



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

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANISI ALAN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Törehan ASLAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2015**



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

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANISI ALAN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Törehan ASLAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM**

**BURSA - 2015**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet (Summary) .....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	25
Bulgular .....	27
Tartışma ve Sonuç .....	34
Kaynaklar .....	40
Teşekkür .....	45
Özgeçmiş .....	46

## ÖZET

Osteogenezis imperfekta (Oİ) tekrarlayan kırıklar nedeniyle yaşam kalitesini bozan kalıtsal bir hastalıktır. Osteogenesis imperfekta, en sık kullanılan sınıflamaya göre dört klinik tipe ayrılmaktadır. Tip I, normal veya hafif kısa boylu, mavi skleralı olup kemik deformiteleri yoktur. Tip II, perinatal dönemde letal seyreden, doğumda birçok kaburga ve uzun kemik kırığı olan, koyu skleralı hastalardır. Tip III, üçgen yüzlü, belirgin boy kısalığı, skolyozu ve intrauterin fraktürlerden dolayı deformiteleri olan gri skleralı bebeklerdir. Tip IV, hafif-orta derecede boy kısalığı, skolyozu ve kemik deformiteleri olan gri veya beyaz skleralı hastalardır. Son yıllarda eski sınıflamaya üç klinik tip daha eklenmiştir. Çalışmamızın amacı Oİ tanısı almış hastalarının geriye dönük değerlendirilip, Oİ'de yeni belirlenebilecek tanı ve tedavi protokollerine yardımcı olabilecek veriler sağlamaktır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Ocak 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında osteogenezis imperfekta tanısı ile izlenen ve yeni tanı alan hastalar çalışmaya alındı. Toplam otuz hasta incelendi, iki hasta takiplerinin devam etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrıldı.

Çalışmaya alınan yirmi sekiz olgumuzun 14'ü erkek (%50,0), 14'ü kız (%50,0), ortalama yaş  $7,48 \pm 5,09$  yıl idi. Olguların ortalama tanı yaşı ise  $25,59 \pm 39,59$  ay idi. On olguda (%47,6) ailesinde başka bireylerde de osteogenezis imperfekta tanı öyküsü, 7 olguda (%25,0) ise akraba evliliği öyküsü vardı. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrıldığında; 13 olgu (%46,4) Tip I, 10 olgu (%35,7) Tip III, 5 olgu (%17,9) Tip IV olarak sınıflandırıldı. Olguların tedavi öncesi ortalama bazal DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) Z skoru  $-4,76 \pm 1,56$  iken, tedavi sonrasında  $-2,27 \pm 1,36$  ( $p < 0,001$ ) idi. Olguların tedavi sonrası ortalama boy SDS (Standard Deviation Score)'i  $-2,61 \pm 2,78$ 'den;  $-1,87 \pm 2,34$ 'e ( $p < 0,001$ ), ortalama ağırlık SDS'i ise  $-1,68 \pm$

2,71'den;  $-0,79 \pm 2,17$ 'ye ( $p < 0,001$ ), vücut kitle indeksi SDS'i  $-2,18 \pm 2,60$ 'dan;  $-1,28 \pm 2,36$ 'ya ( $p < 0,001$ ) yükseldi.

Oİ'de pamidronat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık sayısında, ağrıda azalma ve mobilitede artış sağlanması ile hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlanabildiği görülmüştür. Daha etkin bir tedavi bulununcaya kadar pamidronat Oİ tedavisinde en etkin seçeneklerden biri olarak görülmektedir. Ancak pamidronatın kemik üzerinde kronik yan etkileri tam anlamıyla net olarak bilinmediği için bifosfonat kullanımında optimal süre, kullanım aralığı ve dozu konusunda randomize kontrollü daha bir çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Osteogenezis imperfekta, pamidronat, DEXA.

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta**

Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disease that destroys the quality of life by continuous bone fractures. Osteogenesis imperfecta according to the most used classification is divided into four clinic types. Type I patients are normal or slightly short with blue sclera but no bone deformities. Patients with type II show lethal progression in perinatal period, several vertebra and long bone fractures at birth and dark scleras. Type III babies have dark scleras with triangular face, evident short height, scoliosis and deformities due to intrauterine fractures. Type IV are patients with grey or white scleras and slightly short height, scoliosis and bone deformities. In recent years three more clinical types have been added to the previous classification. The objective of our study is to retrospectively evaluate patients diagnosed with OI and come up with helpful data that will assist developing new diagnosis and treatment protocols.

Patients followed-up and diagnosed with osteogenesis imperfecta at Uludağ University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology outpatient clinic between January 2010 and December 2014 were included in to the study. A total of thirty patients were investigated, two patients were left out of the study because they did not continue with the follow-up, 28 patients were included in the study. Cases were divided into autosomal dominant four clinical types according to Silence classification.

Out of the 28 cases in our study, 14 (50%) were boys, 14 (50%) were girls, and median age was  $7.48 \pm 5.09$  years. Median

age at diagnosis was  $25.59\pm 39.59$  months. Ten cases (47.6%) had a family history of osteogenesis imperfecta, and 7 cases (25.0%) had consanguineous family marriage history. The cases were divided into autosomal dominant four clinic types according to Silence classification as follows; 13 cases (46.4%) type I, 10 cases (35.7%) type III, and 5 cases (17.9%) type IV. The mean average basal DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) Z score before treatment was  $-4.76\pm 1.56$  whereas after treatment the score was  $-2.27\pm 1.36$  ( $p<0.001$ ). Median height SDS increased from  $-2.61\pm 2.78$  to  $-1.87\pm 2.34$  ( $p<0.001$ ), median weight SDS (Standard Deviation Score) increased from  $-1.68\pm 2.71$  to  $-0.79\pm 2.17$  ( $p<0.001$ ), and body mass index SDS increased from  $-2.18\pm 2.60$  to  $-1.28\pm 2.36$  ( $p<0.001$ ).

Treatment of OI with pamidronate was seen to facilitate increase in bone mineral density, decrease in number of fractures and pain, and improvement of the patient's quality of life by increased mobility. Pamidronate is one of the most effective treatment of OI until a more effective treatment is found. However since the long-term side effect of pamidronate on bones is not clearly known, we think that randomised controlled studies still need to be done to determine the optimal period interval, and dose for bisphosphonate use.

**Key words:** Osteogenesis imperfecta, pamidronate, DEXA.

# GİRİŞ

## I. Kemik Biyolojisi

### I.A.Genel Bilgiler

İskeletimizin yapısını oluşturan kemiklerin görevleri; iç organları korumak, vücudu taşımak, kan yapımı için alan sağlamak, hareket için kasların bağlantılarını sağlamak ve mineraller için depo oluşturmaktır. İskelet kemik hareketlerinin hızlı olması için hafif, ağırlık taşıyabilmesi için kuvvetli, ağırlık taşırken eğilmemesi, yer çekimine karşı gelebilmesi için sert-katı, çarpmaların neden olduğu yüklenmelerin verdiği enerjiyi absorbe ederek deforme olabilecek esneklikte veya kırılarak bu enerjiyi salıverecek bir biçimde katılık gösteren, hafiflikle-ağırlık arasında bağlantı sağlayacak özelliklere sahiptir. Kemikler iç organların korunması, vücudun hareketine hizmet eden vücudun homeostatik fonksiyonlar için gerek duyduğu kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve diğer iyonlar için bir depo görevi gören ve hematopoezin yapıldığı yerdir, ayrıca immun sistem ile birlikte hematopoezin yürütülmesinde bir köprü görevi görür (1,2). Dinamik bir dokudur ve yaşam boyunca devamlı yenilenir. Kemik çok fazla kanlanan bir doku olmakla birlikte, kardiyak outputun %10'unu kullanır. Kemik fonksiyonları ve yapısı sebebiyle, eski yıllardan beri birçok bilim adamının dikkatlerini çekmiş olan bir dokudur.

Galileo, zamanında kemiğin içsel yapısının ve şeklinin normal fonksiyonu ile oluşan mekanik yüklerden etkilendiği tezini ileri sürmüştür. Gerçekten de bu fonksiyon ve yapı ilişkisinin devamlılığı için kemik dokusu devamlı yeniden yapılanmaya uğramakta ve bunun için sürekli yıkılıp yeniden yapılmaktadır. Yıkım görevini yapan osteoklastlarla, kemiğin yapım görevinden sorumlu osteblastlar arasındaki hücresel ilişkiye eşleşme (Coupling) denir. Sonuç olarak kemiğin yıkımını üstlenmiş osteoklastların fonksiyon artışı hemen kemik yapımında rol alan osteoblastların



aktivasyonlarını arttırır ya da tam tersi birinin fonksiyonundaki azalma değerinin de fonksiyonlarını etkiler.

Yaşlanma ile vücutta değişiklik gösteren birçok fonksiyonlar (hormonal, işlevsel) yeniden yapılanma sürecinde yıkımın, yapımın önüne geçmesine sebep olur ve kemik giderek daha da fazla kaybedilir. Bu negatif denge osteopeni veya osteoporoza neden olmakta ve kemikleri daha kırılmaya yatkın hale getirmektedir. Bununla beraber, normal şartlarda yeniden yapılanma, iskeletin mekanik ihtiyaçlarının az olduğu yerlerde, kemik kütlelerini azaltacak şekilde ayarlanırken, tekrarlanan mekanik ihtiyaçların fazla olduğu yerlerde, kemiğin kütlelerini arttırır. Kemiğin yıkılması ve yeniden yerine konmasında sadece mekanik güçler değil, kalsiyum ve magnezyum gibi kemik elementlerine vücudun ihtiyaç duyduğu sistemik etkenler de etkili olur ve vücutta bu düzenlemeler, bazen iskeletin bütünlüğü için zararlı bile olabilmektedir.

## **II.Kemiğin Organizasyonu ve Kompozisyonu**

İskelet; aksiyal iskelet (kafa kemikleri ve gövdedeki kemikler) ve apandiküler iskelet (pelvis kemikleri ve ekstremitelerdeki kemikler) olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır. Kemikler yapılarına ve buldukları yerlere göre, kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikal kemik uzun kemiklerin gövdesini ve tüm kemiklerin dış yüzeyini kaplar. Trabeküler kemik ise kemiklerin iç kısımlarını oluşturmaktadır. Vücuttaki kemiklerin kütle olarak %80'ini kortikal kemik, %20'sini ise trabeküler kemik oluşturmaktadır. Bu farklı dokuların yüzey alanları da farklılık göstermektedir. Örneğin, trabeküler kemiğin yüzey alanı %80 iken, kortikal kemiğin yüzey alanı sadece %20'dir. Bu yüzden kortikal kemikle, trabeküler kemiğin yeniden yapılanma sürecine verdikleri cevaplar da farklılık göstermektedir; diğer bir deyişle yapılanım hızları da (turn-over=döngü) farklı olup sırasıyla %25 ile %3'tür.

Kemik büyümesi bebeklik çağından itibaren başlar ve erişkin yaşlara kadar devam etmektedir. Bu dönemlerde kemiklerin şekil ve boyutlarında değişiklik olur ve buna kemiğin yapılanması (modelling) denir. Kemikler

erişkin boyutlara ulaşırlar ve bu süreçte şekillenirler. Daha sonradan kemik sağlığının devamı açısından kemiğin sürekli yenilenmesi ve eskiyen kemiğin yerine yenisinin konması gerekmektedir, buna da kemiğin yeniden yapılanma süreci (remodelling) denir. Kemiğin yapılanması (modelling) süreci çocukluk çağından itibaren başlar; kemik bu dönemde gelişir ve kemik kütlesi 12-15 yaşlara gelindiğinde doruk noktasına ulaşır. Özellikle ergenlik döneminde gonadal steroidler ve büyüme hormonu salgılarındaki artış ile birlikte kemik kütlesi artar. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler arasında; hormonal durum (kadın, erkek), ırksal faktörler, genetik yatkınlıklar, pubertenin zamanı gibi bireye ait faktörler yanında önemli olan egzersiz, beslenme ile kalsiyum alımı gibi çevresel faktörler de vardır.

Kemiğin hücresele ve hücresele olmayan iki grup ögesi vardır. Hücresele kısmı kemiğin %2'sini kapsamakta olup osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardan oluşur. Kemik inorganik ve organik bileşenler içerir. Çoğunlukla dokunun %60'ı inorganik, %8-10 kadarı su, geri kalanı ise organik maddeleri içermektedir. Organik kısmın ağırlık olarak %85-90'ı tip I kollajen ve geri kalan %10'u ise kalsiyum bağlayıcı role sahip olan osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombospondin ve fibronektin gibi hücreye yapışma ve sinyalizasyon proteinlerinden (matriks GLA proteini ve biglikan ve dekortin gibi proteoglikanlardan) oluşmaktadır. Bu proteinlerin bazıları ise kollajen fibrilleri organize eder, diğerleri ise minerallerin matrikse bağlanmasını ve mineralizasyonu sağlarlar (3). Hidroksiapatit (kalsiyum ve fosfat) bileşiği mineral kısmı oluşturur.

## **II.A.Organik Faz**

Kemiğin organik fazının, dokunun mekanik, biyokimyasal özelliklerini ve yapısını temelden etkileyen birçok fonksiyonu vardır. Büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler, osteonektin, osteopontin, kemik sialoprotein, osteokalsin, proteoglikanlar, diğer fosfoproteinler ve proteolipidler gibi matriks proteinleri kemik hacminde fazla bir yer işgal etmeseler de kemiğin biyolojik fonksiyonlarına önemli katkıları olmaktadır.

Tip I kollajen, eriyebilme özelliği çok az olan bir protein yapısıdır ve kemik organik matriksinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Tip I kollajen

molekölünün her biri 3 polipeptid zincir ve 1000 amino asit içermektedir. İki tane alfa 1 zincir olup aynıdır, üçüncü zincir ise yapısal olarak benzer, ama genetik olarak farklı olan alfa 2 zinciridir. Bu zincirler hidroksiprolin ve diğer iyonize artıklarla H<sup>+</sup> ile çapraz bağlanmalar yapmakta ve üçlü heliks yapısını oluşturmaktadır; bu sebepten dolayı kemik kollajen lifleri erimeye çok dirençlidir. Böylece çok sert bir çizgisel molekül oluştururlar.

