

# Osteogenezis İmperfektalı 9 Erişkin Olgunun Özellikleri

## Features of 9 Adult Cases of Osteogenesis Imperfecta

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY,<sup>a,b</sup>  
Banu ŞARER YÜREKLİ,<sup>a,b</sup>  
Fatma KEKLİK,<sup>a</sup>  
İlker ALTUN,<sup>a,b</sup>  
Mehmet ERDOĞAN,<sup>a,b</sup>  
Şevki ÇETİNKALP,<sup>a,b</sup>  
Gökhan ÖZGEN,<sup>a,b</sup>  
Damla Gökşen ŞİMŞEK,<sup>c</sup>  
Fusun SAYGILI<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,

<sup>b</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma BD,

<sup>c</sup>Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nozdemirkutbay@hotmail.com

**ÖZET** Osteogenezis imperfekta yaygın osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları ve bunun sonucunda oluşan deformitelerle karakterize genetik bir hastalıktır. Çoğu vakada Tip1 kollajen yapımından sorumlu COL1A1 veya COL1A2 genlerinden birinde dominant bir mutasyon sonucu gelişir. Osteogenezis imperfektalı olguların tedavisinde hedef; kırıkları ve ağrıyı azaltmak, uzun dönem kemik deformitelerini önleyerek kişinin fonksiyonel kapasitesini artırmak ve mobilizasyonunu sağlamaktır. Bu çalışmada, osteogenezis imperfektalı 9 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyeti, aile anamnezi, başvuru yaşları, hastalığın başlama yaşı, kırık sayıları, kemik mineral dansitesi T ve Z skorları, aldıkları tedavi ve süreleri, kemik yapım-yıkım belirteçleri, 25-OH D vitamin düzeyleri değerlendirildi. Bu çalışmada, ikisi erkek yedisi kadın toplam 9 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların ortalama yaşı 24 idi. Tanı yaşları 1,5-15 arasında değişmekte idi. Oral alendronat, pamidronat ve zoledronik asit alan olgularımızda son dönemde yeni kırık oluşumu gözlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Osteogenezis imperfekta; kırıklar, kemik; pamidronat

**ABSTRACT** Osteogenesis imperfecta is a congenital bone disorder characterized by osteoporosis, recurrent fractures and deformities. Most cases are caused by mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes responsible for Type-1 collagen production. Treatment of the patients with OI is aimed at increasing bone strength and personal functionality in order to prevent fracture and maintain mobility and decrease pain. Nine cases of OI (n=7 F, n=2 M) were retrospectively investigated. In this study, following parameters were evaluated: the age, gender, family medical history, duration of disease, frequency of fractures, bone mineral density scores, duration and types of medical therapy, bone turnover markers, the level of 25(OH) vitamin D. The mean of age of our patients was 24. The age at the time of diagnosis was between 1,5 and 15 years old. Oral alendronate, pamidronate and zoledronic acid were given and no fracture was observed with this bisphosphonates treatment.

**Key Words:** Osteogenesis imperfecta; fractures, bone; pamidronate

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2015;10(1):24-30

Osteogenezis imperfekta (OI) yaygın osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları ve bunun sonucunda oluşan deformitelerle karakterize genetik bir hastalıktır. OI'nin insidansı farklı tipleri birlikte düşünüldüğünde 15 000-20 000 doğumda 1'dir.<sup>1</sup> Temel patoloji, Tip 1 kollajen zincirlerini kodlayan COL1A1 ya da COL1A2 genindeki mutasyonlardır. COL1A1 ve COL1A2 genindeki mutasyonlar Tip 1 kollajenin yapısını ya da miktarını değiştirerek, OI'nin subklinik fenotipinden ölümcül fenotipine kadar geniş aralıktaki iskelete ait klinik tablosunu oluşturur.<sup>1</sup> Hastalık tipik

olarak otozomal dominant geçişlidir, ancak otozomal resesif kalıtım da tarif edilmiştir. Her ne kadar iskelet deformitesi ve kırık bu hastalığın temel özelliği olsa da dişler, cilt, ligamentler ve skleralar dâhil olmak üzere diğer dokular da etkilenmektedir.

Oİ, Sillence ve ark. tarafından klinik ve radyolojik bulgular göz önüne alınarak dört grup olarak sınıflandırılmıştır.<sup>2</sup> Tip 1 Oİ, en hafif ve en yaygın olanıdır. Mavi sklera, kırıklar ve duymada bozukluğun görüldüğü Tip I Oİ'de bireylerin genellikle çocukluk çağında kırıkları mevcuttur ve puberteden sonra iyileşir. Bu bireylerin normal yaşam beklentileri vardır. Tip 2 Oİ, hastalığın perinatal letal formudur. Etkilenmiş fetüs ve infantlar ya ölü doğar ya da doğumdan sonra birkaç gün- hafta içinde respiratuar komplikasyonlara sebep olan multipl torasik fraktürler nedeni ile kaybedilir. Yaşama bağdaşan en ciddi Oİ tipi; Tip 3'tür. Yüzlerce kırık, belirgin kısa boy, ilerleyici deformiteler, ciddi skolyoz ve kısalmış yaşam söz konusudur. Tip 4 Oİ'li olgular ise hafif-orta derecede ekstremitte deformiteleri ve değişken boy kısalığı

göstermektedir.<sup>3</sup> Sillence'in Oİ klasifikasyonu Tablo 1'de görülmektedir.<sup>4</sup>

Yeni gen mutasyonlarının bulunmasıyla Oİ, Tip 15'e kadar genişlemiştir. Genetik geçiş şekilleri ve bulunan mutasyonlar Tablo 2'de görülmektedir.<sup>5</sup> İskelet Displazisi Uluslararası Topluluğu'nun Nözo- loji Grubu, 2009 yılında Sillence klasifikasyonunu baz alarak yeni bir sınıflama oluşturmuştur.<sup>6</sup> Bu sınıflamaya göre Oİ beş klinik alt tip olarak sunulmuş ve Oİ'ye sebep olan genler ayrıca belirtilmiştir.

Bu çalışmada 2008 yılından beri merkezimizde izlem altına alınmış olan erişkin yaştaki 9 Oİ'li olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMLARI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bölümünde 2008-2014 yılları arasında takipli olan Oİ'li 9 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgularımızdan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Olguların yaşı, cinsiyeti, aile anamnezi, başvuru yaşları, hastalığın başlama yaşı, kırık sayıları,

**TABLO 1:** Osteogenezis imperfektanın Sillence klasifikasyonu.

Tip	Klinik Özellikler	Sıklık
Tip 1	Kemik kırıkları, mavi sklera görülür	1/15 000-1/20 000
Tip 2	Sıklıkla yürümeye başladığı dönemde ilk kırık oluşumu görülür Otuz yaşına gelen olguların %90'ında sensörinöral işitme kaybı gelişir İntrauterin veya perinatal dönemde ölümcül seyredir Olguların %60-80'i doğumun birinci gününde ciddi kemik kırıkları, akciğer gelişim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, pnömoni gibi nedenlerle yaşamlarını kaybeder. Yenidoğanda mavi sklera, yumuşak kafa kemikleri, üçgen yüz görünümü, sivri burun, multipl kemik kırıkları görülür	1/20 000-60 000
Tip 3	İlerleyici kemik deformiteleri, kas güçsüzlüğü, hareket kısıtlılığı, ciddi gelişme geriliği görülür Kafa kemiklerindeki deformiteye bağlı oluşan kranial basıya bağlı tetrapleji, solunum merkezindeki basıya bağlı ani ölüm görülebilir Karakteristik üçgen yüz görünümü, küçük çene, geniş alın görülebilir Erken dönemde işitme kaybı görülür İki yüzün üzerinde kırık sayısı görülebilir ve erken dönemde immobil hâle gelirler Solunumsal problemler nedeni ile hayatlarını kaybederler	1/50 000-100 000
Tip 4	Fenotip olarak Tip1 ve Tip 3'den tam olarak ayırt edilemez İlerleyici olarak hareket kısıtlılığı gelişir Uzun kemiklerdeki eğilme ve vertebra kırıklarına bağlı kısa boyludurlar Yaşam boyu kırıklar görülebilir, ancak 20-40 yaşları arasında kırıklar daha az görülür Beklenen yaşam süresi kısadır	Sıklığı bilinmiyor

**TABLO 2:** Osteogenezis imperfektada genetik geçiş şekilleri ve bulunan mutasyonlar.

Oİ Tip	Genetik geçiş	Fenotip	Genetik defekt
Tip 1	Otozomal dominant X'e bağlı geçiş	Hafif Hafif	<i>COL1A1</i> <i>PLS3</i>
Tip 2	Otozomal dominant	Ölümcül	<i>COL1A1</i> veya <i>COL1A2</i>
Tip 3	Otozomal dominant	İlerleyici deformite	<i>COL1A1</i> veya <i>COL1A2</i>
Tip 4	Otozomal dominant	Orta	<i>COL1A1</i> veya <i>COL1A2</i>
Tip 5	Otozomal dominant	Orta, hipertrofik kallus ve kemiklerarası membranda kemikleşme	<i>IFITM5</i>
Tip 6	Otozomal resesif	Orta-ciddi	<i>SERPINF1</i>
Tip 7	Otozomal resesif	Ciddi-ölümcül	<i>CRTAP</i>
Tip 8	Otozomal resesif	Ciddi-ölümcül	<i>LEPRE1</i>
Tip 9	Otozomal resesif	Ciddi-ölümcül	<i>PPIB</i>
Tip 10	Otozomal resesif	Ciddi	<i>SERPINH1</i>
Tip 11	Otozomal resesif	İlerleyici deformite ve kırıklar	<i>FKBP10</i>
Tip 12	Otozomal resesif	İlimli	<i>SP7</i>
Tip 13	Otozomal resesif	Ciddi	<i>BMP1</i>
Tip 14	Otozomal resesif	Olası ciddi	<i>TMEM38B</i>
Tip 15	Otozomal resesif Otozomal dominant	Olası ciddi Erken osteoporoz	<i>WNT1</i>

kemik mineral dansitesi (KMD) T ve Z skorları, aldıkları tedavi ve süreleri, kemik yapım-yıkım belirteçleri, 25-OH D vitamin düzeyleri değerlendirildi.

Bu çalışmada ikisi erkek yedisi kadın olmak üzere 9 olgu retrospektif olarak incelendi. Sadece

bir olgu evli ve çocukları da Oİ nedeni ile izlem altında idi. Olguların ortalama yaşı 24, tanı yaşları 1,5-15 yıl arasında değişmekte idi. Dokuz olgunun üçünün Oİ aile öyküsü vardı. Bu üç olgunun fizik muayenesinde mavi sklere dikkat çekmekte idi. Olguların hiçbirinde işitme kaybı saptanmadı. Dokuz olgumuza ait sosyodemografik veriler ve başvuru anı laboratuvar verileri Tablo 3 ve Tablo 4'te görülmektedir. Başlangıç ve takip verilerine ulaşılabilen 9 olgunun özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

### OLGU 1

Kırk yaşındaki kadın olgunun ailesinde Oİ öyküsü mevcuttu. Anamnezinde 10-11 yaşlarında femur kırığı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede mavi sklere mevcuttu. Olgunun başvuru anı ve son laboratuvar değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. 2008-2010 yılları arasında alendronat sodyum tedavisi alan olgunun başvuru anında KMD'de L1-L4 T skoru -2,2, Z skoru -2,1 olan olguya 2011 yılından itibaren zolendronik asit 5 mg (15 dakikada intravenöz infüzyon) ve 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3 içeren D vitamini preparatı başlandı. İki yıllık tedavinin ardından L1-L4 T skoru -2,06, Z skoru -1,89 saptandı. İzlemede yeni kırık oluşumu izlenmedi.

### OLGU 2

Yirmi altı yaşındaki erkek olgu, 10 yaşında Oİ tanısı almış. Anamnezinde beş kardeşinden dördüne Oİ tanısı konulduğu öğrenildi. Olgunun bize başvuru anına kadar 200 kırığı olduğu öğrenildi. Fizik

**TABLO 3:** Olguların sosyodemografik özellikleri.

	Yaş	Tanı yaşı	Cinsiyet	Aile öyküsü	Kırık sayısı	Mavi sklere
Olgu 1	40	-	K	Var	1	Var
Olgu 2	26	10	E	Var	200	Var
Olgu 3	20	10	K	Yok	-	Yok
Olgu 4	23	1,5	K	Yok	50	Yok
Olgu 5	21	4	K	Var	2	Var
Olgu 6	23	5	K	Yok	5	Yok
Olgu 7	21	6	E	Yok	-	Yok
Olgu 8	21	15	K	Yok	4	Yok
Olgu 9	22	4	K	Yok	6	Yok

**TABLO 4:** Olguların başvuru anındaki laboratuvar değerleri.

	ALP (U/L) (35-104)	Kalsiyum (mg/dL) (8,6-10,2)	Fosfor (mg/dL) (2,3-4,5)	25-OH vit. D (nmol/l)	Osteokalsin (ng/mL) (2-22)	Dpd (nmol/L) (2,3-5,4)	PTH (pg/mL) (12-88)
Olgu 1	35	9,1	2,9	83	7,32	7,64	31,8
Olgu 2	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 3	58	9,8	3,5	41	8,09	12	73,3
Olgu 4	60	9,3	2,9	54	4,73	6,46	85,6
Olgu 5	73	9,1	3,8	70	12,3	7,04	21,4
Olgu 6	86	9,2	3,8	40	8,62	11	20
Olgu 7	122	9,7	3,6	40	7,08	4,8	38,9
Olgu 8	85	9,9	3,7	24	3,35	9,52	74,8
Olgu 9	51	8,8	3,6	25	4,85	9,32	42,9

**TABLO 5:** İzlemi devam eden olguların son laboratuvar değerleri.

	ALP (U/L) (35-104)	Kalsiyum (mg/dL) (8,6-10,2)	Fosfor (mg/dL) (2,3-4,5)	25-OH vit. D (nmol/l)	Osteokalsin (ng/mL) (2-22)	Dpd (nmol/L) (2,3-5,4)	PTH (pg/mL) (12-88)
Olgu 1	31	8,7	4,3	51	-	6	39,1
Olgu 2	57	9,6	3,3	29	5,63	6	58,8
Olgu 4	52	9,4	2,6	65	4,89	13,1	68,9
Olgu 6	65	9,5	3,57	62	6,51	7	43,8
Olgu 7	111	9,8	3,9	84	6,6	-	48
Olgu 9	45	9,5	3,6	40	2,81	7	54,5

muayenesinde mavi sklera mevcuttu. Olgunun başvuru anı ve son laboratuvar değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. 2006-2012 yılları arasında alendronik asit kullanmış olan olgunun KMD'de L1-L4 T skoru -4,3, Z skoru -3,6 idi. Olgunun 2012 yılından itibaren pamidronat tedavisi ve 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3 içeren D vitamini preparatı aldığı görüldü. İki yıllık tedavinin ardından KMD'de L1-L4 T skoru -4,8, Z skoru -4,8 olarak bulundu. İzlemede yeni kırık yoktu.

### OLGU 3

Yirmi yaşındaki kadın olgu, 10 yaşında Oİ tanısı almış. Aile öyküsü yoktu. Olgunun fizik muayenesinde mavi sklera yoktu. Pediatrik izlem döneminde pamidronat tedavisi aldığı öğrenildi. Olgunun başvuru anı laboratuvar değerleri Tablo 4'te görülmektedir. 25 OH D vitamini düzeyi 41 nmol/L olması nedeni ile D3 damla haftada 50 000 ünite/hafta, sekiz hafta boyunca alacak şekilde yükleme tedavisi verildi.

### OLGU 4

Yirmi üç yaşındaki kadın olgu, bir buçuk yaşında iken Oİ tanısı almış. Aile öyküsünün olmadığı öğrenilen olgunun fizik muayenesinde mavi sklera yoktu. Olgunun toplam 50 kırığı olmuş, 15 kez operasyon geçirmiş. Son beş yıldır kırık öyküsü yok. Olgunun başvuru anı ve son laboratuvar değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. 2000-2011 yılları arasında üç ayda bir pamidronat 20 mg/m<sup>2</sup> IV tedavi verilerek izlenmişti. 2011 yılında KMD'de L1-L4 T skoru -4,1, Z skoru -4,1 olan olguya alendronik asit ve 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3 içeren D vitamini preparatı başlanmıştı. Üç yıllık tedavinin ardından 2014 yılında bakılan L1-L4 T skoru -3,9, Z skoru -3,8 saptandı. İzlemede yeni kırık gözlenmedi.

### OLGU 5

Yirmi bir yaşındaki kadın olgu dört yaşında iken Oİ tanısı almış. Aile öyküsü mevcuttu. Dört yaşında ve 12 yaşında mikrotravma ile kırık öyküsü

olan olgunun fizik muayenesinde mavi sklera mevcuttu. 2008 yılında üç ayda bir IV pamidronat başlanmış. Beş yıl tedavisi bu şekilde devam etmiş. 2008 yılında KMD'de L1-L4 Z skoru -1,72, 2011 yılında L1-L4 Z skoru -1,77 olarak ölçülmüş. 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3 içeren D vitamini preparatı almaktadır. Olgunun başvuru anı laboratuvar değerleri Tablo 4'te görülmektedir.

#### OLGU 6

Yirmi üç yaşındaki kadın olgu, beş yaşında iken Oİ tanısı almış. Toplam kırık sayısının beş olduğu öğrenildi. Aile öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde mavi sklera yoktu. 1996-2013 yılları arasında pamidronat tedavisi ile izlenmişti. Olgunun başvuru anı ve son değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. Başvuru anında yapılan KMD'de L1-L4 T skoru -4,08, Z skoru -3,9 olan olgu, 2013 yılından itibaren haftada bir alendronat sodyum 70 mg ile izlendi. 1500 mg kalsiyum karbonat ve 400 IU kolekalsiferol içeren D vitamini çiğneme tableti almakta idi. İzleminde yeni kırık oluşumu gözlenmedi.

#### OLGU 7

Yirmi bir yaşındaki erkek olgu, altı yaşında iken Oİ tanısı almış. Aile öyküsü yoktu. 1998-2013 yılları arasında düzenli pamidronat tedavisi almıştı. Başvuru anında KMD'de L1-L4 T skoru -0,45 idi. Olgunun başvuru anı ve son değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. Olgu bir yıl tedavisiz izlendikten sonra zolendronik asit 5 mg IV tedavisi başlandı. 25 OH D vitamin düzeyi 40 nmol/L olması nedeni ile D3 damla haftada 50 000 U, sekiz hafta şeklinde yükleme tedavisi verildi. İzleminde yeni kırık oluşumu yoktu.

#### OLGU 8

Yirmi bir yaşındaki kadın olgu, 15 yaşında iken Oİ tanısı almış. Aile öyküsü yoktu. Toplam kırık sayısı dört olan olgunun fizik muayenesinde mavi sklera yoktu. Olgunun başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 4'te görülmektedir. 25 OH D vitamin düzeyi 24 nmol/L olması nedeni ile D vitamini yükleme tedavisi başlandı.

#### OLGU 9

Yirmi iki yaşındaki kadın olgu, dört yaşında iken Oİ tanısı almış. Toplam kırık sayısı altı idi. Aile öyküsü yoktu. 2003-2013 yılları arasında pamidronat tedavisi almış olan olgunun başvuru anında KMD'de L1-L4 T skoru -1,36, Z skoru -1,15 idi. Toplamda iki doz IV 5 mg zolendronik asit almış. 2014 yılında yapılan KMD'de T skoru -1,1, Z skoru -0,9 olarak raporlanmış. Olgunun başvuru anı ve son değerleri Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. İzleminde yeni kırığı oluşmadı. 25 OH D vitamin düzeyi 25 nmol/L olması nedeni ile D3 damla haftada 50 000 U, sekiz hafta şeklinde yükleme tedavisi verildi.

### TARTIŞMA

Oİ, tekrarlayan kırıklar nedeni ile yaşam kalitesini bozan kalıtsal bir hastalıktır. Tip 1 kollajen yapımından sorumlu *COL1A1* veya *COL1A2* genlerinden birinde dominant bir mutasyon sonucu gelişir. Hastalık, Tip 1 kollajen içeren organ ve dokularda (cilt, ligament, tendon, demineralize kemik, dentin) klinik patolojik bulgularla ortaya çıkar. Oİ'de Tip 1 kollajen yapım defektinden hem intramembranöz oluşumu hem de encondral kemik tamir ve oluşumu etkilenir.<sup>7</sup>

Oİ'li olgularda ağır kemik deformitelerine karşın serum kalsiyum, inorganik fosfor, parathormon ve vitamin D düzeyleri genellikle normal referans aralığında bulunmaktadır.<sup>8</sup> Kemik rezorpsiyonunu gösteren deoksipiridinolin, piridinolin ve hidroksiprolin gibi idrar belirteçlerinde artış saptanmaktadır.

Oİ'li olguların tedavisinde hedef; kırıkları azaltmak, ağrıyı azaltmak, uzun dönem kemik deformitelerini önleyerek, kişinin fonksiyonel kapasitesini artırmak ve mobilizasyonunu sağlamaktır.<sup>9</sup> Oİ tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Medikal tedavinin yanı sıra fizik tedavi ve rehabilitasyon, cerrahi girişimler ve deneysel tedaviler gerekli olabilir.<sup>10</sup>

Ciddi Oİ için tatmin edici bir tedavi henüz bulunabilmiş değildir. Kök hücre transplantasyonu ve çeşitli gen terapileri ile ilgili araştırmalar henüz klinik pratiğe yansımamıştır.<sup>11-13</sup> Orta-ciddi Oİ vakalarında bisfosfonat tedavisine çocuklarda ve hatta infant döneminde bile başlanmaktadır. Oİ'nin eriş-



kinlerde tedavisiyle ilgili daha az veri bulunmaktadır.

Bisfosfonatlar, Oİ tedavisinde kırık önleyici temel farmakolojik ajanlardır. Bisfosfonatlardan pamidronat, üç ardışık günde olacak şekilde sıklık düzendinde 0,5-1,0 mg/kg/gün dozunda verilir. Pamidronatla yapılan kontrollü bir çalışma için Tip 3 ve Tip 4 Oİ olan 18 çocuk (4-13 yaş arası) çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubu, bir yıl süreyle pamidronat verilen tedavi kolu ve tedavi verilmeyen izlem koluna ayrılmıştır. Pamidronat bu çalışmada ardışık üç gün süreyle, üç ayda bir sıklık olarak verilmiştir. Bir yıl sonunda tedavi alan kolda lumbar KMD değeri, vertebra ortası yükseklik değeri ve total vertebral alan değerinde tedavi almayan gruba göre artış gözlenmiştir. Üst ekstremitelerde kırık oranının bir yıllık tedavi sonunda azaldığı görülmüştür.<sup>14</sup>

Zoledronik asit, Oİ'de her altı ayda bir infüzyon şeklinde verilir. Zoledronik asitle yapılan bir çalışmada, 1,5-16,8 yaş arası hafif (Tip 1) Oİ'si olan 17 olgu değerlendirilmiştir. İki yıllık tedavi sonrasında ortanca lumbar KMD Z skoru -2'den -0,7'ye artış göstermiştir. İki olguda semptomatik hipokalsemi gelişmiştir. Zoledronik asit ile bir yıllık tedavi döneminde kırık sayısında tedavi öncesindeki döneme göre azalma olduğu görülmüş, ancak kısa süreli izlem nedeniyle uzun dönem etkinliği belirlenememiştir.<sup>15</sup>

Pamidronat infüzyonu, Oİ tedavisinde standart tedavi olmakla birlikte, zoledronik asidin kullanım kolaylığı ve güçlü etkisi nedeni ile alternatif tedavi ajanı olarak düşünülebilir. Zoledronik asidin pamidronatla yapılan karşılaştırmalı çalışmasına 23 olgu dâhil edilmiş. Bir kola pamidronat 1 mg/kg/gün dozundan iki gün süreyle, diğer kola zoledronik asit 0,025-0,05 mg/kg/gün dozunda her üç-dört ayda bir verilmiştir. Bir yıllık tedavinin sonunda klinik, biyokimyasal parametreler, yan etki profili ve KMD değerleri, kırık oranları tespit edilmiştir. Pamidronat grubunda lumbar KMD %51,8 (p=0,053) ve zoledronik asit grubunda lumbar KMD %67,6 (p=0,003) artmıştır. Lumbar Z skorunda; pamidronat grubunda -5,3'ten -3,8'e artış görülürken (p=0,032), zoledronik asit grubunda -4,8'den -2,3'e artış (p=0,007) görülmüştür. İki ilacın lumbar Z skorunda yarattığı değişiklik karşılaştırıl-

dığında; zoledronik asit grubunda pamidronata göre değişiklik daha fazladır ancak sınırda istatistiksel anlamlılık taşımaktadır.<sup>16</sup> Her iki grupta da orta düzeyde yan etki gözlenmiştir. Bu çalışma, zoledronik asidin güvenilir ve etkin bir tedavi olduğunu göstermiştir. Ancak uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Oral alendronatın, yaşları 4-18 yıl arasında değişen 139 kişiye verildiği bir çalışmada, iki yıllık tedavi sonrası lumbar KMD'de plaseboya karşılaştırıldığında artış görülmüştür.<sup>17</sup> Akçay ve ark.nın 2008 yılında 12 hastalık alendronat deneyimlerinin yayınlandığı çalışmada, alendronatın kırık oranını anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. L2-L4 T skoru -4,6 dan -2,7'ye gerilemiştir.<sup>18</sup>

Son dönemde oral risedronatla çocuklarda yapılmış olan randomize çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, hafif Oİ'de bu tedaviyle kırık oranında azalma olmuştur.<sup>19</sup>

Oİ'de bisfosfonat tedavisinin yan etkisine yönelik olarak; çocuklarda ve 25 yaşına kadar olan genç erişkinlerde çene osteonekrozu bildirilmemiştir.<sup>20</sup> Bisfosfonatların erişkin dönemde kullanımına ait daha az veri mevcuttur. Chevrel ve ark.nın 64 olgu ile yaptıkları üç yıllık randomize plasebo kontrollü alendronat çalışmasında, kalça ve lumbar KMD değerlerinde artış saptanmıştır. Kırık oranında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.<sup>21</sup>

Shapiro ve ark.nın yaptığı randomize olmayan gözlemsel çalışmada; 90 Oİ olgusu; 28'i IV pamidronat ile 17'si oral risedronat ile 10'u da oral alendronat ile tedavi ediliyor. Otuz beş olgu tedavi almıyor. Tip 1 Oİ olguları için, bütün bisfosfonat tipleri lumbar bölgede artmış KMD ile ilişkili bulunmuştur. Oral bisfosfonat kullananlarda total kalça KMD'de artış görülmüştür. Kırık oranında azalma sadece Tip 3/4 Oİ olgularında IV pamidronat ile görülmüştür.<sup>22</sup> Zoledronik asitle yapılan 10 olguluk gözlemsel çalışmada, 24 ve 36. aylarda lumbar KMD'de, 24. ayda femoral boyunda KMD değerlerinde artış gözlenmiştir. Çalışma süresinde kırık gözlenmemiştir.<sup>23</sup>

Son yıllarda Oİ nedeni ile izlenen olgularda bisfosfonat tedavisi sayesinde yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır.<sup>24</sup> Bisfosfonat tedavisi küratif olmasa da kırık sayısını belirgin olarak azalttığı ortaya konul-

muştur. Bizim çalışmamızda da oral alendronat, pamidronat ve zoledronik asit alan olgularımızda son dönemde yeni kırık oluşumu gözlenmemiştir.

Orwoll ve ark.nın randomize, plasebo-kontrollü çalışmasında, 79 Oİ olgusu 18 ay boyunca teriparatid ve plasebo koluna ayrılmıştır. Teriparatid ile tedavi edilen olguların lumbar ve kalça KMD değerleri plasebo kolu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kemik belirteçlerinde de anlamlı değişiklikler olmuştur. Olguların kendi raporladığı kırık oranında iki grup arasında fark saptanmamıştır.<sup>25</sup> Teriparatid

tedavisinin bisfosfonatlara üstün olup olmadığını gösterilebilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

RANKL antikoruna, denosumab, Oİ Tip 6'lı dört olguda denenmiş ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> Sklerostin antikoruna Tip 3 Oİ fare modelinde anabolik ajan olarak etki etmiştir.<sup>27</sup>

Preklinik çalışmaları hâlen devam eden gen terapilerinin Oİ'li olgularda küratif tedavi olacağı umut edilmektedir. Daha etkin bir tedavi uygulaması bulununcaya dek bisfosfonat tedavisi en etkin tedavi gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(9):540-57.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
- Lindah K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R79-90.
- Huber MA. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):314-20.
- Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(6):536-41.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(5):943-68.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1650-8.
- Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):986-92.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363(9418):1377-85.
- Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev* 2010; 86(11):743-6.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001;97(5):1227-31.
- Le Blanc K, Gotherstrom C, Ringdén O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E, et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation* 2005;79(11):1607-14.
- Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trend Mol Med* 2005; 11(6):299-305.
- Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, 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(6):977-86.
- Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5):346-53.
- Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(5-6):485-91.
- Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):355-64.
- Akçay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45(2):105-9.
- Bishop N, Adams S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382(9902):1424-32.
- Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37(4):196-200.
- Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(2):300-6.
- Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010;87(2):120-9.
- Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Durán Martínez M, Olivar Roldán J, Guijarro De Armas G, Parra Garcia JI. [Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta]. *Endocrinol Nutr* 2010;57(6):245-50.
- Rauch F, Glorieux. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 139C(1):31-7.
- Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124(2):491-8.
- Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12(3):183-8.
- Sinder BP, Eddy MM, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Sclerostin antibody improves skeletal parameters in a Brtl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2012;28(1):73-80.