

Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği

Mehmet Nuri ÖZBEK (*), Bilgin YÜKSEL (**), Neslihan ÖNENLİ MUNGAN (***),
Ali Kemal TOPALOĞLU (***), Derya ÇITIRIK (****)

ÖZET

Osteogenezis imperfekta düşük kemik kitlesi ve artmış kemik frajilitesi ile karakterize ekstraselüler matriksin genetik bir hastalığıdır. Sodyum bifosfonat tedavisi ile osteogenezis imperfektalı hastaların çoğunda kemik dansitesinde hızlı bir artış, kronik kemik ağrılarında ve kırık sayısında azalma ile mobilitede iyileşme sağlanmaktadır. Bu çalışmaya siklik bifosfonat tedavisi alan 16'sı kız toplam 31 osteogenezis imperfektalı çocuk alındı. Hastaların ortalama yaşları 8.80±5.04 yıl olup dokuzu tip 1, 11'i tip 3 ve 11'i tip 4 olarak değerlendirildi. Hastalar ortalama 3.43±1.91 yıl süreyle (9 ay - 6 yıl), ortalama 12,2 mg/kg/yıl dozunda ve 2-4 aylık dönemler halinde bifosfonat tedavisi aldılar. Tedavi öncesi hastaların sekizinde 15 ve üstü sayıda kırık oluşmuştu. Tedavi öncesi kırık sayıları yıllık ortalama 7.45±5.33 iken tedavi ile bu sayı 1.70±1.90/yıl'a geriledi. Tip 1 ve Tip 4 olarak değerlendirilen hastalardan 10'unda tedavi sonrası hiç kırık gözlenmezken iki hastanın tedavi ile kırık sayılarında herhangi azalma olmadı. Pamidronat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğu Z skorlarında ilk 3 yıl artış gözlenirken sonraki yıllarda bu artışın durduğu ve yıllar içinde bir miktar azaldığı saptandı. Pamidronat tedavisi ile kas gücünde artış, yürüme fonksiyonunda düzelmeye gözlenirken boy SDS'lerinde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Sonuç olarak osteogenezis imperfektalı çocuklarda pamidronat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık sayısında ve ağrıda belirgin azalma ve mobilitede artış sağlanması ile yaşam kalitesinde belirgin düzelmeye elde edildiği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Osteogenezis imperfekta, çocuk, kırık, kemik mineral yoğunluğu, pamidronat

SUMMARY

The efficiency of pamidronate treatment on children with osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta is a genetic disorder of extracellular matrix, characterized with decreased bone mass, and increased bone fragility. Sodium bisphosphonate treatment leads to a quick increase in bone mineral density with resultant reduced bone pain, fracture rate, and immobility in osteogenesis imperfecta. In this study we evaluated the data of 31 children, of 16 female, aged 8.80±5.04 years, with osteogenesis imperfecta who were treated with cyclic bisphosphonates. Nine patients were diagnosed as type I, eleven were type III, and eleven were type IV. All patients received bisphosphonate at a mean dose of 12.2 mg/kg/year, once every two-four months. Mean duration of this treatment is 3.43±1.91 years (9 months-6 years). Before treatment number of fracture were minimum 15 in eight patients. The number of fracture were decreased to 1.70±1.90 from 7.45±5.33 with bisphosphonate treatment. Although ten patients with osteogenesis imperfecta type I and IV had no fracture after treatment, we did not observe a decrease in the number of fractures in two patients. Bone mineral density Z-scores increased in the first three years of bisphosphonates treatment, however this increment was stopped and decreased slow rate in the following years. Ambulation scores and muscle were decreased in all patients. We did not observe any beneficial effects of bisphosphonates on the height SDS. In conclusions our data demonstrated that bisphosphonates have dramatically beneficial effect on bone mineral density, rate of fracture, bone pain, and mobility, which leads a higher quality of life in children with osteogenesis imperfecta.