Kollajen fibriller, demetler şeklinde kollajen lifini oluşturmak üzere bir araya gelirler. Kollajen lifleri arasında boşluk bulunmaktadır. Nonkollajen proteinler veya mineral birikimleri ise bu boşluklarda bulunurlar. Bu yerlerden matriksin mineralizasyonunun başladığı düşünülmektedir. Kemikte nonkollajen proteinlerden en çok bilineni ise osteokalsin (kemik GLA proteini) olup, karboksil glutamik asit içerir.

Osteokalsin nonkollajen proteinlerin %10-20'sini oluşturmakla birlikte mineral faz ile yakından ilişkilidir. Bu proteinin osteoklastları ve osteoklast öncül hücrelerini düzenlediği sanılmaktadır. Ayrıca kemik formasyonunu ve mineral maturasyonunu inhibe etmektedir (4). Transforming Büyüme Faktörü (TGF), Osteoprotegerin (OPG), interferon, Tümör Nekrotizan Faktörler (TNF) İnsülin benzeri Büyüme Faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri, kemik morfogenetik proteinleri (BMP2-10) ve sitokinler de, kemik matriksinde çok az miktarlarda bulunmaktadır. Bu proteinlerin, aktivasyonu, kemik hücre değişimleri, büyüme ve kemik döngüsü üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır.

## **II.B.İnorganik Faz**

Kemik minerali saf hidroksiapatit (HA) değildir, küçük plak şeklinde apatit kristalleri saf olmayıp, fosfat grupları yerine karbonat gibi maddeleri de içerirler. Ayrıca kalsiyum yerine potasyum, stronsiyum, magnezyum, sodyum ve hidroksil grupları yerine flor, klor içerebilmekte ve bu değişik elementler apatitin kristalleşmesinde sorun yaratmakla birlikte eriyebilirliğini de değiştirirler. Oysa ki bu özellik mineral homeostazı ve kemik adaptasyonu için çok önemlidir (5).

Kemiğin yapısındaki mineral; sertlik ve gücü, kollajen ise kolay şekil alabilmeyi, dayanıklılığı sağlar. Henüz mineral ve kollajen arasındaki ilişki

tam anlaşılammamıştır, kemiğin mineral fazındaki hidroksiapatit kristallerinin boyutları ve dizimleri kemiğin yüklenmeye cevabında önemli rol oynamaktadır. Yeni oluşmuş kristaller küçük, eskiler daha büyüktür ve küçük ve büyükler karışım halindedir. Tek tip kristal bulunması kemik rezistansını azaltmakla birlikte, kırılmalığa neden olur. Yaşlanma ile kristaller daha da büyür. Ayrıca mineral kristallerinin dizilim şekilleri ve yönleri kemiğin fonksiyonuna göre değişiklik gösterir ve aynı kemiğin çarpmaya meyilli bölgelerinde ayrı, diğer bölgelerinde de farklı olabilir. Kemik mineral kristallerinin kristalleşme durumları ve boyutları çeşitli hastalıklarda ve tedavilerde değişime uğramakta; örneğin Paget hastalığında boyutları azalmakta, osteopetroziste ve bifosfonat tedavisinde ise artmaktadır.

### **III.Kemiğin Hücreleri**

Kemik metabolizması, çeşitli elektriksel, kimyasal, mekanik, manyetik olabilen çevresel sinyallerle düzenlenir. Kemiğin hücresel kompartmanı, bu çevresel sinyallere kemiğin formasyonu ile eski kemiğin yerel resorpsiyonu arasındaki denge mekanizmalarını değiştirerek cevap vermektedir. Kemiğin homeostazını osteoblast, osteoklast ve osteosit olmak üzere 3 tip hücre sağlamaktadır.

#### **III.A.Osteoblastlar**

Embriyonik ve postnatal kemik formasyonu ile ilgili olup, mezankimal orijinlidirler (Şekil 1). Osteoblastlar kemik matriksinin Tip I kollajenini ve bazı nonkollajen proteinleri sentez eder ve salgılatırlar. Bu kollajen matrikse, osteoid adı verilir ve matür kemiğin oluşumu için gerekli mineralizasyon için adeta bir kalıp görevi sağlar. Kemik formasyonu yanında osteoblastlar, monosit kökenden gelen hücrelerin matür osteoklastlara dönüşmesi için gerekli bazı maddeleri salgılamasıyla birlikte, kemik rezorpsiyonunu uyardıkları gibi, osteoidi parçalayacak nötral proteazlar salgılar ve yeniden yapılanmayı yapacak olan osteoklastlar için kemik yüzeyini hazırlarlar.

### **III.B.Osteositler**

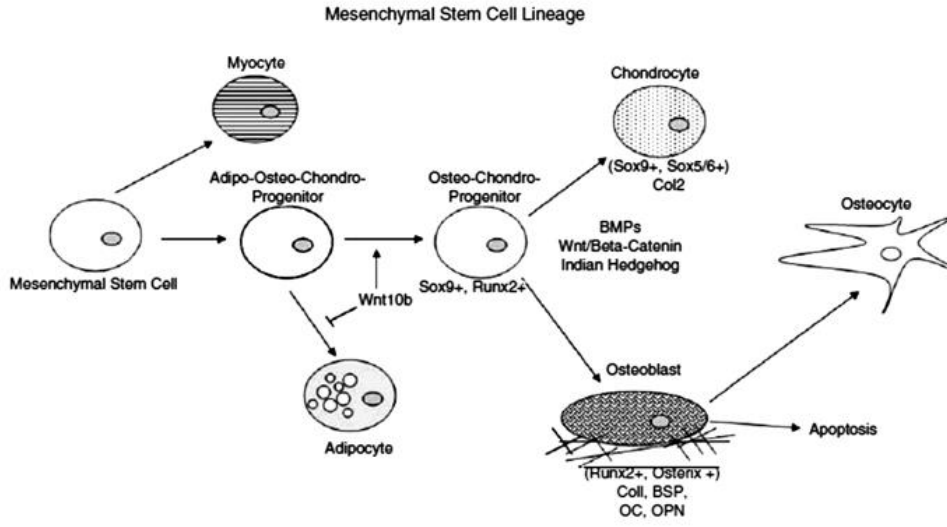
Kemikteki diğler mezenkimal kaynaklı hücreler osteositlerdir, esas olarak mekanosensöriyel hücreler olup, kalsiyum homeostazı ile de yakından ilişkilidirler. Bir tip osteoblast olup, bazı transkripsiyon faktörlerinin aracılığı ile osteosit olarak gelişirler. Osteositler apoptozdan kurtulmuş hücrelerdir ve matriks moleküllerini sentezleme kapasitelerini azaltmış ve sonucunda kemik matriks içinde kalacak şekilde bulunurlar. Önemli bir özelliğı, oldukça uzun uzantıları ile kemiğın lakuno-kanaliküler sistemine kadar uzanmalarındır.

Osteositler memelilerin kemiklerinde en çok miktarda bulunan hücrelerdir, kemik hücrelerinin %95'ini oluşturmakla birlikte, diğler hücrelerle ve özellikle 3 aylık yaşamları olan osteoblastlarla karşılaştırıldığında, daha uzun yaşarlar, yaşam süreçlerinin 25 yıla kadar ulaştığı sanılmakta, komşu osteositler, yüzeyde yerleşmiş osteoblastlarla ve birbirleriyle uzantıları sayesinde, yaygın bir iletişime sahiptirler. Osteositlerdeki bu uzantılar, kimyasal ve mekanik sinyallerin bu iletişim içinde çeşitli yöntemlerle iletilmesiyle, kemik homeostazisini sağlamaktadır (6,7).

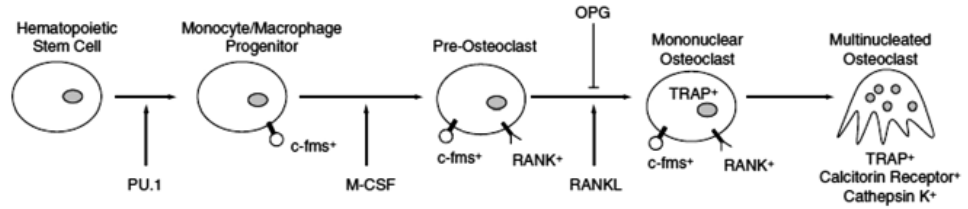
### **III.C.Osteoklastlar**

Kemiğın formasyonu, mezankimal kaynaklı osteoblastlar ve yeniden yapılanma ise hematopoietik kaynaklı osteoklastlar tarafından yapılmaktadır. (8,9) Osteoklastlar kemik homeostazında, sürekli yeniden yapılanma, yeniden şekillenmede etkindirler. Bu durum insanlarda her yıl kemiklerin %4-10'unun yenilenmesine neden olur. Bu yeniden yapılanma sürecinde kalsiyum homeostazisini de sağlarlar.

Çok çekirdekli büyük hücrelerdir, mononükleer hücrelerden farklılaşmışlardır (7-9). Kemiğı rezorbe etmek için yeni oluşmuş osteoklastlar polarize hale gelirler ve fırırlı bir membran oluşturarak bu membran ile kemik matriksine sıkıca yapışırlar.



**Şekil-1:** Mezenkimal kaynaklı Matriksi oluşturan Osteosit ve Osteoblast oluşumu. - Fundamentals of Osteoporosis'ten alınmıştır (10).



**Şekil-2:** Hematopoetik kök hücrelerden osteoklastın olgun multinükleer osteoklastlara dönüşümü. - Fundamentals of Osteoporosis'ten alınmıştır (10).

#### **IV.Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)**

Kemik yüzeyleri herhangi bir zaman diliminde değişikliğe veya rezorpsiyona gidiyor olabilir veya inaktif olabilir. Bu olaylar hem kortikal, hem de trabeküler kemikte yaşam boyunca devam eder. Kemiğin yeniden şekillenmesi periostta, endostiumda, haversian kanallarında ve trabeküler yüzeylerde olabilir. Yeniden yapılanma erişkinlerde, iskeletin gücünü ve serum kalsiyumunun devamlılığını sağlar.

Kemik yapım ve yıkımı iskelette rastgele olmaz, BMU (Bone Multicellüler Unit) denilen 106 birbirinden ayrı bölgede, yeniden yapılanma ardışık olarak olmaktadır. BMU esas olarak kortikal kemikte bulunsa da trabeküler kemikte de bulunmaktadır. Kemikte olan bu değişimler kemikte oluşmuş olan mikro hasarlanmaları yapımı için gereklidir (11). Normal şartlarda yeniden yapılanmada rezorpsiyon, formasyonla devam eder. Olay sürecinin ise şu şekilde olduğu düşünülmektedir: Sessizlik, aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüşüm ve tekrar sessizlik devresi. Kemik yüzeyindeki ufak bir bölge önce sessizlik devresinden aktivasyon fazına geçer. Bu dönemde osteoklastlar resorbe edilecek alana doğru kemotaksis ile yönlendirilirler ve burada birleşmeye başlarlar ve kemik yüzeylerine yapışırlar. Bu kemotaksis ise bazı büyüme faktörleri ile yönetilebilir. Ayrıca osteoklastlara yapışmış bazı faktörler olan osteopontin, osteokalsin ve osteonektin bu olayda görev alan önemli proteinlerdir.

Kemiğin yüzeyi düz, ince, yassılaştırmış yüzey hücreleri ile kaplıdır. Bunlar osteoblastların terminal değişime uğramış şekilleridir. Bu astar hücreleri denilen hücreler ile kemik arasında bir tabaka şeklinde mineralize olmamış osteoid vardır ve bu hücrelerde birçok çeşit maddeler için reseptörler bulunmaktadır. Bunlar rezorpsiyonun başlaması için önemlidir (PTH, PGE2) ve bu hücreler kemiğin üzerini kaplayan yüzey osteoidini emerek reseptör uyarılarına cevap verirler. Böylece mineralize kemik ortaya çıktığı için yeniden yapılanma başlatılmış olabilmektedir.

Trabeküler kemikte osteoklastlar terminal boşluğun 2/3'ü derinliğinde bir boşluk oluşturmak üzere aşındırılırlar. Mononükleer hücreler ise oluşan

kavitenin geri kalanını yavaş yavaş oyarlar. Geri dönüşüm safhası, rezorpsiyonun tamamlanması ile kemik formasyonunun başlaması arasında geçen zamanı temsil eder; normal şartlarda bu 1-2 hafta devam eder. Osteoblastlar yeni kemik yapımına başlamakta böylece kaviteyi doldurmaya çalışmaktadırlar. Zaman içinde mevcut birçok faktörün etkisi ile rezorpsiyon formasyonun önüne geçerse o zaman kavitenin tamamını doldurmada sorunlar ortaya çıkmaya başladığından kemik kütlesinde azalmalar meydana gelerek kemik daha kırılabilir hale gelir (12).

### **V.Osteogenezis İmparfektayı Andıran Sendromlar**

Konjenital kemik fragilitesiyle giden bir grup bozukluk mevcuttur. Prokollajen genlerindeki mutasyonlar bu sendromlarda gösterilememiştir ve bu sendromların çoğunda kalıtım otozomal resesiftir. Bu hastalık grubu ise "Osteogenezis İmparfektayı Andıran Sendromlar" (OİAS) olarak adlandırılmıştır (13). Bu sınıflama olası gen tedavisi gelişimi için önemlidir. Bu hastalarda düşük kemik dansitesinin tedavisi Oİ'li hastalardakine benzerdir ki bu hastalar konjenital kırılabilir kemik hastalığı olan diğer hastaların aksine olasılıkla tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler.

