

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ ÇOCUKLARDA PAMİDRONAT TEDAVİSİNİN BOY, KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU, KIRIK SIKLIĞI VE KABA MOTOR BECERİLERE ETKİSİ

Impact of Pamidronate on Height, Bone Mineral Density, Fracture Rate and Gross Motor Function Among Children with Osteogenesis Imperfecta

Yağmur ÜNSAL¹ 

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Osteogenezis imperfekta (OI), kemik mikromimari bozukluğu nedeniyle osteopeni ve tekrarlayan kemik kırıklarının görüldüğü genetik, sistemik bağ doku hastalığıdır. OI'nin tedavisinde bisfosfonat grubu (pamidronat, zoledronik asit (ZA)) antiresorptif ilaçlar kullanılır. Bu çalışmada klinik olarak OI tanısı alan 16 olguda pamidronat tedavisinin boy, kemik mineral içeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY), vertebra kırıkları, vertebra dışı kırıklar ve kaba motor alandaki becerilere etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Şubat 2022-Temmuz 2023 arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk endokrinoloji polikliniğinde izlenen ve OI tanısı alan 16 olgu (K/E=5/11) retrospektif olarak incelendi. Tıbbi geçmiş, antropometrik ölçümler, laboratuvar, radyolojik ve genetik incelemeler kaydedildi, olgular Sillence sınıflamasına göre gruplandırıldı.

Bulgular: Olguların 14'ü tip III OI, 2'si tip I OI'ydi. Tip III OI ile izlenen olgular daha erken (0.4±0.5 yaş) tanı almıştı; 7.4±2.2 yıl izlenen olgular son kontrolde 7.9±1.8 yaşındaydı. Tip III olgular in-utero kırık (5/14), yaşamın ilk altı ayında tekrarlayan kırık (9/14), kardeşinde OI öyküsü (3/14) ile getirilmişti. 13'ü pamidronat, 3'ü zoledronik asit kullanan olguların tedaviyle boy SDS'sinde (önce: -4.2±0.5/son kontrol: -3.9±0.6) ve vücut kitle indeksi SDS'inde anlamlı değişim olmadı (p=0.09, p=0.08).

Pamidronat tedavisi alan tip III OI'li olgularda KMİ ve KMD yaşa göre düşük olsa da yaşla birlikte KMİ ve KMY kazanımı gerçekleşti. Kemik mineral içeriği en fazla 5 yaşında kazanıldı. Vertebra dışı kırık sayısı tedavinin birinci yılında anlamlı derecede azaldı (sırasıyla 6.8±1.3 kırık/yıl, 2.4±1.2 kırık/yıl) (p=0.001); azalma son kontrolde de devam etti.

Sonuç: Pamidronat tedavisi alan OI'li olgular kendi büyüme eğrilerinde büyümeye devam eder; belirgin boy persentili kazanımı olmasa da yaşa ve cinsiyete uygun büyüme hızı sağlanır; boy persentili kaybı engellenir. Tip III OI'li olgularda pamidronat tedavisi KMİ ve KMY'de belirgin artışı, vertebra dışı kırıklarda belirgin azalmayı, kaba motor alanda yeti kazanımını sağlayarak bağımsız hareket edebilmeyi sağlar.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis imperfekta, pamidronat, tedavi yanıtı, kemik mineral yoğunluğu, vertebra dışı kırıklar, kaba motor beceriler

ABSTRACT

Objective: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic, systemic connective tissue disease characterized by osteopenia and recurrent bone fractures. Bisphosphonates (pamidronate and zoledronic acid (ZA)) are antiresorptives used in OI. The aim of this study is to evaluate the impact of pamidronate on height, bone mineral content (BMC), bone mineral density (BMD), vertebral and non-vertebral fractures as well as gross motor functions among children with OI.

Material and Methods: 16 patients (F/M=5/11) with OI followed in Şanlıurfa Training and Research Hospital between February 2022-July 2023 were retrospectively evaluated. Medical history, anthropometric measures, laboratory, radiologic and genetic results were recorded, and patients were grouped according to Sillence classification.

Results: 14 were type III OI while 2 were type I OI. Type III OI was diagnosed earlier (0.4±0.5 years). After 7.4±2.2 years of follow-up, patients were 7.9±1.8 years old on the last last examination. Patients with type III OI were diagnosed due to inutero fractures (5/14), recurrent fractures in the first six months (9/14) or a sibling diagnosed with OI (3/14). 13 used pamidronate while 3 used ZA. Height SDS (before: -4.2±0.5/last examination: -3.9±0.6) and body mass index remained unchanged (p=0.09, p=0.08). When type III OI was investigated, although BMC and BMD were low for age and gender, a gain in total BMC and BD was obtained with age. The highest gain was achieved in fifth year. Non-vertebral fractures decreased dramatically in the first year of treatment (6.8±1.3 fracture/year vs 2.4±1.2 fracture/year) (p=0.001); this reduction was sustained until last examination.

Conclusion: Although significant height gain and catch-up growth were not observed in OI who are on pamidronate, growth rate consistent with peers was achieved and height percentile loss was prevented. Pamidronate ensures a significant increase in BMC, BMD and gross motor function and reduction of non-vertebral fractures enabling independent mobilization.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, pamidronate, treatment response, bone mineral density, non-vertebral fractures, gross motor function



Yazışma Adresi / Correspondence:
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, ŞANLIURFA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905367950760
Geliş Tarihi / Received: 24.07.2023

Dr. Yağmur ÜNSAL
E-posta / E-mail: yagmurunsal@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 18.08.2023

GİRİŞ

Osteogenezis imprefekta (Oİ), kemik mikromimari bozukluğu nedeniyle osteopeni ve kemik kırıklarının görüldüğü genetik, sistemik bağ doku hastalığıdır. Sıklığı 1/10.000-20.000 arasında değişir (1,2). En önemli etkileri iskelet sistemi üzerine olup tekrarlayan kemik kırıkları ve ağır büyüme geriliğine neden olur (3). Kemiğin organik matriksinin %85'ini oluşturan tip 1 kollajeni kodlayan *COL1A1/COL1A2*'nin otozomal dominant (OD) mutasyonları olguların %90'ından sorumludur. Son yıllarda kollajenin sentez basamaklarında görev alan pek çok yeni genin de Oİ ile ilişkisi tanımlanmıştır (1). Otozomal resesif (OR) kalıtılan bu genlerin Oİ'ye neden olduğu tanımlandıktan sonra özellikle akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde *COL1A1/COL1A2* mutasyon sıklığının %61-73'e kadar düştüğü belirlenmiştir (4,5). Etkilenen gen, helikal yerleşimi, neden olduğu rezidü ve final protein ürünü fenotipin ağırlığı ile koreledir (3,6). Bu nedenle hastalığın ağırlığı değişkendir.

Kemik kırıkları tekrarlayan niteliktedir, atipik yerleşimli ve düşük enerjili travma ile (*in-utero* kırıklar) görülebilir. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) düşüktür ve iskelet dışı bulgular (mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, işitme kaybı) sıktır (7). Klinik, radyolojik ve kalıtsal bulgular değerlendirilerek elde edilen Sillence (tip 1-IV) klinik sınıflaması son yıllarda hastalık ile ilişkilendirilen yeni genlerin tanımlanması genişlemiş, genetik sınıflama benimsenmiştir (1). Tip 1, en sık karşılaşılan, en hafif hastalık formu olup boy kısalığı ve mavi sklera görülür. Tip II perinatal letal tip olup çoklu kırık, osteopeni ve pulmoner hipoplazi nedeniyle genellikle letaldir. Tip III yaşam ile bağdaşan en ağır tiptir. Bu olgular tedavi olmadığında çok sayıda kırık, ağır boy kısalığı görülür, yaşam beklentisi azalmıştır. Tip IV orta derecede deformitelerin görüldüğü tip olup fenotipik prezentasyon değişkendir.

Oİ'de tedavi hastanın yaşı, Oİ tipi ve fenotipe göre kişiselleştirilmelidir. Hedef, kemik kuvvetini, hareketi ve bağımsız fonksiyonları arttırmak, kırık riskini ve ağrıyı azaltarak uzun dönem komplikasyonları engellemektir. Güncel ilaç tedavisi osteoklast

aktivitesini baskılayan bisfosfonat grubu (pamidronat, zoledronik asit (ZA)) antirezortif ilaçlardır. Bisfosfonat tedavisinin Oİ'li olgularda lomber KMY'yi artırdığı, ağır olgularda da kemik fenotipini ve vertebra deformitelerini düzelttiği bilinmektedir. Ağır Oİ'li olgular tarihsel tedavi edilmemiş kontroller ile karşılaştırıldığında pamidronat tedavisinin erken başladığında daha etkili olduğu bildirilmiştir (2). Tedavi endikasyonu, tedavi başlangıcı ve bitişi için en uygun zaman ve iki yaşından küçük çocuklarda tedavinin sonuçları konularında veri kısıtlıdır (8,9).

Oİ'nin tedavisinde kullanılan bisfosfonatların vertebranın geometrik yapısı ve KMY üzerine olumlu etkileri bilirse de vertebra dışı kırık sayısı ve kaba motor beceriler üzerine olan etkisi konusundaki bilgiler net değildir (7). Bu nedenle bu çalışmada klinik olarak Oİ tanısı alan 16 olguda pamidronat tedavisinin boy, kemik mineral içeriği (KMI), KMY, vertebra kırıkları, vertebra dışı kırıklar ve kaba motor alandaki becerilere olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya 30.02.2022-30.07.2023 arasında hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde izlenen klinik, radyolojik ve genetik değerlendirme ile Oİ tanısı alan 16 olgu dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul onayı (Harran Üniversitesi İlaç Dışı Yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu -Tarih: 07/08/2023: Karar No: HRÜ/23.14.15) ve çalışmaya dahil edilen olgular ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Oİ'nin klinik tanısı minör travma ya da travma olmaksızın gerçekleşen bir ya da daha fazla kırık var ve/veya KMY z-skorumun düşük (<-2) ise konuldu. Diğer kronik hastalıklara ikincil kırıkları olan veya sadece osteopenik olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgular Sillence sınıflamasına göre gruplandırıldı. Tip III (n=14) ve tip I (n=2) olgular antirezortif (pamidronat (n=13), ZA (n=3)) tedavi almıştı. ZA kullanan hastalar öncesinde ortanca 4.4 yıl pamidronat tedavisi kullanmıştı.

Klinik özellikler

Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek olguların tıbbi geçmişi (yaşı, cinsiyeti, anne-baba arasında akrabalık durumu, başvuru şikâyeti ve bulguları), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)), laboratuvar, radyolojik ve varsa genetik incelemeleri kaydedildi. Boy, ayakta durabilen olgularda Harpenden Stadiometre ile, ayakta duramayan olgularda yatarak uzunluk ölçülerek kaydedildi. Antropometri, 6 ay arayla yapılan kontrollerde ölçüldü, yaşa ve cinsiyete göre standart persentil eğrileri kullanılarak değerlendirilip standard deviasyon skoru (SDS) birimiyle sunuldu.

Genetik inceleme

DNA dizi analizi Sanger sekanslama yöntemi kullanılarak yapıldı. Tüm olgular *COL1A1* ve *COL1A2* mutasyonu için incelendi.

Pamidronat tedavisi

Pamidronat tedavisi pediatrik tedavi protokolüne uygun olarak <2 yaşındaki olgularda 0.75 mg/kg/gün, 2 gün üst üste, 2 ayda bir, 2-3 yaşındaki olgularda 1.125 mg/kg/gün, 2 gün üst üste, >3 yaşında 1.5 mg/kg/gün, 2 gün üst üste (maksimum doz 90 mg) verildi (10). İki yıl ve daha uzun süre tedavi alan olgularda tedavi yanıtı (lomber KMI ve KMY'nin değişimi, yıllık kırık sayısı, konvansiyonel radyografik incelemede vertebra kompresyon kırıklarının azalması) değerlendirilerek pamidronat tedavi dozu düzenlendi. Kan ve idrarda incelenen kemik turnover göstergeleri merkezimizde çalışılmadığı için değerlendirilmedi. 3 olgu iki yıldan az ZA kullandığı için pamidronat tedavisi aldığı dönemdeki sonuçları değerlendirildi.

Kemik mineral yoğunluğu

Lomber vertebra (L1-L4) areal KMY *dual energy X-ray absorpsiometri* kullanılarak yıllık ölçülmüştür. Z-skoru, yaş ve cinsiyete göre referans toplum ile karşılaştırılarak hesaplandı, boya göre düzeltilmiş Z-skoru kaydedilerek SDS birimi ile sunuldu. 14 olgu tip III Oİ ile izlenip tedavi KMY'nin değerlendirilemediği 1 yaş ve öncesinde başladığı için değerlendirmeler 4, 5, 6 yaş ve son kontrolde yapıldı.

Kemik kırıkları

Kırıklar, vertebra kırıkları ve vertebra dışı kırıklar olarak sınıflandırıldı. Kırık sayısı tedaviden önce, tedavinin birinci, ikinci yılında ve son kontrolde değerlendirildi, yıllık kırık sayısı kaydedildi. Olgularda kırıklar radyolojik olarak doğrulandı. Ağır Oİ'li olgularda radyasyon maruziyetini en aza indirmek için radyolojik değerlendirme her zaman önerilmemektedir, bu olgularda aile beyanı dikkate alınarak yıllık kırık belirlendi (7). Vertebra kırıkları vertebranın konvansiyonel radyografik incelemesi ile yan ve ön arka planda değerlendirildi; ağırlığına göre (0=normal, 1=hafif, 2=orta ve 3=ağır) sınıflandırıldı.

'Brief Assesment of Motor Function' değerlendirmesi

Pamidronat tedavisi kullanan Oİ'li olguların kaba motor alanda becerilerindeki değişim kaba motor alanda geriliği olan çocukların motor performansını değerlendirmeyi amaçlayan *Brief Assesment of Motor Function (BMAF)* kullanılarak değerlendirildi (11). Puanlama sistemi 0: sırtüstü yatarken başı <45 derece kaldırır, 1: sırtüstü yatarken başı >45 derece kaldırır, 2: bir yöne 90 derece dönebilir, 3: en az 1 dakika desteksiz oturur, 4: oturur pozisyonda yük transferi yapabilir, 5: desteksiz olarak 1 dakika ayakta durabilir, 6: maksimum destek ile en az 4 adım yürür, 7: ortalama destek ile en az 10 adım yürür, 8: minimum destek ile en az 25 adım yürür, 9: destek almadan en az 25 adım yürür, 10: koşar olarak belirlendi. Aileler ile görüşülerek 4, 5, 6 yaş değerlendirmeleri retrospektif yapıldı. Olgular son kontrolde değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılımadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıyorsa ortalama± standard sapma, dağılmıyorsa ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılan veriler One-way ANOVA ve Student's t-test kullanılarak değerlendirildi. Pamidronat tedavisinin boy ve kırık sayısına olan etkilerinin değerlendirmesinde Paired t-test kullanıldı. Wilcoxon

matched pair testi tedavi öncesindeki ve sonrasındaki kırık sayısının karşılaştırılması için kullanıldı.

BULGULAR

Klinik özellikler

Çalışmaya Oİ ile izlenen 16 hasta (K/E=5/11) dahil edildi. Olguların 14'ü tip III Oİ, 2'si tip I Oİ'ydi. Olguların %71.4'ünün anne babası akrabaydı. Tip I Oİ ile izlenen 2 olgu kardeş olup 5.5 yaşta minör travma sonrasında kırık ile getirilmiş, boy kısalığı ve mavi sklera saptanmış, Oİ tanısı almıştı. Olgunun 4.5 yaşındaki kardeşi aile incelemesi ile tanı almıştı. Tip III Oİ ile izlenen olgular daha erken (0.4±0.5 yaş) tanı almıştı. Tip III olgular in-utero kırık (5/14), yaşamın ilk altı ayında tekrarlayan kırık (9/14), kardeşinde Oİ öyküsü (3/14) ile getirilmişti. 7.4±2.2 yıl izlenen olgular son kontrolde 7.9±1.8 yaşındaydı.

Antropometrik ölçümler

Boy SDS tedaviden önce -4.2±0.5 iken son kontrolde -3.9±0.6 olup pamidronat tedavisi ile olguların boy SDS'sinde istatistiksel anlamlı değişim yoktu (p=0.09). Tip I Oİ ile izlenen iki olgunun son kontrolde boyu -1.7 ve -1.3 SDS olup yaşa ve cinsiyete göre normaldi. Tedaviden önce ve sonraki VKİ SDS karşılaştırıldığında değişmediği görüldü (p=0.08) (Tablo 1). Olguların tamamı prepubertaldi. Laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmadı (Tablo 1).

Genetik inceleme

Tip III Oİ ile izlenen 2 kardeş olguda (%12.5) *COL1A1*'de OD mutasyon saptandı. Diğer olgularda (%87.5) *COL1A1* ve *COL1A2*'de Oİ'ye neden olan patojenik mutasyon saptanmadı. Oİ'ye neden olan diğer genetik nedenlerin incelenmesi planlandı.

Tablo 2: Tip III Oİ ile izlenen olguların pamidronat tedavisi alırken ortalama 4, 5, 6 yaş ve son kontrolde KMY ve KMİ ölçümleri

	4 yaş	5 yaş	6 yaş	Son kontrol	p
Total KMİ (g) (n=14)	4.9±1.3	7.5±3.3	6.7±1.2	8.1±0.4	0.011
Boya göre düzeltilmiş KMY z skoru (n=14)	-3.5±1.0	-2.3±2.1	-2,7±0.6	-2,5±0.7	0.024

KMİ: Kemik mineral içeriği, KMY: kemik mineral yoğunluğu

Tablo 1: Osteogenezis imperfekta ile izlenen olguların pamidronat tedavisinden önce ve son kontrolde klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tedaviden önce	Son kontrol	P
Yaş	0.5±0.4	7.9±1.8	
Boy SDS	-4.2±0.5	-3.9±0.6	0.09
VKİ SDS	-2.1±0.5	-1,9±0.6	0.08
Laboratuvar incelemeleri			
Ca (mg/dL)	10.3±0.9	10.1±1.0	0.71
P (mg/dL)	4.9±0.3	4.5±0,5	0.55
ALP (IU/L)	393.3±68.1	339.8±64.1	0.48
25OH-D3 (ng/mL)	29.5±13.1	25.7±10.2	0.27
PTH (pg/mL)	30.6±14.2	31.7±13.3	0.89

SDS: Standard deviasyon skoru, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, 25OH-D3: 25-hidroksivitamin D, PTH: Paratiroid hormon

Kemik mineral yoğunluğu

Tip I Oİ ile izlenen hasta sayısı istatistiksel inceleme yapmak için yetersiz olduğu için KMY incelemeleri tip III Oİ ile izlenen hasta grubunda yürütüldü. Pamidronat tedavisi alan tip III Oİ'li olgularda total KMİ yaşa göre düşük olsa da yaşla birlikte total KMİ kazanımının gerçekleştiği görüldü, KMİ en fazla 5 yaşında kazanılmıştı (Tablo 2). Tip III Oİ ile izlenen ve pamidronat tedavisi alan olguların boya göre düzeltilmiş KMY z-skoru 4 yaşında ortalama -3.5±1.0 iken ortalama 7.9±1.8 yaşta -2.5±0.7 olup istatistiksel anlamlı olarak artmıştı (Tablo 2).

Kemik kırıkları

Vertebra dışı kırıkların sayısı ve vertebra kırıklarının ağırlığı Tip III Oİ'li hasta grubunda incelendi. Tedaviden önce en sık alt ekstremitte kırıkları (%56, femur) görüldü. Pamidronat tedavisi ile kırık sayısı 6.8 ± 1.3 kırık/yıl'dan tedavinin birinci yılında 2.4 ± 1.2 kırık/yıl'a azaldı ($p=0.001$). Kırık sayısındaki azalma

son kontrolde de devam etti (Tablo 3). Vertebra kırıklarının ağırlığı sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi. Tedaviden önce vertebra kırıkları ağır iken (ortanca: 3 (2-3)) iken son kontrolde orta ağırlıktaydı (ortanca: 2 (1-2)), fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Tablo 3: Tip III Oİ ile izlenen olguların tedaviden önce, tedavinin 1., 2. Yılında ve son kontrolde vertebra dışı kırık sayısı ve vertebra kırıklarının ağırlığının değişimi

	Tedaviden önce	1.yıl	2.yıl	Son kontrolde	
Vertebra dışı kırık sayısı (kırık/yıl) (n=14)	6.8 ± 1.3	2.4 ± 1.2	1.7 ± 1.1	1.6 ± 0.8	0.001
Vertebra kırıklarının ağırlığı (ortanca, aralık) (n=14)	3 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.06

0=normal, 1= hafif, 2= orta ve 3= ağır

Ancak tedaviden önce olgularda bikonkav vertebra ve kama görünümü belirginken son kontrolde vertebra görünümünün düzeldiği kaydedildi (Şekil 1). Tip III Oİ ile izlenen 2'si kardeş 3 olgunun, tedaviye uyumlu olmalarına rağmen vertebra dışı kırıkları devam ettiği, vertebra kırıkları ağırlaştığı için ortalama 4.4 yıl kullandıktan sonra pamidronat tedavisi kesildi, ZA başlandı, olgular henüz tedavinin birinci yılında izlenmekte.



Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası bir olgudaki vertebra yapısındaki düzelme

BMAF skoru

Ortalama 4 yaşında tip III Oİ'li olguların BMAF skoru ortalama 3 (2-3) iken 5 yaşında 3 (3-4), 6 yaşında 4 (3-5), son kontrolde ise 4 (3-5) idi. Son kontrol 4 yaş ile

karşılaştırıldığında BMAF skoru istatistiksel anlamlı artmıştı ($p=0.037$). Son kontrolde 6 olgunun BMAF skoru 4, ikisinin ise 5 idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada Tip III Oİ ile izlenen 14, tip I Oİ ile izlenen 2 olgunun klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Oİ'nin tedavisinde kullanılan bisfosfonatların vertebraanın geometrik yapısı ve KMY üzerine olumlu etkileri bilirse de kırık sayısı ve kaba motor beceriler üzerine olan etkisi konusundaki bilgi yetersizdir (7). Pamidronatın 7.4 yıl izlem süresinde Oİ'li olgularda antropometrik ölçümler, KMY, vertebra dışı kırıklar, vertebra kırıkları ve kaba motor alandaki becerilere etkisini inceleyen bu çalışmanın bu alanda literatüre katkısının önemli olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda Oİ'li olgularda taşıyıcılık durumunun ve ikinci mutasyonların belirlenebilmesi, için Oİ'ye neden olan tüm genlerin incelenmesi önerilmektedir. Ancak ekonomik nedenlerle tek olgu saptanan ailelerde önce COL1A1/COL1A2 dizi analizinin yapılması, mutasyon saptanmadığı durumda Oİ ile ilişkilendirilen diğer genlerin dizi analizi önerilmiştir. COL1A1, COL1A2 mutasyonlarının olguların %90'ından sorumlu olduğu belirtilse de ülkemizin de dahil olduğu akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde (%3.9) Oİ'nin OR kalıtılan formlarının sıklığının arttığı bilinmektedir (12,13).

Çalışmaya dahil edilen olguların %71.4'ünde akrabalık, %12.5'inde *COL1A1* mutasyonu saptanmıştır. Ülkemizde yürütülen, Oİ ile izlenen 150 olgunun moleküler genetik ve klinik sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada Oİ'ye neden olan biallelik varyantları olan olgularda akraba evliliğinin %92.8 gibi yüksek bir oran olduğu bildirilmiştir (13). Çalışma grubunda *COL1A1/COL1A2* mutasyonlarının literatüre göre daha az görülmesi akraba evliliği oranın ülkemiz ortalamasına göre daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Moleküler tanı prognozunu, tedavi yanıtının, rekürrens ihtimalinin belirlenmesi ve aileye genetik danışmanlık verilebilmesi için önemlidir. Bu nedenle olguların genetik incelemelerine öncelikle *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification* yöntemi kullanılarak *COL1A1/COL1A2*'deki büyük delesyonların saptanması, delesyon saptanmayan olguların incelemesine yeni nesil dizileme paneli ile devam edilmesi planlanmıştır (2,13).

Olguların %35,7'si *in utero* kırıklar ile, %64,2'si ise ilk altı ayda tekrarlayan kırıklar ile tanı alan hastalığın ağır formu olan tip III Oİ ile izlenmekteydi. Tanı anında boyu kısa olan olguların son kontrolde de boyu kısa olup pamidronat tedavisi ile istatistiksel anlamlı boy kazanımı sağlanamamıştı. Tip I, III ve IV Oİ ile izlenen olgulara özgü büyüme eğrilerini bildirdiği bir çalışmada pamidronat alan olgularda büyüme hızının arttığını gösterilmiştir (14). Daha sonraki çalışmalarda Oİ ile izlenen olgularda tüm klinik tiplerde tedavi ile belirgin boy kazanımı olmadığı, olguların kendi büyüme eğrisinde ilerlediği gösterilmiştir. Özellikle hastalarımızın da dahil olduğu tip III Oİ'de tedaviden önce ve sonra da ağır boy kısalığının devam ettiği bilinmektedir (7). Tip III olgularda pamidronatın vertebra kırıklarını engelleyerek, vertebranın geometrik yapısını düzelterek ve deformiteleri engelleyerek tedavi verilmediğinde oluşabilecek boy kaybını engellendiği speküle edilebilir (7).

Oİ ile izlenen çocuklarda KMY'nin pamidronat tedavisi ile arttığı, bu artışın tedavinin ilk yılında daha fazla olduğu gösterilmiştir (15,16). Bu çalışmada pamidronat tedavisi alan tip III Oİ'li olgularda KMI ve KMY z-

skoru yaşa göre düşük olsa da yıllar içinde KMI'de ve KMY z-skorunda belirgin artış kaydedilmiştir. Başka çalışmalarda da pamidronat tedavisinin 2.ve 3. yılından sonra maksimum KMY'ye ulaşıldığı, histolojik özellikler üzerine olan faydası olduğu görülmüştür (2). Bu çalışmada da KMY'de en belirgin artış tedavinin 5. yılında gözlenmiştir.

Klinik çalışmalar pamidronat tedavisinin yıllık kırık sayısını tedavinin başlangıç yaşından bağımsız olarak belirgin azalttığını göstermiştir (7,16). Bu alanda yapılmış meta analizler ve plasebo-kontrollü bir çalışma Oİ'li olgularda bisfosfonatların kırık sıklığına istatistiksel anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir (16-19). Bu çalışmada pamidronat tedavisi ile vertebra dışı kırık sayısının tedavinin birinci yılından itibaren azaldığı, azalmanın tedavinin sonraki yıllarında da devam ettiği görülmüştür. Vertebra kırıklarının ağırlığı sınıflandırma sistemine göre anlamlı olarak değişmeye de tedaviden önce olgularda bikonkav vertebra ve kama görünümü belirginken son kontrolde vertebranın geometrik yapısının düzeldiği kaydedilmiştir.

Tip III Oİ ile izlenen olgular hastalığın yaşayan en ağır formunu temsil eder, kırık ve deformiteleri ağırdır. Bu nedenle olguların kaba motor alanda yeti kazanması ve bireysel hareket edebilmesi önemlidir (20). Bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pamidronat tedavisinin hastaların hareket kabiliyeti veya kas kuvvetine etkisi olmadığı sonucuna varılsa da bu durum çalışma grubunun bizim hasta grubumuza göre Oİ'nin daha hafif formundan oluşması ile açıklanabilir (başlangıç ortalama BMAF skoru: 6.1) (16). Son yıllarda yayınlanan sistematik bir derlemede intravenöz bisfosfonatların fonksiyon ve mobilite skorlarına belirgin etkisi olduğu, bu etkinin tip I, III ve IV Oİ'li olgularda en belirgin olduğu gösterilmiştir (21). Bu çalışmada tip III Oİ ile izlenen altı olgunun tedavi ile oturur pozisyonda yük transferi yapabilmesi, bağımsız olarak tekerlekli sandalye kullanımını, iki olgunun ise desteksiz olarak 1 dakika ayakta durabilmesi mobilite olmayı sağlayacağı için önemli kazanımlardır. Pamidronat tedavisi tip III Oİ'li olgularda kaba motor alanda bağımsız hareketi sağlayarak ev, okul ve iş

başarısını artıracak önemli yetilerin kazanımına katkı sağlamıştır (2). Uzun dönem izlemde kaba motor alanda kazanılan bu becerilerin yaşama katılımı ve yaşam kalitesini artıracak düşünülmemektedir.

Oİ'li olgularda son yıllarda ZA sıkça kullanılmaktadır. ZA'nın Oİ'li çocuk ve adolesanlarda vertebra morfolojisinin ve kompresyon kırıklarının düzelmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (22). Son yıllarda yayınlanan sistematik bir derlemede ZA kullanan Oİ'li olgularda KMY'de belirgin artış ve hem vertebra hem de vertebra dışı kırıklarda belirgin azalma olduğu sonucuna varılmıştır (23). Bu nedenle tedaviye uyumlu olmalarına rağmen vertebra dışı kırıkları devam eden, vertebra kırıkları ağırlaşan 3 olgunun pamidronat tedavisi kesilerek ZA başlanmıştır. Olgular henüz tedavinin birinci yılında izlenmekte olup bu alanda yapılacak daha uzun izlem süreli geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve çoğunlukla tip III Oİ'li olgulardan oluşmasıdır. Çalışmanın bir kontrol grubunun olmaması kısıtlılıklarından olsa da antirezorptif tedavi Oİ'nin güncel tedavisi olup tedavi almayan bir kontrol grubunun olması etik olmayacağı için uygun değildir. Tedavinin düzenli kullanımını gerektiren tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi bu çalışmaya dahil edilen olgularda da tedavi yanıtını etkileyen bir sorun tedavi uyumunun sağlanmasıdır. Bu çalışmada da tedavi uyumu tam olmayan olgular çalışma sonucunu etkileyen kısıtlılıklardandır. Buna karşılık pamidronat tedavisinin 7.4 yıl izlem süresinde tip III Oİ'li olguların antropometrik ölçümleri, KMİ, KMY, vertebra dışı kırıklar, vertebra kırıkları ve kaba motor alandaki becerilere etkisinin incelendiği çalışmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda Oİ'nin OR kalıtılan formları daha sık görülmektedir. Pamidronat tedavisi alan Oİ'li olgular kendi büyüme eğrilerinde büyümeye devam eder, belirgin boy persentili kazanımı olmasa da yaşa ve cinsiyete uygun büyüme hızı sağlanır, boy persentili kaybı engellenir. Tip III Oİ'li olgularda pamidronat tedavisi KMİ ve KMY'de belirgin artış,

vertebra dışı kırıklarda belirgin azalma, kaba motor alanda yeti kazanımını sağlayarak bağımsız hareket edebilmeyi sağlar.

Çatışma Beyanı: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir, Analiz, Yazım, Düzeltme ve Onay: YÜ.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve ailelerine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Harran Üniversitesi ilaç dışı yapılan klinik araştırmalar etik kurulu onayı (tarih: 07/08/2023 karar no: HRÜ/23.14.15) alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):R95-R106.
2. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657-71.
3. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007;28(3):209-21.
4. Essawi O, Symoens S, Fannana M, Darwish M, Farraj M, Willaert A et al. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: Molecular screening of 49 affected families. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(1):15-26.
5. Liu Y, Asan, Ma D, Lv F, Xu X, Wang J et al. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):261]. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2985-95.

6. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(6):642-7.
7. Ralston SH, Gaston MS. Management of osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:924.
8. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD005088.
9. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: Skeletal findings during follow up throughout the growing years. *J Bone Miner Res.* 2015;30(12):2150-7.
10. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1846-50.
11. Cintas HL, Siegel KL, Furst GP, Gerber LH. Brief assessment of motor function: Reliability and concurrent validity of the gross motor scale. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82(1):33-41.
12. İstatistiklerle Aile, 2022. Eriřim: 17 Temmuz 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Aile-2022-49683#:~:text=Akraba%20evlili%C4%9Fi%20oran%C4%B1%202022%20y%C4%B1%20%253%2C9%20oldu%C4%9Fu%20%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC>.
13. T Tüysüz B, Elkanova L, Uludađ Alkaya D, Güleç Ç, Toksoy G et al. Osteogenesis imperfecta in 140 Turkish families: Molecular spectrum and, comparison of long-term clinical outcome of those with COL1A1/A2 and biallelic variants. *Bone.* 2022;155:116293.
14. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):1030-6.
15. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.
16. 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.
17. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD005088.
18. Marini JC. Should children with osteogenesis imperfecta be treated with bisphosphonates? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(1):14-15.
19. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;8(4):CD005088.
20. Montpetit K, Dahan-Oliel N, Ruck-Gibis J, Fassier F, Rauch F, Glorieux F. Activities and participation in young adults with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Rehabil Med.* 2011;4:13-22.
21. Constantino CS, Krzak JJ, Fial AV, Kruger KM, Rammer JR, Radmanovic K et al. Effect of bisphosphonates on function and mobility among children with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *JBMR Plus.* 2019;3(10):e10216.
22. Li LJ, Zheng WB, Zhao DC, Yu W, Wang O, Jiang Y et al. Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2019;127:164-171.
23. Mahmoud I, Bouden S, Sahli M, Rouached L, Ben Tekaya A, Tekaya R et al. Efficacy and safety of intravenous Zolidronic acid in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: A systematic review. *J Pediatr Orthop B.* 2023;10.1097/BPB.0000000000001104.