Key words: Osteogenesis imperfecta, child, fracture, bone mineral density, pamidronate

Osteogenezis imperfekta (OI) yaygın osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları ve bunun sonucunda oluşan deformitelerle karakterize genetik bir hastalıktır. Temel patoloji tip 1 kollajenin yapımındaki genetik defektir⁽¹⁾. Kemik ekstraselüler

matriksinin major yapısal komponenti olan tip 1 kollajeni oluşturan zincirlerde bugüne kadar 200'ün üzerinde mutasyon saptanmıştır⁽²⁾. Etkilenmiş bireylerde osteoporoz ve minimal travmalarla oluşan kırıklar gelişmektedir. Hastalarda aynı

Geliş tarihi: 08.07.2009

Kabul tarihi: 24.02.2010

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatric Endokrin ve Metabolizma Bölümü, Yard. Doç. Dr.*; Prof. Dr.**; Doç. Dr.***; Araş. Görev.****

zamanda boy kısalığı, kemik deformiteleri, eklemlerde gevşeklik, kas güçsüzlüğü ve kronik ağrı olmaktadır.

Osteogenezis imperfekta Sillence ve arkadaşları tarafından klinik ve radyolojik bulgular göz önüne alınarak 4 grup olarak sınıflandırılmıştır (3). Tip 1 Oİ deformiteleri olmayan hastaları kapsamaktadır. Tip 2 Oİ hastalığın neonatal letal formudur. Tip 3 Oİ yeni doğan döneminden sonra hayatta kalan çocuklardaki en ağır formudur. Bu hastalarda belirgin boy kısalığı, kırıklara ikincil gelişen ve özellikle vertebra ve ekstremiteleri tutan ağır deformiteler vardır. Hafif- orta derecede ekstremitte deformiteleri ve değişken boy kısalığı gösteren hastalar ise tip 4 Oİ olarak sınıflandırılmaktadır. Son yıllarda Oİ tip 5, 6 ve 7 olarak adlandırılan ve kollajen tip 1 α zincirlerinde mutasyonla ilişkili bulunmayan klinik tablolarda tanımlanmıştır (4-6).

Osteogenezis imperfektada ağır kemik deformitelerine karşın serum kalsiyum, inorganik fosfor, parathormon ve vitamin D düzeyleri genellikle normal referans aralığında bulunmaktadır (7). Bununla birlikte iliak kemik histomorfometrisi ile gösterildiği gibi süngerimsi kemik remodeling aktivitesinde ve kemik rezorbsiyonunu gösteren deoksipiridinolin, piridinolin ve hidrokspirolin gibi idrar belirteçlerinde artış saptanmaktadır (8).

Bifosfonatlar pirofosfatların sentetik analogları olup kemik rezorbsiyonunu osteoklastik aktiviteyi baskılayarak azaltmaktadırlar. Siklik pamidronat tedavisi ile Oİ'li hastaların çoğunda kemik dansitesinde hızlı bir artış, kronik kemik ağrılarında kaybolma, yıllık kırık oranında azalma ve mobilitede iyileşme sağlanmaktadır (1,9-12).

Bu çalışmada siklik intravenöz pamidronat tedavisi alan 31 Oİ'li hastanın klinik sonuçları literatür ışığında değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endok-

rin ve Metabolizma Bilim Dalında 2000 ile 2007 yılları arasında takip edilen ve siklik intravenöz pamidronat tedavisi alan 31 Oİ'li çocuğun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aile anamnezi, başvuru yaşları, hastalığın başlama yaşı ve tipi, tedavi öncesi ve sonrası kırık sayıları ile kemik mineral dansitesi (KMD) Z-skorumları, tedavi süreleri ve aldıkları yıllık pamidronat dozu değerlendirildi. Hastalar klinik bulgulara göre tanı almışlardı, genetik analiz yapılmamıştı. KMD Z-skorumları Hologic marka Dual enerji X-ray Absorptometri (DXA) cihazındaki veri tabanına göre hesaplandı. Takiplerde hastalarda kas gücü fizik muayene, ağrı ise sorgulama ile değerlendirildi.

Yılda bir DEXA yöntemiyle kemik mineral dansitesi, el bilek grafi ile hastaların osteopenileri ve mineralizasyonu değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket program kullanıldı. Dağılım nonparametrik dağılım gösterdiğinden ve grup içi sayılar az olduğundan Wilcoxon analizi uygulandı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 16'sı kız toplam 31 hasta incelendi. Hastaların 16'sında ebeveynler arasında akrabalık ve 11'inde aile bireylerinden bir ya da birkaçında Oİ vardı. Pozitif aile öyküsü olan 11 hastanın yedisinde ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu.

Hastaların ortalama yaşları 8.80 ± 5.04 yıl, hastalığın başlama yaşı 1.21 ± 2.41 yıl ve başvuru yaşları 3.29 ± 3.75 yıl idi. Hastaların 20'sinde mavi sklera, ikisinde dentinogenezis imperfekta vardı. Hiçbir hastada işitme kaybı saptanmadı. Klinik bulgularla hastalardan dokuzu tip 1, 11'i tip 3 ve 11'i tip 4 olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesi hastaların yıllık ortalama 7.45 ± 5.33 kırığı olduğu öğrenildi. Hastaların sekizinde başvuru öncesinde toplam 15 ve üstü sayıda kırık

Tablo 1. Hastaların pamidronat tedavi öncesi ve sonrası kırık sayıları ile boy SDS'leri.

| Hastalığın tipi (hasta sayısı) | Cinsiyet (Kız/Erkek) | Kırık sayısı | | | Boy SDS | | |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|---------------------------|----------------------------|----------|
| | | Tedavi öncesi (ort±SD) | Tedavi sonrası (ort±SD) | P değeri | Tedavi öncesi (ort±SD) | Tedavi sonrası (ort±SD) | P değeri |
| Tip 1 (9) | 7/2 | 3.55±2.06 | 0.55±0.72 | 0.0007 | -0.84±1.68 | -0.48±1.69 | 0,236 |
| Tip 3 (11) | 3/8 | 12.72±2.11 | 2.54± 2.11 | 0,0006 | -5.89±2.56 | -6.05± 1.84 | 0,263 |
| Tip 4 (11) | 5/6 | 5.36±2.65 | 1.86± 1.99 | 0,02 | -2.43±2.13 | -2.76±1.99 | 0,424 |
| Toplam (31) | 16/15 | 7.45±5.33 | 1.70± 1.90 | 0,001 | -3.01±2.93 | -3.07±2.87 | 0,328 |

oluşmuştu. Tedavi ile kırık sayıları yıllık ortalama 1.70 ± 1.90 'ye geriledi (Tablo 1). Pamidronat tedavisinden sonra tip 1 ve tip 4 Oİ tanısı alan hastalardan 9'unda hiç kırık olmadı. İkinci kez kırığı olması nedeniyle dört aylıkken başvuran bir hastada tedaviden sonraki 38 aylık izlemde toplam yedi kırık, tedavi öncesi üç kırığı olan bir başka hastada da tedaviden sonraki iki yılda beş kırık oluştuğu gözlemlendi.

Tedavi öncesi ortalama KMD Z skorlarında tedavi sonrası sadece üçüncü yıl istatistiksel anlamda artış gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yıllara göre KMD Z skorları (P değerleri tedavi öncesi KMD Z skoruna göre değerlendirilmiştir).

| | KMD Z skor | P değeri |
|---------------|------------|----------|
| Tedavi öncesi | -2.17±1.93 | . |
| 1. yıl | -2.05±0.73 | 0.291 |
| 2. yıl | -1.39±1.85 | 0.006 |
| 3. yıl | -1.54±1.60 | 0.86 |
| 4. yıl | -1.69±1.64 | 0.833 |
| 5. yıl | -1.64±1.12 | 0.643 |

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy SDS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Oİ tipleri arasında belirgin fark bulunduğu saptandı (Tablo 1).

Hastalar ortalama 3.43 ± 1.91 yıl (9 ay - 6 yıl) pamidronat tedavisi ile günlük 800 ü vitamin D aldı. Hastalardan altısında tedavi süresi 2 yıldan az iken bir hasta 2 kür tedavi aldıktan sonra kontrole gelmedi. Pamidronat tedavisi sekiz hastada iki ayda bir, 20 hastada üç ayda bir ve iki hastada dört ayda bir üç gün üst üste 1mg/kg/gün dozunda uygulandı. Başlangıçta hasta başına ortalama 14.4mg/kg/yıl pamidronat verildi. İzlem sırasında sekiz

hastanın doz aralığı altı ay, beş hastanın da dört ayda bir olacak şekilde düzenlendi (ortalama yıllık doz 12.2mg/kg). Bir hastada 4. yılın sonunda tedavi kesildi ve sonraki sekiz aylık izleminde yeni kırık olmadı.

Pamidronat tedavisi başladıktan sonra hastaların kas güçlerinde ve hareket becerilerinde artış kaydedildi. Tip 3 olarak değerlendirilen 11 hastadan sekizi tekerlekli sandalyeye bağımlı kalırken, iki hastada destekli yürüme, bir hastada da yardımsız yürüme sağlandı. Tedavi öncesi yürüyemeyen ortalama iki yaş civarında olan tip 4 Oİ'li üç hasta tedavi ile yürümeye, yeni doğan döneminde başvuran tip 4 Oİ'li bir hasta 18 ay izleminde desteksiz oturmaya ve emeklemeye başladı. Tip 1 Oİ'li hastaların tümü başvuru anında yürüyordu.

Tedavi öncesi belirgin kemik ağrısı olan üç hastadan ikisinde ağrı şikayeti tamamen geçerken birinde belirgin olarak azaldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu saptandı. Alkalen fosfataz düzeyleri ortalamanın üzerinde idi ancak tedavi öncesi ($643\pm 292\text{U/L}$) ve sonrası değerleri ($538\pm 204\text{U/L}$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Yedi hastada ilacın ilk uygulanması sırasında hafif ateş ve kırgınlık gelişti. Yakınmalar parasetamola cevap verdi ve tekrar etmedi. Pamidronat infüzyonu ve sonrasında üç günlük sürede hipokalsemi saptanmadı. Tedavi süresince başka herhangi bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Osteogenezis imperfekta tekrarlayan kırıklar nedeniyle yaşam kalitesini bozan kalıtsal bir hastalıktır.

Özellikle tip 3 ve 4 Oİ'li hastalarda oluşan deformiteler mobilizasyonu kısıtlamakta, hatta bazen yürüme imkansızlaşmaktadır (12-14). Osteogenezis imperfektada, sodyum florid, magneziyum oksid, kalsitonin ve anabolik steroidler gibi ilaçlar tedavide kullanılmış ancak anlamlı sonuçlar alınmamıştır (15,16). 1987 ve 1988'de Devogaler ve Huaux tarafından ağır Oİ'li iki olguda "pamidronate disodium"un olumlu etkileri yayınlandıktan sonra bu hastalığın tedavisinde küratif olmayan ancak klinik semptomların düzelmesinde belirgin iyileşme gösteren sonuçlar yayınlanmaya başlanmıştır (17,18).

Bifosfonat grubundan olan pamidronat pirofosfatların stabil analogudur. Pamidronat Oİ'da kemik dansitesindeki artışı ve kırık sayısındaki azalmayı osteoklastik aktiviteyi baskılayarak gerçekleştirmektedir (1,19). Osteogenezis imperfekta fizyopatolojisinden osteoblastların defektif tip 1 kollagen üretiminin sorumlu olmasına rağmen bifosfonatların tedavide etkin olduğu görülmektedir.

Pamidronat tedavisi alan hastalarda kırık sayıları ortalama % 77,5 oranında azaldı ve 9 hastada tedavi sonrasında hiç kırık olmadı. Bu dokuz hastanın beşi tip 1 Oİ, üçü tip 4 Oİ, sadece biri tip 3 Oİ idi. Tip 3 Oİ olan hasta adölesan dönem idi. Benzer şekilde Gloriuex, Aström, Florin ve Plotkin de kırık sayılarında belirgin azalma olduğunu ve hastalarının % 40'ında tedavi sonrası hiç kırık olmadığını rapor etmişlerdir (9,13,21,22). Letocha ve ark. (23) 18 Oİ'li hastayı içeren kontrollü bir çalışmada bir yıllık pamidronat tedavisi ile üst ekstremitelerde kırıklarda anlamlı azalma gözlerken alt ekstremitelerde kırıklarda anlamlı bir azalma olmadığını bildirmişlerdir. Falk ve ark. (1) ise altı hastalık serilerinde tüm olgularda tedavi sırasında yeni kırık gözlediklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak pamidronat tedavisi kırık oluşumunu tümüyle engellemekte, ancak kırık sayısında belirgin azalma sağlamaktadır.

Pamidronat tedavisi ile hastalarda ilk iki yılda KMD Z skorlarında belirgin artışlar gözlemlendi. Ancak ikinci yıldan sonra KMD Z skorlarındaki

artış durakladı ve yavaş bir tempo ile azalmaya başladı (Tablo 2). Ancak KMD'deki bu azalmaya paralel olarak kırık sayısında artma olmadı. Benzer şekilde uzun dönem pamidronat kullanılmış Oİ'li hastaların sonuçlarını yayınlayan yazarlar genellikle ilk iki yıldan sonra KMD'deki artışın durduğunu hatta yavaş da olsa azalmanın olduğunu belirtmektedirler (7,8,23-27). Ancak pamidronat tedavisinin erken dönem sonuçlarını içeren yayınlarda KMD'da belirgin bir artış bildirilmektedir (1,13,14,21,22,27-29). Rauch ve ark. uzun süreli tedavinin etkinliğini histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Tedavi başladıktan 2.7 yıl ve 5.5 yıl sonra yaptıkları değerlendirmede kemik mineral yoğunluğunun büyük bir kısmının tedavinin ilk 2-4 yılı içinde gerçekleştiğini göstermişlerdir (8). Ward ve ark. (30) yayınladıkları bir olguda iki yıllık tedavi sonrasında KMD normale geldiği için tedaviyi kestiklerini ancak kısa bir süre sonra hastanın stres kırığı nedeniyle tekrar başvurduğunu ve bu sırada KMD'da belirgin bir azalma saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin sonuçlarını yayınlayan otörlerin çoğu tedavi ile kırık sayılarında belirgin bir azalma elde ettiklerini fakat kırık sayısı ile kemik dansite artışı arasında birebir korelasyon bulmadıklarını belirtmektedirler (4). Nitekim hastaların ikisinde tedavi sırasında KMD Z skorlarındaki düzelme elde edilmesine rağmen kırık sayılarının arttığını saptadık.

Hastalarda hastalığın ağırlığına paralel şekilde boy SDS'lerinde de gerilik saptandı. Tedavi ile boy SDS'lerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken Oİ tipleri arasında belirgin fark olduğu tespit edildi. Zeitlin ve ark. (28) 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 tedavisi ile hastaların boylarında bir düzelme sağlamayaacağı belirtilmektedir (28). Çalışmamızda sadece tip 4 Oİ tanılı 11 hastanın boy skorunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptadık (Tablo 1). Tedavi almayan ağır Oİ'li hastaların büyümesinin yavaşladığı bilinmektedir (31). Bu nedenle

pamidronat tedavisinin boy üzerine olan etkilerini normal çocukların büyüme eğrilerinden ziyade tedavi almamış hastaların bilgileriyle karşılaştırmanın daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Pamidronat tedavisi Oİ'da kas gücünde artışa ve mobilizasyonda iyileşmeye yol açmaktadır (13,26,32). Falk ve ark. pamidronat tedavisi altında Oİ'lı hastalarda yeni kırık oluşumunu hastaların aktivitelerindeki artışa bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (1). Çalışmamızdaki hastalarda yeni oluşan kırıkların genelde majör bir travma ile oluştuğu ve kırıkların çoğunluğunun alt ekstremitelerde olduğu belirlendi. Bu nedenle artmış kas gücü ve mobilizasyonun sağladığı rahatlığın yeni kırıklardan sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların laboratuvar sonuçlarında alkalin fosfatda hafif artış dışında kalsiyum metabolizmasında belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Tedavi süresince alkalin fosfat yüksekliği sürdü. Literatürde serum kalsiyum, PTH, ALP seviyelerinde normal değerlerin alt düzeylerine kadar olan düşüşler gözlemlendiği ve kemik döngüsü belirteçlerinde anlamlı baskılanma olduğu belirtilmektedir (7,13,26).

Hastalarımızın % 22.5'unda pamidronat tedavisinin ilk dozu sonrasında gelişen subfebril ateş ve sırt ağrıları dışında hiçbir hastada yan etki gözlenmedi.

Pamidronat tedavisi ile ilgili çalışmalarda Oİ'da genellikle 9 mg/kg/yıl (4-12 mg/kg/yıl) dozunda ve 2-4 aylık periyodlarla uygulama bildirilmektedir (1,7,8,10-12,19,21,22,27-29,33). Hastaların büyük bir kısmı pamidronat tedavisini 12 mg/kg/yıl dozunda ve 3 aylık periyodlarda aldı. Tip 3 Oİ'li hastalar ise pamidronat tedavisini 2 aylık periyodlarla kullandılar. Hastalar ortalama 3.45 yıl (9 ay-6 yıl) izlendi. Dört yıl ve üzerinde izlenen tip 1 ve tip 4 Oİ'li hastalarda tedavinin sürdürülmesi ile gerek kemik mineral yoğunluğunda gerekse kırık sayılarında daha fazla bir iyileşme olmadığı gözlemlendi. Pubertal dönemde seks steroidlerindeki artışın kemik mineralizasyonuna katkısı göz önüne alındığında özelli-

likle tip 1 ve tip 4 Oİ'li hastalarda tedavinin sürdürülmesi konusu tartışmaya açıktır. Bu grup hastalarda tedavi süresinin 3 veya 4 yıllık tedavi süresi yeterli gibi görülmektedir. Nitekim Rauch ve ark. (25) üç yıl siklik pamidronat tedavisi alan 38 Oİ'li hastayı içeren çalışmalarında benzer özellikleri taşıyan çiftlerden birinde tedaviyi sürdürürken diğerinde kesip iki yıl gözlediler. Tedavi kesilen grupta KMD Z skorlarında azalma görülmesine karşın kemik mineralizasyonun her iki grupta artmaya devam ettiğini kırık oranı ve fonksiyonel durumlarında benzer olduğunu bildirdiler. Buna karşın Andıran ve ark. (11) pamidronat tedavisinin kesilmesi ile hastalarının bir kısmında kırık sayılarında ve kemik ağrısında artış olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak Oİ'da pamidronat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık sayısında ve 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 seçenek olarak görülmektedir. Tedavi dozu, süresi ve ilaç kesimi konusundaki tartışmalara cevap verecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-578.
2. Marini JC, Chernoff EJ. Osteogenesis imperfecta. In: Cassidy SB, Allenson JE, eds. *Management of genetic syndromes*. Philadelphia, PA: Willey-Liss Inc; 2001:281-300.
3. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-116.
4. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type 5 osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650-58.
5. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type 6: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17:30-38.
6. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type 7 : an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31:12-18.
7. 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(3):986-992.
8. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects

of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):511-116.

9. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med* 1998;339:947-952.

10. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Intravenous pamidronate therapy in Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatr neonatol* 2008;49(5):161-165.

11. 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(1):63-72.

12. 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(4):483-487.

13. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-68.

14. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type 6 in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2007;40:638-644.

15. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assesment of indices of dual energy X ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-546.

16. Özer G, Önenli-Mungan N, Yüksel B, ve ark. Osteogenezis imperfektalı 15 hastanın değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2001;36:155-159.

17. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, et al. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16(5):360-363.

18. Huaux JP, Lokietek. Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1988;8(1):71-72.

19. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, et al. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta response to treatment and influencing outcome. *J pediatr Orthop* 2007;27(2):225-227.

20. Braga V, Gatti D, Rossini M, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;34:1013-1016.

21. Forin V, Arabi A, Guignonis V, et al. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-318.

22. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1846-1850.

23. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types 3 and 4 osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):977-986.

24. Vallo A, Rodriquez-Levy F, Rodriquez Soriano J. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr* 2006;95(3):332-339.

25. 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(4):1268-1274.

26. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356-364.

27. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assesment of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-546.

28. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, et al. Height and Weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescent with osteogenesis imperfecta types 1, 3 ve 4. *Pediatrics* 2003;111:1030-1036.

29. Langman CB. Editorial: improvement of bone in patients with osteogenesis imperfecta treated with pamidronate- lessons from biochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):984-985.

30. Ward KA, Adams JE, Freemont TJ, et al. Can bisphosphonate treatment be stopped in a growing child with skeletal fragility? *Osteoporos Int* 2007;18(8):1137-1140.

31. Vetter U, Pontz B, Zauner E, et al. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992;50:36-41.

32. Montpetit K, Polatkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111(5):601-603.

33. Goksen D, Coker M, Darcan S, et al. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006;48(2):124-129.