#### **V.A.Rizomeli ile Giden Konjenital Kırılabilir Kemik**

Bu kısa humerusun olduğu Oİ'yi andıran sendrom grubunda (OİAS) resesif kalıtım sadece Quebec First Nations Community'de tanımlandı. Bu vaka "tip 7 Oİ" olarak yayınlandı (14). Fakat prokollajen geninde mutasyon saptanmadı. Tipik olarak etkilenen bireylerde kısa humerus ve femur mevcuttu. Bu sendromda fraktür ve engellilik şiddeti orta ile ağır arasındadır. Fraktürler doğumda mevcut olabilir. Bu hastalık erken hayatta alt ekstremitelerde deformiteleri, koksaya ve düşük mineral dansitesi ile seyredebilmektedir. Mikroskop altında bu OİAS hafif Oİ'den farklı bir histoloji vermemektedir. Bağlantılama çalışmaları kromozom 3'ün kısa kolunda genetik defekt saptamıştır (15). Burada prokollajen tip 1'i kodlayan hiçbir gen bulunamamıştır.



## **V.B. Aşırı Kallus Formasyonu ile Seyreden Konjenital Kırılgan Kemik**

OİAS'li hastalar uzun kemiklerdeki fraktürler veya intramedüller çubuk yerleştirme ameliyatlarından sonra hiperplastik kalluslar geliştirebilmektedir (16). Bu OİAS'nin "tip 5 Oİ" olarak tanımlanması önerilmiştir (17), ama yine bu hastalarda prokollajen gen 1 mutasyonu bulunmamıştır. Başlangıç semptomları kemik frajilitesi ve deformitesi ile seyreden Oİ olarak gözükse de bu hastalar uzun kemiklerinde inflamasyon veya osteosarkomu düşündürecek sert, ağrılı ve sıcak şişlikler geliştirmektedir. Röntgende bazı fraktürlerin etrafında gereksiz kallus oluşumu gözlenebilmektedir. Kallusun şekli ve büyüklüğü hızlı büyüme periyodunu takip eden birçok yıl boyunca stabil kalabilmektedir (18). Oİ'li hastalarda osteosarkom oluşabilir ve bu olasılık her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (19). Histomorfometri çalışmaları kemik lamellerinin Oİ'li hastalardaki tipik paralel yapılanmanın aksine ağ şeklinde düzenlendiğini göstermiştir (17). Bu OİAS'li hastaların beyaz sklerası ve normal dişleri vardır. Prokollajen genlerinde mutasyon gösterilememiştir, kalıtım ise otozomal dominant gibi gözükmektedir. Aşırı kallus formasyonu ile seyreden konjenital kırılgan kemik hastalığı olan hastaların ön kollarında pronasyon ve supinasyon sorunları da göze çarpmaktadır. Bu radius ile ulna arasındaki interosseöz membranın kalsifikasyonu ile ilişkilidir.

## **V.C. Osteoporoz – Psödogliom Sendromu**

Bu OİAS ilk olarak 1972'de üç ailede tanımlanmıştır (20,21); ve bu OİAS otozomal resesif kalıtılmaktadır. Kemik kırılganlığı hafif-orta derece arasında değişmektedir. Vitreus hiperplazisi, korneal opasite, sekonder glokoma bağlı körlük olabilmektedir. Fetal gelişim sırasında primer vitreal damar yapılanmasının regresyon kusuru, oküler patolojilerin nedeni olabilir. Genetik defekt kromozom 11q12-13 (22) bölgesinde saptanmış ve haritalandırılmıştır. Özellikle defekt LDL reseptör ilişkili protein 5 (LRP5) bölgesindedir (23). İV pamidronat tedavisi bu hastalarda yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (24). LRP5 geninde defekt ile giden hastalıklar osteoporoz-psödogliom sendromu, yüksek kemik kitlesi fenotipi, endosteal

hiperosteozis, van Buchem hastalığı, otozomal dominant osteoskleroz ve osteopetrozis tip 1'dir.

### **V.D.Eklem Kontraktürleriyle Seyreden Konjenital Kırılğan Kemik Hastalıkları (Bruck Sendromu)**

Bruck sendromlu hastalarda konjenital kırılğan kemiğe ek olarak eklem kontraktürleri mevcuttur. İnfantlar kırılğan kemikle doğmuştur ve bu da multipl kırıklara ve eklem kontraktürlerine neden olmaktadır; ayrıca bir de pterjium ortaya çıkmaktadır (Artrogripozis Multipleks Konjenita) (25,26). Vormian kemikler mevcuttur, kalıtım ise otozomal resesiftir (27,28). Sendrom ilk olarak 1897'de erişkin bir hastada Bruck ve ark tarafından saptanmıştır (29). COL1A1 ve COL1A2 genlerinde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır (26). Ek olarak, temel defekt 17p12 lokusunda saptanmıştır (18cM intervalinde). Bu bölgede kemik telopeptidil hidroksilaz enzimini kodlayan genler mevcuttur (30). Mutasyon kollajen tip 1 telopeptidlerinde yetersiz hidroksillenmiş lizin kalıntıları ortaya çıkarmakta ve bu nedenle kemikte aberan çapraz bağlar oluşumuna neden olmaktadır, ama kırıldak ve ligamentleri etkilememektedir. Son zamanlarda bu hasta grubunda genetik heterojeniteyi gösterir şekilde lizil hidroksilaz 2 geninde 2 mutasyon (PLOD2, 3q23-q24) saptanmıştır (31).

### **V.E.Mineralizasyon Defektiyle Seyreden Konjenital Kırılğan Kemik Hastalıkları**

Bu nadir OİAS grubu orta-ağır Oİ'den klinik bazda ayırt edilememektedir. Bu vakalar tip 7 Oİ olarak yayınlanmıştır (32). Tanı sadece kemik biyopsisiyle mümkündür, biyopside ise kemik matriksi etkileyen, ama büyüme kırıldaklarını etkilemeyen bir mineralizasyon kusuru görülmektedir. Dişler bu hastalarda normaldir ve vormian kemikleri yoktur. Kemik etkilendiği halde büyüme plağının etkilendiğini gösteren radyolojik bir bulguları yoktur. Kalıtım paterni net değildir, ama arasında akrabalık olan anne-babadan dünyaya gelen 2 çocukta saptanmış olmaları gonadal mozaizm veya otozomal resesif kalıtım olma olasılığını gündeme getirmiştir (32). OİAS'un bu formu fibrogenesis imperfekta ossium ile bazı ortak karakteristiklere

sahiptir (33,34). Bu hastalığın çok nadir görülen hafif bir formu olabilir (Kemik biyopsisi yapılan 128 hasta içinden yalnızca 3 vakada görülmüştür) (35).

#### **V.E.a.Tedavi**

OİAS'nın tedavisi Oİ'nin tedavisiyle aynı prensipler üzerinden yapılmaktadır. Multidisipliner çalışma gerektirmektedir. Medikal tedavide ortopedik cerrahi, fizik tedavi, uğraş terapisi, diyet, psikolojik destek, sosyal servisler ve odyolojiden destek alınmalıdır. Başka uzmanlar da tedaviye dahil olabilir. OİAS'lı hastalarda aşırı kallus oluşumunu önlemede yüksek doz anti-inflamatuvarlar denenmiştir, fakat bu alanda daha çok çalışma yapmak gerekmektedir.

#### **V.F.İdiopatik juvenil osteoporoz**

İdiopatik juvenil osteoporoz (İJO) puberteye kadar olan osteopeni, sırt ağrısı ve apendiküler ağrı, yürüyüş anormallikleri ile karakterizedir ve puberteyle beraber bulgular spontan geriler. Başlangıç semptomları uzun kemik fraktürleri, yürüyüş anomalileri (36), sırt ağrısı (37) şeklinde olabilir. Bu hastalık ilk olarak Dent ve Friedman tarafından 1965'te tanımlanmıştır (38). Başlangıç için ortalama yaş 7'dir (39), 13'e kadar da uzayabilir. Bu durum İJO'nun çok erken yaşlarda başladığını göstermektedir. Osteoporozun diğer sebeplerini, özellikle maligniteyi ekarte etmek önemlidir(40). Metafizyel osteopeni (neo-osseöz porozis) (41) Dent tarafından 1977'de İJO'nun patognomonik lezyonu olarak tanımlanmıştır. Ama bu bulgu aynı şekilde poliglandüler otoimmün sendromda da karşımıza çıkabilir (42). Etiyoloji bilinmemektedir. Tanı diğer hastalıkların ekarte edilmesi ve hastalığın klinik gidişatıyla konmaktadır (43). İJO'lu hastaların kemik biyopsileri süngerimsi kemik volümünde azalma ve düşük kemik formasyon hızı göstermektedir (44). İJO'da kemik remodellingindeki kusur süngerimsi kemiğe sınırlıdır, bazen internal kortekse ulaşabilmektedir (45). İJO'da kemiklerde asıl etkilenen yer kemik iliği ile komşu kemik hattında karşımıza çıkmaktadır. İJO için geçmişte bazı tedaviler denenmiştir, bunlar arasında kalsitonin, NaF, kalsitriol, bifosfonatlar sayılabilir. Spontan iyileşme olduğundan bu tedavilerin etkinliğinin belirlenmesi mümkün değildir.

## **VI.Pediatride Düşük Kemik Dansitesinin Tedavisi**

Metabolik kemik hastalıklarının engellenmesi genellikle mümkündür, ve her pediatristin ana hedefi olmalıdır. Bu durum, birçok sekonder kemik hastalığında ve nutrisyonel ricketste özellikle geçerlidir. Örneğin; her ne kadar etkileri gösterilmemiş olsa da, serebral palsili çocuklar pozisyonel terapi programlarından fayda görebilirler (46). Yeterli D vitamini alımı çok önemlidir. ABD'de süt içine katılan vitamin D miktarı litreye 400 IU'dir. Süt alımı yetersiz ise ek vitamin desteği gerekebilir.

Kemik dansitesini artırmada ve Oİ'li hastalarda fraktür insidansını azaltmada bazı medikal tedaviler başarısız olmuştur (47), bu tedaviler arasında magnezyum, anabolik steroidler, vitamin C, NaF ve kalsitonin sayılabilir. Oİ'li hastalarda kemik iliği transplantasyonu da denenmiştir. Çok az sayıda hasta bu tedaviyi almıştır. Bunlardan birinde kemik iliği transplantasyonu sonrası sepsis, pulmoner yetmezlik ve bifrontal higroma gelişmiştir. 1999'dan beri bu konuda herhangi bir yayın çıkmamıştır.

### **VI.A.Bifosfonatlar**

Bifosfonatlar primer ve sekonder orijinli osteopeniyi tedavi etmede kullanılmıştır (48). Bu ilaçlar pirofosfat bazlı bir kimyasal yapıya sahiptir. Osteoblast ve osteoklast üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu azaltmada nasıl bir etki mekanizmasına sahip olduğu net değildir. Osteoklastların apoptozisini indükleyerek etki ediyor olabilir, fakat bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engellemede osteoklast apoptozisine ihtiyacı yoktur. Dahası, özellikle infüzyondan hemen sonra ortaya çıkan ağrı kesici etkileri mikrofraktürleri azaltmalarıyla izah edilememektedir.

Çocuklarda Oİ tedavisinde (49) ve sekonder osteoporozda (50,51) bifosfonatlar kullanılarak yapılan bazı kontrolsüz çalışmalar yayınlanmıştır ve hepsi kemik dansitesini artırma adına umut vaad etmektedirler. Farklı protokoller farklı dozlarda pamidronat kullanılmaktadır ve doz aralığı 4,5 mg/kg/yıl ile 9 mg/kg/yıl arasında değişmektedir. Normal kemik dansiteli bir çocukta çok yüksek doz pamidronat verilmesi sonrasında osteopetrozis

gelişmiştir (52). Doz aynı zamanda vücut yüzey alanı kullanılarak da hesaplanabilir veya protokole bağlı olarak sabit bir doz da verilebilir.

Şiddetli serebral palsiye sekonder osteoporoz gelişen çocuklarda pamidronat tedavisi geçmişte başarıyla denenmiştir (53). Doz erişkinlerde kullanılan dozlar üzerinden hesaplanılarak 9 mg/kg/yıl olarak belirlenmiştir. Bu dozdaki pamidronatın Oİ'li çocuklarda sekonder spongios kemik içerisindeki kalsifiye kırıkta retansiyona neden olduğu belirlenmiştir (54); daha yüksek dozlar ise hiçbir tanısı olmayan hastalarda osteopetrozise neden olmaktadır (52). Bu durum pamidronatın doz bağımlı bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Düşük doz pamidronatın pediatrik hasta grubunda etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (53,55). Düşük doz pamidronatla tedavi (4,12 mg/kg/yıl) genellikle güvenlidir ve hareket edemeyen çocuklarda hem lomber bölgede, hem de femur boynunda kemik dansitesini artırmaktadır (56). Diğer bifosfonatlar Oİ'li hastaların tedavisinde halen denenmektedir. Neridronat; Oİ'li prepubertal çocukların tedavisinde umut vaat edici sonuçlar vermiştir (57); zoledronat da uluslararası çok merkezli bir çalışmada denenmektedir.

Oral bifosfonatlar [pamidronat, alendronat, risedronat, olpadronat (58)] hap yutabilen Oİ'li çocuklarda kullanılabilir ve gastroözefageal reflüye neden olmazlar. Oral bifosfonat alan hastalarda ilaç düzgün kullanılmadığı takdirde teorik olarak gastrik rahatsızlık hissi ve özefagusta yanma hissi riski mevcuttur. Oral alendronat çift kör bir çalışmada Oİ'li çocuklar üzerinde kullanılmıştır (59). Alendronat 5 veya 10 mg, lumbal spinal kemik mineral yoğunluğunda (KMY) devamlı bir artış sağlamış fakat radyolojik olarak onaylanan ve araştırmacı tarafından bildirilen uzun kemik fraktürlerinde tedavi gruplarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Vertebral kemik bölgesinde ve metakarpal kortikal genişlikte 12 aylık çift kör tedavi sonucunda hiçbir farklılık bulunmamıştır. İlacın plasebo grubuna göre tedaviyle ilişkili başka bir yararı bulunamamıştır. Özellikle kemik ağrısı, kemik ağrısı sıklığı, pediatrik engellilik skorlarında plasebo alan gruba göre herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca çocuklarda alendronat ve risedronatın oral biyoyararlanımı oldukça düşüktür (60,61).

Oral olpadronat çift kör bir çalışmada 3-28 yaş arası hastalarda kullanılmıştır (62). Bu çalışma, aledronat çalışması gibi, olpadronat ve plasebo arasında fonksiyonel iyileşme ve antropometrik değerler açısından herhangi bir farklılık bulamamıştır. Vertebral boy açısından da bir farklılık oluşmamıştır. İlginç olarak, kemik döngü belirteçleri tedavi edilen grupta farklı olmamıştır.

Pediyatrik popülasyonda İV pamidronat tedavisinde kemik dansitesi değişimi oldukça dramatiktir. İnfantlarda değişim yıllık %200 bile olabilir (63, 64). Kemik mineral densitesindeki normalden sapma, z skoruyla ifade edilirse, birkaç puan iyileşme yönünde olmaktadır. Ayrıca metakarpal kemiklerde kortikal genişlik ve vertebral uzunluk artmıştır. Ortalama radyolojik fraktür insidansı da azalmakta ve tedavi almayan Oİ hastalarıyla kıyaslandığında fraktür iyileşmesi bozulmamaktadır. Ancak şiddetli Oİ olan infantlarda ve önceden varolan respiratuvar komplikasyon durumunda, ilk pamidronat infüzyonu respiratuvar fonksiyonlarda akut bozulmayla ilişkili olabilmektedir (65). Pamidronat tedavisi alırken gebe kalan 2 kadın rapor edilmiştir. Bu kadınların bebeklerinden birinde hipokalsemi gelişmiş, diğeri de bilateral talipes ekinovarus ile doğmuştur. Her iki bebek de Oİ hastası olarak dünyaya gelmiş, sonradan klinik gidişi düzelmiştir (66).

Tedaviye bağlı direkt bir etki olduğunu düşündürür şekilde, artmış hareket yeteneğine bağlı yüksek yaralanma riskine rağmen, fraktür oranında azalma eğilimi saptanmıştır. Kemik ağrısının kaybolması ve azalmış fraktür insidansı iskelet sisteminin gelişiminde esansiyel bir faktör olan hareket yeteneğinin daha da artmasını sağlayabilir (67).

Pamidronat büyümeye negatif etki etmemektedir. Hatta boy z skoru tedaviye 3 yaşından önce başlayan hastalarda yükselmektedir (63). Daha ileri yaştaki çocuklardaki 1 yıllık pamidronat tedavisi sonrası boy z skoru şiddetli Oİ olan çocuklarda anlamlı bir şekilde yükselmekte, hafif ve orta Oİ olan hastalarda ise değişmemektedir (68). Dört yıllık pamidronat tedavisi sonrası, ortalama z skoru orta seviye Oİ hastalarında anlamlı şekilde yükselmiş, fakat hafif ve şiddetli form Oİ'li çocuklarda aynı kalmıştır. {Ortalama KMY Z skorları sırasıyla; -3,40 (-8,10-1,10), -1,80 (-3,50-0,30), -

6,70 (-12,40- -4,10)} (68). Pamidronat tedavisi alan Oİ'li çocuklardan iliak krestten alınan kemik biyopsilerinde kortikal kalınlık %90, spongiyoz kemik kütlesi %45 artmış, kemik total büyüklüğünde ise değişme saptanmamıştır (54). Pamidronat tedavisi alan çocuklarda mineralizasyon kusuru bulunmamıştır (54).

Bifosfonat tedavisinin uzun dönem etkileri ve ideal doz şeması iyi karakterize edilmemiştir, bu nedenle bu tedavi sadece katı protokollere bağlı kalınarak yapılmalıdır.

## **VII.Osteogenezis İmperfekta**

Oİ konjenital fragil kemik ortak özelliği ile seyreden bir grup heterojen bozukluğun genel adıdır (69). Tip 1 prokollajeni kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar (COL1A1 ve COL1A2). Bu 2 gen 7 ve 17. kromozomlarda yer almaktadır. Tip 1 prokollajende değişikliğe yol açan ve Oİ'ye neden olan birçok mutasyon tanımlanmıştır (70) (COL1A1, COL1A2, CRTAP ve P3H1 gen mutasyonları). Vakaların büyük çoğunluğunda, Oİ dominant olarak kalıtılmaktadır, fakat Oİ'nin resesif olarak kalıtıldığı bir vaka da yayınlanmıştır (71). Oİ prevalansının 20000-50000 infantta bir olduğu tahmin edilmektedir (72), fakat insidans muhtemelen daha yüksektir. Çünkü heterojen hastalığa tanı koyulamaması durumu oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Oİ prevalansı dünyada tüm ırklarda benzer gibi gözükmektedir (73).

Danimarkalı efsane kral Regnar Lodbrog'un en büyük oğlu Ivar Benlos'un kıkırdak kadar yumuşak bacaklarının olduğu (kemiklerinin olmadığı), bu nedenle yürüyemediği ve bir kalkan üzerinde taşınılmak zorunda olduğu rivayet edilir (74). İki yüzyıl sonra Ivar'ın iskeleti mezarından çıkarılarak Kral William tarafından yakılmıştır, bu nedenle bu rivayetteki hastalığın Oİ olup olmadığı bilinmemektedir. Oİ'nin en erken kanıtları M.Ö. 1000 yılına ait Mısırlı bir mumyada bulunmuştur, mumya halen British Museum'da korunmaktadır, fakat mumyanın Oİ olup olmadığı halen tartışmalıdır.

## VII.A.Klinik Özellikleri

Kırılgan kemikler dışında; Oİ klinik karakteristikleri değişkendir ve aynı ailenin fertleri arasında Oİ'nin şiddeti belirgin farklılıklar gösterebilir. Vormian kemikler (komşu membranöz kemiklerdeki primer ossifikasyon merkezlerinin ayrılmış bölümleri) Oİ vakalarının %60'ının kafatasında mevcuttur (75), ama bunlar aynı zamanda progeria, kleidokranial displazi, Menkes sendromu, kutis laksa, Cheney sendromu ve piknodisostozis gibi hastalıklarda da mevcut olabilirler. Bazal kemik defektine bağlı osteopeni sıklıkla fraktür, cerrahi ve azalmış fiziksel aktiviteye sekonder olarak kötüleşmektedir. Orta şaft kırıkları en yaygın kırıklardır, ama metafizyel kırıklar da Oİ'li çocuklarda karşımıza çıkabilir. Metafizyel kırıklar genellikle travmaya bağlı olmayan kırıkların patognomik bulgusudur (76). Diğer mevcut klinik özellikler Oİ'nin şiddetine bağlı olarak infantlarda eklem hiperlaksitesi, kas güçsüzlüğü, kronik gerilemeyen kemik ağrısı ve kırıklara bağlı olarak kranial deformite şeklinde karşımıza çıkabilir. Ciddi hastalıklı kişilerde üst ekstremitte deformiteleri hastaların üst ekstremitte fonksiyon ve mobilitesini bozabilir (77).

Fraktürler ergenlikten sonra da halen oluşmaya devam edebilir ve kemik frajilitesi yaşam boyunca devam edebilir. Hastalığın hafif formlarına sahip bireylerde postür sorunları, kemik kırılabilirliği gibi sorunlar hiç olmayabilir ve hastalığın tanısı diğer nedenlerle çekilen bir grafi sonucunda tesadüfen konulabilir. Oİ olan hastaların ağrı eşikleri yüksektir.

İnfantlarda eski fraktürler ancak diğer nedenlerden ötürü çekilen grafilerle tanınabilir ve bu hastalarda kırıklar yine herhangi bir bulgu vermeden oluşabilir. Hafif Oİ'li infantlar yaşamlarının ilk aylarında izah edilemeyen kırıklar geçirebilir, fakat ileriki yaşlarında kırık oluşma insidansı bu grupta dramatik bir şekilde azalır. Hastalığın hafif formlarında bile hastaların egzersiz toleransı ve kas gücü anlamlı ölçüde azalmıştır (78).

Oİ diğer organ ve sistemleri de etkileyebilir. Baziller invajinasyon Oİ'nin nadir fakat potansiyel olarak fatal bir komplikasyonudur. Oİ hastalarında bunun prevalansı bilinmemektedir (79). Bu komplikasyonun



tedavisi ise oldukça güçtür. Baziller invajinasyon vakalarının %80'inde füzyon cerrahisine rağmen ilerleme eğilimi göstermektedir (79). Kiropraktik manipülasyon Oİ'li hastalarda paraplejiye neden olabilir. Hafif form Oİ'li hastaların yarısında 30'lu yaşlardan sonra hipoakuzi ortaya çıkabilir. Oİ tip 1'li hastalarda stapedektomi hastaların işitme duyularındaki kaybı başarıyla tedavi etmektedir. Şüphesiz Oİ hastası çocuklarda işitme taraması mutlak şekilde önerilmektedir. Oİ'li hastalarda vertigo oldukça yaygındır. Oİ'li çocuklarda kardiyak konjenital malformasyon insidansı tahminen normal popülasyonunkine yakındır (75). Hiperkalsiüri Oİ'li hastaların %36'sında mevcut olabilir (80), fakat bu durum renal fonksiyonları etkilememektedir.

Hastalığa sahip bazı insanlarda aşırı terlemenin eşlik ettiği hipermetabolik durum, artmış oksijen tüketimi, yüksek tiroksin seviyeleri olabilir. Oİ'li vakalarda malign hipertermiyle ilgili yaygın bir yanlış inanış vardır (81). Oİ'li hastalar cerrahi sırasında hipertermi geliştirebilirler, fakat malign hipertermi oldukça nadirdir. Buna rağmen Oİ'li hastalar anestezi açısından yüksek riskli hasta grubu kabul edilmelidirler, çünkü bu hastalar entübasyonu zorlaştıracak boyun ve çene deformitelerine sahip olabilirler, kırığa yatkındırlar ve bazen şiddetli torasik deformiteler ve kifoskolyoz kısıtlayıcı olabilir (82). Dentinogenez sorunları ve valvüler kalp hastalıkları da aynı şekilde bu hastalarda anestetik risk değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Kifoskolyoza sekonder respiratuvar komplikasyonlar şiddetli Oİ hastalarında oldukça yaygındır. Oİ hastaları travma sonrası morluk geliştirmeye yatkındırlar, bunun nedeni olasılıkla altta yatan kollajen defektine bağlı kapiller frajilite artışıdır. Azalmış platelet retansiyonu ve azalmış faktör 8 seviyeleri de Oİ hastalarında tanımlanmış diğer patolojilerdir. Oİ'de eklem hiperlaksitesi oldukça yaygındır ve bu durum kalça, radius başı dislokasyonlarına, eklem burkulmalarına ve pes planusa neden olabilir. Konstipasyon ve herni de Oİ'de yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır (83). Dentinogenezis imperfekta (Dİ) enamelin normal olduğu, fakat dentinin anormal olduğu bir hastalık grubudur. Dİ, Oİ'li hastalarda %28 oranında saptanan bir bulgudur (84). Dİ saptanmış olması hastalığın şiddetiyle korele

değildir. Bilinmeyen nedenlerle bu hastalarda kalıcı dişler süt dişlerine göre çok daha az etkilenmiştir. Dİ olan hastalarda çürük oluşum insidansı artmış değildir ve diş ağrısı da bu hastalarda normal topluma göre daha sık değildir. Yaygın bir bulgu ise sınıf 3 maloklüzyondur.

Ölümcül olmayan Oİ'li hastalarda beklenen yaşam normal popülasyonla aynıdır, fakat respiratuvar ve nörolojik komplikasyonların olduğu Oİ'de yaşam oldukça kısalmıştır (85). Oİ'nin kalıtımı vakaların çoğunda, klinik forma bağlı olmaksızın dominanttır veya dominant mutasyon henüz yeni oluşmuştur. Güney Afrikalı bazı ailelerde resesif bir kalıtım kalıbı tanımlanmıştır (86). Sağlıklı anne-babanın çocuklarının Oİ olmasıyla ilgili olarak germ hücrelerinde mozaizm olasılığı öne sürülmüştür. Bu vakaların daha önce resesif olarak kalıtılan genler sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ölümcül Oİ'li hastaların %6'sında ebeveynlerden en az biri germ hücre dizisi mozaisizmine sahiptir (87). İlginçtir ki, COL1A1 mutasyonu taşıyan ve osteoblastlarının %40 ila %75'i etkilenmiş bir birey normal iskelet büyümesi, dansitesi, histolojisine sahip olabilmekte ve Oİ'nin hiçbir bulgusunu göstermeyebilmektedir (88).

### **VII.B.Sınıflandırma**

Oİ kliniğinin şiddeti çok hafiften, perinatal dönemde ölüme neden olacak kadar çok şiddetliye değişebilmektedir. 1906'da Looser tarafından bir klasifikasyon tasarlanmış ve Oİ ikiye ayrılmıştır: "Congenita" (Vrolik) ve "Tarda" (Lobstein). Oİ congenita'da multipl fraktürler in utero oluşabilir, Oİ tarda'da ise kırıklar doğumda veya sonra oluşur. Oİ tarda da "gravis" ve "levis" olarak alt gruplara ayrılmıştır. Bu klasifikasyon artık kullanılmamaktadır, çünkü Oİ'nin kompleks tablosunun yanında aşırı derecede basit kalmaktadır.

1979'da Oİ'nin klinik presentasyonunun spektrumunu yansıtan bir klasifikasyon sunulmuştur (73). Değişik tip Oİ'lerin karakteristikleriyle ilgili literatürde bir uyum olmamasına ve aynı ailedeki Oİ vakalarının klinik presentasyonlarının dramatik farklılıklar gösterebilmesine rağmen bu klasifikasyon yaygın olarak kabul görmüştür (89). Fakat bu klasifikasyon prognoz belirlenmesine imkan vermemektedir. Dört tip Oİ tanımlanmıştır;

ama aşağıda verilen sınıflama uzmanlar arasında bir uzlaşı oluşturmamıştır. Bu klasifikasyonun ana eksiklikleri farklı tipler arasında çakışmaların olması ve tipe göre prognoz belirlenmesinin imkansız olmasıdır. Oİ'nin numerik klasifikasyonu dikkatli kullanılmalıdır ve kliniğin şiddeti klasifikasyona göre değil, bireye göre belirlenmelidir. Literatürde Oİ'nin 12 farklı formu rapor edilmiştir. Bunlardan ikisi tip 5 Oİ olarak adlandırılmıştır. Bazı sendromların bu klasifikasyona dahil edilip edilmemesiyle ilgili (rneğin; Cole-Carpenter ve osteoporozis psödoglioma) aşağıda da tanımlandığı gibi ciddi tartışmalar mevcuttur:

Oİ Sillence sınıflamasına göre ise otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrılmaktadır.

a.Tip I: Normal veya hafif kısa boylu, mavi skleralı olup kemik deformiteleri olmayan hastalar.

b.Tip II: Perinatal dönemde letal seyreden, doğumda birçok kaburga ve uzun kemik kırığı olan, koyu skleralı hastalar.

c.Tip III: Üçgen yüzlü, belirgin boy kısalığı, skolyozu ve intrauterin fraktürlerden dolayı deformiteleri olan gri skleralı hastalar.

d. Tip IV: Hafif-orta derecede boy kısalığı, skolyozu ve kemik deformiteleri olan gri veya beyaz skleralı hastalar.

### **VII.B.a.Tip 1 Osteogenesis İmperfekta**

Hastaların boyları normaldir veya hafifçe boy kısalığının olması tip 1 Oİ tanısı konmasına engel olmaz. "Tip 1" Oİ'nin "hafif Oİ" ile aynı olmadığı unutulmamalıdır. Tip 1 Oİ'li bireylerde yaşamın ilk yıllarında kırıklar olmaz veya nadiren olabilir (90), fakat hayatları boyunca çeşitli miktarlarda fraktürleri olabilir. Üçgen şeklinde yüzleri olabilir. Hareket kısıtlamaları yoktur ve tipik olarak uzun kemiklerinde eğilme mevcut değildir. Vertebral fraktürler olabilir. Bazı uzmanlara göre tip 1'de mavi sklera hepsinde mevcuttur, diğerlerine göre ise mavi sklera "oğunluğunda" vardır. Ama skleraları yine de beyaz olabilir veya bu bireyler büyüdükçe skleralarındaki mavilik beyaza dönüşebilir. Tüm vakalarda hastalık otozomal dominant karakterdedir. Kemik dansitesi klinik hafiflikle ve kırık olmamasıyla alakasız olarak çok düşük

olabilir. Bu durum kemik dansitesinin düşüklüğünün Oİ hastalarında hastalık şiddetiyle ilişki kurulmasında kullanılmasını güçleştirmektedir.

Hayatın ilk aylarında kemik dansitesi genellikle normaldir fakat yaş ilerledikçe dansite azalmaktadır. Kırık sonrası tanı insidental olarak konulabilmektedir. Dİ çok hafif vakalarda bile görülebilir. Kardiyovasküler problemler, özellikle aort kapak hastalığı (90), erken hipoakuzi bu vakalarda mevcut olabilir. Tip 1 Oİ'li bireylerin yetişkinlikte de fraktürleri devam edebilmektedir ve birçok uzman müsküloskeletal sorunlara bağlı fonksiyonel ve sıklıkla ciddi bozukluklar bildirmektedir (91).

Tip 1 Oİ'ye neden olan en yaygın mutasyon tip 1 kollajenin yapımında azalmadır. Prokollajen geninin terminal ekzonunda çerçeve kayması mutasyonu sonucu, bütün prokollajen zincirleri sentezlendikten sonra kollajen oluşturmak üzere birleşmemeleri nedeniyle intraselüler olarak hızlı bir şekilde indirgenebilir (92). "RNA bozulması" denen bir işlem ciddi şekilde bozuk bir RNA'nın üretimine neden olur ve bu da intraselüler olarak parçalanır. Bu olayların hepsi kollajen sentezinde azalmaya neden olur ama sentezlenen kollajen normaldir. Bu hastalarda minör travmasonrası bazı kırıklar gelişebilir ve kemik dansitesi referans tablosunun alt sınırına yakın olabilir. Deformite görülmeyen bu vakalarda bir kemik hastalığının mevcut olup olmadığı netleştirilememektedir; bu nedenle böyle vakalar üzerinde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

#### **VII.B.b.Tip 4 Osteogenezis İmperfekta**

Bu Oİ'nin en az tanımlanmış tipidir. Bu bireyler kısa boyludur, kimisinde bazı kemiklerde veya tüm kemiklerde eğilme mevcuttur, vertebral fraktürleri vardır, fakat bunları tip 3 ve tip 1 Oİ'den ayırt etmek her zaman kolay değildir. Skolyoz ve eklem laksitesi olabilir. Bu tip Oİ'ye sahip olan bireyler genellikle hareket edebilmektedir ama yürürken yardıma ihtiyaç duymaktadırlar. Tip 4 Oİ, Dİ olup olmamasına göre iki forma ayrılmıştır ("a" ve "b"). Tüm tip 4 Oİ vakalarının beyaz skleralarının olduğu gündeme getirilmiştir, ama bu her zaman geçerli değildir. Klinik pratikte, skleral renk tonu çok koyu mavi olmadığı sürece tanıda ve sınıflamada çok önemli değildir, çünkü mavi sklera normal çocuklarda ve diğer genetik hastalıklarda

da mevcut olabilir ve klinik şiddetle hiç alakalı değildir. Bu Oİ tipinin kesin tanısı sıklıkla zordur, çünkü klinik karakteristikler literatürde net değildir ve farklı merkezler tanıyı farklı tanı kriterleri üzerinden koymaktadır.

### **VII.B.c.Tip 3 Osteogenezis İmperfekta**

Genişlemiş bir kafa ve yüz kemiklerinde gelişme geriliği hastalarda “üçgen yüz” izlenimi vermektedir. Bu hastalar sıklıkla hareket edememektedirler, bazen hareketle yürüyebilenler olabilmektedir. Göğüs deformiteleri (sıklıkla pektus karinatum), kısa boy, uzun kemiklerin şiddetli deformiteleri, vertebral fraktürler ve skolyoz tipiktir. Uzun kemikler şiddetli şekilde eğiktir ve ciddi fraktürleri olur. Metafiz ve epifizlerin özel yapısal değişiklikleri ve büyüme plaklarının yapısının bozukluğu “patlamış mısır görüntüsü”ne neden olur. Uzun dönem sağkalım şiddetli vakalarda respiratuvar komplikasyonlar nedeniyle sıkıntılıdır.

### **VII.B.d.Tip 2 Osteogenezis İmperfekta**

Tip 2 Oİ’li yenidoğanlar genellikle perinatal dönemde kaybedilirler. Ölüm sebepleri arasında kostaların aşırı frajilitesi, santral sinir sisteminde malformasyonlar, hemorajiler ve pulmoner hipoplazi sayılabilir. Multipl intrauterin kırıklarla presente olan yenidoğanlarda kırıklar kafatası, uzun kemikler ve vertebraları da içine alabilir, kaburgalarda boncuk şeklinde kabarıklıklar mevcut olabilir ve uzun kemikler ciddi miktarda deforme olabilir (93). Şiddetli ve ölümcül Oİ arasında prenatal ayırıcı tanı genellikle mümkün olmamaktadır. Vakaların çoğunda kalıtılan genler genellikle otozomal dominant yeni ortaya çıkmış mutasyonlardır. Ölümcül Oİ’nin farklı klinik formlarının olabileceği belirtilmiştir (94). Hastalığın şiddetine rağmen bazı hastalar birkaç yıl hayatta kalmayı başarmışlardır.

## **VIII. Tanı ve Tedavi**

Ekstrasellüler kemik matriksi oluşturan hücrelerle -kollajen esansiyel bir rol oynamak üzere- kemiğin düzgün mineralizasyonunu sağlayan proteinler arasında interaktif bir bağlantı vardır. Oİ vakalarından elde edilen dokularda yapılan röntgen görüntülemelerinde lateral gelişimi bozulmuş

küçük kollajen lifleri ve lif dezorganizasyonu saptanmıştır. Heliksi bozan mutasyonlar prokollajen moleküllerinin termal stabilitesini azaltmakta ve molekülü doku proteazlarından gelecek proteolitik saldırılara daha dayanıksız hale getirmektedir (96).

Doku proteazları olasılıkla selektif şekilde bozuk kollajen moleküllerini hedef almakta ve hafif Oİ'de olduğu gibi az miktarda sentezlenen normal kollajen proteinlerinin birikimine izin vermekte, bu yolla da bozuk kollajenin dominant hale gelmesine engel olmaktadır. Ayrıca unutulmamalıdır ki diğer matriks proteinleri de normal tip 1 kollajen liflerinin boyut ve organizasyonunu modifiye edebilmekte ve prokollajen genlerinde mutasyon olmadığı halde kollajen liflerinin mekanik özelliklerini etkileyebilmektedir. Bazı non-kollajenöz proteinlerdeki mutasyonlar (örneğin, decorin, fibromodülin, mikrofibrillin) tip 1 kollajen liflerinin organizasyon veya yapısını etkileyebilmektedir ve bu durum bu proteinlerin kollajenle olan fiziksel etkileşimlerinin bu süreçte önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Dahası, üçlü heliks konformasyonunu bozan mutasyonlar ve yavaş katlanma aşırı glikozilasyonu tetikleyebiliyor ve kemiklerde kırılabilirliği artırıyor olabilir (97).

Oİ tanısı COLIA1 ve COLIA2 genlerindeki mutasyonların belirlenmesiyle konabilir. Bu test ticari olarak artık satın alınabilir haldedir ve herhangi bir çocukta eğer çoklu izah edilemeyen kırıklar varsa (özellikle travma ile oluşmayan şüpheli kırıklarda) endike kabul edilebilir. Şu anda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bazı laboratuvarlar moleküler diagnostik hizmetleri sunmaktadırlar ve bu testler periferik kandan veya kültür yapılmış fibroblastlardan elde edilen DNA sekanslarıyla yapılmakta, veya kültür yapılmış hücreler tarafından oluşturulan kollajen fibrillerinin direkt analiziyle yürütülmektedir. Bununla birlikte testin maliyeti 2000-4000\$ arasında değişmektedir ve sonuçlar Oİ'li hastalarda yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü negatif gelebilmektedir.

Oİ'nin tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Medikal yaklaşım tek başına değil, ortopedik cerrahi, fizik tedavi, uğraş terapisi, diyet, psikolojik destek, sosyal hizmetler ve odyoloji ile birlikte olmalıdır. Diğer

uzmanlar da aynı şekilde katılmak durumunda olabilirler (pulmonolog, nörolog, gastroenterolog gibi).

Fiziksel ve uğraşsal terapi “bağımsızlık” üzerine yoğunlaşmalıdır, çünkü yürüyebilmek her zaman mümkün olmayan bir seçenek olabilir ve tekerlekli sandalye kullanımına alıştırmak şeklinde bir yaklaşım hastalarda gereksiz yürüme beklentisi oluşturmaktan daha gerçekçi bir seçenektir. Yine de tedavi yaklaşımları ve ortopedik cerrahilerde yaşanan gelişmeler bazı şiddetli vakalarda yardımla yürümeyi mümkün hale getirmiştir (98). Yeni teleskopik intramedüller çubukların gelişimi, çubuk yerleştirme ameliyatlarının morbiditelerini dramatik bir şekilde düşürmüştür. Şu anki eğilim cerrahi sonrası osteotomilerin sayısını azaltmak ve erken dönemde yük taşıyabilme kapasitesini yerine getirmek şeklindedir. O’li hastalarda kohlear implantasyon teknik olarak mümkündür ve sonuçların yüz güldürücü olduğuna dair yayınlar vardır (99).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09 Aralık 2014 tarih ve 2014-23/17 numaralı olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Ocak 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında osteogenezis imperfekta tanısı ile izlenen ve yeni tanı alan hastalar çalışmaya alındı. Toplam otuz hasta incelendi, iki hasta takiplerinin devam etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrıldı.

a.Tip I: Normal veya hafif kısa boylu, mavi skleralı olup kemik deformiteleri olmayan hastalar.

b.Tip II: Perinatal dönemde letal seyreden, doğumda birçok kaburga ve uzun kemik kırığı olan, koyu skleralı hastalar.

c.Tip III: Üçgen yüzlü, belirgin boy kısalığı, skolyozu ve intrauterin fraktürlerden dolayı deformiteleri olan gri skleralı hastalar.

d.Tip IV: Hafif-orta derecede boy kısalığı, skolyozu ve kemik deformiteleri olan gri veya beyaz skleralı hastalar.

Olgular yaş, cinsiyet ve oksolojik veriler değerlendirildi. Boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerleri standart sapma skoru (SDS) olarak verildi. Ailede kırık öyküsü, akraba evliliği, ek hastalıkları sorgulandı, fizik muayenede mavi sklera, ek anomali ve deformite varlığı değerlendirildi. Pamidronat tedavisi 3 ayda bir, intravenöz infüzyon şeklinde 100-250 cc serum fizyolojik içerisinde 4 saat süreyle, 1 mg/kg/doz olarak ard arda 2 gün süreyle verildi. Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), 25 OH Vitamin D ve parathormon (PTH) düzeylerine bakıldı. Tedavi öncesi ve sonrası boy, ağırlık, vücut kitle indeksi SDS incelendi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY); lomber vertebra (L1-4) DEXA Z skoruna bakılarak değerlendirildi. KMY tedavinin başında ve 12'inci ayda değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası



yıllık kırık sayıları incelendi. Bir yıllık pamidronat tedavisinin etkinliği değerlendirildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS 16.0 istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonrasında anlamlı bulunan sonuçlar için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t-test kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi, anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Yirmi sekiz olgumuzun 14'ü erkek (%50,0), 14'ü kız (%50,0), ortalama yaş 7,48±5,09 idi. Olguların ortalama tanı yaşı ise 25,59±39,59 ay idi. 10 olguda (%47,6) ailesinde başka bireylerde de osteogenezis imperfekta tanı öyküsü, yedi olguda (%25,0) ise akraba evliliği öyküsü vardı. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrıldığında; 13 olgu (%46,4) Tip I, 10 olgu (%35,7) Tip III, 5 olgu (%17,9) Tip IV olarak sınıflandırıldı. Yirmi dört olgu tekrarlayan kırıklar (%85,7), 4 olguda (%14,3) kemiklerde eğrilik şikayeti ile başvurdu. 4 olguda İntrauterin kırık tespit edildi. Prenatal tanı varlığı ise sadece 2 olguda (%7,1) vardı. 9 olguda (%32,1) ortopedik cerrahi girişim öyküsü vardı. Doğum şekilleri 9 olguda (%32,1) sezaryan, 19 olguda (%67,9) normal vajinal yolla idi. Doğum sonrası yenidoğan döneminde yaşanan sorunlar arasında 3 olguda (%10,7) solunum sıkıntısı, 2 olguda (%7,1) sarılık, 4 olguda (%14,3) prematürite, 1 olguda (%3,6) mekonyum aspirasyon sendromu, 2 olguda (%7,1) doğumda kırık görüldü.

Olguların başvuru şikayetleri incelendiğinde 24 olguda (%85,7) kırık, 4 olguda (%14,3) kemiklerde eğrilik şikayeti mevcuttu. Fizik muayenede 21 olguda mavi sklera (%75,0), 4 olguda üçgen yüz (%14,3) görünümü vardı. 1 olguda (%3,6) sağırılık tespit edildi. Eşlik eden anomalilere baktığımızda; 1 olguda (%3,6) hipospadias, 1 olguda (%3,6) sindaktili, 1 olguda (%3,6) inmemiş testis, 1 olguda (%3,6) ekstrofia kloaka, 1 olguda (%3,6) düşük kulak tespit edildi. Eşlik eden ek hastalıklar açısından, 2 olguda (%7,1) hipotiroidi, 2 olguda (%7,1) epilepsi, 1 olguda (%3,6) büyüme hormonu eksikliği ve 1 olguda (%3,6) hemanjiom mevcuttu. Olguların kırılan kemik bölgeleri; 2 olguda (%7,1) humerus, 10 olguda (%35,7) femur, 5 olguda (%17,9) tibia, 1 olguda (%3,6) ulna, 1 olguda (%3,6) klavikula, 3 olguda (%10,7) radius, 2 olguda (%7,1) metakarpal kemikler ve 4 olguda da (%14,3) çoklu kırık şeklindeydi. Yeni oluşan kırıklarının %82'sinin spontan kırık değil, major bir travma sonrası ve %66 oranında alt ekstremitede olduğu

görülmüştür. Dokuz (%32) hastada ise tedavi sonrasında hiç kırık görülmedi. Bu 9 hastanın beşi tip 1 Oİ, ikisi tip 3 Oİ, diğer ikisi tip 4 Oİ idi.

Olguların başvuruındaki tedavi öncesi ortalama boy SDS (Standard Deviation Score)'i  $-2,61\pm 2,78$ , ortalama ağırlık SDS'i  $-1,68\pm 2,71$ , ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'i  $-2,18\pm 2,60$  olarak saptandı.

Olguların tedavi öncesi biyokimyasal değerlendirmesindeki ortalama serum düzeyleri; Kalsiyum (Ca)  $9,85\pm 0,53$  mg/dl, Fosfor (P)  $5,41\pm 1,02$  mg/dl, Alkalen Fosfataz (ALP)  $306,78\pm 143,29$  U/L, 25-OH Vitamin D  $21,92\pm 14,18$  µg, Parathormon (PTH)  $37,16\pm 20,57$  pg/ml olarak saptandı (Tablo-1).

**Tablo-1:** Olguların tedavi öncesi biyokimyasal değerlendirmesindeki ortalama serum düzeyleri

Biyokimyasal değerler	Tedavi öncesi (ortalama±standart sapma [SS])
Kalsiyum (mg/dl)	$9,85\pm 0,53$
Fosfor (mg/dl)	$5,41\pm 1,02$
Alkalen fosfataz (U/L)	$306,78\pm 143,29$
25-OH vitamin D (µg)	$21,92\pm 14,18$
Parathormon (pg/ml)	$37,16\pm 20,57$

Tüm olgular pamidronat tedavisi kullandı. On dokuz olgu (%67,9) pamidronat tedavisine ek olarak D vitamini desteği aldı. Olguların ortalama tedaviye başlama yaşı  $35,45\pm 45,93$  ay idi. Olgularımızın hiçbirinde çok ciddi yan etkiler gözlenmezken, 2 olguda (%7,1) subfebril ateş, 2 olguda (%7,1) asemptomatik hipokalsemi gözlenmiştir.

Olguların tedavi öncesi ortalama bazal DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) Z skoru  $-4,76\pm 1,56$  iken, tedavi sonrasında  $-2,27\pm 1,36$  ( $p<0,001$ ) idi. Olguların tedavi sonrası ortalama boy SDS'i  $-2,61\pm 2,78$ 'den  $-1,87\pm 2,34$ 'e ( $p<0,001$ ) ortalama ağırlık SDS'i  $-1,68\pm 2,71$ 'den,  $-0,79\pm 2,17$ 'ye ( $p<0,001$ ), vücut kitle indeksi SDS'i ise;  $-2,18\pm 2,60$ 'dan  $-1,28\pm 2,36$ 'ya ( $p<0,001$ ) yükseldi (Tablo-2).

**Tablo-2:** Olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy, ağırlık, vücut kitle indeksi SDS ve DEXA Z skoru sonuçları karşılaştırması

	Tedavi öncesi (ortalama±SS)	Tedavi sonrası (ortalama±SS)	p
Boy SDS	-2,61±2,78	-1,87±2,34	<0,001
Ağırlık SDS	-1,68±2,71	-0,79±2,17	<0,001
Vücut kitle indeksi SDS	-2,18±2,60	-1,28±2,36	<0,001
DEXA Z skoru	-4,76±1,56	-2,27±1,36	<0,001

Olguların tedavi öncesi ortalama yıllık kırık sayısı 1,95±1,40 kırık/yıl iken, tedaviden sonra 0,52±0,68 kırık/yıl olarak saptandı (p<0,001).

Olguların tedavi sonrası biyokimyasal değerlendirmesindeki serum düzeyleri; Ca 9,46±0,39 mg/dl, P 4,49±0,51 mg/dl, ALP 221,64±85,57 U/L, 25-OH vitamin D 31,79±16,16 µg, PTH 39,82±14,45 pg/ml olarak saptandı. Tedavi öncesine göre biyokimyasal değerlendirmesindeki serum düzeyleri göre karşılaştırılması tablo-3'te verildi.

**Tablo-3:** Olguların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

Biyokimyasal değerler	Tedavi öncesi (ortalama±SS)	Tedavi sonrası (ortalama±SS)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,85±0,53	9,46±0,39	0,004
Alkalin fosfataz (U/L)	306,78±143,29	221,64±85,57	0,007
Fosfor (mg/dl)	5,41±1,02	4,49±0,51	<0,001
25-OH vitamin D (µg)	21,92±4,18	31,79±16,16	0,003
Parathormon (pg/ml)	37,16±20,57	39,82±14,45	0,54

Tüm olgular pamidronat tedavisi kullandı. On dokuz olgu (%67,9) pamidronat tedavisine ek olarak D vitamini desteği aldı. Bu olguların D vitamini desteği almayanlara göre tedavi sonrası ortalama DEXA Z skorları ve tedavi sonrası ortalama yıllık kırık sayıları benzerdi (sırasıyla p=0,14 ve p=0,11) (Tablo-4).

**Tablo-4:** D vitamini desteği alan olguların, D vitamini desteği almayanlara göre tedavi sonrası ortalama DEXA Z skorları ve tedavi sonrası ortalama yıllık kırık sayıları karşılaştırmaları

	D vitamini desteği alanlar (n=19)	D vitamini desteği almayanlar (n=9)	p
Tedavi sonrası DEXA Z skoru (ortalama±SS)	-2,53±1,50	-1,73±0,83	0,14
Tedavi sonrası ortalama yıllık kırık sayısı (ortalama±SS)	0,66±0,76	0,22±0,34	0,11

Tedavide D vitamini desteği alan veya almayan olguların ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdeleri hesaplandı, D vitamini alan olguların ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdesi %47,04±27,37; almayanların ise ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdesi %62,25±21,10 olarak bulundu (p=0,15).

Olguların osteosgenesis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama DEXA Z skorları tablo-5'te gösterildi. Oİ tipleri arasında, tedavi öncesi ve sonrası DEXA Z skoru ortalamalarında fark olmamasına rağmen, genel olarak tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası ortalama DEXA Z skoru farkları istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-6).

**Tablo-5:** Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama DEXA Z skorları karşılaştırmaları

Osteogenezis imperfekta tipi	Tedavi öncesi ortalama DEXA Z skoru (ortalama±SS)	Tedavi sonrası ortalama DEXA Z skoru (ortalama±SS)
Tip I (n=13)	-4,43±1,43	-2,59±1,78
Tip III (n=10)	-5,00±1,62	-2,29±0,79
Tip IV (n=5)	-5,14±1,90	-1,44±0,65
p*	>0,05	>0,05

\*Osteogenezis imperfekta tipleri kendi içinde ANOVA testiyle ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaların hepsinde p değeri >0,05 idi.

**Tablo-6:** Tüm hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası DEXA Z skoru karşılaştırması

	Ortalama DEXA Z skoru (ortalama±SS)	p
Tedavi öncesi	-4,65±1,56	<0,001
Tedavi sonrası	-2,27±1,36	

Osteogenezis imperfekta tipleri arasında ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdeleri hesaplandı, Tip I olgularının ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdesi %45,8±33,41, Tip II olgularının ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdesi %53,83±6,12, Tip IV olgularının ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdesi %64,37±29,19 olarak bulundu. Tiplerin ANOVA testiyle ikişerli gruplar halinde karşılaştırılmasında ortalama DEXA Z skoru değişim yüzdeleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS skorları tablo-7 ve tablo-8'de gösterildi.

**Tablo-7:** Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ortalama boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS skorları karşılaştırması

Tedavi öncesi	Osteogenezis imperfekta tipleri	Ortalama±SS	p*
Boy SDS	Tip I (n:13)	-2,37±2,83	>0,05
	Tip III (n:10)	-3,12±2,88	
	Tip IV (n:5)	-2,22±2,78	
Ağırlık SDS	Tip I (n:13)	-1,36±2,72	>0,05
	Tip III (n:10)	-3,14±2,81	
	Tip IV (n:5)	-1,61±2,93	
Vücut kitle indeksi SDS	Tip I (n:13)	-2,19± 2,88	>0,05
	Tip III (n:10)	-2,30±2,41	
	Tip IV (n:5)	-1,91±2,77	

\*Osteogenezis imperfekta tipleri kendi içinde ANOVA testiyle ikiyeşerli gruplar halinde karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaların hepsinde p değeri >0,05 idi.

**Tablo-8:** Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi sonrası ortalama boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS skorları karşılaştırması

Tedavi sonrası	Osteogenezis imperfekta tipleri	Ortalama±SS	p*
Boy SDS	Tip I (n:13)	-1,57±2,31	>0,05
	Tip III (n:10)	-2,31±2,36	
	Tip IV (n:5)	-1,77±2,80	
Ağırlık SDS	Tip I (n:13)	-0,54±2,00	>0,05
	Tip III (n:10)	-1,11±2,56	
	Tip IV (n:5)	-0,81±2,10	
Vücut kitle indeksi SDS	Tip I (n:13)	-1,36±2,00	>0,05
	Tip III (n:10)	-1,32±2,29	
	Tip IV (n:5)	-0,98±2,55	

\*Osteogenezis imperfekta tipleri kendi içinde ANOVA testiyle ikiyeşerli gruplar halinde karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaların hepsinde p değeri >0,05 idi.

Osteogenezis imperfekta tipleri arasında ortalama boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS skorları değişim yüzdeleri hesaplandı, tiplerin ANOVA testiyle ikişerli gruplar halinde karşılaştırılmasında ortalama boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS skorları değişim yüzdeleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama yıllık kırık sayıları tablo-9'da gösterildi.

**Tablo-9:** Olguların osteogenezis imperfekta tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama yıllık kırık sayıları karşılaştırması

Osteogenezis imperfekta tipi	Tedavi öncesi ortalama yıllık kırık sayıları (ortalama±SS)	Tedavi sonrası ortalama yıllık kırık sayıları (ortalama±SS)
Tip I (n=13)	1,97±1,31	0,63±0,90
Tip III (n=10)	1,67±0,85	0,42±0,39
Tip IV (n=5)	2,45±2,45	0,45±0,51
p*	>0,05	>0,05

\*Osteogenezis imperfekta tipleri kendi içinde ANOVA testiyle ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaların hepsinde p değeri >0,05 idi.

Osteogenezis imperfekta tipleri arasında ortalama yıllık kırık sayısı değişim yüzdeleri hesaplandı, Tip I olgularının ortalama yıllık kırık sayısı değişim yüzdesi %54,31±83,82, Tip II olgularının ortalama yıllık kırık sayısı değişim yüzdesi %67,50±31,38, Tip IV olgularının ortalama yıllık kırık sayısı değişim yüzdesi %74,17±42,73 olarak bulundu. Osteogenezis imperfekta tiplerinin ANOVA testiyle ikişerli gruplar halinde karşılaştırılmasında ortalama yıllık kırık sayısı değişim yüzdeleri arasında anlamlı farklılık yoktu.



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza alınan yirmi sekiz olgunun 14'ü erkek (%50,0), 14'ü kız (%50,0)'dı, ortalama yaş  $7,48 \pm 5,09$  yıl, olguların ortalama tanı yaşı ise  $25,59 \pm 39,59$  ay idi; 10 olguda (%47,6) ailesinde başka bireylerde de osteogenezis imperfekta tanı öyküsü, yedi olguda (%25,0) ise akraba evliliği öyküsü vardı. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrıldığında; 13 olgu (%46,4) Tip I, 10 olgu (%35,7) Tip III, 5 olgu (%17,9) Tip IV olarak sınıflandırıldı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunduğu görüldü.

Özbek ve ark.'nın (100) 16'sı kız, 15'i erkek toplam 31 osteogenezis imperfekta olgularıyla yaptıkları bir çalışmada, hastaların 16'sında ebeveynler arasında akrabalık ve 11'inde aile bireylerinin bir veya birkaçında Oİ saptanmış, pozitif aile öyküsü olan 11 Oİ'li hastanın ise 7'sinde ebeveynler arasında akrabalık saptanmıştır. Olguların ortalama yaşı  $8,80 \pm 5,04$  yıl, hastalığın başlama yaşı  $1,21 \pm 2,41$  yıl ve başvuru yaşları  $3,29 \pm 3,75$  yıl olarak tespit edilmiş, klinik bulgularla 31 hastanın 9'u tip 1, 11'i tip 3 ve diğer 11 hasta tip 4 olarak belirlenmiştir.

Eren ve ark.'nın (101) 21 Oİ'li olgu üzerinde yaptığı başka bir çalışmada olguların 12'si erkek (%57,1), 9'u kız (%42,9), ortanca yaş  $5,64$  (0,08-15,46) yıl olarak tespit edilmiş, 10 olgunun %47,6'sının ailesinde de başka bireylerde kırık öyküsü, 8 olguda (%38,1) akraba evliliği saptanmıştır. Olgulara Oİ tiplendirmesi yapıldığında 10 olgu tip1, 9 olgu tip 3, 2 olgu tip 4 olarak sınıflandırılmış.

Özbek ve ark.'nın (100) çalışmasında hastalığın ağırlığına paralel şekilde boy SDS'inde gerilik saptanmış, ayrıca tedavi ile boy SDS'de anlamlı bir değişiklik gözlenmezken Oİ tipleri arasında boy SDS'i açısından belirgin fark olduğu tespit edilmiştir.

Zeitlin ve ark.'nın (68) dört yıllık siklik pamidronat tedavisi ile sadece tip 4 Oİ'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir boy skoru elde ettiklerini bildirmelerine karşın Oİ'li hastalarda pamidronat tedavisinin hastaların

boylarında bir düzelme sağlamayacağı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise pamidronat tedavisi alan osteogenezis imperfekta tip 1, tip 3 ve tip 4 olgularının kendi aralarındaki tedavi öncesi ve sonrası boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS karşılaştırmaların hiçbirinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak her bir Oİ tipleri ayrı ayrı ele alındığında tedavi öncesi ve sonrası boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi SDS'de anlamlı farklılık saptanmıştır.

P. Arikoski ve ark.'nın (102) yaptığı başka bir çalışmada pamidronat tedavisi sonrası serum iyonize kalsiyum ve fosfat seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Andıran ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada pamidronat tedavisi sonrası serum ALP düzeyleri  $708,80 \pm 320,59$ 'dan,  $402,54 \pm 148,43$ 'e ( $p < 0,05$ ) anlamlı bir şekilde gerilemiştir. Özbek ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada ALP seviyelerinde hafif artış dışında kalsiyum metabolizmasında belirgin bir değişiklik gözlenmeyip, tedavi süresince ALP seviyelerinde yükseklik devam etmiştir. Rauch F. ve ark.'nın ile Aström E. ve ark.'nın (104-106) yaptıkları çalışmalarda ise serum kalsiyum, PTH, ALP seviyelerinde normal değerlerin alt düzeylerine kadar olan düşüşler gözlemlendiği ve kemik döngüsü belirteçlerinde anlamlı baskılanma olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda serum ALP düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla  $306,78 \pm 143,29$ 'dan,  $221,64 \pm 85,57$ 'e ( $p < 0,05$ ) anlamlı bir düşüş izlenmiş olup serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla;  $9,85 \pm 0,53$ 'ten,  $9,46 \pm 0,39$ 'a,  $5,41 \pm 1,02$ 'den,  $4,49 \pm 0,51$ 'e düşüş saptanmıştır. Ca ve P düzeylerindeki düşüş anlamlı bulunmamıştır.

Gonzales E. ve ark.'nın (107) yaptıkları çalışmalarında pamidronat tedavisi öncesi ve sonrasında bakılan serum kalsiyum, ALP, Fosfor, PTH seviyelerinde belirgin bir farklılık saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası PTH seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0,54$ ).

Forin V. ve ark.'nın ile Vyskocil V. ve ark.'nın (108,109) yaptıkları çalışmalarda pamidronat tedavisi alan osteogenezis imperfektalı tüm hastalara ihtiyacı olan günlük D vitamini ve kalsiyum eklemesinin yapılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda 10 olgu (%67,9) pamidronat tedavisine ek olarak oral D vitamini desteği almıştır; ancak D vitamini desteği alan olguların

serum 25-OH vitamin D seviyelerinde anlamlı ( $p=0,003$ ) yükselme olmasına rağmen, almayan olgulara göre tedavi sonrası ortalama DEXA Z skorlarında ve ortalama yıllık kırık sayılarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,14$  ve  $p=0,11$ ).

Pamidronat tedavisinin osteogenezis imperfektadaki etkinliğini inceleyen otörlerin çoğu tedavi ile kırık sayılarında belirgin bir azalma elde ettiklerini, fakat kırık sayısı ile kemik dansite artışı arasında korelasyon bulamadıklarını belirtmektedirler (110).

Gökşen ve ark.'nın (111) 16 Oİ'li hastada yaptığı bir çalışmada pamidronat tedavisi ile kırık sayısının tedavi öncesi 4/yıl'dan, tedavi sonrasında 0/yıl'a düştüğünü, 10 olgunun ise tedavi sonrasında ayağa kalkabildiğini belirtmişlerdir. Andıran ve ark.'nın (103) yaptığı başka bir çalışmada pamidronat tedavisi ile kırık sayısının yılda 3,5'den, 0,83'e gerilediği saptanmıştır. Adıyaman ve ark.'nın (112) yaptığı başka bir çalışmada ise yatağa bağımlı 8 Oİ'li olguya (3,6-13,8 yaş) verilen pamidronat tedavisi sonrası kırık sayısı ve kemik ağırlarında belirgin azalma, 7 olguda kendine yetebilecek hale gelme saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki pamidronat tedavisi alan olguların ortalama yıllık kırık sayısı ve yıllık kırık sayısı değişim yüzdesinde sırasıyla 1,95/yıldan, 0,52/yıla gerileme ve %65,3 oranında azalma saptandı. Dokuz (%32) hastada ise tedavi sonrasında hiç kırık görülmedi. Bu 9 hastanın beşi tip 1 Oİ, ikisi tip 3 Oİ, diğer ikisi tip 4 Oİ idi. Ancak Oİ tipleri arasında tedavi sonrası yıllık kırık sayılarında anlamlı bir farklılık saptanmazken; kırık sayısı ile kemik mineral dansite artışı arasında korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde Plotkin, Aström, Forin, Glorioux ve ark.'nın (63,105,108,113) yaptıkları çalışmalarda kırık sayılarında belirgin azalma olduğu ve hastalarının %40'ında tedavi sonrası hiç kırık olmadığı rapor edilmiştir.

Falk ve ark.'nın (114) altı hastalık olgu serilerinde; tüm olgularda tedavi sırasında yeni kırık gözlemlenmişler ancak pamidronat tedavisinin Oİ'de kas gücünde artış ve mobilizasyonda iyileşme sağladığı için pamidronat tedavisi alan hastalardaki yeni kırık oluşumunun hastaların aktivitelerindeki artışa bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Letocha ve ark. (115) 1 yıllık pamidronat tedavisi sonrasında yıllık kırık sayılarında üst ekstermitede belirgin azalma saptamışlar, alt ekstremitte kırıklarında ise belirgin bir azalma saptamamışlardır. Benzer şekilde; Özbek ve ark. (100) da yeni oluşan kırıkların genelde major bir travma ile oluştuğu ve kırıkların çoğunluğunun alt eksterimelerde olduğunu tespit etmişler; bu nedenle artmış kas gücü ve mobilizasyonun sağladığı rahatlığın yeni kırıklardan sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da yeni oluşan kırıklarının %82'sinin spontan kırık değil, major bir travma sonrası ve %66 oranında alt ekstremitede oluştuğu görülmüştür.

Tüm bu çalışmalar sonucunda, Oİ'li hastalarda uygulanan pamidronat tedavisinin yeni kırık oluşumunu tümüyle engellemediği, ancak yıllık kırık sayısında belirgin azalma sağladığı görülmektedir.

Dimeglio ve ark.'nın (116) on sekiz Oİ'li olguda tedavide bifosfanatların etkinliğini değerlendirdiği çalışmasında pamidronat tedavisi alan 9 olgunun ortalama DEXA Z skorunun -3,2'den, -2,1'e gerilediğini saptamışlardır. Pamidronat tedavisinin Oİ'li hastalarda yapılan KMY üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği Letocha ve ark.'nın (115) yaptığı çalışmada ise 1 yıllık tedavi sonrasında KMY'de anlamlı düzeyde yükselme olduğu, takip eden diğer yıllarda ise bu artışın ilk yıllara göre aynı derecede yüksek olmadığı tespit edilmiştir. Andıran ve ark. (103) ortalama yaşları  $5,1 \pm 3,68$  olan on dört Oİ hastasına pamidronat tedavisi vermiş, tedavi sonrası hastaların KMY artmış ve 6 ay süreyle hiç kırık görülmemiştir. Ancak 6 hastanın tedavisi ailelerin isteği nedeniyle 16 ay sonra kesilmiş. Tedavi kesiminden 1,5 yıl sonra bu hastaların KMY'de azalma, ortalama yıllık kırık sayılarında artma ve 4 hastada da kemik ağrıları başlamıştır. Bu sebeple yazarlar pamidronat tedavisine büyüme döneminde de devam edilmesini önermektedir.

Pubertal dönemde seks steroidlerindeki artışın kemik mineralizasyonuna katkısı göz önüne alındığında özellikle tip 1 ve tip 4 Oİ'li hastalarda tedavinin sürdürülmesi konusu tartışmaya açıktır. Bu grup hastalarda 3 veya 4 yıllık tedavi süresi yeterli gibi görünmektedir. Nitekim Rauch ve ark.'nın (117) 3 yıl siklik pamidronat tedavisi alan 38 Oİ'li hastayı

içeren çalışmalarında benzer özellik taşıyan çiftlerden birinde tedaviyi sürdürürken diğerinde tedaviyi kesip iki yıl gözlemişler, sonuç olarak tedavi kesilen grupta ortalama KMY Z skorunda azalma görülmesine karşın kemik mineralizasyonunun her iki grupta artmaya devam ettiğini, kırık oranı ve fonksiyonel durumlarında benzerlik olduğunu bildirmişlerdir.

Poyrazoğlu ve ark.'nın (118) yapmış olduğu otuz beş olguluk bir seride pamidronat tedavisi ile KMY'deki düzelme ilk yıl çok daha belirgin iken, tedavinin 2. ve 3. yıllarında bu düzelmelerin daha az olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak pamidronat tedavisi öncesi ve sonrası ortalama DEXA Z skorunun sırasıyla  $-4,76 \pm 1,56$ 'dan,  $-2,27 \pm 1,36$ 'ya gerilediği bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Ancak osteogenezis imperfekta tip 1,3,4 olgularının kendi aralarında karşılaştırılmasında tipler arasında tedavi sonrasında anlamlı bir DEXA Z skoru farklılığı saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Gonzales E. ve ark. (107) pamidronat tedavi toleransının genellikle iyi olmasının yanında; ilk dozdan sonra hipertermi mide bulantısı, kusma, baş dönmesi ve hafif karın ağrısı gibi yan etkilerinin olduğunu ancak bu etkilerin ondansetron (antiemetik) tedavisi sonrasında rahatlıkla gerilediğini saptamışlardır. Özbek ve ark.'nın (100) çalışmasında %22,5 olguda subfebril ateş ve sırt ağrıları dışında hiçbir olguda yan etki gözlenmemiştir. Andıran ve ark.'nın (103) çalışmasında yan etki olarak 6 hastada subfebril ateş ve kas ağrısı, bir hastada ise asemptomatik hipokalsemi gözlenmiştir. Letocha ve ark. (115) da ilk doz pamidronat tedavisi sonrasında tüm Oİ hastalarında akut faz reaktanlarında artış gözlemişlerdir. Rauch ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada ise pamidronat tedavisi sonrası halsizlik, güçsüzlük ve kendini kötü hissetme şikayetleri gelişen 2 hastada tedavi kesilmiş, 2 hafta sonra bu şikayetlerin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. P. Arikoski ve ark.'nın (102) ise ilk doz pamidronat tedavisi sonrası en sık yan etkinin kas ağrısı ve ateşin eşlik ettiği grip benzeri sendrom olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda pamidronat tedavisi alan yirmi sekiz Oİ olgusunun hiçbirinde ciddi yan etki gözlenmezken, 2 olguda (%7,1) subfebril ateş, 2 olguda (%7,1) asemptomatik hipokalsemi gözlenmiştir.

Ol'da pamidronat tedavisi ile KMY'de artış, kırık sayısında, ağrıda azalma ve mobilitede artış sağlanması ile hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlanabildiği görülmüştür. Daha etkin bir tedavi bulununcaya kadar pamidronat Ol tedavisinde en etkin seçeneklerden biri olarak görülmektedir. Ancak pamidronatın kemik üzerinde kronik yan etkileri tam anlamıyla net olarak bilinmediği için bifosfonat kullanımında optimal süre, kullanım aralığı ve dozu konusunda randomize kontrollü daha bir çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Babl A, Einhorn TA, Polypeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair. *J Cell Biochem* 1994;55:358-65.
2. Wein MN, Jones DC, Glimcher LH. Turning down the system: Counter-regulatory mechanisms in bone and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2005; 208:66-79.
3. Gong JK, Arnold JS, Cohn SH. Composition of trabecular and cortical bone. *Anat Rec* 1964;149:325–32.
4. Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducy P, Karsenty G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998;23:187-96.
5. McConnell D. The crystal structure of bone. *Clin Orthop* 1962; 23:253-68.
6. Tate M, Adamson JrTA, Bauer TW. Cells in focus. The osteocyte. *IJBCB*. 2004;36:1-8.
7. Franz-Odena TAI, Hall BK, Witten PE. Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn* 2006; 235:176-90.
8. Quinn JM, Gillespie MT. Modulation of osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:739-45.
9. Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003;18:599-609.
10. Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The Bone Organ System:Form and Function. in *Fundamentals of Osteoporosis* eds. R Marcus, D Feldman, DA Nelson CJ Rosen. Academic Press Elsevier Inc 2010 vol 1, s12.
11. Parfitt AM. Bone remodeling. *Henry Ford Hosp Med J* 1988;36:143-4.
12. Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined inlight of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 1984;36:37-45.
13. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BioMed Central Pediatr* 2004;4:1-16.
14. Ward L, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31:12-8.
15. Labuda M, Morissette J, Wart LM, et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 2002;31:19-25.
16. Smith R. Osteogenesis imperfecta. *Clin Rheumat Dis* 1986;12:655-89.
17. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650-8.
18. Banta JV, Schreiber RR, Kulik WJ. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta simulating osteosarcoma. *J Bone Joint Surg (Am)* 1971;53:115-22.
19. Takahashi S, Okda K, Nagasawa H, Shimada Y, Sakamoto H, Itoi E. Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta. *Virchows Arch* 2004;444:454-8.
20. Beighton P. Osteogenesis-pseudoglioma syndrome (letter). *Clin Genet* 1986;29:263.
21. Bianchine JW, Briard-Guillemot ML, Maroteaux P, Frezal J, Harrison HE. Generalized osteoporosis with bilateral pseudoglioma-an autosomal recessive disorder of connective tissue: report of three families-review of the literature. *Am J Hum Genet* 1972;24:34A.
22. Gong Y, Vikkula M, Boon L, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996;59:146-51.
23. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;1078:513-23.
24. Zacharin M, Cundy T. Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J Pediatr* 1999;137:410-5.
25. McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 1997;70:28-31.
26. Leroy JG, Nuytinck L, De Paepe A, et al. Bruck syndrome: neonatal presentation and natural course in thtree patients. *Pediatr Radiol* 1998;28:781-9.
27. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfect with congenital joint contractures (Bruck syndrome) . *Clin Genet* 1989;36:122-26.

28. Brady AF, Patton MA. Osteogenesis imperfect with arthrogyriposis multiplex congenital (Bruck syndrome)—evidence for possible autosomal recessive inheritance. *Clin Dysmorphol* 1997;6:329-36.
29. Blacksin MF, Pletcher BA, David M. Osteogenesis imperfect with joint contractures: bruck syndrome. *Pediatr Radiol* 1998;28:117-9.
30. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C, et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Brucks syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1054-8.
31. Ha Vinh R, Alanay Y, Bank RA, et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfect with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet* 2004;131:115-20.
32. Glorieux FH, Wart L, Rauch F, Lalic L, Roughley P, Travers R. Osteogenesis imperfect type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17:30-8.
33. Baker SL, Dent CE, Friedman M, Watson L. Fibrogenesis imperfecta ossium. *J Bone Joint Surg Br* 1966;48:804-25.
34. Lang R, Vignery AM, Jensen PS. Fibrogenesis imperfecta ossium with early onset: observations after 20 years of illness. *Bone* 1986;7:237-46.
35. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Three children with lower limb fractures and a mineralization defect: a novel bone fragility disorder? *Bone* 2004;35:1023-8.
36. Villaverde V, De Inocencio J, Merino R, Garcia Consuegra J. Difficulty walking. A presentation of idiopathic juvenile osteoporosis. *J Rheumatol* 1998;25:173-6.
37. Dimar JRN, Campbell M, Glassman SD, Puno RM, Johnson JR. Idiopathic juvenile osteoporosis. An unusual cause of back pain in adolescent. *Am J Orthop* 1995;24:865-9.
38. Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *QJM* 1965;134:177-210.
39. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995;34:68-77.
40. Child JA, Smith IE. Lymphoma presenting as "Idiopathic" juvenile osteoporosis. *Br Med J* 1975;29:720-1.
41. Dent CE. Osteoporosis in childhood. *Postgrad Med J* 1977;53:450-7.
42. Vela BS, Dorin RI, Hartshorne MF. Case report 631: neosseous porosis (metaphyseal osteopenia) in polyglandular autoimmune (Schmidt) syndrome. *Skeletal Radiol* 1990;19:468-71.
43. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:409-12.
44. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: a histomorphometric study of cancellous iliac bone. *J Bone Miner Res* 2000;15:957-63.
45. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. The bone formation defect in idiopathic juvenile osteoporosis is surface-specific. *Bone* 2002;31:85-9.
46. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, Dunn G, Adams JE, Mughal MZ. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2004;89:131-5.
47. Albright JA. Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981:88-96.
48. Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2002;69:19-27.
49. Papapoulos SE. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis* 1996:1209-34.
50. Profumo RJ, Reese JC, Foy TM, Garibaldi LR, Kane RE. Severe immobilisation-induced hypercalcaemia in child after liver transplantation successfully treated with pamidronate. *Transplantation* 1994;57:301-3.
51. Barr RD, Guo CH, Wiernikoeski J, Webber C, Wright M, Atkinson S. Osteopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of amelioration with pamidronate. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:44-6.
52. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate – induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
53. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy H, Miller F, Harcke T, Bachrach S. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002, 141:644-51.



54. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1293-9.
55. Gonzalez E, Pavia C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escola J. Efficacy of low dose Schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:529-33.
56. Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, et al. Low dose of pamidronate for the treatment of osteopenia in children with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:709-12.
57. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20:758-63.
58. Roldan EJA, Perez-Llore A, Ferretti JL. Olpadronate: a new aminobisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. *Exp Opin Invest Drugs* 1998;7:1521-38.
59. <http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2003/20560se1-038BPCA.pdf>.
60. Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35 and 70 mg tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4051-6.
61. Thompson GA, Bugio DE, Russel I DA, Sun LA, Bishop N. Risedronate pharmacokinetics in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2005; 36:S223.
62. Sackers R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo controlled study. *Lancet* 2004;363:1427-31.
63. Plotkin H, Rauch F, Bishop N, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-50.
64. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20:1235-43.
65. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infant with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:231-4.
66. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004;19:1742-45.
67. Plotkin H, Gibis J, Glorieux FH. Pamidronate treatment improves gross motor function and growth in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2001;28:S78.
68. 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;111:1030-6.
69. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BioMed Central Pediatr* 2004;4:16.
70. <http://www.le.ac.uk/genetics/collagen>. 21 May 2015.
71. Körkkö J, Kuivaniemi H, Paassilta P, et al. Two new recurrent nucleotide mutations in the COL1A1 gene in four patients with osteogenesis imperfecta: about one-fifth are recurrent. *Hum Mutat* 1997;9:148-56.
72. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23:328-32.
73. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-16.
74. Seedorff KS. Osteogenesis imperfecta. A study of clinical features and heredity based on 55 danish families comprising 180 affected members. Thesis University Copenhagen, Aarhus Universitetsforlaget 1949.
75. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992;50:36-41.
76. Dent JA, Paterson CR. Fractures in early childhood: osteogenesis imperfecta or child abuse? *J Pediatr Orthop* 1991;11:184-6.
77. Amako M, Fassier F, Hamdy RC, Aarabi M, Montpetit K, Glorieux FH. Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2004;24:689-94.
78. Takken T, Terlingen HC, Helders PJ, Pruijs H, Van der Ebt CK, Engelbert RH. Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type 1. *J Pediatr* 2004;145:813-8.

79. Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg* 1997;86:950-60.
80. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in Children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991;119:51-7.
81. Porsborg P, Astrup G, Bendixen D, Lund AM, Ording H. Osteogenesis imperfecta and malignant hyperthermia. Is there a relationship? *Anaesthesia* 1996;51:863-5.
82. Cho E, Dayan SS, Marx GD. Anaesthesia in a parturient with osteogenesis imperfecta. *Br J Anaesth* 1992;68:422-3.
83. Spence PA, Cohen Z, Salerno TA. Strangulated diaphragmatic hernia in a patient with osteogenesis imperfecta. *Can Med Assoc J* 1984; 131:1369-70.
84. Lund AM, Jensen BL, Nielsen LA, Skovby F. Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. *J Craniofacial Genet Dev Biol* 1998;18:30-7.
85. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996;49:627-30.
86. Beighton P, Versfeld GA. On the paradoxically high relative prevalence of osteogenesis imperfecta type III in the black population of South Africa. *Clin Genet* 1985;27:398-401.
87. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen, *Am J Hum Genet* 1988;42:237-48.
88. Cabral WA, Marini JC. High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2004;74:752-60.
89. Constantinou CD, Pack M, Young SB, Prockop DJ. Phenotypic heterogeneity in osteogenesis imperfecta: the mildly affected mother of a proband with a lethal variant has the same mutation substituting cysteine for alpha 1-glycine 904 in a type I procollagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 1990;47:670-9.
90. Smith R. Osteogenesis imperfecta. *Clin Rheumat Dis* 1986;12:655-89.
91. McKiernan FE. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult. *Osteoporos Int* 2005;16:1698-702.
92. Wiling MC, Pruchno C, Byers PH. Molecular heterogeneity in osteogenesis imperfecta type I. *Am J Med Genet* 1993;45:223-7.
93. Adreus M, Amparo EG. In utero clue to congenital lethal osteogenesis imperfecta (letter). *Am J ObstetGynecol* 1975;121:572-3.
94. Silience DO, Barlow KK, Garber AP, Hall JG, Rimo DL. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1984;17:407-23.
95. Pace JM, Chitayat D, Atkinson M, Wilcox WR, Schwarze U, Byers PH. A single amino acid substitution (D1441Y) in the carboxyl-terminal propeptide of the proalpha1(I) chain of type I Collagen results in a lethal variant of osteogenesis imperfecta with features of dense bone diseases. *J Med Genet* 2002;39:23-9.
96. Bachinger HP, Morris NP, Davis JM. Thermal stability and folding of the collagen triple helix and the effects of mutations in osteogenesis imperfecta on the triple helix of type I collagen. *Am J Med Genet* 1993;45:152-62.
97. Dominguez LJ, Barbagallo M, Moro L. Collagen overglycosylation: a biochemical feature that may contribute to bone quality. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:1-4.
98. Fassier F, Duval P. New concept for telescopic rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. In: 2001 Annual Meeting of the Pediatric Orthopedic Society of North America. Cancun, Mexico:2001:101.
99. Streubel SO, Lustig LR. Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:735-40.
100. Özbek M, Yüksel B, Mungan N ve ark. Çocukluk çağında osteogenesis imperfectada pamidronat tedavisinin etkinliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25:52-7.
101. Eren E, Sincar Ş, Çakır E, Sağlam H, Tarım Ö. Osteogenesis İmperfektalı hastalarda Bifosfonatların Etkinliği. *Güncel Pediatri* 2011;9:122-6.
102. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, et al: Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-

energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-46.

**103.** Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, et al. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:63-72.

**104.** Rauch F, Plotkin H, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta types 1,3 and 4: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:986-92.

**105.** Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-8.

**106.** Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356-64.

**107.** Gonzalez E , Pavia C , Ros J, et al: Efficacy of Low Dose Schedule Pamidronate Infusion in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2001;14:529-33.

**108.** Forin V, Arabi A, Guignon V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-8.

**109.** Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005;72:416-23.

**110.** Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type 5 osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650-8.

**111.** Gökşen D, Coker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006;48:124-9.

**112.** Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Cetinkaya E. The clinical and radiological assessment of cyclic intravenous pamidronate administration in children with osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2004;46:322-8.

**113.** Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med* 1998;339:947-52.

**114.** Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-8.

**115.** Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al: Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005;20:977-86.

**116.** Di Meglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-40.

**117.** Rauch F, Munns C, Land C, et al. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1268-74.

**118.** Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28:483-7.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım'a teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimimde emeği geçen, her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir'e ve anabilim dalımızın saygıdeğer tüm hocalarıma, yan dal uzmanlarıma, birlikte omuz omuza vererek çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Adapazarı'nda doğdum. Adapazarı'nda Atatürk İlkokulu'nu 1996 yılında bitirdim. Aynı sene Sakarya Anadolu Lisesi'ni kazandım. 1999 yılındaki Marmara Depremi'nin getirdiği olumsuzluklardan dolayı Kırşehir Hacı Fatma Erdemir Anadolu Lisesi'ne yatay geçiş yaptım, burada 2 yıl eğitime devam ettikten sonra 2001 yılında tekrar Sakarya Anadolu Lisesi'ne geri döndüm ve 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl yapılan Öğrenci Seçme Sınavında (ÖSS) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak lisans eğitimime başladım. Tıp fakültesi eğitim sürecim boyunca çok sayıda yurtiçi-yurtdışı tıp öğrenci kongrelerine katıldım. 2007 yılında Erasmus yurtdışı öğrenci değişim programıyla Girit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 3 aylık staj programına katıldım ve 2009 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 5 sene 7 ayda mezun oldum. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmet ataması ile Mardin ili Nusaybin ilçesi 1 No'lu Sağlık Ocağı'na atandım. Zorunlu hizmet süresi içinde; Nusaybin 1 No'lu Sağlık Ocağı Baştabipliği ve Mardin İl Sağlık Müdürlüğü'nde Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürü görevlerinde bulundum. Ocak 2011'de zorunlu hizmetimi bitirdim, hemen sonrasında Sakarya'da Özel Adatıp Çarşı Tıp Merkezi ve Özel Beyhekim Hastanesi'nde acil servis hekimi olarak çalışmaya başladım. Mayıs 2011'de yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazanarak, Ağustos 2011'de araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım. Nisan 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatay geçiş yaptım ve halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim.