19 (-0,04-0,36)	0,54 (-0,53-0,83)	0,440
DKB SDS (oskültasyon)	0,25 (0,01-0,50)	0,37 (0,13-0,55)	0,36 (-0,57-0,70)	0,761
SKB (mm Hg) (osilometrik)	100,00 (92,00-104,00)	105,25 (97,50-111,75)	103,50 (94,00-111,50)	0,258
DKB (mm Hg) (osilometrik)	63,00 (60,00-69,00)	68,25 (69,87-75,25)	66,50 (60,00-76,00)	0,496
SKB SDS (osilometrik)	0,27 (-0,43-0,66)	0,54 (0,17-0,69)	0,80 (-0,11-1,68)	0,371
DKB SDS (osilometrik)	0,62 (0,36-1,18)	0,69 (0,27-0,87)	0,91 (0,33-1,08)	0,724

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

Hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerleri Oİ şiddetine göre karşılaştırıldığında; ağır Oİ grubunda, SKB SDS değerlerinin hafif ve orta gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.25. Oİ şiddetine göre ofis kan basıncı SDS persentil düzeylerinin dağılımı (N=35)

Ölçütler	Hafif Oİ (n=15)		Orta Oİ (n=13)		Ağır Oİ (n=7)		p
	n	%	n	%	n	%	
SKB persentil							
>90p	1	6,7	0	0	2	33,3	0,074
>95p	1	6,7	0	0	1	16,7	0,465
DKB persentil							
>90p	3	20,0	1	7,7	1	16,7	0,823
>95p	1	6,7	0	0	0	0	1,000

** $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, Oİ: osteogenezis imperfekta

Hastaların ofis kan basıncı SDS persentil düzeylerine bakıldığında hafif Oİ grubunda SKB SDS >90 persentil olan 1 hasta (%6,7) ve >95 persentil olan 1 hasta (%6,7) olduğu görüldü. Orta Oİ grubunda sadece 1 hastanın (%7,7) DKB SDS >90 persentil idi. Ağır Oİ grubunda SKB SDS >90 persentil olan 2 hasta (%33,3), >95 persentil olan 1 hasta (%16,7) olduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.25).

24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan 18 hastanın özellikleri Tablo 4.26'da özetlendi.

Tablo 4.26. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların özellikleri

Ölçütler	Genel (n=18)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	p
Yaş (yıl)	11,95 (8,82-15,10)	12,74 (9,28-14,87)	10,96 (8,24-16,05)	1,000
VA (kg)	37,65 (25,27-54,15)	43,40 (31,95-58,7)	35,00 (24,22-45,70)	0,408
Boy (cm)	145,85 (127,50-158,00)	149,50 (134,75-159,00)	134,00 (117,25-151,00)	0,146
Boy z-skoru	-0,68 (-1,75-(-0,16))	-0,27 (-0,62-0,19)	-1,77 (-2,73-(-1,36))	0,001*
Boy kısalığı, n (%)	2 (11,1)	0 (0)	2 (25)	
VKİ z-skoru	0,57 (-0,20-1,10)	0,40 (-0,26-0,95)	0,78 (-0,08-1,23)	0,696
Obez, n (%)	1 (5,6)	0 (0)	1	0,444
Fazla kilolu, n (%)	8 (44,4)	4 (40)	4 (50)	1,000
Düşük kilolu, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cinsiyet, n (%)				
Kız	9 (50)			
Erkek	9 (50)			

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok.

Sürekli değişkenler ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

VA: vücut ağırlığı, Oİ: osteogenezis imperfekta

On sekiz hastaya AKBÖ uygulandı. AKBÖ uygulanan hastaların ortanca yaş değeri 11,95 yıl (8,82-15,10) idi. Kız ve erkek hasta sayısı eşit olup vücut ağırlığı ortanca değeri 37,65 kg (25,27-54,15), boy ortanca değeri 145,85 cm (127,50-158,00) olarak bulundu. AKBÖ uygulanan 18 hastanın Oİ şiddetine bakıldığında 10 hastanın (% 55,6) hafif, 8 hastanın (% 44,4) orta tipte Oİ olduğu görüldü. Ağır şiddette Oİ olan hastaların yaşının küçük olması ya da ekstremitelerinde ciddi deformite olması nedeniyle ölçüm yapılamadı. AKBÖ yapılan orta Oİ grubunun yaş ortanca değeri 10,96 yıl (8,24-16,05), VA ortancası 35 kg (24,22-45,70) ve boy ortancası 134 cm

(117,25-151,00) olarak bulundu. İki grup arasında sadece boy z-skorumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001).

AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB, nabız basıncı, kalp hızı (KH) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.27, Tablo 4.28, Tablo 4.29, Tablo 4.30, Tablo 4.31'de verildi.

Tablo 4.27. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)

Ölçütler	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08.00-20.00 arasında	00.00-06.00 arasında
SKB (mm Hg)	112,00 (109,00-117,50)	116,00 (111,50-121,20)	104,00 (101,00-106,00)	115,00 (111,00-123,00)	104,00 (100,00-106,50)
SKB SDS (yaşa göre)	0,19 (-0,37-0,88)	-0,04 (-0,53-0,61)	0,54 (-0,34-0,74)	-0,02 (-0,8-0,78)	0,49 (-0,46-0,69)
SKB SDS (boya göre)	0,46 (0,01-1,26)	0,28(-0,21-0,75)	0,74(0,24-0,99)	0,31(-0,31-0,90)	0,76 (0,31-0,93)
SKB yükü okuma (%)	9,35 (3,97-28,67)	7,80(2,15-18,82)	9,10 (5,22-20,20)	5,55 (1,65-21,42)	4,15 (0-18,77)
SKB yükü zaman (%)	8,75 (4,62-25,80)	9,65 (1,87-16,80)	8,65 (2,82-18,30)	4,90 (1,50-18,60)	2,2 (0-19,25)
SKB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	10,79 (8,01-16,35)				
SKB çökme (%) (00-06/08-20)	12,17 (6,90-15,88)				

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, SDS: standart deviasyon skoru, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek

Tablo 4.28: 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların diyastolik kan basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)

Ölçütler	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08-20 arasında	00-06 arasında
DKB (mm Hg)	69,00 (67,00-72,00)	73,00 (70,75-76,25)	59,00 (57,75-61,00)	72,00 (69,75-76,25)	59,00 (57,00-61,00)
DKB SDS (yaşa göre)	0,32 (-0,03-0,86)	0,02 (-0,44-0,59)	0,56 (0,30-0,91)	-0,05 (-0,49-0,68)	0,55 (-0,01-0,99)
DKB SDS (boya göre)	0,40 (-0,0-0,94)	0,10 (-0,38-0,70)	0,60 (0,38-0,93)	-0,03 (-0,41-0,67)	0,65 (0,12-0,98)
DKB yükü okuma (%)	14,30 (8,00-23,37)	6,45 (3,90-26,90)	21,40 (17,37-26,72)	6,85 (2,50-29,00)	17,45 (16,70-25,00)
DKB yükü zaman (%)	15,80 (9,32-26,05)	7,20 (4,07-25,57)	20,15 (14,70-26,77)	6,55 (1,95-25,40)	18,05 (13,50-27,00)
DKB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	18,48 (14,92-22,07)				
DKB çökme (%) (00-06/08-20)	20,01 (15,08-21,76)				

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

DKB: diyastolik kan basıncı, SDS: standart deviasyon skoru, SS: standart sapma, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. çeyrek

Tablo 4.29. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların ortalama arteriyel basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)

Ölçütler	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08.00-20.00 arasında	00.00-06.00 arasında
OAB (mm Hg)	84,50 (82,00-87,25)	87,00 (85,75-91,25)	75,00 (73,00-78,25)	87,50 (84,00-91,50)	74,50 (74,00-79,00)
OAB SDS (yaşa göre)	0,48 (0,07-1,20)	0,23 (-0,17-0,97)	0,92 (0,25-1,27)	0,23 (-0,22-0,83)	0,75 (0,35-1,31)
OAB SDS (boya göre)	0,75 (0,29-1,28)	0,37 (0,05-1,14)	0,67 (0,13-1,50)	0,35 (-0,11-1,03)	0,86 (0,61-1,37)
OAB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	14,05 (11,01-16,27)				
OAB çökme (%) (00-06/08-20)	13,50 (11,63-15,55)				

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

OAB: ortalama arteriyel basınç, SDS: standart deviasyon skoru, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek

Tablo 4.30. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kalp hızı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)

Ölçütler	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08.00-20.00 arasında	00.00-06.00 arasında
KH (/dakika)	89,00 (84,50-94,00)	93,00 (88,00-100,25)	78,50 (72,70-84,70)	93,00 (89,25-100,25)	78,00 (72,25-83,25)
KH SDS (yaşa göre)	0,75 (0,08-1,06)	0,47 (-0,35-0,91)	0,86 (0,27-1,74)	0,57 (-0,17-0,84)	0,95 (0,19-1,61)
KH SDS (boya göre)	0,42 (-0,27-0,80)	0,13 (-0,65-0,59)	0,67 (0,13-1,50)	0,15 (0,49-0,72)	0,68 (0,05-1,39)
KH çökme (%) (uyku/uyanıklık)	14,17 (8,33-21,40)				
KH çökme (%) (00-06/08-20)	14,76 (9,81-24,20)				

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, SS: standart sapma, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. çeyrek

Tablo 4.31. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların nabız basıncı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=18)

Ölçüt	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08.00-20.00 arasında	00.00-06.00 arasında
Nabız basıncı ortalama (mm Hg)	44,00 (39,20-48,00)	43,50 (39,50-48,25)	45,00 (40,00-48,25)	43,50 (39,50-48,00)	44,50 (39,50-47,25)

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

Tablo 4.32. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kan basıncı değişkenliği (%SS/ortalama) (n=18)

Değişkenlik	24 saatlik	Uyanıklık	Uyku	08.00-20.00 arasında	00.00-06.00 arasında
SKB	8,58 (7,74-10,36)	6,54 (5,53-7,82)	7,38 (6,17-8,74)	7,13 (5,82-7,92)	6,68 (5,26-7,91)
DKB	14,54 (12,66-15,97)	9,93 (8,71-11,22)	12,29 (10,71-14,09)	9,75 (8,73-11,36)	12,64 (10,90-14,35)
OAB	10,51 (9,97-11,58)	7,92 (6,75-9,10)	9,18 (8,24-10,67)	8,20 (6,75-9,13)	8,87 (7,81-10,42)
Nabız basıncı	15,42 (13,77-16,89)	14,97 (13,76-16,27)	14,64 (10,31-17,43)	15,25 (13,18-16,79)	14,84 (11,14-18,53)
KH	14,84 (13,01-16,28)	11,84 (10,09-14,01)	12,42 (9,95-15,30)	11,96 (9,59-14,42)	13,36 (7,76-16,11)

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı,

Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. çeyrek

Tablo 4.33. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların yaşa göre SDS persentil düzeylerinin dağılımı

Ölçütler	24 saatlik (n=18)		08-20 arası (n=18)		00-06 arası (n=18)		Uyanıklık (n=18)		Uyku (n=18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SKB persentil										
>90p	3	16,7	3	16,7	1	5,6	3	16,7	1	5,6
>95p	0	0	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
DKB persentil										
>90p	0	0	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
>95p	0	0	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
OAB persentil										
>90p	3	16,7	1	5,6	5	27,8	1	5,6	4	22,2
>95p	1	5,6	0	0	1	5,6	0	0	2	11,1
KH persentil										
>90p	3	16,7	3	16,7	7	38,9	2	11,1	7	38,9
>95p	2	11,1	2	11,1	4	22,2	2	11,1	6	33,3

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların yaşa göre SDS persentil düzeylerinin dağılımına bakıldığında; 24 saatlik dönemde SKB ve DKB SDS >95 persentil olan hasta yoktu. 24 saatlik dönemde OAB ve KH SDS >90 persentil olan 3 hasta (%16,7) olduğu görüldü. 08-20.00 arasındaki dönemde SKB, DKB ve OAB SDS >95 persentil olan hasta yoktu, KH SDS > 95 persentil olan 2 hasta (%11,1) vardı. 00-06.00 arasındaki dönemde SKB, DKB, OAB SDS >95 persentil olan birer hasta (%5,6) vardı, KH SDS >95 persentil olan 4 hasta (%22,2) mevcuttu. Uyanıklık döneminde ise SKB SDS >90 persentil olan 3 hasta (%16,7) vardı. Uyku döneminde de OAB SDS >90 persentil olan 4 hasta (%22,2), KH SDS >90 persentil olan 7 hasta (%38,9) olduğu saptandı (Tablo 4.33).

Tablo 4.34. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların boya göre SDS persentil düzeylerinin dağılımı

Ölçütler	24 saatlik		08-20 arası		00-06 arası		Uyanıklık		Uyku	
	(n=18)		(n=18)		(n=18)		(n=18)		(n=18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SKB persentil										
>90p	4	22,2	4	22,2	2	11,1	3	16,7	3	16,7
>95p	1	5,6	1	5,6	1	5,6	3	16,7	1	5,6
DKB persentil										
>90p	1	5,6	0	0	1	5,6	0	0	3	16,7
>95p	0	0	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
OAB persentil										
>90p	4	22,2	3	16,7	6	33,3	4	22,2	7	38,9
>95p	2	11,1	1	5,6	1	5,6	1	5,6	2	11,1
KH persentil										
>90p	2	11,1	2	11,1	6	33,3	0	0	5	27,8
>95p	2	11,1	2	11,1	3	16,7	1	5,6	4	22,2

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların boya göre SDS persentil düzeylerinin dağılımına bakıldığında; 24 saatlik dönemde SKB ve OAB SDS >90 persentil olan 4 hasta (%22,2) olduğu görüldü. Sadece 1 hastanın (%5,6) SKB SDS >95 persentil idi. KH SDS >95 persentil olan 2 hasta (%11,1) vardı. 08-20.00 arasındaki dönemde SKB ve OAB SDS >95 persentil olan 1 hasta (%5,6), KH SDS >95 persentil olan 2 hasta (%11,1) mevcuttu. 00-06.00 arasındaki dönemde SKB SDS >90 persentil olan 2 hasta (%11,1), DKB SDS >95 persentil olan 1 hasta (%5,6), OAB ve KH SDS >90 persentil olan 6 hasta (%33,3) olduğu görüldü. Uyanıklık döneminde SKB SDS >95 persentil olan 3 hasta (%16,7), OAB SDS >90 persentil olan 4 hasta (%22,2) ve KH SDS >95 persentil olan 1 hasta (%5,6) olduğu saptandı. Uyku döneminde ise SKB ve DKB SDS >90 persentil olan 3 hasta (%16,7), OAB SDS >90 persentil olan 7 hasta (%38,9) ve KH persentil >95 persentil olan 4 hasta (%22,2) olduğu görüldü (Tablo 4.34).

Tablo 4.35. Hafif Oİ ve orta Oİ gruplarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü bulgularının karşılaştırılması

Ölçütler	24 saatlik		08.00-20.00 arasında		00.00-06.00 arasında	
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)
SKB SDS (yaşa göre)	0,26 (-0,19-0,88)	-0,34 (-0,47-1,51)	0,08 (-0,3-1,00)	-0,52 (-0,92-0,56)	0,54 (0,03-0,69)	0,32 (-0,62-0,75)
DKB SDS (yaşa göre)	0,17 (-0,03-0,59)	0,62 (-0,12-1,08)	-0,22 (-0,45-0,26)	0,14 (-0,61-0,78)	0,65 (0,23-0,99)	0,35 (-0,01-1,08)
OAB SDS (yaşa göre)	0,42 (0,07-1,14)	0,48 (-0,06-1,32)	0,23 (-0,19-1,01)	0,13 (-0,52-0,78)	0,75 (0,37-1,13)	0,82 (0,34-1,38)
KH SDS (yaşa göre)	0,75 (-0,01-1,06)	0,79 (0,16-1,28)	0,69 (-0,13-0,84)	0,02 (-0,05-1,3)	0,66 (-0,05-1,40)	1,27 (0,60-1,82)
SKB SDS (boya göre)	0,57 (0,01-1,26)	0,34 (-0,15-1,41)	0,428 (-0,17-1,35)	0,06 (-0,5-0,65)	0,68 (0,26-0,86)	0,89 (0,05-1,29)
DKB SDS (boya göre)	0,27 (-0,02-0,57)	0,72 (0,08-0,99)	-0,1 (-0,41-0,36)	0,12 (-0,51-0,88)	0,65 (0,26-0,98)	0,47 (0,10-1,18)
OAB SDS (boya göre)	0,66 (0,23-1,19)	0,86 (0,31-1,65)	0,35 (-0,03-1,18)	0,20 (-0,12-0,98)	0,86 (0,57-1,21)	1,01 (0,58-1,55)
KH SDS (boya göre)	0,52 (-0,27-0,92)	0,36 (-0,26-0,74)	0,48 (-0,40-0,73)	-0,31 (-0,78-0,58)	0,57 (-0,42-1,20)	1,06 (0,32-1,67)

Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0,05$). t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. Çeyrek

Tablo 4.35 (devamı). Hafif Oİ ve orta Oİ gruplarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü bulgularının karşılaştırılması

Ölçütler	Uyanıklık		Uyku	
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)
SKB SDS (yaşa göre)	0,04 (-0,33-0,86)	-0,33 (-0,61-0,49)	0,59 (0,29-0,74)	0,11 (-0,65-0,77)
DKB SDS (yaşa göre)	-0,12 (-0,49-0,26)	0,22 (-0,34-0,87)	0,64 (0,42-0,89)	0,43 (0,22-1,16)
OAB SDS (yaşa göre)	0,16 (-0,19-1,08)	0,28 (-0,08-0,90)	0,95 (0,44-1,24)	0,67 (0,03-1,69)
KH SDS (yaşa göre)	0,54 (-0,35-0,91)	0,38 (-0,47-1,06)	0,61 (0,12-1,42)	1,31 (0,65-1,81)
SKB SDS (boya göre)	0,33 (-0,21-1,19)	0,27 (-0,34-0,59)	0,76 (0,34-1,00)	0,54 (-0,07-1,37)
DKB SDS (boya göre)	0,04 (-0,46-0,36)	0,27 (-0,34-0,59)	0,66 (0,44-0,88)	0,55 (0,36-1,30)
OAB SDS (boya göre)	0,27 (-0,03-1,19)	0,39 (0,13-1,09)	1,00 (0,50-1,34)	0,86 (0,46-1,82)
KH SDS (boya göre)	0,33 (-0,62-0,71)	-0,08 (-0,78-0,35)	0,52 (-0,18-1,23)	0,97 (0,37-1,85)

Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0,05$). *t*/Mann Whimney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. Çeyrek

Tablo 4.36. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin hastalık şiddetine göre dağılımları

Yaşa göre SDS persentili	Hastalık şiddeti		p
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
KH > 90 p	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	2 (20,0)	1 (12,5)	1,000
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
KH > 90 p	1 (10,0)	1 (12,5)	1,000
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
DKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
OAB > 90 p	1 (10,0)	3 (37,5)	0,275
KH > 90 p	3 (30,0)	4 (50,0)	0,630
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	2 (20,0)	1 (12,5)	1,000
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
KH > 90 p	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
DKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
OAB > 90 p	2 (20,0)	3 (37,5)	0,608
KH > 90 p	3 (30,0)	4 (50,0)	0,630

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH SDS değerlerinin hafif Oİ ve orta Oİ olmasına göre karşılaştırılması Tablo 4.30'da özetlendi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Oİ şiddetine göre SDS değerlerinin (yaşa göre) percentil dağılımlarına bakıldığında özellikle uyku döneminde orta Oİ grubunda 3 hastada (%37,5) OAB SDS >90 percentil iken hafif Oİ grubunda sadece 1 hastada (%10,0) >90 percentil olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,275$). Diğer dönemlerde her iki grup arasında belirgin farklılık görülmedi (Tablo 4.36).

Oİ şiddetine göre SDS değerlerinin (boya göre) percentil dağılımları Tablo 4.37'de gösterildi. Uyku döneminde orta Oİ grubunda SKB SDS >90 percentil olan 3 hasta (%37,5) varken hafif Oİ grubunda >90 percentil olan hasta yoktu. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,069$).

Hafif Oİ ve orta Oİ olmasına göre çökme değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.38'de özetlendi. Orta Oİ grubunun SKB, KH ve OAB çökme (00-06/08-20) değerlerinin hafif Oİ grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastaların çökme değerlerinin "non-dipper" ($<10\%$) olma durumunun Oİ şiddetine göre dağılımlarına bakıldığında DKB çökme (00-06/08-20) değerleri $<10\%$ olan orta Oİ grubunda 2 hasta (%25) varken, hafif Oİ grubunda $<10\%$ olan hasta yoktu, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,183$). SKB çökme (00-06/08-20) değerleri $<10\%$ olan orta Oİ grubunda 5 hasta (%62,5) ve hafif Oİ grubunda 2 hasta (%20) vardı. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,145$) (Tablo 4.39).

Tablo 4.37. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin hastalık şiddetine göre dağılımları

Boya göre SDS persentili	Hastalık şiddeti		p
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	2 (20,0)	2 (25,0)	1,00
DKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
OAB > 90 p	2 (20,0)	2 (25,0)	1,00
KH > 90 p	1 (10,0)	1 (12,5)	1,00
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	2 (20,0)	1 (12,5)	1,00
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	2 (20,0)	2 (25,0)	1,00
KH > 90 p	1 (10,0)	1 (12,5)	1,00
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (37,5)	0,069
DKB > 90 p	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
OAB > 90 p	4 (40,0)	3 (37,5)	1,00
KH > 90 p	2 (20,0)	3 (37,5)	0,608
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	3 (30,0)	1 (12,5)	0,588
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	2 (20,0)	1 (12,5)	1,00
KH > 90 p	1 (10,0)	1 (12,5)	1,00
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (25,0)	0,183
DKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,444
OAB > 90 p	2 (20,0)	4 (50,0)	0,321
KH > 90 p	2 (20,0)	4 (50,0)	0,321

**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

Tablo 4.38. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların hafif Oİ ve orta Oİ olmasına göre çökme değerlerinin karşılaştırılması

Ölçütler	Hastalık şiddeti		p değeri
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	
SKB çökme (%) (00-06/08-20)	13,02 (10,01-15,95)	7,14 (5,08-15,53)	0,173
DKB çökme (%) (00-06/08-20)	19,15 (15,08-21,76)	20,68 (10,15-23,47)	0,633
OAB çökme (%) (00-06/08-20)	14,85 (12,60-15,55)	12,65 (6,67-17,38)	0,237
KH çökme (%) (00-06/08-20)	17,15 (11,65-25,29)	12,89 (3,69-18,64)	0,274
SKB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	10,97 (9,11-16,35)	10,21 (7,98-16,13)	0,633
DKB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	18,48 (14,92-20,93)	19,78 (14,78-24,53)	0,696
OAB çökme (%) (uyku/uyanıklık)	13,78 (10,74-15,99)	14,22 (10,97-17,13)	0,696
KH çökme (%) (uyku/uyanıklık)	12,83 (10,00-25,10)	14,48 (3,81-19,84)	0,573

Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0,05$). t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek, Oİ: osteogenezis imperfekta

Tablo 4.39. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların Oİ şiddetine göre dağılımları

Ölçütler	Hastalık şiddeti		p
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	
Çökme <%10, n (%) (uyku/uyanıklık)			
SKB	3 (30,0)	3 (37,5)	1,000
DKB	0 (0)	1 (12,5)	0,444
OAB	2 (20,0)	1 (12,5)	1,000
KH	2 (20,0)	3 (37,5)	0,608
Çökme <%10, n (%) (00-06/08-20)			
SKB	2 (20,0)	5 (62,5)	0,145
DKB	0 (0)	2 (25,0)	0,183
OAB	1 (10,0)	2 (25,0)	0,559
KH	1 (10,0)	3 (37,5)	0,275

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

Tablo 4.40. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların kan basıncı değişkenliğinin (% SS/ortalama) Oİ şiddetine göre karşılaştırılması (N=18)

Ölçütler	24 saatlik		08.00-20.00 arasında		00.00-06.00 arasında	
	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)	Hafif Oİ (n=10)	Orta Oİ (n=8)
SKB (%)	9,13 (8,00-10,81)	8,14 (7,33-9,96)	7,38 (6,06-8,07)	6,58 (5,61-7,85)	6,09 (5,09-8,47)	7,07 (5,53-7,75)
DKB (%)	14,54 (12,20-15,56)	14,33 (12,88-16,45)	9,79 (9,18-11,36)	9,75 (8,08-12,33)	12,48 (10,45-13,90)	12,65 (11,18-15,58)
OAB (%)	10,49 (9,74-12,47)	10,51 (10,07-10,92)	8,41 (7,21-8,77)	7,40 (6,52-9,35)	8,80 (7,52-10,45)	9,25 (7,61-11,23)
Nabız basıncı (%)	15,42 (13,50-16,93)	15,44 (13,86-16,83)	15,84 (11,70-17,10)	14,83 (13,73-16,96)	14,96 (12,40-18,87)	11,55 (8,70-16,20)
KH (%)	16,01 (13,27-17,62)	13,99 (10,80-15,28)	12,28 (11,17-15,62)	9,24 (8,28-14,12)	13,98 (10,31-16,57)	10,12 (6,59-14,49)

Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0,05$). t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. Çeyrek, Oİ: osteogenezis imperfekta

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg, ≥30 mg/kg) karşılaştırılması Tablo 4.41’de özetlendi. 24 saatlik, uyanıklık dönemi ve 08.00-20.00 arası dönemlerde SKB, KH ve OAB SDS değerleri kümülatif pamidronat dozu ≥30 mg/kg olan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksek açıdan anlamlı değildi (p>0,05). Uyku dönemi ve 00-06.00 arası dönemde ise SKB, DKB ve OAB SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozu <30 mg/kg olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ancak bu farklılık istatistiksek açıdan anlamlı değildi (p>0,05).

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg, ≥30 mg/kg) persentil dağılımlarına bakıldığında uyanıklık dönemi ve 08-20.00 arası dönemde ≥30 mg/kg pamidronat alan gruptan 3 hastada (%37,5) SKB SDS >90 persentil iken diğer grupta SKB SDS >90 persentil olan hasta yoktu. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,082) (Tablo 4.42).

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg, ≥30 mg/kg) persentil dağılımlarına bakıldığında uyanıklık döneminde ≥30 mg/kg pamidronat alan gruptan 4 hastada (%50,0) OAB SDS >90 persentil iken diğer grupta OAB SDS >90 persentil olan hasta yoktu. Bu farklılık istatistiksel açıdan da anlamlı idi (p=0,029) (Tablo 4.43).

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değeri ‘non-dipper’ (<%10) olanların kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg, ≥30 mg/kg) dağılımları Tablo 4.43’de özetlendi. OAB (uyku/uyanıklık) çökme değeri <%10 olan hasta sayısı <30 mg/kg pamidronat alan grupta 3(%33,3) iken diğer grupta <%10 olan hasta yoktu, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,206). Diğer ölçütlerin dağılımında belirgin farklılık görülmedi.

Tablo 4.41. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması

Ölçütler	24 saatlik			Uyanıklık			Uyku		
	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	P	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	P	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	P
SKB SDS (yaşa göre)	0,13 (-0,37-0,61)	0,36 (-0,58-1,29)	0,773	-0,22 (-0,55-0,44)	0,08 (-0,71-1,47)	0,630	0,62 (-0,08-0,76)	0,51 (-0,26-0,77)	0,501
SKB SDS (boya göre)	0,39 (0,17-0,92)	0,83 (-0,15-1,43)	0,564	0,24 (-0,27-0,53)	0,45 (-0,34-1,70)	0,386	0,79 (0,20-0,98)	0,61 (0,37-1,23)	1,000
DKB SDS (yaşa göre)	0,43 (-0,12-1,02)	0,32 (-0,08-0,83)	1,000	0,08 (-0,71-1,47)	-0,01 (-0,36-0,64)	0,630	0,60 (0,15-0,98)	0,60 (0,38-0,88)	1,000
DKB SDS (boya göre)	0,40 (-0,11-0,98)	0,45 (0,07-0,89)	0,847	0,11 (-0,47-0,57)	0,13 (-0,33-0,77)	0,700	0,60 (0,24-1,17)	0,67 (0,50-0,90)	0,773
OAB SDS (yaşa göre)	0,60 (0,09-1,03)	0,74 (0,04-1,32)	0,630	0,33 (-0,13-0,62)	0,45 (-0,23-1,18)	0,700	0,99 (0,23-1,24)	0,74 (0,24-1,37)	1,000
OAB SDS (boya göre)	0,76 (0,31-1,11)	0,93 (0,26-1,68)	0,501	0,42 (0,02-0,77)	0,62 (0,01-1,32)	0,501	1,03 (0,48-1,36)	0,90 (0,57-1,42)	0,962
KH SDS (yaşa göre)	0,35 (-0,08-0,94)	0,99 (0,22-1,85)	0,211	0,30 (-0,54-0,63)	0,69 (0,00-1,57)	0,149	0,64 (-0,33-1,53)	1,28 (0,36-2,19)	0,211
KH SDS (boya göre)	0,34 (-0,28-0,74)	0,64 (-0,26-1,70)	0,336	0,08 (-0,65-1,41)	0,31 (-0,67-1,41)	0,386	0,56 (-0,41-1,44)	0,97 (0,25-1,90)	0,290
SKB yükü okuma (%)	6,60 (2,90-18,50)	10,25 (4,05-41,60)	0,441	4,90 (1,00-11,80)	7,90 (2,62-48,72)	0,311	9,50 (5,45-14,95)	10,35 (5,65-33,25)	0,665
SKB yükü zaman (%)	7,70 (3,45-17,65)	11,25 (4,42-39,50)	0,441	9,50 (0,90-10,65)	7,40 (2,35-45,42)	0,385	7,90 (4,10-12,90)	11,15 (2,67-34,20)	0,773
DKB yükü okuma (%)	9,50 (6,35-22,95)	19,25 (8,95-27,35)	0,336	6,40 (2,20-18,60)	15,75 (4,55-29,37)	0,413	18,80 (15,85-25,55)	23,35 (20,27-29,95)	0,335
DKB yükü zaman (%)	11,40 (8,15-25,30)	20,35 (9,75-27,87)	0,336	5,80 (2,95-17,15)	14,05 (4,20-27,35)	0,630	17,80 (13,95-25,35)	22,60 (15,62-31,15)	0,531

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.41 (devamı). 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması

Ölçütler	08.00-20.00 arası			00.00-06.00 arası		
	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	p	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	p
SKB SDS (yaşa göre)	-0,22 (-0,69-0,56)	0,02 (-0,8-1,34)	0,501	0,51 (-0,20-0,70)	0,46 (-0,48-0,79)	0,700
SKB SDS (boya göre)	0,11 (-0,22-0,65)	0,37 (-0,52-1,46)	0,630	0,79 (0,18-0,92)	0,81 (0,49-0,98)	0,630
DKB SDS (yaşa göre)	-0,08 (-0,46-0,65)	-0,21 (-0,55-0,71)	0,700	0,60 (-0,01-0,99)	0,43 (-0,01-0,97)	0,923
DKB SDS (boya göre)	-0,04 (-0,47-0,61)	-0,02 (-0,41-0,68)	0,847	0,73 (0,08-1,08)	0,48 (-0,10-0,98)	0,630
OAB SDS (yaşa göre)	0,33 (-0,22-0,69)	0,29 (-0,42-1,13)	0,923	0,82 (0,39-1,25)	0,93 (0,22-1,34)	0,773
OAB SDS (boya göre)	0,42 (-0,14-0,85)	0,51 (-0,04-1,24)	0,441	0,88 (0,71-1,32)	0,99 (0,56-1,42)	0,700
KH SDS (yaşa göre)	-0,01 (-0,45-0,74)	0,73 (-0,09-1,74)	0,248	0,74 (-0,45-1,45)	1,29 (0,30-1,94)	0,178
KH SDS (boya göre)	-0,22 (-0,54-0,57)	0,36 (-0,72-1,56)	0,441	0,61 (-0,73-1,35)	1,06 (0,21-1,62)	0,336
SKB yükü okuma (%)	2,80 (0,00-13,90)	5,50 (2,62-48,75)	0,357	0,00 (0-12,50)	16,70 (0-25,00)	0,284
SKB yükü zaman (%)	2,40 (0,00-13,00)	4,90 (2,32-44,62)	0,308	0,00 (0-13,65)	13,60 (0-22,65)	0,334
DKB yükü okuma (%)	5,40 (1,10-21,40)	13,95 (2,62-29,20)	0,847	16,70 (12,50-26,15)	17,45 (16,70-24,30)	1,000
DKB yükü zaman (%)	4,80 (1,00-22,45)	11,95 (1,95-27,90)	0,699	18,20 (11,35-18,20)	13,60 (13,37-25,02)	0,594

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.42. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) persentil dağılımları

Yaşa göre SDS persentili	Kümülatif pamidronat dozu		p
	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
KH > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (37,5)	0,082
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,471
KH > 90 p	0 (0)	2 (25,0)	0,206
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	0 (0)	1,000
DKB > 90 p	1 (11,1)	0 (0)	1,00
OAB > 90 p	1 (11,1)	3 (37,5)	0,294
KH > 90 p	3 (33,3)	4 (50,0)	0,637
08.00-20.00 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (37,5)	0,082
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,471
KH > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
00.00-06.00 arası, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	0 (0)	1,000
DKB > 90 p	1 (11,1)	0 (0)	1,000
OAB > 90 p	2 (22,2)	3 (37,5)	0,620
KH > 90 p	3 (33,3)	4 (50,0)	0,637

**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.43. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) persentil dağılımları

Boya göre SDS persentili	Kümülatif pamidronat dozu		p
	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	3 (37,5)	0,294
DKB > 90 p	0 (0)	1 (12,5)	0,471
OAB > 90 p	1 (11,1)	3 (37,5)	0,294
KH > 90 p	0 (0)	2 (25,0)	0,206
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (37,5)	0,082
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	4 (50,0)	0,029*
KH > 90 p	0 (0)	2 (25,0)	0,206
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
DKB > 90 p	2 (22,2)	1 (12,5)	1,000
OAB > 90 p	4 (44,4)	3 (37,5)	1,000
KH > 90 p	2 (22,2)	3 (37,5)	0,620
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	3 (37,5)	0,294
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	1 (11,1)	2 (25,0)	0,576
KH > 90 p	0 (0)	2 (25,0)	0,206
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	1 (11,1)	1 (12,5)	1,000
DKB > 90 p	1 (11,1)	0 (0)	1,000
OAB > 90 p	2 (22,2)	4 (50,0)	0,335
KH > 90 p	2 (22,2)	4 (50,0)	0,335

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.44. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin ‘non-dipper’ (<%10) olanların kümülatif pamidronat dozuna göre (< 30 mg/kg , ≥30 mg/kg) dağılımları

	Kümülatif pamidronat dozu		p
	< 30 mg/kg (n=9)	≥30 mg/kg (n=8)	
Çökme <%10, n (%) (uyku/uyanıklık)			
SKB	4 (44,4)	2 (25,0)	0,620
DKB	1 (11,1)	0 (0)	1,000
OAB	3 (33,3)	0 (0)	0,206
KH	2 (22,2)	3 (37,5)	0,620
Çökme <%10, n (%) (00-06/08-20)			
SKB	4 (44,4)	3 (37,5)	1,000
DKB	1 (11,1)	1 (12,5)	1,000
OAB	2 (22,2)	1 (12,5)	1,000
KH	2 (22,2)	2 (25,0)	1,000

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması Tablo 4.45'te özetlendi. Uyku döneminde pamidronat süresi 1-6 yıl arasında olan grubun, uyanıklık döneminde ise pamidronat süresi >6 yıl olan grubun SKB, DKB,OAB ve KH SDS değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Yaşa göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) percentil dağılımlarına bakıldığında 24 saatlik, uyanıklık ve 08-20.00 arası dönemde SKB SDS >90 percentil olan hasta sayısı pamidronat süresi >6 yıl olan grupta 3 (%33,3) iken diğer grupta >90 percentil olan hiç hasta yoktu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,206$). Uyku döneminde ise pamidronat süresi >6 yıl olan gruptan 4 hastanın (%44,4) OAB SDS >90 percentil iken diğer grupta >90 percentil olan hasta yoktu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,082$) (Tablo 4.46).

Boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) percentil dağılımlarına bakıldığında 24 saatlik dönemde SKB SDS >90 percentil olan hasta sayısı pamidronat süresi >6 yıl olan grupta 4 (%44,4) idi, diğer grupta ise >90 percentil olan hasta yoktu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,082$). Uyanıklık döneminde ise pamidronat süresi >6 yıl olan gruptan 4 hastanın (%44,4) OAB SDS >90 percentil iken diğer grupta >90 percentil olan hasta yoktu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,082$) (Tablo 4.47).

Çökme değeri ‘non-dipper’ (<%10) olanların pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) dağılımlarına bakıldığında iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.48).

Tablo 4.45. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması

Ölçütler	24 saatlik			Uyanıklık			Uyku		
	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	p	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	p	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	p
SKB SDS (yaşa göre)	-0,01 (-0,35-0,41)	0,47 (-0,5-1,35)	0,386	-0,23 (-0,56-0,24)	0,18 (-0,65-1,46)	0,441	0,59 (-0,23-0,71)	0,51(-0,10-0,92)	0,847
SKB SDS (boya göre)	0,35 (0,07-0,59)	0,96 (0,02-1,50)	0,178	0,05 (-0,34-0,39)	0,45 (-0,09-1,64)	0,149	0,76 (-0,04-0,97)	0,74 (0,41-1,35)	0,336
DKB SDS (yaşa göre)	0,40 (0,03-0,82)	0,27 (-0,24-0,99)	0,923	-0,03 (-0,47-0,68)	0,10 (-0,42-0,61)	0,773	0,73 (0,22-0,96)	0,52 (0,09-1,06)	0,700
DKB SDS (boya göre)	0,45 (0,03-0,84)	0,39 (-0,06-0,97)	0,923	-0,13 (-0,50-0,70)	0,11 (-0,15-0,73)	0,564	0,71 (0,36-0,96)	0,61 (0,17-1,14)	0,923
OAB SDS (yaşa göre)	0,48 (0,22-0,78)	1,13 (-0,09-1,29)	0,700	0,23 (-0,13-0,70)	0,43 (-0,19-1,16)	0,700	0,95 (0,55-1,21)	0,56 (0,09-1,59)	0,847
OAB SDS (boya göre)	0,75 (0,32-0,95)	1,12 (0,24-1,59)	0,541	0,31 (-0,08-0,88)	0,46 (0,03-1,30)	0,336	1,03 (0,64-1,33)	0,79 (0,46-1,69)	0,962
KH SDS (yaşa göre)	0,44 (0,06-0,96)	0,96 (-0,16-1,63)	0,441	0,34 (-0,27-0,71)	0,49 (-0,61-1,38)	0,630	0,62 (-0,00-1,21)	1,68 (0,26-2,05)	0,290
KH SDS (boya göre)	0,28 (-0,29-0,74)	0,39 (-0,57-1,46)	0,441	0,13 (-0,65-0,42)	0,02 (-0,98-1,28)	0,700	0,49 (-0,08-1,02)	1,20 (0,02-1,98)	0,248
SKB yükü okuma (%)	6,45 (2,25-10,75)	11,30 (4,90-39,80)	0,178	3,60 (0,50-11,20)	10,80 (3,05-48,35)	0,193	7,50 (5,22-11,87)	12,00 (6,00-31,50)	0,194
SKB yükü zaman (%)	7,45 (2,67-10,67)	11,90 (5,60-42,40)	0,136	3,45 (0,45-10,25)	10,60 (2,70-44,30)	0,101	7,25 (3,50-9,85)	12,90 (2,75-37,10)	0,210
DKB yükü okuma (%)	11,90 (7,67-23,50)	19,70 (5,80-27,20)	0,700	6,45 (2,75-22,65)	5,90 (3,40-28,75)	0,847	21,90 (16,92-25,82)	21,70 (12,50-32,30)	0,700
DKB yükü zaman (%)	13,50 (9,60-24,55)	23,50 (6,30-27,15)	0,773	5,75 (2,60-21,25)	8,60 (4,05-27,05)	0,700	20,45 (15,20-26,17)	21,90 (8,65-30,90)	0,962

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.*

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.45 (devamı). 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) karşılaştırılması

Ölçütler	08.00-20.00 arası			00.00-06.00 arası		
	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	p	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	p
SKB SDS (yaşa göre)	-0,23 (-0,72-0,29)	0,06 (-0,86-1,32)	0,336	0,46 (-0,39-0,65)	0,51 (-0,24-0,85)	0,630
SKB SDS (boya göre)	-0,10 (-0,50-0,48)	0,44 (-0,28-1,45)	0,211	0,70 (0,05-0,90)	0,87 (0,53-1,19)	0,290
DKB SDS (yaşa göre)	-0,22 (-0,47-0,76)	-0,03 (-0,53-0,69)	0,847	0,72 (0,27-1,00)	0,36 (-0,07-0,93)	0,441
DKB SDS (boya göre)	-0,21 (-0,51-0,71)	0,09 (-0,39-0,67)	0,564	0,85 (0,31-1,13)	0,38 (0,02-0,96)	0,336
OAB SDS (yaşa göre)	0,08 (-0,25-0,74)	0,48 (-0,37-1,07)	0,923	0,80 (0,50-1,18)	0,64 (0,26-1,37)	0,773
OAB SDS (boya göre)	0,15 (-0,20-0,92)	0,46 (-0,03-1,21)	0,248	0,97 (0,75-1,27)	0,69 (0,58-1,51)	0,847
KH SDS (yaşa göre)	0,23 (-0,13-0,76)	0,66 (-0,67-1,49)	0,773	0,66 (-0,20-1,23)	1,56 (0,15-1,91)	0,211
KH SDS (boya göre)	0,03 (-0,43-0,58)	0,02 (-1,04-1,31)	0,847	0,57 (-0,29-1,04)	1,30 (-0,09-1,64)	0,211
SKB yükü okuma (%)	2,45 (0,00-13,80)	8,30 (2,65-48,05)	0,160	0,00 (0,00-8,30)	16,70 (0,00-29,15)	0,059
SKB yükü zaman (%)	2,20 (0,00-12,55)	7,40 (2,35-43,35)	0,159	0,00 (0,00-7,95)	18,20 (0,00-27,10)	0,053
DKB yükü okuma (%)	5,35 (0,55-26,40)	8,30 (2,65-29,20)	0,772	20,85 (16,70-26,25)	16,70 (8,36-23,60)	0,402
DKB yükü zaman (%)	4,70 (0,50-25,75)	8,30 (2,65-29,10)	0,629	20,45 (14,67-26,45)	13,60 (6,65-22,75)	0,175

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.46. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, > 6 yıl) persentil dağılımları

Yaşa göre SDS persentili	Pamidronat süresi		p
	1-6 yıl (n=8)	> 6 yıl (n=9)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (33,3)	0,206
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	1 (12,5)	2 (22,2)	1,000
KH > 90 p	1 (12,5)	2 (22,2)	1,000
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (33,3)	0,206
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
KH > 90 p	0 (0)	2 (22,2)	0,471
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
DKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
OAB > 90 p	0 (0)	4 (44,4)	0,082
KH > 90 p	2 (25,0)	5 (55,6)	0,335
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (33,3)	0,206
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
KH > 90 p	1 (12,5)	2 (22,2)	1,000
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
DKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
OAB > 90 p	1 (12,5)	4 (44,4)	0,294
KH > 90 p	2 (25,0)	5 (55,6)	0,335

**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.47. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin pamidronat süresine göre (1-6 yıl, >6 yıl) percentil dağılımları

Boya göre SDS percentili	Pamidronat süresi		p
	1-6 yıl (n=8)	>6 yıl (n=9)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	4 (44,4)	0,082
DKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
OAB > 90 p	1 (12,5)	3 (33,3)	0,576
KH > 90 p	0 (0)	2 (22,2)	0,471
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (33,3)	0,206
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	4 (44,4)	0,082
KH > 90 p	0 (0)	2 (22,2)	0,471
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (33,3)	0,206
DKB > 90 p	1 (12,5)	2 (22,2)	1,000
OAB > 90 p	3 (37,5)	4 (44,4)	1,000
KH > 90 p	1 (12,5)	4 (44,4)	0,294
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	1 (12,5)	3 (33,3)	0,576
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	1 (12,5)	2 (22,2)	1,000
KH > 90 p	0 (0)	2 (22,2)	0,471
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (22,2)	0,471
DKB > 90 p	0 (0)	1 (11,1)	1,000
OAB > 90 p	2 (25,0)	4 (44,4)	0,620
KH > 90 p	1 (12,5)	5 (55,6)	0,131

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.48. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların pamidronat süresine göre (1-6 yıl, > 6 yıl) dağılımları

	Pamidronat süresi		p
	1-6 yıl (n=8)	> 6 yıl (n=9)	
Çökme <%10, n (%) (uyku/uyanıklık)			
SKB	3 (37,5)	3 (33,3)	1,000
DKB	0 (0)	1 (11,1)	1,000
OAB	2 (25,0)	1 (11,1)	0,576
KH	1 (12,5)	4 (44,4)	0,294
Çökme <%10, n (%) (00-06/08-20)			
SKB	3 (37,5)	4 (44,4)	1,000
DKB	1 (12,5)	1 (11,1)	1,000
OAB	2 (25,0)	1 (11,1)	0,576
KH	1 (12,5)	3 (33,3)	0,576

**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.*

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

24 saatlik AKBÖ yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin mutasyonun *COLIA1-2* ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması Tablo 4.49'da özetlendi. *COLIA1-2* ilişkili olan grubun 24 saatlik, uyanıklık ve 08-20.00 arası dönemlerinde SKB, DKB, OAB ve KH SDS değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

Yaşa göre SDS değerlerinin mutasyonun *COLIA1-2* ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımlarına bakıldığında 24 saatlik dönemde SKB SDS >90 persentil olan hasta sayısı *COLIA1-2* ilişkili olan grupta 3 (%42,9) iken diğer grupta >90 persentil olan hasta yoktu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,077$). Uyku döneminde *COLIA1-2* ilişkili olan grupta 3 hastada (%42,9) OAB SDS >90 persentil iken diğer grupta <90 persentil olan hasta yoktu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,077$) (Tablo 4.50).

Boya göre SDS değerlerinin mutasyonun *COLIA1-2* ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımlarına bakıldığında 24 saatlik dönemde SKB SDS >90 persentil olan hasta sayısı *COLIA1-2* ilişkili olan grupta 3 (%42,9) iken diğer grupta >90 persentil olan hasta yoktu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,077$). Uyku döneminde *COLIA1-2* ilişkili olan grupta 3 hastada (%42,9) OAB SDS >90 persentil iken diğer grupta <90 persentil olan hasta yoktu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,077$) (Tablo 4.51).

Çökme değeri ‘non-dipper’ ($<10\%$) olanların mutasyonun *COLIA1-2* ilişkili olup olmamasına göre dağılımlarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.52).

Tablo 4.49. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre ve boya göre SDS değerlerinin mutasyonun COLIA1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması

Ölçütler	24 saatlik			Uyanıklık			Uyku		
	COLIA1-2 dışı (n=8)	COLIA1-2 ilişkili (n=7)	p	COLIA1-2 dışı (n=8)	COLIA1-2 ilişkili (n=7)	p	COLIA1-2 dışı (n=8)	COLIA1-2 ilişkili (n=7)	p
SKB SDS (yaşa göre)	-0,21 (-0,35-0,22)	0,47 (-0,65-1,37)	0,563	-0,23 (-0,56-(-0,03))	0,18 (-0,80-1,43)	0,487	0,28 (-0,50-0,64)	0,51 (-0,37-0,84)	0,563
SKB SDS (boya göre)	0,23 (-0,03-0,49)	0,96 (-0,25-1,56)	0,298	-0,004 (-0,34-0,30)	0,45 (-0,40-1,54)	0,203	0,60 (-0,23-0,90)	0,63 (0,34-1,38)	0,247
DKB SDS (yaşa göre)	0,31 (0,08-0,49)	0,81 (-0,29-1,14)	0,817	-0,09 (-0,39-0,27)	0,10 (-0,43-0,66)	0,728	0,64 (0,40-0,96)	0,51 (-0,14-1,26)	0,418
DKB SDS (boya göre)	0,40 (0,13-0,51)	0,73 (-0,11-1,01)	0,817	0,04 (-0,39-0,26)	0,11 (-0,18-0,81)	0,563	0,66 (0,42-0,96)	0,56 (-0,12-1,43)	0,728
OAB SDS (yaşa göre)	0,23 (0,12-0,54)	1,13 (-0,16-1,36)	0,563	-0,02 (-0,19-0,28)	0,43 (-0,18-1,19)	0,355	0,74 (0,32-0,97)	0,49 (0,03-1,79)	0,908
OAB SDS (boya göre)	0,45 (0,27-0,76)	1,12 (0,17-1,78)	0,355	0,12 (-0,09-0,36)	0,46 (0,00-1,27)	0,132	0,88 (0,46-1,03)	0,69 (0,40-1,95)	0,772
KH SDS (yaşa göre)	0,44 (-0,15-0,92)	0,96 (0,35-2,07)	0,247	0,34 (-0,41-0,74)	0,49 (-0,59-1,76)	0,418	0,58 (-0,07-1,00)	1,73 (0,23-2,33)	0,247
KH SDS (boya göre)	0,21 (-0,40-0,69)	0,38 (0,27-1,94)	0,298	-0,13 (-0,77-0,41)	0,02 (-0,64-1,54)	0,563	0,44 (-0,20-0,75)	1,20 (0,23-2,06)	0,165
SKB yükü okuma (%)	6,45 (2,25-9,42)	11,30 (3,30-36,20)	0,247	3,05 (0,50-9,80)	10,80 (2,20-48,00)	0,222	7,30 (1,25-15,50)	9,50 (5,30-37,50)	0,416
SKB yükü zaman (%)	7,45 (2,67-9,07)	11,90 (3,50-42,30)	0,224	2,65 (0,45-9,12)	10,60 (2,00-46,50)	0,131	6,60 (0,72-13,97)	10,3 (2,60-13,97)	0,523
DKB yükü okuma (%)	12,55 (7,67-15,87)	19,70 (3,30-27,50)	0,728	6,20 (2,75-11,32)	4,90 (2,40-30,00)	0,908	22,50 (16,92-27,97)	21,1 (5,00-36,00)	1,000
DKB yükü zaman (%)	13,35 (9,60-16,82)	23,50 (3,50-28,60)	0,728	5,40 (2,55-9,97)	8,60 (4,00-27,70)	0,643	20,65 (15,47-25,95)	18,40 (2,60-35,10)	0,862

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.*

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.49 (devamı). 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH ortalama, yaşa göre ve boya SDS değerlerinin mutasyonun COLIA1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması

Ölçütler	08.00-20.00arası			00.00-06.00 arası		
	COLIA1-2 dışı (n=8)	COLIA1-2 ilişkili (n=7)	p	COLIA1-2 dışı (n=8)	COLIA1-2 ilişkili (n=7)	p
SKB SDS (yaşa göre)	-0,23 (-0,72-(-0,01))	0,06 (-0,91-1,35)	0,487	0,30 (-0,54-0,55)	0,46 (-0,72-0,84)	0,643
SKB SDS (boya göre)	-0,01 (-0,50-0,38)	0,30 (-0,40-1,42)	0,355	0,59 (-0,22-0,84)	0,87 (0,46-1,38)	0,165
DKB SDS (yaşa göre)	-0,24 (-0,47-0,10)	0,28 (-0,57-0,73)	0,817	0,65 (0,51-0,95)	-0,017 (-0,14-0,85)	0,132
DKB SDS (boya göre)	-0,10 (-0,51-0,19)	0,27 (-0,43-0,69)	0,418	0,71 (0,58-1,13)	0,14 (-0,04-0,92)	0,150
OAB SDS (yaşa göre)	-0,16 (-0,26-0,28)	0,43 (-0,53-1,19)	0,563	0,58 (0,35-0,82)	0,64 (0,16-1,39)	0,817
OAB SDS (boya göre)	-0,01 (-0,20-0,39)	0,46 (-0,06-1,27)	0,132	0,78 (0,56-1,01)	0,69 (0,54-1,59)	0,643
KH SDS (yaşa göre)	0,23 (-0,23-0,76)	0,66 (-0,63-2,01)	0,487	0,53 (-0,30-0,95)	1,56 (0,23-1,96)	0,105
KH SDS (boya göre)	0,03 (-0,72-0,54)	0,02 (-0,64-1,81)	0,563	0,41 (-0,44-0,69)	1,30 (0,23-1,72)	0,105
SKB yükü okuma (%)	2,40 (0,00-11,10)	8,30 (2,70-48,90)	0,111	0,00 (0-12,52)	16,70 (0-25,00)	0,212
SKB yükü zaman (%)	2,15 (0,00-10,25)	7,40 (2,40-40,50)	0,114	0,00 (0-10,20)	13,60 (0-22,70)	0,170
DKB yükü okuma (%)	3,95 (0,55-12,97)	8,30 (2,70-29,30)	0,416	20,85 (16,70-22,72)	16,70 (0-22,20)	0,281
DKB yükü zaman (%)	3,30 (0,45-15,05)	8,30 (2,40-29,10)	0,352	20,45 (14,67-26,00)	13,60 (0-18,20)	0,128

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.*

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.50. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH yaşa göre SDS değerlerinin mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımları

Yaşa göre SDS persentili	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=8)	COL1A1-2 ilişkili (n=7)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
KH > 90 p	1 (12,5)	2 (28,6)	0,569
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
KH > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
DKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
OAB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
KH > 90 p	1 (12,5)	4 (57,1)	0,119
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
KH > 90 p	1 (12,5)	2 (28,6)	0,569
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
DKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
OAB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
KH > 90 p	1 (12,5)	4 (57,1)	0,119

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.51. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH boya göre SDS değerlerinin mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre persentil dağılımları

Boya göre SDS persentili	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=8)	COL1A1-2 ilişkili (n=7)	
24 saatlik, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
DKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
OAB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
KH > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
Uyanıklık, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
KH > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
Uyku, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	3 (42,9)	0,077
DKB > 90 p	1 (12,5)	2 (28,6)	0,569
OAB > 90 p	1 (12,5)	3 (42,9)	0,282
KH > 90 p	1 (12,5)	3 (42,9)	0,282
08-20 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
DKB > 90 p	0 (0)	0 (0)	
OAB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
KH > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
00-06 arası, n (%)			
SKB > 90 p	0 (0)	2 (28,6)	0,200
DKB > 90 p	0 (0)	1 (14,3)	0,467
OAB > 90 p	1 (12,5)	3 (42,9)	0,282
KH > 90 p	1 (12,5)	4 (57,1)	0,119

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 4.52. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastaların SKB, DKB, OAB ve KH çökme değerlerinin “non-dipper” (<%10) olanların mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre dağılımları

	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=8)	COL1A1-2 ilişkili (n=7)	
Çökme <%10, n (%) (uyku/uyanıklık)			
SKB	3 (37,5)	3 (42,9)	0,652
DKB	0 (0)	1 (14,3)	0,556
OAB	2 (25,0)	1 (14,3)	1,000
KH	2 (25,0)	2 (28,6)	1,000
Çökme <%10, n (%) (00-06/08-20)			
SKB	3 (37,5)	4 (57,1)	0,304
DKB	1 (12,5)	1 (14,3)	1,000
OAB	2 (25,0)	1 (14,3)	1,000
KH	2 (25,0)	2 (28,6)	1,000

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, KH: kalp hızı, SDS: standart deviasyon skoru, Oİ: osteogenezis imperfekta

AKBÖ yapılan hastaların sonuçları değerlendirildiğinde uyanıklık döneminde 3 hasta ve uyku döneminde 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%22) hipertansiyon saptandı. Çökme değerlerine bakıldığında, 4 hastaya ilaveten, 5 hastanın (%33) “non-dipper” olduğu görüldü. Uyku döneminde hipertansiyon saptanan hasta aynı zamanda “non-dipper” idi. Hipertansif ve/veya “non-dipper” olma AKBÖ’de bozukluk olduğunu göstermektedir. Dokuz hastada (%50) AKBÖ profilinin bozuk olduğu görüldü, bu 9 hastanın ofis kan basıncı ölçümleri normaldi. AKBÖ profili bozuk olan 9 hastanın 4’ü orta Oİ grubunda, 5’inin de hafif Oİ grubunda olduğu görüldü (Tablo 4.53).

Tablo 4.53. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümünde bozukluk saptanan hastaların özellikleri

Vaka no	Hastalık şiddeti	Pamidronat dozu	Mutasyon analizi	Ofis kan basıncı	Hipertansiyon (uyanıklık)	Hipertansiyon (uyku)	Non-dipper
4	Hafif	≥30 mg/kg	Mutasyon analizi yok	Normal	+		
10	Hafif	≥30 mg/kg	COL1A1	Normal	+		
11	Orta	≥30 mg/kg	COL1A1	Normal	+		
13	Orta	< 30 mg/kg	COL1A1	Normal		+	+
6	Orta	≥30 mg/kg	COL1A2	Normal			+
9	Hafif	< 30 mg/kg	BMP1	Normal			+
18	Orta	≥30 mg/kg	COL1A1	Normal			+
32	Hafif	< 30 mg/kg	non-COL1A	Normal			+
33	Hafif	< 30 mg/kg	non-COL1A	Normal			+

Nabız dalga hızı ölçümü yapılan 14 hastanın özellikleri Tablo 4.54’te özetlendi.

Tablo 4.54. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların özellikleri (N=14)

Ölçütler	Ortanca (Ç ₁ -Ç ₃)
Yaş (yıl)	12,28 (8,03-18,70)
VA (kg)	37,7 (23,70-82,60)
Boy (cm)	146,20 (116,0-163,60)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	9 (64,3)
Erkek	5 (35,7)
Oİ şiddeti, n(%)	
Hafif	8 (57,1)
Orta	6 (42,9)
Ağır	0 (0)

VA: vücut ağırlığı, Oİ: osteogenezis imperfekta, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 14 hastaya nabız dalga hızı ölçümü uygulandı. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların ortanca yaş değeri 12,28 yıl (8,03-18,70) idi. Kız hastaların sayısı 9 (%64,3) olup, tüm hastaların vücut ağırlığı ortancası 37,7 kg (23,70-82,60) ve boy ortanca değeri 146,20 cm (116,0-163,60) olarak bulundu. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan 14 hastanın Oİ şiddetine bakıldığında 8 hastanın (%57,1) hafif, 6 hastanın (%42,9) orta tipte Oİ olduğu bulundu. Ağır şiddette Oİ olan hastaların yaşının küçük olması veya ekstremitelerinde ciddi deformite olması nedeniyle ölçüm yapılamadı.

Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı ortalaması, yaşa ve boya göre SDS değerleri Tablo 4.55'te özetlendi. Boya göre nabız dalga hızı SDS >90 persentil olan 1 hasta (%7,2) vardı, bu hasta hafif Oİ grubundaydı ve *COL1A2* mutasyonu mevcuttu, ofis KB normaldi ancak AKBÖ 24 saatlik/00-06.00 arası/uyku döneminde OAB ve DKB SDS >90 persentil idi. Hem yaşa göre hem boya göre SDS değeri >95 persentil olan 1 hasta (%7,2) vardı. Bu hasta orta Oİ grubundaydı ve *SERPINF1* mutasyonu mevcuttu, ofis KB ve AKBÖ normaldi.

Tablo 4.55. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri (N=14)

Nabız dalga hızı ölçümleri	Ortanca (Ç ₁ -Ç ₃)
Nabız dalga hızı ortalama	4,53 (4,05-5,00)
Nabız dalga hızı SDS (yaşa göre)	-0,71 (-1,5-0,05)
Nabız dalga hızı SDS (boya göre)	-0,13 (-1,3-0,65)
Nabız dalga hızı SDS (yaşa göre), n (%)	
>90 persentil	0 (0)
>95 persentil	1 (7,2)
Nabız dalga hızı SDS (boya göre), n (%)	
>90 persentil	1 (7,2)
>95 persentil	1 (7,2)

SDS: standart deviasyon skoru, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek

Nabız dalga hızı değerleri hastalık şiddetine göre karşılaştırıldığında; nabız dalga hızı SDS düzeyleri (hem yaşa göre, hem boya göre) orta Oİ grubunda, hafif Oİ grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.56).

Tablo 4.56. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılması (N=14)

Nabız dalga hızı ölçümleri	Hastalık şiddeti		p değeri
	Hafif Oİ (n=8)	Orta Oİ (n=6)	
Yaş (yıl)	12,91 (10,35-15,04)	11,39 (8,67-17,16)	0,852
Boy (cm)	149,85 (139,10-157,97)	134,45 (119,82-154,90)	0,282
Cinsiyet, n (%)			
Kız	6 (75,0)	3 (50,0)	0,580
Erkek	2 (25,0)	3 (50,0)	
Nabız dalga hızı ortalama	4,20 (3,88-4,61)	4,95 (4,69 -5,20)	0,024*
Nabız dalga hızı SDS (yaşa göre)	-1,41 (-1,78-(-0,83))	0,03 (-0,69-1,35)	0,010*
Nabız dalga hızı SDS (boya göre)	-1,30 (-1,66-(-0,29))	0,67 (0,08-1,90)	0,007*

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.*

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

SDS: standart deviasyon skoru, Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. Çeyrek, Oİ: osteogenezis imperfekta

Tablo 4.57. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırılması (N=11)**

	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=7)	COL1A1-2 ilişkili (n=4)	
Nabız dalga hızı ölçümleri			
Nabız dalga hızı ortalama	4,33 (4,06-5,00)	4,92 (4,08-5,02)	0,648
Nabız dalga hızı SDS (yaşa göre)	-0,35 (-1,50-0,42)	-0,71 (-1,50-0,74)	0,927
Nabız dalga hızı SDS (boya göre)	0,16 (-1,22-0,62)	0,28 (-1,34-1,37)	0,788

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

**Üç hastanın genetik analizi yoktu.

SDS: standart deviasyon skoru, Ç1: 1. Çeyrek, Ç3: 3. Çeyrek

Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı SDS düzeyleri mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmamasına göre karşılaştırıldığında ilişkili olan grupta boya göre SDS düzeyi daha yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.57).

Nabız dalga hızı değerleri kümülatif pamidronat dozuna göre karşılaştırıldığında nabız dalga hızı SDS düzeyleri ≥ 30 mg/kg pamidronat alan grupta daha yüksek olduğu görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.58).

Tablo 4.58. Nabız dalga hızı ölçümü yapılan hastaların nabız dalga hızı değerlerinin kümülatif pamidronat dozuna göre karşılaştırılması (N=13)**

	Kümülatif pamidronat dozu		p
	<30 mg/kg (n=7)	≥ 30 mg/kg (n=6)	
Nabız dalga hızı ölçümleri			
Nabız dalga hızı ortalama	4,36 (4,03-5,00)	4,51 (4,13-4,89)	1,00
Nabız dalga hızı SDS (yaşa göre)	-1,28 (-1,59-0,42)	-0,71 (-1,62-0,03)	1,00
Nabız dalga hızı SDS (boya göre)	-1,22 (-1,44-0,73)	-0,13 (-1,10-0,52)	0,836

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar ortanca (Ç1-Ç3) olarak sunulmuştur.

**Bir hasta pamidronat almıyordu.

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 29 hastanın özellikleri Tablo 4.59’da özetlendi.

Tablo 4.59. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların özellikleri (N=29)

Ölçütler	Ortalama \pm SS
Yaş (yıl)	10,48 \pm 4,25
VA (kg)	34,69 \pm 17,55
Boy (cm)	129,45 \pm 24,04
VYA (m ²)	1,11 \pm 0,37
Cinsiyet, n (%)	
Kız	13 (44,8)
Erkek	16 (55,2)
Oİ şiddeti, n(%)	
Hafif	13 (44,8)
Orta	9 (31,0)
Ağır	7 (24,1)

VA: vücut ağırlığı, VYA: vücut yüzey alanı, Oİ: osteogenezis imperfekta, SS: standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 29 hastanın kardiyolojik değerlendirmesi tamamlandı. Hastalar elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirildi. Kardiyolojik değerlendirmesi tamamlanan hastaların yaş ortalaması 10,48 \pm 4,25 yıl idi. Kız hastaların sayısı 13 (% 44,8) olup, tüm hastaların vücut ağırlığı ortalaması 34,69 \pm 17,55 kg ve boy ortalaması 129,45 \pm 24,04 cm olarak bulundu. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 29 hastanın Oİ şiddetine bakıldığında 13 hastanın (%44,8) hafif, 9 hastanın (%31,0) orta ve 7 hastanın (%24,1) da ağır tipte Oİ olduğu bulundu.

Çalışmaya dahil edilen ve kardiyolojik değerlendirmesi tamamlanan 29 hastanın ekokardiyografik özellikleri Tablo 4.60’ta verildi.

Tablo 4.60. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özellikleri (N=29)

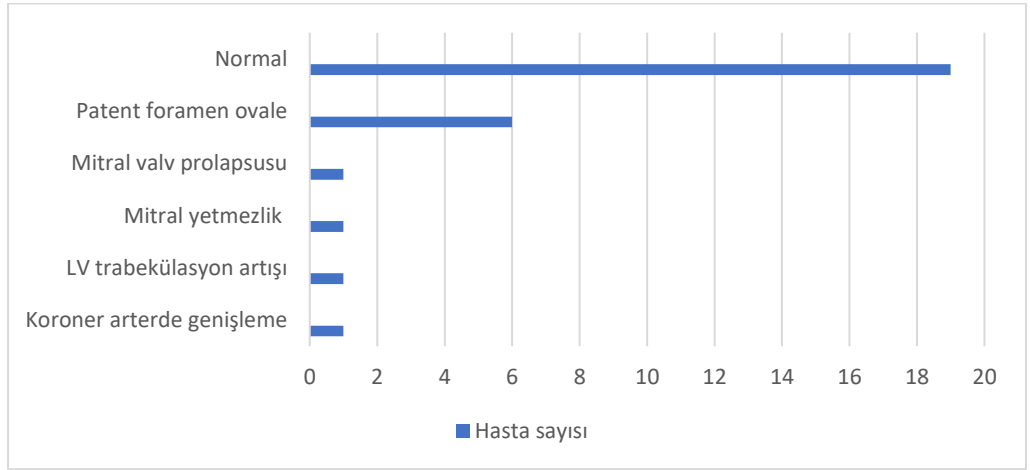
Parametreler	Ortanca (Ç ₁ -Ç ₃)
IVSD, mm	7,25 (6,32-8,07)
IVSD z-skoru	-1,18 (-2,25-0,16)
LVM, gram	60,38 (42,66-103,87)
LVMI, gr/m ²	63,12 (53,59-71,56)
RWT	0,35 (0,33-0,41)
EF, %	69,50 (64,50-76,00)
LV GLPS ortalama (%)	-22,20 (-23,4-(-19,6))
LV GLPS apikal 4 boşluk (%)	-21,60 (-24,1-(-18,3))
LV GLPS apikal 2 boşluk (%)	-21,40 (-24,3-(-19,20))
LV GLPS apikal 3 boşluk (%)	-22,00 (-24,7-(-19,1))
TY tepe hızı (m/s)	2,40 (2,30-2,56)
TY tepe basıncı (mmHg)	23,04 (21,16-26,36)
Arka duvar kalınlığı (mm)	6,25 (5,10-7,60)
RVSP (mmHg)	28,04 (25,26-31,31)
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	38,30 (30,62-43,77)
LVEDD z-skoru	-2,20 (-3,89-(-0,99))
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	23,25 (18,50-26,62)
Aort anulus çapı (mm)	17,00 (15,50-21,80)
Aort anulus z-skoru	0,57 (-0,02-1,46)
Aort kökü SVS (mm)	22,00 (19,00-24,00)
Aort kökü SVS z-skoru	-0,17 (-1,11-0,92)

IVSD: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVM: sol ventrikül kütlesi, LVMI: sol ventrikül kütle indeksi, RWT: rölatif duvar kalınlığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LV GLPS: sol ventrikül global longitudinal pik strain, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çap, TY: triküspid yetmezlik, RVSP: sağ ventrikül sistolik basıncı, SVS: sinüs valsalva, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek

Hastaların IVSD ortanca değeri 7,25 (6,32-8,07) mm idi. Hastaların sol ventrikül kütlesi (LVM) ortanca değeri 60,38 (42,66-103,87) gram idi. Hastaların sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) ortanca değeri 63,12 (53,59-71,56) gr/m² bulundu.

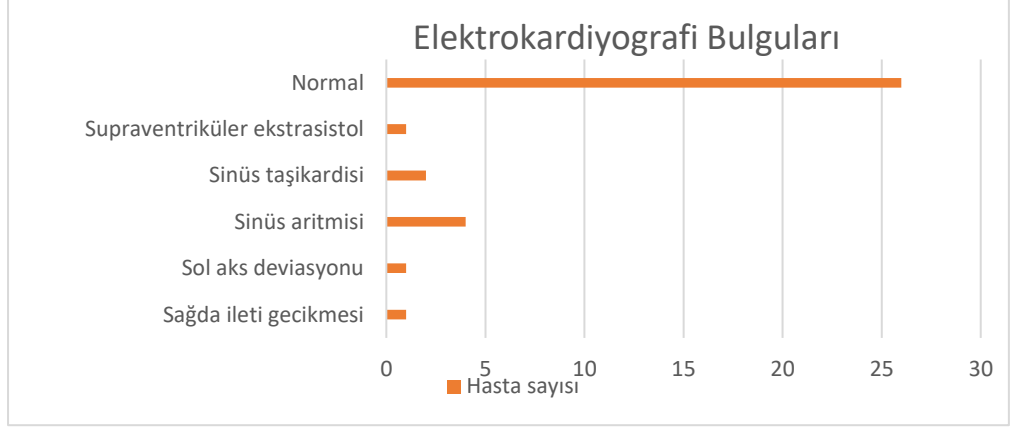
Hastaların rölatif duvar kalınlığı (RWT) ortanca değeri 0,35 (0,33-0,41) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortanca değeri %69,50 (64,50-76,00) idi.

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi sonucunda 6 hastada patent foramen ovale (PFO), 1 hastada 1-2. derece mitral yetmezlik (MY), 1 hastada mitral kapak prolapsusu (MVP), 1 hastada sol koroner arterde genişleme, 1 hastada sol ventrikül trabekulasyon artışı ve hafif sol ventrikülde genişleme saptandı. On dokuz hastanın (%65,5) ekokardiyografisi normal olarak bulundu (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların ekokardiyografi bulgularına göre dağılımı

Hastaların elektrokardiyografik bulgularına baktığımızda 26 hastanın (%89,7) değerlendirmesinin normal olduğu görüldü. Bir hastada (%3,5) sol aks deviasyonu vardı, diğer hastalar normal aksa sahipti. Bir hastada (%3,5) sağda ileti gecikmesi, 1 hastada (%3,5) supraventriküler ekstrasistol olduğu görüldü. Hastaların ritimleri değerlendirildiğinde 4 hastada (%13,8) sinüs aritmisi ve 1 hastada (%3,5) sinüs taşikardisi olduğu görüldü, diğer hastalar normal sinüs ritmindeydi. Hastalarda T negatifliği veya ST segment değişikliği görülmedi, QRS veya QT sürelerinde patoloji saptanmadı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastaların elektrokardiyografi bulgularına göre dağılımı

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 29 hastanın sol ventrikül kütlesi ve rölatif duvar kalınlığına göre belirlenen sol ventrikül geometrisi Tablo 4.61’de özetlendi. On sekiz hastada (%62,1) normal geometri olduğu saptandı. Konsantrik yeniden şekillenme 3 hastada (%10,3), konsantrik hipertrofi 3 hastada (%10,3) ve eksantrik hipertrofi 4 hastada (%13,8) olduğu görüldü.

Tablo 4.61. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların sol ventrikül geometrisine göre dağılımı (N=28)**

		n (%)
Sol ventrikül geometrisi	Eksantrik hipertrofi	4 (13,8)
	Konsantrik hipertrofi	3 (10,3)
	Konsantrik yeniden şekillenme	3 (10,3)
	Normal geometri	18 (62,1)

**Bir hastanın ölçümü eksikti.

Tablo 4.62. Osteogenezis imperfekta şiddetine göre hastaların sol ventrikül geometrisinin karşılaştırılması

		Hafif Oİ (n=13)	Orta Oİ (n=8)	Ağır Oİ (n=7)	p değeri
Sol ventrikül geometrisi	Eksantrik hipertrofi	0 (0) ^a	1 (12,3) ^{a,b}	3 (42,9) ^b	0,011*
	Konsantrik hipertrofi	1 (7,7)	1 (12,3)	1 (14,3)	
	Konsantrik yeniden şekillenme	1 (7,7)	0 (0)	2 (28,6)	
	Normal geometri	11 (84,6) ^a	6 (75,0) ^{a,b}	1 (14,3) ^b	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in Exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Aynı üst simge harfi, sütun oranları birbirinden anlamlı olarak farklı olmayan bir kategoriye gösterir.

Oİ şiddetine göre hastaların sol ventrikül geometrisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,011$). Bu farklılığın ağır ve hafif grup arasında olduğu görüldü. Hafif Oİ grubunun %84,6'sında, ağır Oİ grubunun ise %14,3'ünde normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı. Eksantrik hipertrofi saptanan 4 hastadan 3'ünün de ağır Oİ grubunda olduğu görüldü (Tablo 4.62).

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 29 hastanın Oİ şiddetine göre ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.63'te gösterildi. Üç grup arasında vücut ağırlığı ve boyları arasında anlamlı bir fark vardı. Ağır grubun vücut ağırlığının daha düşük ve boylarının daha kısa olduğu görüldü. Sol ventrikül kütle indeksi (LVM) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Ağır Oİ grubunda LVM daha düşük idi. Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) ağır Oİ grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,583$). Rölatif duvar kalınlığı (RWT) ağır Oİ grubunda diğer iki gruba göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,244$). Grupların LV GLPS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sol ventrikül diyastol sonu çapı hafif grupta orta ve ağır gruba göre daha yüksekti ($p=0,04$) ancak z-skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.63. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların hastalık şiddetine göre ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (N=29)

Parametreler	Oİ şiddeti			P
	Hafif (n=13)	Orta (n=9)	Ağır (n=7)	
Yaş (yıl)	11,43 (8,36-14,76)	10,36 (7,14-15,96)	6,01 (3,83-13,20)	0,261
Boy (cm)	145,70 (128,4-157,95)	131,70 (108,75-150,00)	96,50 (90,00-122,00)	0,003*
Vücut ağırlığı (kg)	36,60 (29,15-55,3)	31,40 (20,8-43,40)	16,00 (13,60-33,00)	0,017*
VKİ (kg/m ²)	18,38 (16,75-22,53)	17,69 (17,33-20,69)	16,79 (16,01-21,2)	0,414
VYA (m ²)	1,21 (1,03-1,56)	1,09 (0,81-1,13)	0,66 (0,59-1,13)	0,017*
IVSD, mm	7,30 (6,50-7,95)	7,55 (6,95-8,07)	6,10 (5,60-8,40)	0,292
IVSD z-skoru	-2,20 (-2,52-0,23)	-1,18 (-1,75-(-0,02))	-0,26 (-1,27-0,29)	0,217
LVM, gram	87,55 (60,38-108,15)	64,04 (42,96-111,19)	39,66 (33,95-43,70)	0,02*
LVMI, gr/m ^{2,7}	31,23 (29,42-35,34)	35,39 (29,14-39,38)	41,85 (22,20-56,01)	0,583
RWT	0,33 (0,32-0,38)	0,36 (0,33-0,41)	0,39 (0,35-0,52)	0,244
EF, %	66,00 (62,50-75,50)	68,50 (64,75-72,00)	80,00 (70,00-81,00)	0,41
LV GLPS ortalama (%)	-20,2 (-23,3-(-19,3))	-22,5 (-23,6-(-19,6))	-20,80 (-25,8-(-19,00))	0,602
LV GLPS apikal 4 boşluk (%)	-20,50 (-21,9-(-18,6))	-23,25 (-24,3-(-19,00))	-21,40 (-24,90-(-17,30))	0,476
LV GLPS apikal 2 boşluk (%)	-21,40 (-24,25-(-18,90))	-21,20 (-24,75-(-18,65))	-21,40 (-26,70-(-17,75))	0,906
LV GLPS apikal 3 boşluk (%)	-20,30 (-24,80-(-18,80))	-21,60 (-24,0-(-18,12))	-22,9 (-26,45-(-19,50))	0,499

Aort anulus z-skoru	0,24 (-0,05-0,53)	1,09 (0,41-3,51)	1,22 (-0,44-3,08)	0,110
Aort kökü SVS z-skoru	-0,38 (-0,84-0,15)	-0,35 (-1,42-1,34)	0,30 (-2,36-2,02)	0,830
TY tepe hızı (m/s)	2,40 (2,20-2,54)	2,53 (2,34-2,59)	2,40 (2,30-2,55)	0,778
TY tepe basıncı (mmHg)	23,04 (19,36-25,91)	25,60 (21,92-26,88)	23,04 (21,16-26,01)	0,778
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	40,1 (37,30-44,50)	39,30 (30,82-45,67)	29,50 (25,10-32,50)	0,04*
LVEDD z-skoru	-2,36 (-3,16-(-1,92))	-2,17 (-5,16-(-0,98))	-1,02 (-5,85-0,07)	0,874

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. Sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

IVSD: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVM: sol ventrikül kütlesi, LVMI: sol ventrikül kütle indeksi, RWT: rölatif duvar kalınlığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LV GLPS: sol ventrikül global longitudinal pik strain, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çap, TY: triküspid yetmezlik, SVS: sinüs valsalva, Ç₁: 1. Çeyrek, Ç₃: 3. Çeyrek, Oİ: osteogenezis imperfekta

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin genetik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 4.64'te özetlendi. *COL1A1-2* ilişkili olan grupta LVMI daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,045$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg, ≥ 30 mg/kg) karşılaştırılması Tablo 4.65'te gösterildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.64. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin mutasyonun COL1A1-2 ilişkili olup olmasına göre karşılaştırılması (N=25)**

Ölçümler	Mutasyon durumu		p
	COL1A1-2 dışı (n=13)	COL1A1-2 ilişkili (n=12)	
IVSD, mm	7,00 (6,23-7,67)	7,55 (5,72-8,57)	0,671
LVM, gram	52,06 (38,03-71,90)	67,11 (44,78-106,79)	0,291
LVMI, gr/m ^{2,7}	29,42 (25,85-34,10)	36,83 (31,26-50,28)	0,045*
RWT	0,37 (0,34-0,42)	0,34 (0,31-0,40)	0,219
EF, %	70,00 (64,50-79,00)	69,50 (64,50-75,75)	0,843
LV GLPS ortalama (%)	-21,45 (-23,10-(-18,75))	-22,2 (-24,15-(-19,59))	0,254
LV GLPS apikal 4 boşluk (%)	-21,50 (-24,17-(-18,62))	-20,50 (-24,7-(-17,50))	0,821
LV GLPS apikal 2 boşluk (%)	-19,35 (-22,05-(-17,50))	-22,80 (-25,90-(-21,25))	0,056
LV GLPS apikal 3 boşluk (%)	-21,20 (-24,75-(-19,12))	-22,90 (-24,80-(-19,50))	0,739
Aort anulus z-skoru	0,63 (0,32-1,27)	0,85 (-0,06-3,31)	0,780
Aort kökü SVS z-skoru	-0,66 (-0,96-0,70)	0,25 (-1,67-1,58)	0,604
TY tepe hızı (m/s)	2,45 (2,17-2,59)	2,40 (2,32-2,51)	0,728
TY tepe basıncı (mmHg)	25,01 (20,85-27,14)	23,04 (21,16-24,02)	0,728
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	33,45 (28,17-39,82)	39,45 (28,17-39,82)	0,101

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

**Dört hastanın genetik analizi yoktu.

IVSD: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVM: sol ventrikül kütlesi, LVMI: sol ventrikül kütle indeksi, RWT: rölatif duvar kalınlığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LV GLPS: sol ventrikül global longitudinal pik strain, TY: triküspid yetmezlik, SVS: sinüs valsalva

Tablo 4.65. Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin kümülatif pamidronat dozuna göre (<30 mg/kg , ≥30 mg/kg) karşılaştırılması (N=28)**

Ölçümler	Kümülatif pamidronat dozu		P
	<30 mg/kg (n=13)	≥30 mg/kg (n=15)	
IVSD, mm	7,70 (6,32-7,70)	7,30 (6,10-8,40)	0,683
LVM, gram	66,30 (55,57-102,21)	47,64 (39,66-102,60)	0,256
LVMI, gr/m ^{2,7}	33,59 (30,44-39,30)	32,54 (27,73-41,85)	0,683
RWT	0,33 (0,31-0,40)	0,36 (0,34-0,42)	0,256
EF, %	68,00 (64,50-74,50)	72,00 (66,00-80,00)	0,236
LV GLPS ortalama (%)	-21,20 (-23,10-(-19,45))	-21,50 (-24,37-(-19,52))	0,361
LV GLPS apikal 4 boşluk (%)	-21,80 (-24,6-(-20,15))	-20,80 (-23,60-(-17,57))	0,559
LV GLPS apikal 2 boşluk (%)	-20,45 (-24,50-(-18,47))	-21,40 (-25,8-(-19,90))	0,346
LV GLPS apikal 3 boşluk (%)	-19,70 (-23,80-(-17,37))	-22,45 (-24,9-(-20,25))	0,115
Aort anulus z-skoru	0,43 (0,17-3,50)	0,73 (-0,16-1,45)	0,856
Aort kökü SVS z-skoru	-0,12 (-0,88-1,15)	-0,38 (-1,67-0,70)	0,689
TY tepe hızı (m/s)	2,45 (2,17-2,57)	2,40 (2,30-2,56)	0,586
TY tepe basıncı (mmHg)	24,10 (18,96-26,41)	23,04 (21,16-26,21)	0,586
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	39,50 (35,50-41,25)	33,30 (29,50-44,90)	0,277

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok. *t/Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.*

**Bir hasta pamidronat almıyordu.

IVSD: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVM: sol ventrikül kütlesi, LVMI: sol ventrikül kütle indeksi, RWT: rölatif duvar kalınlığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LV GLPS: sol ventrikül global longitudinal pik strain, TY: triküspid yetmezlik, SVS: sinüs valsava

5. TARTIŞMA

Osteogenezis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi, düşük kemik mineral yoğunluğu ve tekrarlayan kırıklar ile seyreden kemik dokusunun en sık görülen kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. Artmış kemik fragilitesi nedeniyle meydana gelen kemik kırıkları, ilerleyici kemik deformitelerine, boy kısalığına ve hareket kısıtlılığına neden olur. Klinik ve moleküler olarak çok heterojendir. Diş yapısında bozukluk, mavi-gri sklera, işitme kaybı, akciğer problemleri ve kardiyak kapak yetersizliği gibi diğer klinik semptomlar da görülebilir (1).

Tip 1 kolajen kalp kapakçıkları, korda tendinea, kalbin fibröz halkaları, interventriküler septum, aort ve diğer birçok arter dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli bölümlerinin önemli bir bileşenidir. Mitral kapaktaki kolajenin yaklaşık %75'i tip 1 kolajendir. Ventriküler miyokarddaki kolajen lifler, miyokardın hem sertliğine hem de yapısının korunmasına katkıda bulunur. Kolajen miktarını ve kalitesini etkileyen mutasyonlar nedeniyle OI olan hastalarda yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler anormallikler bildirilmiştir (21).

OI tanısı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak kan basıncı değişikliğine ait yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, OI tanısı almış çocuklar kardiyovasküler ve böbrek sağlığı açısından değerlendirilmiştir. Ekokardiyografinin yanı sıra nabız dalga hızı ölçümü, 24-saat ayaktan kan basıncı ölçümü yapılarak kapsamlı bir şekilde kan basıncı özellikleri belirlenmiş, idrar ve serum incelemeleri ile böbrek fonksiyonları incelenmiş ve saptanan özelliklerin klinik ve genetik özellikler ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

OI'nin küresel insidansı yaklaşık 20.000 canlı doğumda birdir ve prevalansı yaklaşık 100.000'de altı ila yedidir (20). Bir başka çalışmada prevalans yaklaşık olarak 1/15.000-1/20.000 olarak bildirilmiştir (1). Cinsiyetler arasında prevalans açısından fark bildirilmemiştir (22). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 17'si kız (%48,6), 18'i (%51,4) erkekti. Literatürde 223 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet dağılımı %53,6 erkek, %46,4 kız olup, cinsiyet dağılımı çalışmamızdaki ile benzerlik göstermektedir (85).

Çalışmada hastaların klinik olarak Oİ tanısı alma yaş ortalaması $27,94 \pm 27,12$ ay; ortanca değeri 20 ay (1,0-101,0) olarak belirlendi. Hastaların %85,7'sinin 6 yaşından önce tanı aldığı görüldü. Birçok çalışmada en hafif tip olarak kabul edilen tip I'de klinik bulguların çoğunlukla yürümenin başlaması ile birlikte ortaya çıktığı gösterilmiştir. En ağır tip olan tip II de ise prenatal tanı yapıldıysa fetal dönemde, yoksa doğumda tanı konulmakta ve yaşam süreleri de çok kısıtlı olmaktadır. Tip III ikinci derece ağır tip grubunda ise olguların hepsinde klinik 1 yaşından önce başlamaktadır. Vietnam'da yürütülmüş 146 hastalık bir çalışmada, ilk kırık yaşı hastaların %34'ünde intrauterin ve perinatal evrede, %56'sında ise ilk 6 yaş içinde ortaya çıktığı rapor edilmiştir (86). Mevcut çalışmada da vakaların çoğunluğu (%85,7'si) 6 yaşından önce tanı almıştı.

Klinik uygulamada hafif (Oİ tip I), ölümcül (Oİ tip II), ciddi derecede deforme edici (Oİ tip III) ve orta derecede deforme edici (Oİ tip IV) olmak üzere sıklıkla dört tip kullanılmıştır. 2014 yılında Van Dijk ve Sillence hastaların klinik ve geçmiş öyküsüne, kırık sıklığına, kemik dansitometrisine ve mobilite düzeyine dayanan bir Oİ şiddet derecelendirme ölçeği yayınlamıştır. Bu ölçek doğum öncesi ve doğum sonrası bulguları değerlendirerek hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere hastalığın şiddet derecesini belirlemektedir (5). Çalışmamızda hastalar bu şiddet derecesine göre gruplandırıldı; 15 hasta (%42,9) tip I Oİ olarak bilinen hafif formda, 13 hasta (%37,1) tip IV olarak bilinen orta formda ve 7 hasta da (%20,0) ağır form olarak bilinen tip III Oİ olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda, beklendiği şekilde, perinatal ölümcül olarak bilinen tip II Oİ grubundan hasta yoktu. Literatürde 223 Oİ hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %67,7'si tip I, %18,8 tip IV, %13'ü ise tip III olarak gruplandırılmıştır (85). Çalışmamızda, orta şiddette olan grubun literatürden farklı olarak daha yüksek oranda olmasının nedeni, hastanemizin ileri basamak bir referans merkezi olması, hafif şiddetteki hastalardan daha çok orta-ağır Oİ grubunun takip ve tedavi için merkezimize yönlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Osteogenezis imperfekta hastalığında ilk başvuru yakınması genellikle hafif travmayla ortaya çıkan tekrarlayan kırıklardır. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın hepsinde tekrarlayan kırık öyküsü mevcuttu.

Mavi sklera Oİ hastalığında tanıya yardım eden bir bulgudur ancak patognomonik değildir. Mavi skleranın Oİ zeminindeki etiyojisi hala net olarak

açıklanamamıştır (87). Rauch ve ark. kolajen alfa 1 zincirinin N-terminal ucundaki defektlerde, mavi skleranın mutasyona sahip tüm Oİ hastalarının kliniğine eşlik ettiğini göstermiştir (88). Ancak literatürde yapılan kohort çalışmalarında, mavi skleranın Oİ'li hastalardaki insidansı % 80-93 arasında değişmektedir (85, 86, 89). 2019 yılında Ohata ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 51 hastada sklera değerlendirilmiş, 42 (%82,4) hastada mavi sklera belirtilmiştir (89). Bu çalışmada da buna benzer şekilde 29 hastada (%82,9) mavi-gri sklera mevcuttu.

İşitme kaybı, bazı çalışmalarda %50 ila %92 arasında değişen prevalans oranlarıyla Oİ'de yaygın olarak görülmektedir (90). Her yaştan Oİ hastasında, mikst veya sensörinöral işitme kaybı görülebilse de pediatrik hastalarda bu oran 30 yaş ve ilerisi hastalara göre daha düşüktür (91, 92). Bir çalışmada 5-9 yaş arası hastaların %7'sinde, 40 yaş civarında hastaların %50'sinde odiyometri ile işitme kaybı saptanmıştır (31). Benzer şekilde, bu çalışmada 3 hastada (%8,6) işitme kaybı mevcuttu.

Dentinogenezis imperfekta (Dİ) ile birlikte dişlerde renk değişikliği, hipodonti ve erken erupsiyon gibi diğer diş bozuklukları Oİ'de sık görülen bulgulardır. Dİ sıklığının tip I olgularında %13, tip III'te %58, tip IV'te ise %43 oranında olduğu rapor edilmiştir (85). Bir başka çalışmada 65 hastanın 27'sinde rapor edilmiş ve tip III Oİ'de sık olduğu ve sıklığının hastalığın ağırlığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (93). Bu çalışmada 5 hastada (%14,3) dentinogenezis imperfekta mevcuttu.

Oİ'de deformiteler genellikle uzun kemiklerde görülür; skolyoz, spinal deformiteler ve kompresyon fraktürleri yaygındır. Deformitelerin nedenleri, kırık sonrası düzensiz iyileşme olduğu gibi kırık olmaksızın hastanın kendi ağırlığı ile de ortaya çıkabilir (58). Ekstremitte deformiteleri, orta ve ağır Oİ formlarında sık görülmektedir (94). Bu çalışmada 14 hastada (%40) ekstremitte deformitesi ve 10 hastada (%28,6) omurga deformitesi vardı.

Çalışmaya dahil edilen ve genetik analiz bilgisi bulunan 30 hastadan 11'inde (%31,4) *COL1A1* geninde, 6 hastada (%17,1) *COL1A2* geninde mutasyon saptanmıştı. Bir hastada *SERPINF1* geninde, 2 hastada *FKBP10* geninde, 1 hastada da *BMP1* geninde mutasyon saptanmış ve Oİ ile ilişkilendirilmişti. *SERPINF1* gen mutasyonu saptanan 1 hasta ve *SPARC* gen mutasyonu saptanan 1 hasta, mutasyonun heterozigot olması nedeniyle Oİ ile ilişkilendirilmemişti. Yedi hastada ise sadece *COL1A1* ve

COLIA2 genine bakılmış, herhangi bir mutasyon saptanmamış ve ek genetik analiz yapılmamıştı. Bu çalışmada en sık varyant saptanan gen dağılımı literatürle uyumlu olarak gerçekleşmiş olup en çok *COLIA1* ve *COLIA2* genlerinde varyantlar bulunmuştur (95, 96). Diğer mutasyonlar ise kolajen biyosentezinde yer alan proteinleri kodlayan genlerde ve kemik mineralizasyonu ile ilgili genlerdeki mutasyonlardır.

Kırık sayısı; Sillence sınıflamasında bir kriter olmamasına rağmen, hastalığın klinik şiddetini belirlemede, kısmen de olsa yol göstericidir. Hastaların tamamının, yıllık kırık sayısı ortalaması $0,816 \pm 0,75$ olarak bulundu. Ağır Oİ grubunda hafif ve orta Oİ gruplarına göre toplam kırık sayısı ve yıllık ortalama kırık sayısı daha fazla saptandı ve bu farkın anlamlı olduğu görüldü ($p=0,010$, $p=0,001$). Hafif Oİ grubunda $0,36$ ($0,24-0,61$), orta Oİ grubunda $0,57$ ($0,33-0,72$) ve ağır Oİ grubunda yıllık ortalama kırık sayısı $2,02$ ($0,82-2,68$) olarak saptandı. İsveç'te yapılan 223 olguluk bir çalışmada da, bu çalışmaya benzer şekilde yıllık kırık sıklığı en hafif tip olan tip I'de $0,57 \pm 0,68$, orta şiddette olan tip IV'te $1,33 \pm 1,38$ ve ağır olan tip III'te $3,83 \pm 9,32$ olarak belirlenmiştir (85).

Oİ şiddetine göre gruplandırıldığında boy, boy z-skoru, VA ve VA z-skorumları açısından gruplar arasında farklılık saptandı ($p < 0,05$). Oİ şiddetine göre, gruplar arasında VKİ ve VKİ z-skorumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı. Sekiz hastada (%22,9) boy kısalığı mevcuttu; ağır Oİ grubunun %71,4'ünde boy kısalığı saptandı, bu sıklık hafif ve orta Oİ grubunda sırası ile %0 ve %23,1 idi ($p < 0,001$). İsveç'te yapılan 223 katılımcılı bir çalışmada, İsveç popülasyonuna göre bakılan boy SDS değerlerinde tip I hastalarında z-skor ortalaması $-1,08 \pm 1,38$, tip III hastalarında $-6,73 \pm 3,04$, tip IV hastalarında $-2,59 \pm 2,61$ olarak bulunmuş; ağır klinik tipte daha düşük z-skoru olduğu gözlenmiştir (85). Tayvan'da yapılan bir çalışmada Oİ alt grupları arası dağılımda boy değerinin yanında vücut ağırlığı SDS'leri de kıyaslanmış ve en düşük değerler ağır şiddette klinik bulgular gösteren tip III grubunda saptanmıştır (89). Oİ'li hastalar, kısıtlanmış hareketlilik ile birlikte obeziteye yatkınlık veya aksine ağır şiddette klinik gösteren tiplerde daha bariz olmak üzere, beklenenden düşük vücut ağırlığı değerleri ile seyredebilir (97, 98).

Bifosfonatlar orta ve ağır Oİ hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağında Oİ tedavisinde pamidronat kullanımı en çok

çalışılan ve uygulanan medikal tedavidir (9). Çalışmamızda 34 hasta (%97,1) pamidronat tedavisi alıyordu. Pamidronat tedavisi alan 34 hastanın 19'unun (%55,9) 4 mg/kg/yıl, 3 hastanın (%8,8) 6 mg/kg/yıl ve 12 hastanın (%35,3) 9 mg/kg/yıl dozunda aldığı kayıtlardan öğrenildi. Hastaların ortalama pamidronat alma süresi $6,03 \pm 3,46$ yıl idi. Pamidronat tedavisi aldığı yıl ve pamidronat dozu üzerinden hesaplanan kümülatif pamidronat dozu ortalaması $33,38 \pm 20,18$ mg/kg olarak saptandı. Ağır Oİ grubundaki hastaların tamamının pamidronat tedavisini 9 mg/kg/yıl dozunda aldığı görüldü. Hastalık gruplarına göre kümülatif pamidronat dozu farklılık gösteriyordu ($p=0,002$); ağır grubun, hafif ve orta gruba göre daha yüksek düzeyde kümülatif doz almış olduğu görüldü. Pamidronat süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bifosfonatların bilinen yan etkisi çok azdır. İnfüzyon formda ateş ve grip benzeri tablo, hipokalsemi, barsak fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, eklemelerde osteonekroz ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi nadir yan etkileri literatürde tanımlanmıştır (59). Pamidronata ait renal yan etkiler çok sık olmamakla birlikte nefrotik sendrom, tübülointerstisyel nefrit ve Fankoni sendromu gelişen vakalar bildirilmiştir. Nadiren proteinürinin eşlik etmediği akut böbrek hasarı görülmüştür (60-62). Nefrotik proteinürinin eşlik ettiği onkolojik hastalarda renal hasarın kronikleştiği bildirilmiştir. Bu durum yüksek doz pamidronatın tübüler ve podosit epitelini üzerine toksik etkisi ile açıklanmıştır. Erişkinlerde pamidronat tedavisi sonrası gelişen kollapsing fokal segmental glomeruloskleroz bildirilmiştir (61, 63). Bu çalışmada pamidronat dozu ve proteinüri varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,003$). Proteinüri saptanan 8 hastadan 6'sı 9 mg/kg/yıl dozunda pamidronat almakta idi. Pamidronat süresinin 1-6 yıl veya ≥ 6 yıl olması anlamlı bir farklılığa neden olmamıştı. Kümülatif pamidronat dozunun <30 mg/kg veya ≥ 30 mg/kg olması ile proteinüri varlığı arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,041$); proteinüri saptanan 8 hastadan 7'sinin toplamda ≥ 30 mg/kg pamidronat aldığı görüldü. Proteinüri ağır Oİ grubunda (%57,1), hafif Oİ grubuna (%7,1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı ($p=0,047$). Proteinüri ile hastalığın şiddeti ve/veya pamidronat dozu arasında bağımsız ilişkiyi belirlemek için daha çok hastayı içeren, tedavi başlangıcı ve tedaviyi takiben hastaların proteinüri yönünden değerlendirildiği uzun dönem takipli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dört hastada (%12,1) mikroalbuminüri ve 2 hastada (%6,1) makroalbuminüri saptandı. Mikroalbuminüri renal parankimal bozukluğun erken bir belirteci olabilir; bu kapsamda uzun dönemli takip yararlı olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hem Schwartz hem de Schwartz "new equation" formülüne göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplandığında <90 ml/dk./1,73 m² olan hasta yoktu. Sistatin-C temelli hesaplamalarda ise daha düşük eGFH değerleri olduğu görüldü. Serum kreatinin temelli formüllerde ağır Oİ grubunun eGFH değerinin daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ağır Oİ grubunun hafif-orta şiddetteki hastalara göre daha immobil olmasına bağlı kas kitlesinin daha düşük olduğu göz önüne alındığında serum kreatinin temelli eGFH değerlendirmeleri, kas kitlesi düşük hastalarda eGFH'nin olduğundan yüksek hesaplanmasına neden olabilir (99). Bu nedenle, bu hasta grubu gibi kas kitlesi düşük olan hastalarda serum sistatin-C temelli denklemler ile eGFH hesaplanması daha sağlıklı olabilir. Sistatin-C temelli olan Zappitelli ve CKiD 2021 formülleriyle hesaplanan eGFH değerleri ≥ 30 mg/kg pamidronat alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Bu sonuç pamidronatın eGFH değerinde düşüşe neden olmadığı yönünde fikir verebilir. Ancak daha çok hastayı içeren, tedavi başlangıcı ve tedaviyi takiben hastaların bu yönden değerlendirildiği uzun dönem takipli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir kemik yıkım göstergesi olan, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, Oİ'li çocuklarda, normal popülasyona göre artmıştır. Chines ve ark.'nın yaptığı 47 hastalık bir seride Oİ'li hastaların %36'sında hiperkalsiüri saptanmıştır. Chines, hiperkalsiürik olan çocukların, Oİ tanılı normokalsiürik çocuklara göre daha düşük boy, vücut ağırlığı ve daha yüksek kırık sayısı ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (100). Vetter ve ark. Oİ hastalarının üçte birinden fazlasında hiperkalsiüri olduğunu ve bu durumun böbrek taşı riski ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (101). Çalışmamızda 7 hastada (%21,2) hiperkalsiüri saptandı. Orta Oİ grubunda 3 hastada (%25,0) ve ağır Oİ grubunda ise 3 hastada (%42,9) hiperkalsiüri saptanmış olup ağır Oİ grubundaki oran daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,128$). Ağır Oİ grubunda hiperkalsiüri oranının daha yüksek olması, beklendiği üzere, kemik yıkımının daha şiddetli olması ile ilişkilendirilebilir.

Tip 1 kolajen eksikliği sonucunda valvüler patolojiler ortaya çıkabilir. Oİ olan erişkinlerde yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler anormallikler bildirilmiştir; ancak bu konuda pediatrik literatür eksikliği vardır. Thiele ve arkadaşları, Oİ tip III veya IV'lü 46 çocuğu değerlendirmişler ve Oİ tip III olan 23 hastanın 4'ünde hafif ila orta derecede mitral yetersizliği, Oİ tip IV olan 23 hastanın 7'sinde hafif mitral yetersizliği ve Oİ tip IV olan bir hastada mitral kapak prolapsusu olduğunu bulmuşlardır (13). Çalışmamızda hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi sonucunda 6 hastada patent foramen ovale (PFO), 1 hastada 1-2. derece mitral yetmezlik (MY), 1 hastada mitral kapak prolapsusu (MVP), 1 hastada sol koroner arterde genişleme, 1 hastada sol ventrikül trabekulasyon artışı ve hafif sol ventrikülde genişleme saptandı. On dokuz hastanın (%65,5) ekokardiyografisi normal olarak bulundu.

Çalışmada 18 hastada (%62,1) normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı. Konsantrik yeniden şekillenmenin 3 hastada (%10,3), konsantrik hipertrofinin 3 hastada (%10,3) ve eksantrik hipertrofinin 4 hastada (%13,8) olduğu görüldü. Oİ şiddetine göre hastaların sol ventrikül geometrisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,011$); bu farkın ağır ve hafif grup arasında olduğu görüldü. Hafif Oİ grubunun %84,6'sında, ağır Oİ grubunun ise %14,3'ünde normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı. Eksantrik hipertrofi saptanan 4 hastadan 3'ünün de ağır Oİ grubunda olduğu görüldü. Radunoviç ve arkadaşları 99 yetişkin Oİ hastası (yaş ortalaması $43,9 \pm 12,3$ yıl) ve 52 sağlıklı gönüllü ile Norveç'te yaptıkları bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında sol ventrikül kütlelerinin ve sol ventrikül kütle indeksinin Oİ'li hastalarda anlamlı derece daha yüksek olduğunu göstermiştir (10).

Aort kökünün dilatasyonu ve diseksiyonu Oİ tanılı erişkinlerde tanımlanmıştır. Hortop ve arkadaşları yaş ortalamasının 27 (1-75) yıl olduğu 109 katılımcılı bir çalışmada 66 aileden 8'inde (%12,1) aort kökü dilatasyonu olan en az 1 kişi olduğunu saptamışlardır (11). Ashournia ve arkadaşlarının vaka raporları ve küçük vaka serilerinden topladığı sistematik bir derlemede, ortanca yaşı 42 (17-63) olan 70 Oİ'li hastanın 13'ünde (%19) aort diseksiyonu veya anevrizması bildirilmiştir (43). Çalışmaya dahil edilen bir hastanın Oİ tanılı babasının aort anevrizması nedeniyle 33 yaşında eksitus olduğu kayıtlardan öğrenildi.

Önceki çalışmalar, kardiyovasküler değişikliklerin Oİ'nin ciddiyeti ile ilişkisini analiz etmiştir ancak sonuçlar tutarsızdır. Oİ tanılı yaşları 1-16 yıl arasında değişen 58 çocukta yapılan bir çalışmada tip I Oİ hastalarında herhangi bir kardiyak anormallik bulunmamış, ancak tip III olan ağır çocuklarda artan aort kökü çapı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı dahil olmak üzere kardiyak değişiklikler olduğu gösterilmiştir (102). Yakın zamanda 54 Oİ hastası (yaş ortalaması $11,16 \pm 4,36$ yıl) ve 54 sağlıklı kontrol ile yapılan, karşılaştırmalı bir çalışma, hafif ve orta-ağır Oİ hastalarının her ikisinin de ana pulmoner arter ve sol kalp iç çaplarının kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu, ancak yalnızca orta-ağır grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir (103). Çalışmamızda kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 29 hastanın Oİ şiddetine göre ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında sol ventrikül kütle indeksi (LVM) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Ağır Oİ grubunda LVM daha düşük idi. Bu farklılık ağır grubun vücut ağırlığı ve boyunun daha düşük olması ile alakalı olabilir. Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) ağır Oİ grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,583$). Rölatif duvar kalınlığı (RWT) ağır Oİ grubunda diğer iki gruba göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,244$). Grupların LV GLPS ve EF değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sol ventrikül diyastol sonu çapı hafif grupta orta ve ağır gruba göre daha yüksekti ($p=0,04$) ancak z-skorumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmada her üç grupta da kardiyak patoloji mevcuttu, ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kardiyak patolojiler ile Oİ şiddeti arasındaki ilişkinin farklılaşması yalnızca etiyoloji ve fenotiplerin karmaşıklığından değil, aynı zamanda hasta sayısının az olmasından da kaynaklanabilir.

Kardiyolojik değerlendirmesi yapılan hastaların ekokardiyografik özellikleri genetik özelliklere göre karşılaştırıldığında, *COL1A1-2* ilişkili olan grupta LVMI daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,045$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Oİ hastalarında kardiyak anormallikler ile patojenik gen mutasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Yakın zamanda 69 Oİ'li çocuk (yaş ortalaması $9,2 \pm 4,3$ yıl) ile yapılmış bir çalışmada *COL1A1* mutasyonunun ana pulmoner arterin daha büyük

çapta olması, daha büyük sol kalp boşlukları ve daha düşük sol ventrikül EF ile korele olduğu gösterilmiştir (104). Örneklem büyüklüğü nispeten küçük olduğundan, farklı gen mutasyonlarının özellikle otozomal resesif gen mutasyonlarına sahip olan hasta sayısı az olduğundan Oİ hastalarındaki çeşitli mutasyon genlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini aydınlatılabilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Oİ tanısı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak kan basıncı özelliklerine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Ortanca yaşları 41 yıl (yaş aralığı: 13-68 yıl) olan Oİ'li hastalardan oluşan küçük bir vaka serisinde (n=20), White ve arkadaşları 20 hastadan 11'inde ofis sistolik kan basıncının 140 mm Hg'nin (ortanca 151 mm Hg, aralık 140-190) üzerinde olduğunu ve bir hastanın diyastolik kan basıncının 100 mm Hg'nin üzerinde olduğunu, yani hastaların %60'ının hipertansif olduğunu göstermişlerdir (105). Vaka sayısı dikkate alındığında, çalışmanın hem gücü hem de genellenebilirliği sorgulanabilir. Radunovic ve arkadaşlarının (Norveç) kesitsel çalışmasında yaşları $43,9 \pm 12,3$ yıl olan OI tip I, III veya IV'lü 99 OI hastasının %37,4'ünde ofis kan basıncı ölçümünde hipertansiyon saptanmıştır (10).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada, ortanca yaşın 33,6 (yaş aralığı: 15,5-53,0) yıl olduğu 193 Oİ hastasında ofis kan basıncı ölçümünde hipertansiyon sıklığı %28,1 olarak saptanmış ve referans popülasyona göre (%21,6) sıklığın artmış olduğu gösterilmiştir (14). Araştırmacılar, nabız dalga hızı, 24 saatlik kan basıncı, nefropati ve retinopatinin değerlendirilmesinin Oİ'li hastalarda arteriyel ağaçtaki sertlik derecesini ve dolayısıyla kolajen defektinin vasküler sistem üzerindeki etkisini tanımlamak için yararlı olacağını belirtmişlerdir.

Pediyatrik yaş grubunda Oİ'li hastalarda kan basıncı özelliklerini araştıran, 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan herhangi bir çalışma yoktur; pediyatrik yaş grubunda ayrıntılı kan basıncı analizinin ilk olarak yapıldığı bu çalışmada önemli bulgular saptanmıştır.

Bu çalışmada hastaların ofis kan basıncı ölçümü değerleri Oİ şiddetine göre karşılaştırıldığında ağır Oİ grubunda SKB ve DKB SDS değerlerinin hafif ve orta gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Daha büyük bir örnekte hastalık şiddeti ile kan basıncı yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulabilir.

Çalışmada tüm hastaların ofis kan basıncı ölçümü yapıldı ancak 18 hastaya AKBÖ yapılabildi. Ofis kan basıncı >95 persentil olan 2 hasta vardı. Bu iki hastanın AKBÖ yapılamadı. AKBÖ yapılan hastaların sonuçları değerlendirildiğinde uyanıklık döneminde 3 hasta ve uyku döneminde 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%22) hipertansiyon saptandı. Çocukluk çağında ortalama hipertansiyon sıklığına göre (%3-5), Oİ hastalarında hipertansiyon sıklığının belirgin olarak arttığı görülmektedir (106, 107). Çökme değerlerine bakıldığında, 4 hastaya ilaveten, 5 hastanın (%33) “non-dipper” olduğu görüldü. Uyku döneminde hipertansiyon saptanan hasta aynı zamanda “non-dipper” idi. Hipertansif ve/veya “non-dipper” olma AKBÖ’de bozukluk olduğunu göstermektedir. Dokuz hastada (%50) AKBÖ profilinin bozuk olduğu görüldü, bu 9 hastanın ofis kan basıncı ölçümleri normaldi. Hasta sayısı az olmakla birlikte AKBÖ profili bozuk olan hasta oranının bu kadar yüksek olması bu hasta grubunda AKBÖ ile kan basıncı özelliklerinin belirlenmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

AKBÖ profili bozuk olan 9 hastanın 4’ü orta Oİ grubunda, 5’inin hafif Oİ grubunda idi; özellikle hafif Oİ grubunda da AKBÖ bozukluğunun olması ve bazı hastalarda sol ventrikül geometrisinde bozukluk olması, hastalık şiddetine bakılmaksızın Oİ hastalarında hipertansiyon riskine dikkat çekmektedir.

AKBÖ ile hipertansiyon saptanan hastalarda antihipertansif tedavinin başlanması ileri yaşlarda kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir. “Non-dipper” hastaların izlemi ile bu hastaların hipertansiyon geliştirip geliştirmediği, diğer organ hasarları ile ilişkisi belirlenebilir.

Arter sertliğinin bir ölçüsü olarak, nabız dalga hızı (PWV) erişkinlerde koroner kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler mortalitenin güvenilir bir belirleyicisidir ve artmış PWV arterlerin daha sert olduğunu gösterir (108). Çocuklar arasında, obezite, diabetes mellitus ve kalp nakli alıcılarında artmış PWV tanımlanmıştır (109, 110). Oİ hastalarında arteriyel ağaç ve nabız dalga hızı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada 14 hastaya nabız dalga hızı ölçümü yapıldı. Yaşının küçük olması nedeniyle ya da ağır deformitesi bulunması nedeniyle ağır Oİ grubunda hiçbir hastaya nabız dalga hızı ölçümü yapılamadı. Ölçüm yapılan hastaların nabız dalga hızı değerleri Oİ şiddetine göre karşılaştırıldığında; nabız dalga hızı SDS düzeyleri (hem yaşa göre, hem boya göre) orta Oİ grubunda, hafif Oİ grubuna göre

daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu durum hastalık şiddeti ile arteriyel sertlik arasında ilişki olabileceğini, buna bağlı olarak da kardiyovasküler riskin artabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla hasta sayısı ile, uzun dönem hasta izlemlerinin yapıldığı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

AKBÖ ve nabız dalga hızı ölçümü yapılan hasta sayısının az olması çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir; bu nedenle hasta özelliklerine göre yapılan bazı karşılaştırmalarda saptanan farklılıklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamış olabilir. Buna rağmen, bu çalışma Oİ'li hastalarda pediatrik yaş grubunda kan basıncının değerlendirildiği, AKBÖ ve nabız dalga hızı ölçümünün yapıldığı ilk çalışmadır ve ofis kan basıncı ölçümü normal olan vakaların %50'sinde 24-saatlik kan basıncı profilinin bozuk olduğu (hipertansiyon ve/veya "non-dipper" olma), nabız dalga hızının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında rutin kontrole gelen Oİ tanısı almış çocuklar kardiyovasküler ve böbrek sağlığı açısından değerlendirilmiştir. Ekokardiyografinin yanı sıra nabız dalga hızı ölçümü, 24-saat ayaktan kan basıncı ölçümü yapılarak kapsamlı bir şekilde kan basıncı özellikleri belirlenmiş, idrar ve serum incelemeleri ile böbrek fonksiyonları incelenmiş ve saptanan özelliklerin klinik ve genetik özellikler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Sonuç ve öneriler şu şekilde özetlendi:

1. Hastaların 17'si (%48,6) kız, 18'i (%51,4) erkekti. Klinik olarak Oİ tanı alma yaş ortalaması $27,94 \pm 27,12$ ay; ortanca değeri 20 (1,0-101,0) ay idi. Hastaların %85,7'sinin 6 yaşından önce tanı aldığı görüldü.
2. Hastalar hastalık şiddetine göre gruplandırıldı; 15 hasta (%42,9) tip I Oİ olarak bilinen hafif formda, 13 hasta (%37,1) tip IV olarak bilinen orta formda ve 7 hasta da (%20,0) ağır form olarak bilinen tip III Oİ olarak değerlendirildi.
3. Çalışmada 12 hastada (%34,3) anne ile baba arasında akrabalık vardı. On beş hastada (%42,9) ailede Oİ öyküsü vardı. On dört hastanın 1.derece yakınında Oİ tanısı mevcuttu.
4. Otuz beş hastanın hepsinde tekrarlayan kırık öyküsü, 29 hastada (%82,9) mavi-gri sklera mevcuttu. Üç hastada (%8,6) işitme kaybı olduğu kayıtlardan öğrenildi. Beş hastada (%14,3) dentinogenezis imperfekta mevcuttu. Sekiz hastada (%22,9) boy kısalığı mevcuttu. On dört hastada (%40) ekstremitte deformitesi ve 10 hastada (%28,6) omurga deformitesi vardı.
5. Genetik analiz bilgisi bulunan 30 hastadan 11'inde (%31,4) *COL1A1* geninde, 6 hastada (%17,1) *COL1A2* geninde mutasyon saptanmıştı. Bir hastada *SERPINF1* geninde, 2 hastada *FKBP10* geninde, 1 hastada da *BMP1* geninde mutasyon saptanmış ve Oİ ile ilişkilendirilmişti. *SERPINF1* gen mutasyonu saptanan 1 hasta ve *SPARC* gen mutasyonu saptanan 1 hasta, mutasyonun heterozigot olması nedeniyle Oİ ile ilişkilendirilmemişti. Yedi hastada ise sadece *COL1A1* ve *COL1A2* genine bakılmış, herhangi bir mutasyon saptanmamış ve ek genetik analiz yapılmamıştı. Bu çalışmada en sık saptanan

gen dağılımı literatürle uyumlu olarak *COLIA1* ve *COLIA2* genlerinde saptanan varyantlardı.

6. Ağır Oİ grubunda hafif ve orta Oİ gruplarına göre toplam kırık sayısı ve yıllık ortalama kırık sayısı daha fazla saptandı.
7. Oİ şiddetine göre gruplandırıldığında boy, boy z-skoru, VA ve VA z-skorum gruplar arasında fark saptandı. Sekiz hastada (%22,9) boy kısalığı mevcuttu; ağır Oİ grubunun %71,4'ünde boy kısalığı saptandı, bu sıklık hafif ve orta Oİ grubunda sırası ile %0 ve %23,1 idi (p <0,001).
8. Pamidronat tedavisi alan 34 hastanın 19'unun (%55,9) 4 mg/kg/yıl, 3 hastanın (%8,8) 6 mg/kg/yıl ve 12 hastanın (%35,3) 9 mg/kg/yıl dozunda aldığı saptandı. Hastaların ortalama pamidronat alma süresi $6,03 \pm 3,46$ yıl idi. Kümülatif pamidronat dozu ortalaması $33,38 \pm 20,18$ mg/kg olarak saptandı. Hastalık gruplarına göre kümülatif pamidronat dozu farklılık gösteriyordu; ağır grubun, hafif ve orta gruba göre daha yüksek düzeyde kümülatif doz aldığı görüldü.
9. Proteinüri ağır Oİ grubunda %57,1, hafif Oİ grubunda %7,1 idi (p=0,047). Proteinüri ile hastalığın şiddeti ve/veya pamidronat dozu arasında bağımsız ilişkiyi belirlemek için daha çok hastayı içeren, tedavi başlangıcı ve tedaviyi takiben hastaların proteinüri yönünden değerlendirildiği uzun dönem takipleri çalışmalara ihtiyaç vardır.
10. Dört hastada (%12,1) mikroalbuminüri ve 2 hastada (%6,1) makroalbuminüri saptandı. Mikroalbuminüri renal parankimal bozukluğun erken bir belirteci olabilir; bu kapsamda uzun dönemli takip yararlı olabilir.
11. Hastaların hem Schwartz hem de Schwartz "new equation" formülüne göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplandığında <90 ml/dk./1,73 m² olan hasta yoktu. Sistatin-C temelli hesaplamalarda ise daha düşük eGFH değerleri olduğu görüldü. Serum kreatinin temelli formüllerde ağır Oİ grubunun eGFH değerinin daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ağır Oİ grubunun hafif-orta şiddetteki hastalara göre daha immobil olmasına bağlı kas kitlesinin daha düşük olduğu göz önüne alındığında serum kreatinin temelli eGFH değerlendirmeleri, kas kitlesi düşük hastalarda eGFH'nin olduğundan yüksek hesaplanmasına neden olabilir. Bu nedenle, bu

hasta grubu gibi kas kitlesi düşük olan hastalarda serum sistatin-C temelli denklemler ile eGFH hesaplanması daha sağlıklı olabilir.

12. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi sonucunda 6 hastada patent foramen ovale (PFO), 1 hastada 1-2. derece mitral yetmezlik (MY), 1 hastada mitral kapak prolapsusu (MVP), 1 hastada sol koroner arterde genişleme, 1 hastada sol ventrikül trabekulasyon artışı ve hafif sol ventrikülde genişleme saptandı. On dokuz hastanın (%65,5) ekokardiyografisi normal olarak bulundu.
13. Çalışmada 18 hastada (%62,1) normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı. Konsantrik yeniden şekillenmenin 3 hastada (%10,3), konsantrik hipertrofinin 3 hastada (%10,3) ve eksantrik hipertrofinin 4 hastada (%13,8) olduğu görüldü. Hafif Oİ grubunun %84,6'sında, ağır Oİ grubunun ise %14,3'ünde normal sol ventrikül geometrisi olduğu saptandı ($p=0,011$).
14. Oİ şiddetine göre ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında ağır Oİ grubunda LVM daha düşüktü ($p=0,02$).
15. Hastaların ekokardiyografik özellikleri genetik özelliklere göre karşılaştırıldığında, *COL1A1-2* ilişkili olan grupta LVMI daha yüksekti ($p=0,045$). Örneklem büyüklüğü nispeten küçük olduğundan, farklı gen mutasyonlarının özellikle otozomal resesif gen mutasyonlarına sahip olan hasta sayısı az olduğundan Oİ hastalarındaki çeşitli mutasyon genlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini aydınlatılabilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
16. On dört hastaya nabız dalga hızı ölçümü yapıldı. Nabız dalga hızı SDS düzeyleri (hem yaşa göre, hem boya göre) orta Oİ grubunda, hafif Oİ grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu durum hastalık şiddeti ile arteriyel sertlik arasında ilişki olabileceğini, buna bağlı olarak da kardiyovasküler riskin artabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla hasta sayısı ile, uzun dönem hasta izlemlerinin yapıldığı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
17. Ofis kan basıncı >95 persentil olan 2 hasta vardı. Oİ şiddetine göre karşılaştırıldığında ağır Oİ grubunda SKB ve DKB SDS değerlerinin hafif ve orta gruba göre daha yüksek olduğu görüldü; ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Daha büyük bir örnekte hastalık

şiddetinin artması ile kan basıncı yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulabilir. Kan basıncı ölçümü rutin takibin bir parçası olmalıdır.

18. AKBÖ yapılan 18 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde uyanıklık döneminde 3 hasta ve uyku döneminde 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastada (%22) hipertansiyon saptandı. Çökme değerlerine bakıldığında, 4 hastaya ilaveten, 5 hastanın (%33) “non-dipper” olduğu görüldü. Dokuz hastada (%50) AKBÖ profilinin bozuk olduğu görüldü, bu 9 hastanın ofis kan basıncı ölçümleri normaldi. AKBÖ profili bozuk olan 9 hastanın 4’ü orta Oİ grubunda, 5’inin de hafif Oİ grubunda olduğu görüldü. Hasta sayısı az olmakla birlikte AKBÖ profili bozuk olan hasta oranının bu kadar yüksek olması bu hasta grubunda kan basıncı özelliklerinin belirlenmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle hafif Oİ grubunda da AKBÖ bozukluğunun olması ve bazı hastalarda hedef organ hasarı açısından sol ventrikül geometrisinde de bozukluk olması hastalık şiddetine bakılmaksızın Oİ hastalarının pediatrik yaş grubundayken kan basıncı takibinin yapılması, kardiyovasküler açıdan uyarıcı bulguları olan çocukların yakın takip edilmesi önem arz etmektedir. Bu hasta grubunda aralıklı AKBÖ yararlı olabilir.
19. AKBÖ ile hipertansiyon saptanan hastalarda antihipertansif tedavinin başlanması ileri yaşlarda kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir. “Non-dipper” hastaların izlemi ile bu hastaların hipertansiyon geliştirip geliştirmediği, diğer organ hasarları ile ilişkisi belirlenebilir. Daha fazla hasta sayısı ile, uzun dönem hasta izlemlerinin yapıldığı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2016;387(10028):1657-71.
2. Silience D, Senn A, Danks D. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*. 1979;16(2):101-16.
3. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate LA, Pioletti D, Zambelli P-Y. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss medical weekly*. 2016;146(ARTICLE):w14322.
4. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(6):1367-74.
5. Van Dijk F, Silience D. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164(6):1470-81.
6. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393-419.
7. Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):709-16.
8. 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(2):68-73.
9. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1846-50.
10. Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM, Steine K. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *American heart journal*. 2011;161(3):523-9.
11. Hortop J, Tsiouras P, Hanley J, Maron B, Shapiro J. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation*. 1986;73(1):54-61.
12. Rush ET, Li L, Goodwin JL, Kreikemeier RM, Craft M, Danford DA, et al. Echocardiographic phenotype in osteogenesis imperfecta varies with disease severity. *Heart*. 2017;103(6):443-8.
13. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, Lisse TS, Przemeck GK, Horsch M, et al. Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and

human patients are caused by bone-independent mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2012;21(16):3535-45.

14. Folkestad L, Hald JD, Gram J, Langdahl BL, Hermann AP, Diederichsen AC, et al. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta—a nationwide, register-based cohort study. *International journal of cardiology.* 2016;225:250-7.

15. Lowenstein EJ. Osteogenesis imperfecta in a 3,000-year-old mummy. *Child's Nervous System.* 2009;25(5):515-6.

16. Peltier L. The classic: congenital osteomalacia. Olaus Jacob Ekman. *Clinical orthopaedics and related research.* 1981(159):3-5.

17. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger.* 2002;184(1):1-7.

18. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: V. Osteogenesis imperfecta. *Journal of Chronic Diseases.* 1956;3(2):180-202.

19. Nicholls A, Osse G, Schloon H, Lenard H, Deak S, Myers J, et al. The clinical features of homozygous alpha 2 (I) collagen deficient osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics.* 1984;21(4):257-62.

20. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol.* 2011;2(1):1-20.

21. Shapiro JR. *Osteogenesis imperfecta: a translational approach to brittle bone disease:* Academic Press; 2013.

22. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3(1):17052.

23. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *TRENDS in Genetics.* 2004;20(1):33-43.

24. Scott J, Haigh M. Proteoglycan-type I collagen fibril interactions in bone and non-calcifying connective tissues. *Bioscience Reports.* 1985;5(1):71-81.

25. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2017;102:40-9.

26. Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, Tan H-L, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999;397(6717):315-23.

27. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nature medicine.* 2013;19(2):179-92.

28. Lindert U, Cabral WA, Ausavarat S, Tongkobpetch S, Ludin K, Barnes AM, et al. MBTPS2 mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nature communications*. 2016;7(1):11920.
29. Symoens S, Malfait F, D'hondt S, Callewaert B, Dheedene A, Steyaert W, et al. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:1-6.
30. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparrós-Martín JA, Valencia M, Letón R, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;87(1):110-4.
31. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 osteogenesis imperfecta. 2021.
32. Calder AD. Radiology of osteogenesis imperfecta, rickets and other bony fragility states. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. 2015;28:56-71.
33. Swinnen FK, Coucke PJ, De Paepe AM, Symoens S, Malfait F, Gentile FV, et al. Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):1-8.
34. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *European journal of pediatrics*. 2000;159:515-9.
35. Felix Y WD. Osteogenesis Imperfecta and the Eye. In: Saphiro JR PHB, editor. *Osteogenesis Imperfecta A Translational Approach to Brittle Bone Disease*2014. p. 289-303.
36. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatric Clinics*. 2014;61(6):1243-57.
37. O'connell A, Marini J. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;87(2):189-96.
38. Hoyer-Kuhn H, Höbing L, Cassens J, Schoenau E, Semler O. Children with severe osteogenesis imperfecta and short stature present on average with normal IGF-I and IGFBP-3 levels. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(7):813-8.
39. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003;111(5):1030-6.
40. Chien AL KS. Skin in osteogenesis imperfecta. In: Shapiro JR BP, editor. *Osteogenesis Imperfecta: A Translational Approach to Brittle Bone Disease*2013. p. 283-8.

41. LoMauro A, Pochintesta S, Romei M, D'Angelo MG, Pedotti A, Turconi AC, et al. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PLoS one*. 2012;7(4):e35965.
42. Emery SC, Karpinski NC, Hansen L, Masliah E. Abnormalities in central nervous system development in osteogenesis imperfecta type II. *Pediatric and Developmental Pathology*. 1999;2(2):124-30.
43. Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen AC, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta—a systematic review. *International journal of cardiology*. 2015;196:149-57.
44. Ngo C, Viot G, Aubry M, Tsatsaris V, Grange G, Cabrol D, et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(2):221-6.
45. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2017;24(6):381-8.
46. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta-advancements in genetics and treatment. *Current opinion in pediatrics*. 2019;31(6):708.
47. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(3):362-71.
48. Baldridge D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, Pace JM, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Human mutation*. 2008;29(12):1435-42.
49. Chang W, Barnes AM, Cabral WA, Bodurtha JN, Marini JC. Prolyl 3-hydroxylase 1 and CRTAP are mutually stabilizing in the endoplasmic reticulum collagen prolyl 3-hydroxylation complex. *Human molecular genetics*. 2010;19(2):223-34.
50. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, Alrasheed S, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(3):389-98.
51. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(4):551-9.

52. Valencia M, Caparrós-Martin JA, Sirerol-Piquer MS, García-Verdugo JM, Martínez-Glez V, Lapunzina P, et al. Report of a newly identified patient with mutations in BMP1 and underlying pathogenetic aspects. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164(5):1143-50.
53. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Fageih E, Alhashmi N, Mousa N, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *Journal of medical genetics*. 2012;49(10):630-5.
54. Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*. 2013;50(5):345-8.
55. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J, Tétreault M, Nadaf J, Kannu P, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;96(6):979-85.
56. Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Martini C, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):622-5.
57. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(3):264-7.
58. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(14):947-52.
59. Paut K, Gennari J, Retornaz K, Jouve J, Bollini G. Biphosphonates in children: present and future. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pédiatrie*. 2002;9(8):836-42.
60. Tanvetyanon T, Stiff P. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology*. 2006;17(6):897-907.
61. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(6):1164-72.
62. Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston RA, Bourgoignie JJ, Roth D. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;41(5):e18. 1-e. 6.
63. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A, Holtzman EJ. Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard-dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(3):723-6.

64. Biggin A, Munns C. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current osteoporosis reports*. 2014;12:279-88.
65. Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1998;6(4):225-36.
66. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(5):465-95.
67. Biton Y, Goldenberg I, Kutiyafa V, Baman JR, Solomon S, Moss AJ, et al. Relative wall thickness and the risk for ventricular tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(3):303-12.
68. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(19):1907-11.
69. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, Hypertension GWGoP. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of hypertension*. 2002;20(10):1995-2007.
70. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 1987;34(3):571-90.
71. Schwartz GJ, Mun A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):629-37.
72. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *American journal of kidney diseases*. 2006;48(2):221-30.
73. Zappitelli M, Zhang X, Foster BJ. Estimating glomerular filtration rate in children at serial follow-up when height is unknown. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(10):1763-9.
74. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatric nephrology*. 2006;21:1299-306.
75. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2021;99(4):948-56.

76. Kudo K, Konta T, Mashima Y, Ichikawa K, Takasaki S, Ikeda A, et al. The association between renal tubular damage and rapid renal deterioration in the Japanese population: the Takahata study. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15:235-41.
77. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Yang KS, Chung BH, et al. Assessment of tubular reabsorption of phosphate as a surrogate marker for phosphate regulation in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015;19:208-15.
78. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 1984;143:25-31.
79. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2003;4:195-206.
80. Centers for Disease Control and Prevention. A SAS program for the 2000 CDC growth charts: (ages 0 to <20 years). [24.10.2023]. Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm>.
81. Barlow SE, Committee E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(Supplement_4):S164-S92.
82. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. [24.10.2023]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
83. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
84. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
85. Lindahl K, Åström E, Rubin C-J, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(8):1042-50.
86. Binh HD, Maasalu K, Dung VC, Ngoc CTB, Hung TT, Nam TV, et al. The clinical features of osteogenesis imperfecta in Vietnam. *International orthopaedics*. 2017;41:21-9.
87. Zack P, Zack LR, Surtees R, Neville BG. A standardized tool to measure and describe scleral colour in osteogenesis imperfecta. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2007;27(2):174-8.

88. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype–phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *European Journal of Human Genetics*. 2010;18(6):642-7.
89. Lin H-Y, Chuang C-K, Su Y-N, Chen M-R, Chiu H-C, Niu D-M, et al. Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:1-8.
90. Pillion JP, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: characteristics and treatment considerations. *Genetics research international*. 2011;2011.
91. Waissbluth S, Lira K, Aracena K, Oyarzun J, Willson M, Seiltgens C. Observed Frequency and Characteristics of Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta. *Rev méd Chile*. 2020.
92. Kuurila K, Johansson R, Kaitila I, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2002;111(10):939-46.
93. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2002;60(2):65-71.
94. Wirth T. The orthopaedic management of long bone deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2019;13(1):12-21.
95. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell cycle*. 2007;6(14):1675-81.
96. 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(2):291-304.
97. Germain-Lee EL, Brennen F-S, Stern D, Kantipuly A, Melvin P, Terkowitz MS, et al. Cross-sectional and longitudinal growth patterns in osteogenesis imperfecta: implications for clinical care. *Pediatric research*. 2016;79(3):489-95.
98. Jain M, Tam A, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB, et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genetics in medicine*. 2019;21(2):275-83.
99. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatric Nephrology*. 2007;22:1757-61.
100. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(1):51-7.

101. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner R, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcified tissue international*. 1992;50:36-41.
102. Vetter U, Maierhofer B, Müller M, Lang D, Teller W, Brenner R, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *European journal of pediatrics*. 1989;149:184-7.
103. Pinheiro BS, Barrios PM, Souza LT, Félix TM. Echocardiographic study in children with osteogenesis imperfecta. *Cardiology in the Young*. 2020;30(10):1490-5.
104. Zhao D, Liu Y, Liu J, Hu J, Zhang Q, Wang O, et al. Cardiovascular abnormalities and its correlation with genotypes of children with osteogenesis imperfecta. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1004946.
105. White N, Winearls C, Smith R. Cardiovascular abnormalities in osteogenesis imperfecta. *American heart journal*. 1983;106(6):1416-20.
106. Jackson SL. Hypertension among youths—United States, 2001–2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67.
107. Hardy ST, Sakhuja S, Jaeger BC, Urbina EM, Suglia SF, Feig DI, et al. Trends in blood pressure and hypertension among US children and adolescents, 1999-2018. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e213917-e.
108. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
109. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *Journal of hypertension*. 2010;28(8):1692.
110. Klinge A, Allen J, Murray A, O'Sullivan J. Increased pulse wave velocity and blood pressure in children who have undergone cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(1):21-5.

8. EKLER

EK-1. Veri toplama Formu

Değerlendirme tarihi:

Hastanın demografik bilgileri

Hasta kodu:

Doğum tarihi/Yaş:

Cinsiyet:

Yaşadığı yer:

Hastanın medikal bilgileri

Klinik alt tipi:

Genetik analiz sonucu (bakılmışsa):

Yöntem:

Gen:

Mutasyon tipi:

Klinik tanı yaşı:

Moleküler tanı yaşı:

Eşlik eden sistemik hastalıklar:

Toplam kırık sayısı:

Son 1 yıl içerisindeki kırık lokalizasyonları:

Alınan medikal tedaviler:

Akrabalık durumu:

Ailede OI öyküsü:

	Yaş	Vücut ağırlığı	Boy
Anne			
Baba			

Yakınlık	Hipertansiyon	Hiperlipidemi	Serebrovasküler olay öyküsü	Koroner arter hastalığı	Varsa ilacının adı	Ölüm nedeni/yaşı
Anne						
Baba						
Anneanne						
Annenin babası						
Babaanne						
Babanın babası						

Fizik muayene bilgileri

Baş çevresi:

Boy:

Vücut ağırlığı:

Kulaç mesafesi:

Puberte evresi:

Patolojik muayene bulgusu:

Mavi-Gri sklera varlığı:

Kas-iskelet sisteminde deformite varlığı:

Hastalık şiddeti:

Ofis kan basıncı ölçümü:

Laboratuvar tetkikleri

Hb:

Beyaz küre:

Trombosit:

Kan üre azotu:

Kreatinin:

Ürik asit:

Sodyum:

Potasyum:

Klor:

Kalsiyum:

Fosfor:

Magnezyum:

ALP:

Albümin:

Venöz kan gazı:

Sistatin-C:

Tam idrar tetkiki:

Spot idrar albümin/kreatinin:

Spot idrar protein/kreatinin:

İdrar beta2-mikroglobulin

İdrar ürik asit:

İdrar elektrolitleri:

Na:

K:

Cl:

Ca:

P:

Mg:

Önceki radyografik bulgular:

24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü bulguları:

Elektrokardiyografi bulguları:

Ekokardiyografi bulguları:

Nabız dalga hızı ölçümü: