



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

OSTEOPOROZ TANILI ÇOCUK HASTALARDA PAMİDRONAT  
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba KENDİRLİ AVCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Emine ÇAMTOSUN**

**Malatya-2020**



# İÇİNDEKİLER

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                        | iii |
| ÖZET .....                                                            | iv  |
| ABSTRACT .....                                                        | v   |
| <br>                                                                  |     |
| KISALTMALAR.....                                                      | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                 | x   |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                  | xii |
| 1. GİRİŞ.....                                                         | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                | 3   |
| 2.1. Kemik Yapısı .....                                               | 4   |
| 2.1.1. Kortikal (kompakt) kemik.....                                  | 5   |
| 2.1.2. Süngerimsi kemik.....                                          | 5   |
| 2.1.3. Kemik İliği .....                                              | 6   |
| 2.1.4. Kemik Hücreleri.....                                           | 6   |
| 2.1.4.1. Osteoblast .....                                             | 6   |
| 2.1.4.2. Osteosit .....                                               | 8   |
| 2.1.4.3. Osteoklast .....                                             | 9   |
| 2.1.5. Ekstraselüler Matriks.....                                     | 10  |
| 2.1.6. Kemik Gelişimi .....                                           | 12  |
| 2.1.7. Kemikğin Yeniden Yapılanması (Remodeling) .....                | 13  |
| 2.2. Pediatrik Osteoporoz.....                                        | 14  |
| 2.2.1. Genel Bilgiler ve Tanım.....                                   | 14  |
| 2.2.2. Patofizyoloji .....                                            | 17  |
| 2.2.3. Etyoloji .....                                                 | 18  |
| 2.2.3.1. Primer Osteoporoz.....                                       | 19  |
| 2.2.3.1.1. Osteogenezis İmperfekta ve Diğer Kalıtsal Hastalıklar..... | 19  |
| 2.2.3.1.2. İdiyopatik Juvenil Osteoporoz .....                        | 23  |
| 2.2.3.2. Sekonder Osteoporoz.....                                     | 23  |
| 2.2.3.2.1. D Vitamini Eksikliği .....                                 | 24  |
| 2.2.3.2.2. Glukokortikoid ve Diğer İlaçların Kullanımı .....          | 24  |
| 2.2.3.2.3. Endokrin Hastalıklar .....                                 | 26  |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3. Pediatrik Osteoporoz Genel Yaklaşım .....                                                                                     | 26  |
| 2.3.1. Laboratuvar .....                                                                                                           | 27  |
| 2.3.2. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA).....                                                                           | 28  |
| 2.3.3. Kantitatif BT taraması ve ultrasonografi.....                                                                               | 29  |
| 2.3.4. Kemik histolojisi .....                                                                                                     | 29  |
| 2.4. Çocukluk çağında osteoporozdan korunma ve osteoporozun medikal tedavisi .....                                                 | 29  |
| 2.4.1. Korunma.....                                                                                                                | 29  |
| 2.4.2. Medikal tedavi.....                                                                                                         | 31  |
| 2.4.3. Bifosfonatlar.....                                                                                                          | 34  |
| 2.4.3.1. Pamidronat.....                                                                                                           | 36  |
| 2.4.3.2. Alendronat .....                                                                                                          | 39  |
| 2.4.3.3. Risendronat.....                                                                                                          | 40  |
| 2.4.3.4. Zoledronat.....                                                                                                           | 41  |
| 2.4.4. Parathormon .....                                                                                                           | 42  |
| 2.4.5. Kalsitonin .....                                                                                                            | 43  |
| 2.4.6. Yeni tedaviler .....                                                                                                        | 43  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                                                                            | 46  |
| 3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem .....                                                                                         | 46  |
| 3.2. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama.....                                                                                        | 46  |
| 3.3. İstatistiksel Analizler .....                                                                                                 | 49  |
| 3.4. Etik Kurul Onayı.....                                                                                                         | 50  |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                                  | 51  |
| 4.1. Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri .....                                                                                | 51  |
| 4.2. Primer ve Sekonder Osteoporoz Tanılı Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması. 56                                          |     |
| 4.3. Osteoporoz Tanılı Hastalarda Paranteral Pamidronat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırma .....                             | 65  |
| 4.4. Primer ve Sekonder Osteoporoz Tanılı Hastaların Pamidronat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Kendi İçlerinde Karşılaştırılması ..... | 74  |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                                   | 83  |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                                                                                          | 93  |
| KAYNAKLAR.....                                                                                                                     | 96  |
| EKLER .....                                                                                                                        | 110 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde ve çalışmamda emeği geçen İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Cengiz Yakıncı** başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen hocam **Dr. Öğr. Üyesi Dr. Emine Çamtosun'a**,

Berber geçirdiğimiz süre boyunca desteklerini minnetle anacağım başta asistan arkadaşlarım ve görünmez kahramanlarımız ön hekim arkadaşlarımız olmak üzere, uzmanlarım ve Çocuk Kliniği'nin diğer tüm çalışanlarına,

Benim bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zorlandığımda devam etmek için bana güç veren canım **annem'e**, canım **babam'a** ve canım **kardeşim'e**

Hayatı paylaştığım, çalışmalarım boyunca kahrımı çeken biricik eşim, hayat arkadaşım Dr. **Yunus Emre Avcı'ya** en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Tuğba KENDİRLİ AVCI

## ÖZET

### Osteoporoz Tanılı Çocuk Hastalarda Pamidronat Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

**Amaç:** Çocukluk çağında osteoporoz nadir görülse de iskelet deformiteleri ve hareket kabiliyetinde azalmaya neden olabilen önemli bir hastalıktır. Günümüzde osteoporoz tanılı çocukların tedavisinde en sık kullanılan ajan pamidronat olmasına rağmen halen FDA onayı yoktur. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen osteoporoz tanılı çocuk hastalarda parenteral pamidronat tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif çalışmamıza 2000-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda osteoporoz tanısı ile izlenen, 3 ay aralarla en az 6 ay parenteral pamidronat tedavisi alan, yeterli veri kayıtları olan 0-18 yaş arasındaki 25 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi altındaki 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıldaki antropometrik ölçümleri, laboratuvar verileri (serum Ca, P, ALP, 25OHD, PTH), yıllık kırık sayıları, aktivite skorları ve KMD Z-skorları karşılaştırıldı. Tedavi boyunca görülen yan etkiler değerlendirildi. Tüm veriler hastanın tıbbi kayıtlarından alındı.

**Bulgular:** Osteoporoz tanılı hastaların ortalama tanı yaşları  $7,69 \pm 5,35$  yıl idi. Hastaların %60'ı (15/25) primer osteoporoz, diğerleri sekonder osteoporoz tanılıydı. Primer osteoporozlu hastalarda ortalama tanı yaşı daha düşük, kırık sayısı ve deformite sıklığı ise daha yüksek bulundu. Osteoporoz tanılı tüm hastaların pamidronat tedavisi öncesi ile tedavi sürecindeki VA SDS, boy SDS, VKİ SDS ve aktivite skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda, tedavinin 6. ayında tedavi öncesine göre kırık sayısında anlamlı azalma saptanırken izleyen yıllarda bu farkın ortadan kalktığı görüldü. Tedavi süresince laboratuvar verileri normal sınırlar içinde seyretti. Hastaların tedavi sürecindeki 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, ve 3.yıl ortalama KMD Z-skoru değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek saptandı, yıllar içinde de anlamlı artış saptandı. Hastaların %32'sinde yan etki gözlemlendi, en sık yan etki asemptomatik hipokalsemiydi. Ciddi veya hayatı tehdit edici yan etki gözlemlenmedi.

**Sonuç:** Çocukluk çağı osteoporozunda parenteral pamidronat tedavisi KMD Z-skorunu artırmada etkili ve güvenilir bir seçenektir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklarda osteoporoz, primer osteoporoz, sekonder osteoporoz, osteogenezis imperfekta, pamidronat, KMD Z- skoru.

## ABSTRACT

### Effectiveness and Safety of Pamidronate Treatment in Pediatric Patients with Osteoporosis

**Objective:** Although it is rare in childhood, osteoporosis is an important disease that can cause skeletal deformities and reduced mobility. Although pamidronate is the most commonly used agent in the treatment of children diagnosed with osteoporosis today, it still does not have FDA approval. In our study, we aimed to investigate the effectiveness and safety of parenteral pamidronate treatment in pediatric patients with osteoporosis followed up in our clinic.

**Materials and Methods:** Twenty-five patients between the ages of 0-18, who were followed up with the diagnosis of osteoporosis in the Pediatric Endocrinology Department of İnönü University Faculty of Medicine between 2000-2019, received at least 6 months of parenteral pamidronate treatment with 3-months intervals, and had sufficient data in medical records were included in our retrospective study. Anthropometric measurements, laboratory findings (serum Ca, P, ALP, 25OHD, PTH), annual number of fractures, activity scores and BMD Z-scores of the patients before treatment and at 6<sup>th</sup> month, 1<sup>st</sup> year, 2<sup>nd</sup> year and 3<sup>rd</sup> year under treatment were compared. Side effects seen during the treatment were evaluated. All data was obtained from the medical records of the patients.

**Results:** The mean age at diagnosis of patients with osteoporosis was  $7.69 \pm 5.35$  years. Sixty percent (15/25) of the patients were diagnosed with primary osteoporosis, and the others were diagnosed with secondary osteoporosis. Patients with primary osteoporosis were found to have a lower mean age, a higher number of fractures and also higher frequency of deformity at diagnosis. There was no significant difference between the BW SDS, height SDS, BMI SDS and activity scores of the all patients with osteoporosis before pamidronate treatment and during the treatment process. While there was a significant decrease in the number of fractures at the 6<sup>th</sup> month of the treatment compared to the pre-treatment, it was observed that this difference disappeared in the following years. Laboratory data remained within normal limits during the treatment period. Mean BMD Z-score values of the patients at 6<sup>th</sup> month, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> year during the treatment process were found to be significantly higher than pre-treatment values, and also a significant increase was found over the years. Side effects were observed in 32% of the patients, the most common side effect was asymptomatic hypocalcemia. No serious or life-threatening side effects were observed.

**Conclusion:** Parenteral pamidronate therapy is an effective and safe option to increase the BMD Z-score in childhood osteoporosis.

**Keywords:** Childhood osteoporosis, primary osteoporosis, secondary osteoporosis, osteogenesis imperfecta, pamidronate, BMD Z-score.



## KISALTMALAR

|        |                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 25-OHD | : 25-hidroksi vitamin D                                                        |
| aKMD   | : Alansal Mineral Dansitesi                                                    |
| ALP    | : Alkalen fosfotaz (Alkaline Phosphatase)                                      |
| ANK-P  | : Ankilozis protein (Ancylosys Protein)                                        |
| ARDS   | : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute respiratory distress syndrome)        |
| BMD    | : Kemik Mineral Yoğunluğu (Bone Mineral Density)                               |
| BMP    | : Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein)                     |
| BP     | : Bifosfonat                                                                   |
| BT     | : Bilgisayarlı tomografi                                                       |
| Ca     | : Kalsiyum (Calcium)                                                           |
| CatK   | : Katepsin K                                                                   |
| CP     | : Serebral palsy                                                               |
| CRTAP  | : Kıkırdak ilişkili protein ( Cartilage Associated Protein)                    |
| CTx    | : Tip1 kollajen C - telopeptidi                                                |
| COL1A1 | : Kollajen Tip 1 Alfa 1                                                        |
| COL1A2 | : Kollajen Tip 1 Alfa 2                                                        |
| DEXA   | : Dual enerji x- ışını absorpsiyometrisi (Dual Energy X- ray Absorptiometry)   |
| DMP-1  | : Dentin matriks asidik fosfoprotein 1 (Dentin matrix acidic phosphoprotein 1) |
| DMD    | : Duchenne Musküler Distrofi                                                   |
| ECM    | : Ekstrasellüler Matriks                                                       |
| ER     | : Endoplasmik Retikulum                                                        |
| FKBP10 | : FK506 (Takrolimus) Binding Protein 10                                        |
| FDA    | : Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)                           |
| GTP    | : Guanosin Tri Fosfat                                                          |
| GK     | : Glukokortikoid                                                               |

|        |                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| GH     | : Büyüme hormonu ( Growth Hormone)                                        |
| HSP    | : Isı Şok Proteini (Heat Shock Protein)                                   |
| HIP    | : Kalça Müdahale Programı (Hip Intervention Program)                      |
| İJO    | : İdiyopatik juvenil osteoporoz                                           |
| ISCD   | : Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği                                |
| İFN    | : İnterferon                                                              |
| İGF    | : İnsülin benzeri büyüme hormonu ( İnsulin-like Growth Factor )           |
| İL     | : İnterlökün ( İnterleukin )                                              |
| İV     | : İntravenöz                                                              |
| IFITM5 | : Interferon-induced transmembrane protein 5                              |
| JNK    | : Jun n-Terminal Kinase                                                   |
| KMD    | : Kemik mineral dansitesi                                                 |
| KMDCS  | : Çocuklukta Kemik Mineral Yoğunluğu Çalışması                            |
| KMİ    | : Kemik mineral içeriği                                                   |
| KMY    | : Kemik mineral yoğunluğu                                                 |
| LRP    | : Lipoprotein İlişkili Protein (Lipoprotein Related Protein)              |
| M-CSF  | : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Macrophage – Colony Stimulating Factor) |
| MAPK   | : Mitogen Activated Protein Kinase                                        |
| MEPE   | : Matriks Ekstraselluler Fosfoglikoprotein                                |
| NIH    | : Ulusal Sağlık Enstitüleri                                               |
| NPP1   | : Nukleotid Pirofosfat 1                                                  |
| NTX    | : Tip 1 Kollajen N-Telopeptidi                                            |
| OD     | : Otozomal Dominant                                                       |
| Oİ     | : Osteogenesis Imperfekta                                                 |
| OMİM   | : Online Mendelian Inheritance in Man                                     |
| OPG    | : Osteoprotegerin                                                         |
| OR     | : Otozomal Resesif                                                        |
| OSX    | : Osterix                                                                 |

|          |                                                                                                   |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PHEX     | : X' e Bağlı Fosfat Düzenleyen Endopeptidaz (Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked) |
| PGE      | : Prostaglandin E2                                                                                |
| PTH      | : Parathormon                                                                                     |
| PTHrP    | : Parathormon ile ilgili peptid                                                                   |
| P1CP     | : Prokollajen tip1 C-terminal                                                                     |
| P1NP     | : Prokollajen tip1 N-terminal                                                                     |
| RANKL    | : Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligand                                                |
| RUNX     | : Runt-related transcription factor                                                               |
| qBT      | : Kantitatif BT                                                                                   |
| SDS      | : Standart Sapma                                                                                  |
| SOST     | : Sklerostin                                                                                      |
| SERPINH1 | : Serine proteaz inhibitör Geni                                                                   |
| SMA      | : Spinal Müsküler Atrofi                                                                          |
| TBHL     | : Total body less head                                                                            |
| TGF      | : Transforming growth faktör                                                                      |
| TPN      | : Total parenteral nütrisyon                                                                      |
| ÜSYE     | : Üst solunum yolları enfeksiyonu                                                                 |
| WHO      | : Dünya Sağlık Örgütü (World Healty Organization)                                                 |
| WNT      | : Wingles Gen İsmi ve INT-1 Gen İsmi birleşmesinden oluşan protoonkogen                           |
| VA       | : Vücut Ağırlığı                                                                                  |
| VKİ      | : Vücut kitle indeksi                                                                             |
| ZA       | : Zolendronik asit                                                                                |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil No.</b>                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Sayfa No.</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Şekil 2.1. Uzun/tübüler kemiğin yapısı. Pollitt ve ark 2018'den alınmıştır.....                                                                                                                                                                             | 4                |
| Şekil 2.2. Uzun kemiğin kesitsel görüntüsü. Wheater 2006'dan alınmıştır.....                                                                                                                                                                                | 5                |
| Şekil 2.3. Kemik hücreleri. Wheater ve ark. 2006'dan alınmıştır.....                                                                                                                                                                                        | 7                |
| Şekil 2.4. Multipotent mezenkimal hücrelerden osteoblast farklılaşmasının kontrolü. ....                                                                                                                                                                    | 8                |
| Şekil 2.5. Osteoklast olgunlaşması ve fonksiyonunun osteoblastlar/stromal hücreler tarafından düzenlenmesinde nükleer faktör $\kappa$ B ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) reseptör aktivatörünün rolü. .... | 10               |
| Şekil 2.6. Endokondral ossifikasyon. Grant's Atlas of Anatomy 2009'dan alınmıştır.....                                                                                                                                                                      | 13               |
| Şekil 2.7. Normal ve osteoporotik kemik yapısı. Hepgül ve ark. 2001'den alınmıştır. ....                                                                                                                                                                    | 15               |
| Şekil 2.8. Kemik metabolizmasında glukokortikoidlerin (GK) rolü. ....                                                                                                                                                                                       | 18               |
| Şekil 2.9. Bifosfanatların etki mekanizması.....                                                                                                                                                                                                            | 34               |
| Şekil 4.1. Osteoporoz tanılı hastaların cinsiyet dağılımı.....                                                                                                                                                                                              | 51               |
| Şekil 4.2. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tanı yaşlarının karşılaştırılması .....                                                                                                                                                          | 57               |
| Şekil 4.3. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi kırık sayılarının karşılaştırılması .....                                                                                                                                          | 58               |
| Şekil 4.4. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi iskelet deformitesi sıklığının karşılaştırılması.....                                                                                                                              | 59               |
| Şekil 4.5. İskelet deformitelerinin bulunduğu bölgelerin primer ve sekonder osteoporoz gruplarına göre dağılımı.....                                                                                                                                        | 60               |
| Şekil 4.6. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi KMD z-skorlarının karşılaştırılması.....                                                                                                                                           | 63               |
| Şekil 4.7. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi dozlarının karşılaştırılması .....                                                                                                                                                        | 64               |
| Şekil 4.8. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların kür sayılarının karşılaştırılması .....                                                                                                                                                          | 65               |
| Şekil 4.9. Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yıllık kırık sayılarının karşılaştırılması .....                                                                                                                                  | 69               |
| Şekil 4.10. Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince KMD Z-skoru ortalamalarının seyri.....                                                                                                                                           | 72               |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 4.11.</b> Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince KMD      |    |
| Z-skoru ortalamalarının karşılaştırılması .....                                            | 74 |
| <b>Şekil 4.12.</b> Primer Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince   |    |
| yıllık kırık sayılarının karşılaştırılması .....                                           | 77 |
| <b>Şekil 4.13.</b> Primer Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince   |    |
| KMD Z-skoru ortalamalarının seyri .....                                                    | 77 |
| <b>Şekil 4.14.</b> Sekonder Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince |    |
| yıllık kırık sayılarının karşılaştırılması .....                                           | 81 |
| <b>Şekil 4.15.</b> Sekonder Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince |    |
| KMD Z-skoru ortalamalarının seyri .....                                                    | 81 |



## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No.</b>                                                                                                                                             | <b>Sayfa No.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Kemiğin Fonksiyonları .....                                                                                                                | 3                |
| <b>Tablo 2.2.</b> Çocukluk çağında kemik fragilitésinin primer nedenleri ve klinik özellikleri .....                                                         | 20               |
| <b>Tablo 2.3.</b> Çocuk ve ergenlerde sekonder osteoporozun nedenleri (mevcut pediatrik literatüre göre en yaygın nedenler) .....                            | 25               |
| <b>Tablo 2.4.</b> Çocuklarda osteoporozdan şüphelenilen durumlar.....                                                                                        | 27               |
| <b>Tablo 2.5.</b> Çocuklarda osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar .....                                                                                 | 32               |
| <b>Tablo 2.6.</b> Türkiye’deki bifosfonat preparatları.....                                                                                                  | 42               |
| <b>Tablo 4.1.</b> Osteoporoz tanılı tüm hastaların tanı anındaki antropometrik özellikleri ve kemik yaşı değerleri.....                                      | 52               |
| <b>Tablo 4.2.</b> Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi kırık sayısı ve aktivite skoru değerleri .....                                                  | 52               |
| <b>Tablo 4.3.</b> Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi klinik özellikleri .....                                                                        | 53               |
| <b>Tablo 4.4.</b> Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi laboratuvar sonuçları .....                                                                     | 53               |
| <b>Tablo 4.5.</b> Osteoporoz tanılı hastaların etiyolojik dağılımı .....                                                                                     | 54               |
| <b>Tablo 4.6.</b> Primer osteoporoz tanılı hastalarda DNA dizi analizi sonucunda <i>COL1A1</i> ve <i>COL1A2</i> genlerinde saptanan varyantlar .....         | 55               |
| <b>Tablo 4.7.</b> Osteoporoz tanılı hastaların tedavi doz ve süreleri* .....                                                                                 | 55               |
| <b>Tablo 4.8.</b> Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....                                                     | 56               |
| <b>Tablo 4.9.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tanıdaki demografik, antropometrik özelliklerinin ve kemik yaşının karşılaştırılması ..... | 56               |
| <b>Tablo 4.10.</b> Primer ve sekonder osteoporoz gruplarına ait tedavi öncesi ortalama kırık sayılarının karşılaştırılması.....                              | 57               |
| <b>Tablo 4.11.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi aktivite skorlarının karşılaştırılması.....                                 | 58               |
| <b>Tablo 4.12.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi iskelet deformitesi sıklığının karşılaştırılması .....                      | 59               |
| <b>Tablo 4.13.</b> İskelet deformitelerinin bulunduğu bölgelerin primer ve sekonder osteoporoz gruplarına göre dağılımı .....                                | 60               |
| <b>Tablo 4.14.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalardaki işitme sorunu sıklığının karşılaştırılması.....                                         | 61               |

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.15.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda ek hastalık sıklığının karşılaştırılması.....                                                          | 61 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda steroid kullanım sıklığının karşılaştırılması.....                                                     | 62 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması .....                                         | 62 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi KMD Z-skoru karşılaştırılması .....                                                      | 63 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi doz ve sürelerinin karşılaştırılması.....                                                       | 64 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Osteoporoz tanılı hastalarda paranteral pamidronat tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki antropometrik değerlerin karşılaştırılması.....                 | 67 |
| <b>Tablo 4.21.</b> Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yıllık kırık sayısı ve aktivite skoru değerlerinin karşılaştırılması.....               | 68 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Tedavi öncesi ve tedavi süresince laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....                                                                      | 71 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki KMD Z-skoru ortalamalarının karşılaştırılması.....                                   | 73 |
| <b>Tablo 4.24.</b> Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi sürecindeki KMD Z-skoru değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması.....                                             | 73 |
| <b>Tablo 4.25.</b> Primer osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması .....   | 75 |
| <b>Tablo 4.26.</b> Primer osteoporozlu hastaların tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması .....                    | 76 |
| <b>Tablo 4.27.</b> Sekonder osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması ..... | 79 |
| <b>Tablo 4.28.</b> Sekonder osteoporozlu hastaların tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması .....                  | 80 |
| <b>Tablo 4.29.</b> Tedavi alan hastalarda görülen yan etkiler ve sıklığı .....                                                                                            | 82 |

# 1. GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Çocukluk çağında kemik boyutları, mineral ve kollajen yapısı ve kemik yoğunluğu üzerine pek çok faktörün etkisi bulunmaktadır. Bunların yaklaşık %80'ini genetik, geri kalanını ise çevresel ve diğer faktörler (beslenme, egzersiz, hormonlar...) oluşturur. Bu faktörlerin bir kısmı kemik yapımı, diğer bir kısmı ise kemik yıkımı üzerine etki gösterir. Kemik yapımının yetersiz veya kemik yıkımının fazla olması osteoporoza yol açar ve buna bağlı olarak basit travmayla kırıklar, iskelet ağrıları, kemik deformiteleri ve hareket kabiliyetinde azalma meydana gelir (1, 2).

Osteoporoz çocukluk çağında nadir görülür. Dünya çapında sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ülkemizde bildirilen bir çalışmada pediatrik osteoporoz sıklığı %1,1 olarak tespit edilmiştir. Bunların %20'si primer ve %80'i sekonder osteoporoz olarak belirlenmiştir (3, 4). Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda %16, romatolojik hastalığı olan çocuklarda %7 sıklıkta vertebral kompresyon fraktürü bildirilmiştir (5, 6).

Çocuklarda osteoporoz altta yatan etyolojiye dayanarak primer ve sekonder olarak iki alt grupta değerlendirilmektedir. Primer osteoporoz, intrinsik kemik anomalilerinden kaynaklanırken sekonder osteoporoz ise altta yatan bir hastalık veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişen osteoporozdur (5).

Çocuklarda osteoporoz tanısı, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve dual enerji x-ışını absorpsiyometrisinin (DEXA) ile KMD ölçümü göz önüne alınarak konulmaktadır. Çocuklarda KMD verileri mutlaka ırk, yaş ve cinsiyete göre sağlıklı gruplardan elde edilen normal değerler ile karşılaştırılmalı ve z-skoru belirlenmelidir. Patolojik kırık öyküsüyle birlikte düşük kemik mineral yoğunluğu (KMD) (Z skoru < -2SD) saptanması osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. (7).

Osteoporoz tanısı konulan hastalarda medikal tedavide kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılırlar. İlaçların bir kısmı kemik yıkımını engellemekte (antiresorptifler: bifosfonatlar (BP), kalsitonin v.b.), diğer bir kısmı ise kemik yapımını arttırmaktadır (anabolikler: büyüme hormonu, seks steroidleri, PTH

v.b.). Çocukluk çağında kullanımı ve deneyim sonuçları en fazla olan ilaç bifosfonatlar ve bunlar içinde de pamidronattır. Bifosfonatlar parenteral veya oral yoldan kullanılabilir. Ağır derece osteoporozlarda, iv pamidronat uygun doz ve sürede kullanıldığında çok önemli kazanımlar elde edilmektedir. Özellikle osteogenezis imperfekta, glukokortikoide (GK) bağlı osteoporoz ve ileri derece serebral palsi olgularında pamidronat tedavisiyle, kırık sayısında ve ağrının şiddetinde azalma, kemik volümünde ve yaşam kalitesinde bir artış görülür (1,2). Bifosfonatların erken dönem yan etkileri iyi bilinmesine rağmen, uzun dönem olumsuz etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır ve çocuk hastalarla ilgili çalışmalar sınırlıdır (1, 2, 7, 8).

Bazı çalışmalarda bifosfonatların histolojik olarak kemiğe olumlu etkisi de gösterilmiştir (9). Kemik korteks kalınlığında artış, trabeküler kemik dokusunda artış, kalsifiye kıkırdak dokusunda artış saptanmıştır. Birkaç çalışmada ise bifosfonat tedavisinin kemik mineral dansitesinde artışa neden olurken; kırık sayısında belirgin bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (10). Orta ve şiddetli Osteogenezis imperfekta (OI) formlarının siklik intravenöz pamidronat ile tedavisinin, OI olan çocuklarda ve ergenlerde KMD'nin artması ve kırık sayısının azaltılmasında güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (9, 10).

Çalışmamızda merkezimizde osteoporoz tanısı ile izlenen çocuk olgularda pamidronat tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kemik, omurgalılarda iskeleti oluşturan sert bir dokudur. Kemikler vücudun çeşitli organlarını korur, kırmızı ve beyaz kan hücrelerini üretir, mineralleri depolar, vücut için yapı ve destek oluşturur ve hareketi sağlar. Kemik dokusu hafif ancak güçlüdür ve çoklu işlevlere sahiptir (Tablo 2.1) (11).

**Tablo 2.1.** Kemiğin Fonksiyonları

| Mekanik                                                                                                                                                               | Sentetik                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Koruma sağlar</li><li>• Yapı/iskelet görevi görür</li><li>• Hareketi kolaylaştırır</li><li>• İşitmeye yardımcı olur</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik iliğini barındırır</li></ul>                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                       | Metabolik                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mineral ve yağ depolar</li><li>• Endokrin işlevi vardır (fibroblast büyüme faktörü-23 ve osteokalsin salgılar)</li><li>• Asit-baz dengesine yardımcı olur</li></ul> |

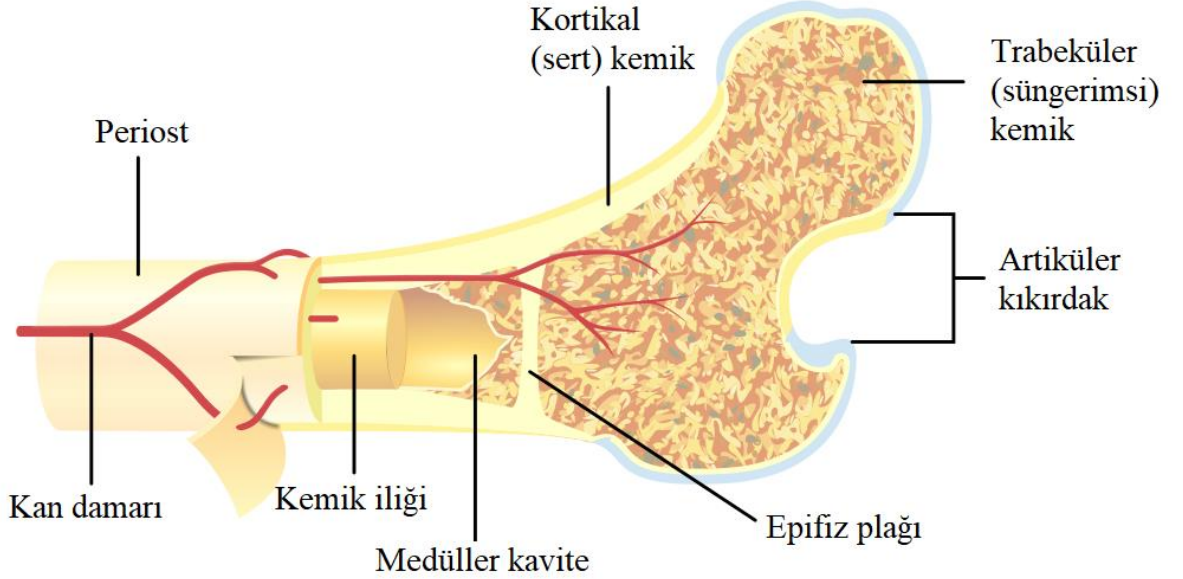
Kemik dokusu sıkı bağ dokusunun bir türünü oluşturan sert bir dokudur. Kemiğin iç kısmı petek benzeri bir matrikse sahiptir, bu da kemik sertliğini sağlamaya yardımcı olur. Kemik dokusu farklı kemik hücrelerinden oluşur. Osteoblastlar ve osteositler kemiğin oluşumunda ve mineralizasyonunda rol oynarken osteoklastlar kemik dokusunun rezorpsiyonunda görevlidir. Modifiye (düz) osteoblastlar, kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Kemik dokusunun mineralize olmuş matriksi, çoğunlukla *ossein* adı verilen bir tür kollajenden oluşan organik bir bileşen ile çeşitli tuzlardan oluşan inorganik bir bileşenden meydana gelmektedir. Kemik dokusu, kortikal kemik ve süngerimsi kemik olmak üzere iki tip mineralize dokudan oluşur. Kemiklerde bulunan diğer doku tipleri arasında kemik iliği, endosteum, periosteum, sinirler, kan damarları ve kıkırdak yer alır (12, 13).

## 2.1. Kemik Yapısı

Kemik, bir grup özel kemik hücresi tarafından dokunan ve aktif bir şekilde yeniden modellenen esnek bir matriks (yaklaşık %30) ve buna bağlı minerallerden (yaklaşık %70) oluşur. Kemiklerin bileşimi ve tasarımı, düşük ağırlıklı ama nispeten sert ve güçlü olmasını sağlar (13).

Kemik matriksi %90-95 oranında, ossein olarak da bilinen, elastik kollajen liflerinden ve geri kalanı ise jel benzeri, ekstraselüler amorf bir maddeden (temel madde) oluşur. Kollajenin elastisitesi kırılma direncini artırır. Matriks, inorganik mineraller olan kalsiyum ve fosfatın kalsiyum hidroksiapatit olarak bilinen bir kimyasal düzene bağlanmasıyla sertleştirilir. Buna kemiğin mineralizasyonu adı verilir (13).

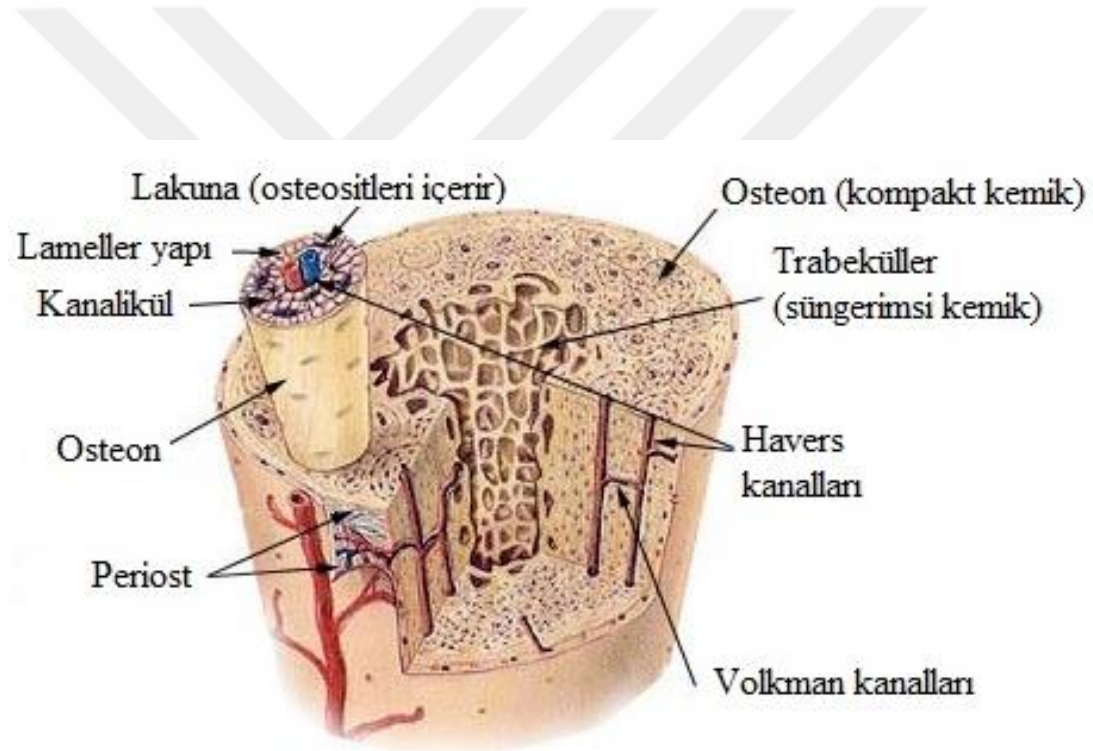
Kemik dokusu, kortikal ve süngerimsi kemik (trabeküler veya kanselöz kemik) olarak bilinen ve her ikisi de farklı görünüm ve özelliklere sahip iki ana desende dokunur (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.1. Uzun/tübüler kemiğin yapısı. Pollitt ve ark 2018'den alınmıştır (14).

### 2.1.1. Kortikal (kompakt) kemik

Süngerimsi kemiğe göre çok daha yoğun olan sert dış kemik tabakası kortikal kemik olarak adlandırılır. Kortikal tabaka; kemiğe pürüzsüz, beyaz ve sağlam bir görünüm kazandırır ve yetişkin bir insan iskeletinin toplam kemik kütlesinin %80'ini oluşturur. Bu tabaka, kemiğin ana işlevlerini kolaylaştırır: tüm vücudu desteklemek, organları korumak, hareket için kaldıraç görevi yapmak ve başta kalsiyum olmak üzere kimyasal elementleri depolamak ve gerektiğinde serbest bırakmak. Kortikal tabaka çok sayıda osteon adı verilen mikroskopik kolondan oluşur. Kortikal kemik dış yüzeyinde bir periosteum ve iç yüzeyinde bir endosteum ile kaplıdır. Endosteum kortikal kemik ile süngerimsi kemik arasındaki sınırdır. (Şekil 2.2) (14).



Şekil 2.2. Uzun kemiğin kesitsel görüntüsü. Wheater 2006'dan alınmıştır (15).

### 2.1.2. Süngerimsi kemik

Trabeküler kemik olarak da adlandırılan süngerimsi kemik, kemiğin iç dokusudur ve açık gözenekli bir ağıdır. Süngerimsi kemik, kortikal kemiğe göre daha yüksek bir "yüzey alanı/hacim" oranına sahiptir ve daha az yoğundur. Bu onu daha zayıf ve daha esnek hale getirir. Daha büyük yüzey alanı ayrıca kalsiyum iyonlarının değişimi gibi

metabolik aktiviteler için de kemiği uygun hale getirir. Süngerimsi kemik tipik olarak uzun kemiklerin uçlarında, eklemlerin yakınında ve omurların iç kısmında bulunur. Süngerimsi kemik yoğun vasküler yapıya sahiptir ve kan hücrelerinin üretiminin (hematopoez) meydana geldiği kırmızı kemik iliğini içerisinde barındırır. Trabeküler kemik, toplam kemik kütlesinin %20'sini oluşturur, ancak kompakt kemiğin yüzey alanının yaklaşık on katına sahiptir (15, 16).

### **2.1.3. Kemik İliği**

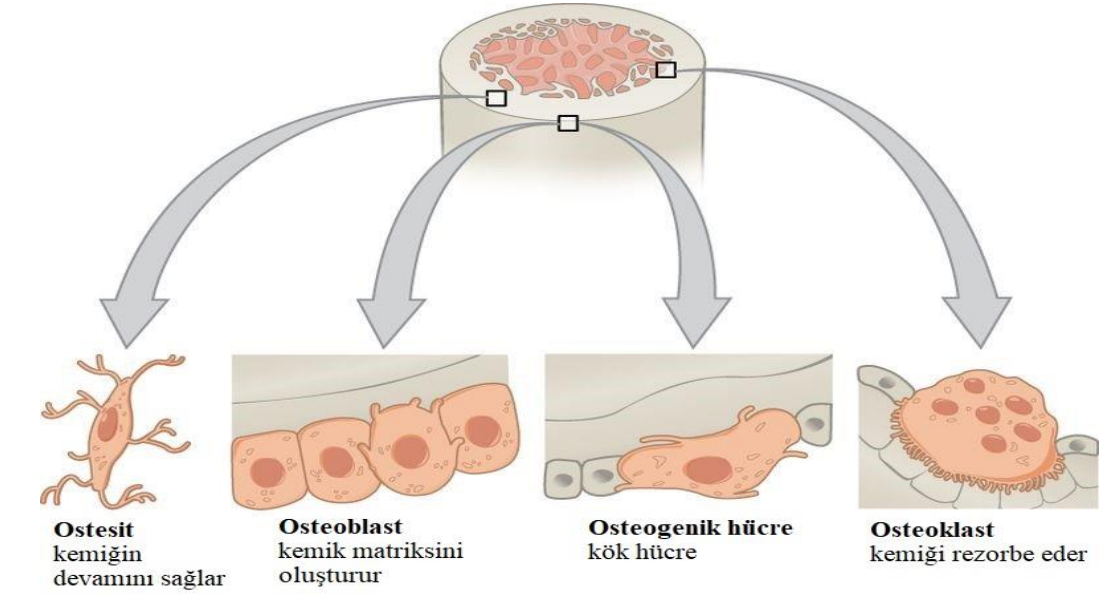
Trabeküler yapı bulunduran hemen her kemikte kemik iliği de bulunur. Kırmızı kemik iliği myeloid doku olarak da adlandırılır. Yenidoğanlarda tüm kemikler kırmızı kemik iliği veya hematopoetik kemik iliği ile doludur, ancak çocukluk yaşlarında hematopoetik fraksiyon azalır ve yağlı/sarı kemik iliği fraksiyonu artar. Yetişkinlerde ise kırmızı kemik iliği çoğunlukla femur, kaburgalar, omurlar ve pelviste bulunur (17).

### **2.1.4. Kemik Hücreleri**

Kemik, çeşitli hücre türlerinden oluşan metabolik olarak aktif bir dokudur. Bu hücreler, kemik dokusunun oluşturulması ve mineralizasyonunda rol oynayan osteoblastları ve kemiğin rezorpsiyonunda rol oynayan osteositleri ve osteoklastları içerir. Osteoblastlar ve osteositler osteoprogenitör hücrelerden çoğaltılır, ancak osteoklastlar, makrofajlar ve monositleri oluşturmak için farklılaşan hücrelerden oluşturulur (15)(şekil 2.3).

#### **2.1.4.1. Osteoblast**

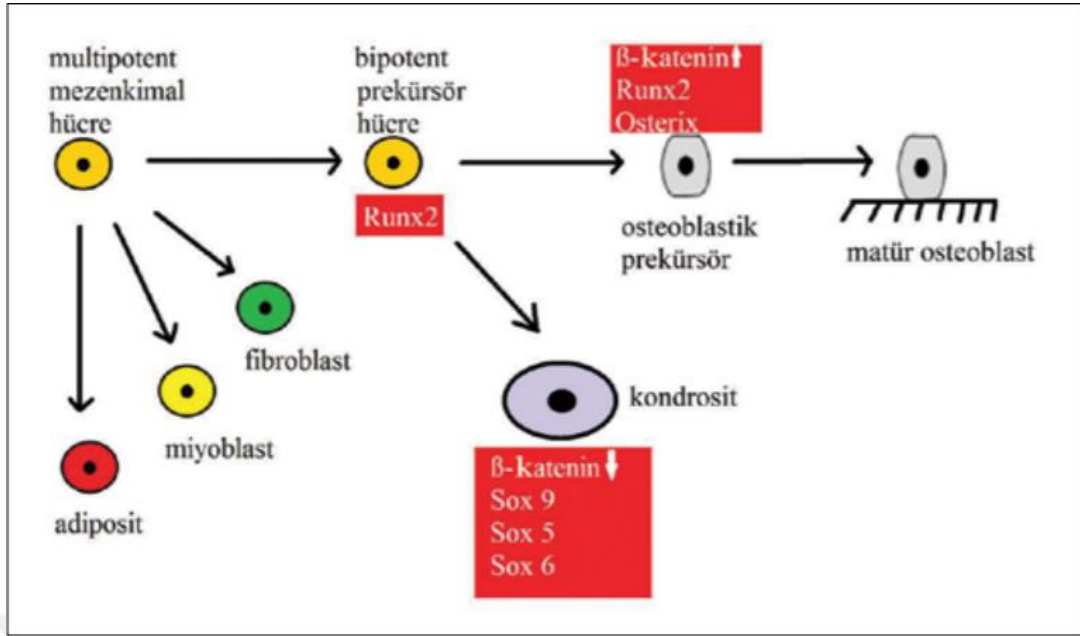
Osteoblastlar, kemik yapıcı mononükleer hücrelerdir. Osteon bağlantı yerlerinin yüzeyinde bulunurlar ve kemik haline gelmek için mineralize olan ve osteoid olarak bilinen bir protein karışımını yaparlar. Osteoid esas olarak Tip I kollajenden oluşur. Osteoblastlar ayrıca, kemiğin kendi kendisine etki etmek için prostaglandinler gibi hormonlar üretir.



**Şekil 2.3.** Kemik hücreleri. Wheater ve ark. 2006'dan alınmıştır (15).

Osteoblast, kendi çevresini oluşturarak yeni kemik yapar ve onarır. İlk olarak, osteoblast tarafından kollajen yapılır. Bu kollajen lifleri, osteoblastların çalışması için bir çerçeve olarak kullanılır. Osteoblast daha sonra hidroksit ve bikarbonat iyonları ile sertleştirilmiş kalsiyum fosfat biriktirir. Osteoblast tarafından oluşturulan bu yeni sertleşmemiş kemik, osteoid olarak adlandırılır. Osteoblast çalışmayı bitirip ortam sertleştikten sonra kemik içinde hapsolür. Osteoblast sert doku içinde hapsoldüğünde osteosit olarak isimlendirilir (15).

Osteoblast farklılaşmasını, aktivasyonunu, inhibisyonunu etkileyen çok sayıda faktör vardır (Şekil 2.4). Bu faktörler; transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar ve parakrin-otokrin mekanizmalarıdır. Kemik matriksi kaynaklı Transforming growth faktör (TGF-beta), bone morfogenetik protein (BMPs), İnsulin like growth faktör(IGF-1), PTH, D vitamini, leptin, steroidler, wingles (WNT)- beta katenin bunlardan bazılarıdır. Osteoblast dönüşümünde rol oynayan genlerde (Runt-related transcription factor (*RUNX*), *Osterix* (*Osx*), Bone morphogenetic proteins (*BMPS*), *NOTCH*, wingles (*WNT*)) oluşan mutasyonlar sonucu çeşitli klinikler ortaya çıkabilir (15).



**Şekil 2.4.** Multipotent mezenkimal hücrelerden osteoblast farklılaşmasının kontrolü. Prekürsör hücreler Runx2'nin etkisiyle osteoblastlara veya kondrositlere dönüşür. Bunu takiben Runx2, artmış  $\beta$ -katenin ve Osterix'in kombine çalışması osteoblastik farklılaşma ile sonuçlanır. Azalmış  $\beta$ -kateninin seviyesi ve yükselmiş Sox9, Sox5 ve Sox6 seviyeleri ise kondrositik çoğalmaya neden olur (16).

#### 2.1.4.2. Osteosit

Osteositler çoğunlukla inaktif osteoblastlardır. Osteositlerin (iletişim amacıyla) osteoblastlara ve diğer osteositlere ulaşan birçok çıkıntı/uzantıları vardır. Osteositler, kanalikül adı verilen kemik matriksindeki küçük kanallar (gap junctions - eşleşmiş hücre çıkıntıları) yoluyla kemikteki diğer hücrelerle temas halinde kalırlar (15).

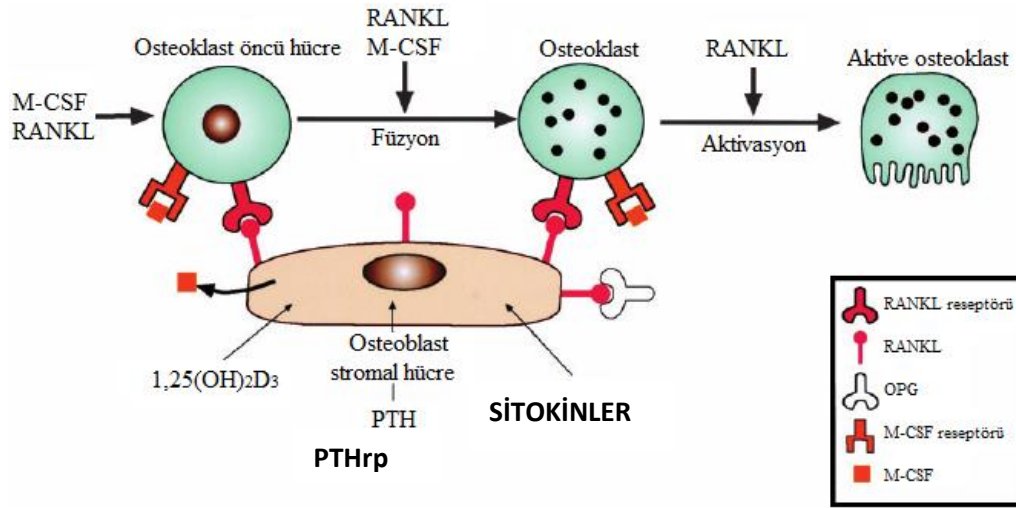
Osteosit apoptozu kemik tamirinde önemli bir rol oynar. Ayrıca osteoporoz ve osteoartrit gibi patolojik durumlarda da osteosit ölümü meydana gelebilir. Östrojen, bifosfonatlar, kalsitonin vb. maddeler osteosit ölümünü inhibe ederler. Glukokortikoidler Wnt/beta-katenin yolağını inhibe ederek osteosit ölümünü indüklerler. Bu yolak osteosit ölümü üzerinde negatif rol oynar. Wnt/beta-katenin yolağında Dkk ve sklerostin gibi proteinler bulunur. Matür osteositlerin SOST geninin kodladığı sklerostin aracılığı ile osteoblastları inhibe ettiği gösterilmiştir. SOST geninde mutasyon meydana geldiğinde kemik kitlesinde artış görülür. Osteositler PHEX, DMP-1, MEPE vb. moleküller aracılığı ile fosfat ve biyomineralizasyonu düzenler. DMP-1 ve PHEX genlerinin inaktive edici

mutasyonu FGF-23 düzeyini artırarak hipofosfatemik riketse sebep olur. FGF-23 böbreklerde fosfor geri emilimini azaltarak hipofosfatemi ve raşitizme yol açar (15).

#### **2.1.4.3. Osteoklast**

Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonu süreci ile kemiklerin yıkımından sorumlu olan çok büyük boyutlu ve çok çekirdekli hücrelerdir. Kemik, devamlı şekilde osteoklastlar tarafından yıkılıp osteoblastlar tarafından yapılarak yeniden şekillenir. Osteoklastlar, kemik yüzeylerinde Howship lakunaları (veya rezorpsiyon çukurları) olarak adlandırılan çukurlarda yerleşmiş olarak bulunurlar. Bu lakunalar, kemik dokusunun rezorpsiyonu ile oluşur. Osteoklastlar, monositlerin soyundan geldikleri için dolaşımdaki makrofajlara benzer fagositik mekanizmalara sahiptirler. Osteoklastlar olgunlaşır ve farklı kemik yüzeylerine göç ederler. Göç sırasında tartarat dirençli asit fosfataz gibi aktif enzimler mineral alt-tabakaya karşı salgılanır. Osteoklastlar tarafından kemiğin resorpsiyonu kalsiyum hemostazında önemli rol oynar (15).

Farklılaşmalarında ve fonksiyonlarında çeşitli transkripsiyon faktörleri ve sitokinlere ihtiyaç duyarlar (Şekil 2.5). Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) osteoklast farklılaşmasında ve fonksiyonunda görevlidir. M-CSF ve RANKL kemik dokusunda çeşitli hücrelerden salgılanırlar. Ayrıca büyüme hormonu, mekanik stres vs. de bu faktörlerin salınımını artırır. Osteoklastlar kemik dokunun diğer hücreleri ile etkileşime girerek kemik doku formasyonunu sağlarlar. Kemik yıkımı, mineral ve matriksinin yenilenmesini sağlar. Kalsitriol, PTH, Tümör Nekrozis Faktör (TNF-alfa), Prostaglandin E2 (PGE), İnterlökin (İL)-1, İL-6, İL-11 ve İL-17 osteoklastları stimule ederken; İL-4,İL-12,İL-13,İL-18, İnterferon (İFN)-gama ise inhibisyonunda rol oynar. Çok sayıda sitokin salgılayarak immün hücre gibi davranırlar (15).



**Şekil 2.5.** Osteoklast olgunlaşması ve fonksiyonunun osteoblastlar/stromal hücreler tarafından düzenlenmesinde nükleer faktör  $\kappa$  B ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) reseptör aktivatörünün rolü. Meikle ve ark. 2006'dan alınmıştır (18). RANKL hem bir transmembran reseptörü formunda hem de solubl bir formda bulunurken OPG sadece salgılanmış formda bulunmaktadır. RANKL ve OPG, osteoklast farklılaşmasını doğrudan düzenleyen bir ligand-reseptör sistemi oluşturur. OPG, membran reseptörü için RANKL ile rekabet ederek osteoklastogenezin bir inhibitörü olarak işlev görür. M-CSF (CSF-1), çoğalmalarını ve farklılaşmalarını kontrol etmek için doğrudan osteoklast öncü hücrelerine etki eder. 1,25 (OH) 2 vitamin D3, PTH, parathormon ile ilgili peptid (PTHrP) ve interlökin-1 gibi kemik rezorpsiyonu stimülatörleri, osteoblastlar/stromal hücreler tarafından RANKL ekspresyonunu uyarak osteoklast oluşumunu artırır (18).

### 2.1.5. Ekstraselüler Matriks

Kemikler, mineralize bir organik matrikse gömülmüş canlı hücrelerden oluşur. Bu matriks, esas olarak tip I kollajen ve özellikle hidroksiapatit ve diğer kalsiyum-fosfat tuzları gibi inorganik bileşenlerden oluşur. Kemiğin hücresel olmayan bölümünün %30'undan fazlası organik bileşenlerden ve %70'i tuzlardan oluşur. Kollajen lifleri kemiğin gerilme direncini, hidroksiapatit kristalleri ise kompresyon direncini sağlar. Bu etkiler sinerjiktir (19).

Kemiğin inorganik bileşimi (kemik mineral kısmı) esas olarak kalsiyum ve fosfat tuzlarından oluşur ve majör kısmı hidroksiapatit tuzu ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) oluşturur. Ayrıca magnezyum, sodyum, potasyum ve karbonat mineralleri de bulunur (19).

Kollajenler, bağ dokusunda yaygın olarak dağılmış bir protein grubudur ve çapraz bağlanmış ve üçlü sarmal yapılar şeklinde bulunan hetero- veya homotrimer fibrillerinden oluşur. Kemikteki protein içeriğinin %80'i kollajenden oluşur ve en bol bulunan formu Tip I kollajendir. Bu, iki adet tip-1A1 ve bir adet tip-1A2 iplikçiklerinden oluşan bir heterotrimerdir. Her iplikçik bir pro-protein olarak sentezlenir. Post-translasyonel modifikasyon sırasında, pro-protein peptitleri olan prokollajen tip 1 C-terminal (P1CP) ve prokollajen tip 1 N-terminal (P1NP) peptitleri ayrılır ve plazmada dolaşıma katılır. Prokollajen peptitlerin ölçümü, kemik döngüsü çalışmaları sırasında kemik oluşumunun bir ölçüsü olarak kullanılır. Benzer şekilde, kemik rezorpsiyonu sırasında, fibriller arasındaki N-terminal çapraz bağları (NTX) salınır ve kemik rezorpsiyonunun bir göstergesi olarak genellikle idrarda ölçülebilir (20).

*COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlar, yukarıda bahsedilen proteinlerde kalitatif veya kantitatif anormalliklerle sonuçlanır ve Oİ vakalarının çoğuna neden olur. Kollajen liflerini çapraz bağlama işlemi karmaşıktır ve lifler içindeki lizin ve prolin moleküllerinin hidroksilasyonu, aldehid oluşumu ve glikozilasyon işlemlerinin bir kombinasyonundan oluşur. Hidroksilasyon ve sarmal katlanma işlemleri kıkırdak ilişkili protein (CRTAP) yardımı ile kolaylaştırılır (20).

*SERPINH1* ve *FKBP10* genleri kollajenin post-translasyonel modifikasyonunda ve üçlü sarmalın Golgi kompleksine girişindeki kalite kontrolünde önemlidir (20).

Kollajen oluşumu ve mineralizasyon işlemlerinden sorumlu olan *SERPINF1* ve *IFITM5* genlerindeki mutasyonlar da Osteogenezis imperfekta vakalarına neden olmaktadır (20).

Kollajen düzenine göre mikroskopik olarak iki tip kemik tanımlanabilir: lifli ve lameller (21). Kollajen liflerinin gelişigüzel ve düzensiz bir organizasyonu ile karakterize olan ve mekanik olarak zayıf olan kemiğe lifli kemik (fibröz kemik) denir. Kollajenin tabakalar halinde düzenli olarak paralel hizalanması ("lamel") ile karakterize ve mekanik olarak güçlü olan kemiğe lameller kemik denir.

Fibröz kemik, osteoblastlar osteoidi hızla ürettiğinde ortaya çıkar ve başlangıçta tüm fetal kemiklerde üretilir. Ancak daha sonra lameller kemik ile yer değiştirir.

Yetişkinlerde fibröz kemik kırıklardan sonra veya Paget hastalığında oluşur. Fibröz kemik zayıftır, daha az sayıda ve rastgele yönlendirilmiş kollajen lifleri vardır, ancak hızlı bir şekilde oluşur. Bir kırıktan sonra, başlangıçta fibröz kemik oluşur ve yavaş yavaş lameller kemik ile değiştirilir. Fibröz kemiğe kıyasla lameller kemik oluşumu daha yavaş gerçekleşir (21).

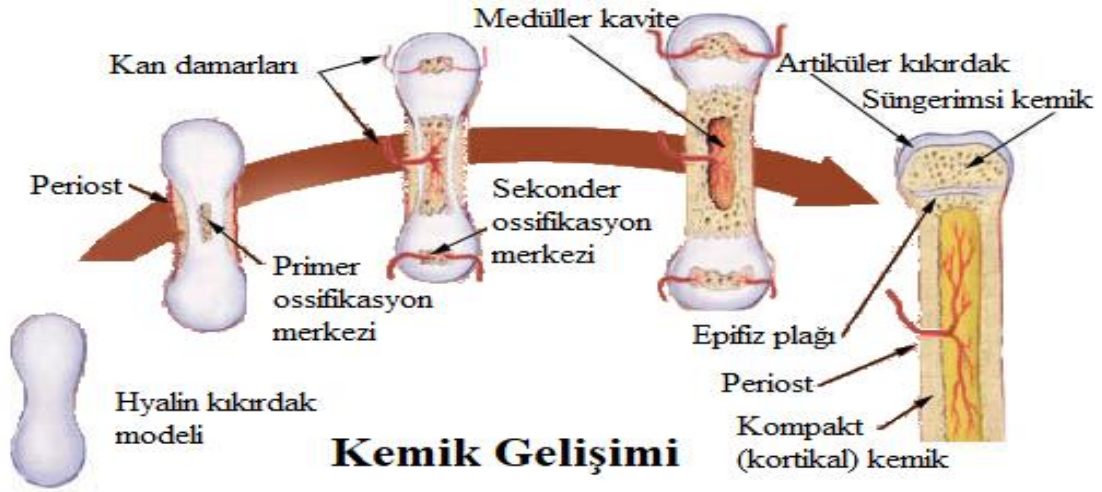
#### **2.1.6. Kemik Gelişimi**

Kemiğin oluşumuna ossifikasyon (kemikleşme) denir. Kemik oluşumu sırasında fetal evreden itibaren iki evre gerçekleşir: intramembranöz ossifikasyon ve endokondral ossifikasyon. İntramembranöz kemikleşme kemiğin konnektif dokudan oluşumunu ifade ederken endokondral kemikleşme kemiğin kıkırdaktan gelişimini anlatır (22).

İntramembranöz ossifikasyon esas olarak kafatasının düz yassı kemiklerinin oluşumu sırasında görülür ancak mandibula, maksilla ve klavikulanın oluşumu sırasında da söz konusudur (22).

Endokondral ossifikasyon ise uzun kemiklerde ve yukarıdakilerin dışındaki kemiklerin çoğunda görülür. Kıkırdaktan kemik oluşumunu ifade eder. Süreç, primer ve sekonder ossifikasyon merkezlerinin gelişimi, artiküler kıkırdak ve epifiz plaklarının oluşumu şeklinde ilerler (22) (Şekil 2.6).

Endokondral kemikleşme, kıkırdakta "primer ossifikasyon merkezleri" olarak adlandırılan noktalarla başlar. Çoğunlukla fetal gelişim sırasında ortaya çıkarlar, ancak birkaç kısa kemik doğumdan sonra primer kemikleşmeye başlar. Sekonder kemikleşme doğumdan sonra gerçekleşir ve uzun kemiklerin epifizlerini ve düzensiz ve düz kemiklerin uzantılarını oluşturur. Uzun bir kemiğin diyafizi ve her iki epifiz, büyüyen bir kıkırdak bölgesi (epifiz plağı) ile ayrılır. İskelet matür hale geldiğinde (18 ila 25 yaş) kıkırdak kemik ile değiştirilir, diyafiz ve her iki epifiz kaynaşır (epifiz kapanması) (22).



**Şekil 2.6.** Endokondral ossifikasyon. Grant's Atlas of Anatomy 2009'dan alınmıştır (22).

#### 2.1.7. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemik remodeling olarak bilinen bir süreçte sürekli olarak oluşturulmakta ve değiştirilmektedir. Bu devam eden kemik döngüsü, bir rezorpsiyon işlemidir ve bunu takiben kemikte az miktar şekil değişikliği meydana gelir. Bu, osteoblastlar ve osteoklastlar yoluyla gerçekleştirilir. Bu hücreler çeşitli sinyallerle uyarılır ve birlikte remodeling ünitesi olarak adlandırılır. Remodeling amacı kalsiyum homeostazını düzenlemek, günlük stresten kaynaklanan mikrohasarları onarmak ve büyüme sürecinde iskeleti şekillendirmektir (23).

Osteoblastların ve osteoklastların etkisi, remodeling hücrelerinin aktivitesini teşvik eden veya inhibe eden, kemiğin yapım ve yıkım hızını kontrol eden bir dizi enzim tarafından düzenlenir. Hücreler ayrıca birbirlerinin aktivitesini kontrol etmek için parakrin sinyalleri kullanır. Örneğin, osteoklastların kemiği rezorbe etme hızı kalsitonin ve osteoprotegerin tarafından inhibe edilir. Kalsitonin tiroit bezinde parafoliküler hücreler tarafından üretilir ve osteoklast aktivitesini doğrudan inhibe etmek için osteoklastlar üzerindeki reseptörlere bağlanabilir. Osteoprotegerin osteoblastlar tarafından salgılanır ve RANK-L'yi bağlayarak osteoklast stimülasyonunu inhibe edebilir (24).

Osteoblastlar ayrıca osteoid sekresyonunu artırarak kemik kütlelerini artırabilir ve osteoklastların kemik dokusunu parçalama yeteneğini inhibe edebilir. Büyüme hormonu, tiroid hormonu ve seks hormonları (östrojenler ve androjenler) salgılanması ile osteoid

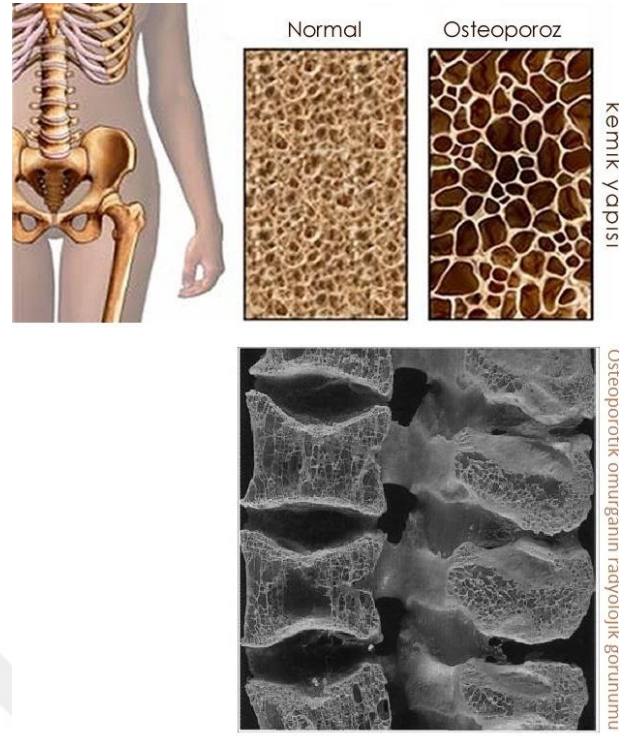
salgısının artışı uyarılır. Bu hormonlar ayrıca osteoprotegerin salgılanmasının artmasını da sağlar. Osteoblastlar ayrıca bir dizi sitokin salgılamak üzere indüklenebilirler ve bu sitokinler osteoklast aktivitesini ve progenitör hücrelerden farklılaşmayı uyararak kemiğin rezorpsiyonunu teşvik ederler. D vitamini, PTH ve osteosit stimülasyonu; RANK-L ve interlökin-6 salgılanmasını arttırmak için osteoblastları indükler. Bu sitokinler daha sonra kemiklerin osteoklastlar tarafından artmış rezorpsiyonunu uyarır. Bu moleküller ayrıca osteoblastlar tarafından, progenitör hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını uyaran ve osteoprotegerin salgılanmasını azaltan makrofaj koloni uyarıcı faktörün salgılanmasını da arttırırlar (24).

## **2.2. Pediatrik Osteoporoz**

### **2.2.1. Genel Bilgiler ve Tanım**

Osteoporoz için yaygın olarak kullanılan birkaç tanım vardır. 2000 yılında düzenlenen Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Konferansı'nda osteoporoz, artan kırık riskine yatkınlık oluşturan sınırlı kemik gücü ile karakterize iskelet bozukluğu olarak tanımlandı (Şekil 2.7) (25). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yetişkinlerde osteoporozu, kemik mineral dansitesinin, ortalama KMD pik değerlerinden en az 2.5 standart sapma (SD) düşük olması olarak tanımlamaktadır. KMD pik değeri, aynı ırktan ve cinsiyetten 18-30 yaş arası sağlıklı genç yetişkinlerden elde edilen kemik mineral dansitesi değeri olarak tanımlanmıştır. Yetişkinler için KMD ölçümü, yaygın olarak lomber omurga veya kalçadan yapılır ve ortalama pik KMD'den standart sapmayı gösteren T-skoru olarak ifade edilir (26).

Bu tanım yetişkinler için işlevsel olarak geçerli olmasına rağmen, henüz en yüksek kemik kütlelerine ulaşmadıkları için çocuklarda uygun değildir. T-skoru, erken erişkinlik dönemine ait kemik mineral yoğunluğunun bir ölçüsü olduğundan, çocuklarda kullanımı genellikle düşük bir değer verecektir. Bunun yerine, aynı yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğündeki sağlıklı çocukların KMD ve kemik mineral içeriğine (KMI) ait ortalama SD skorlarını yansıttığı için, çocuklarda Z-skorları kullanılır. Z-skoru ölçütlerinin tümü olmasa da bazıları ırklara göre değerleri de içerir (27).



**Şekil 2.7.** Normal ve osteoporotik kemik yapısı. Hepgül ve ark. 2001’den alınmıştır.

KMD, santimetre kare cinsinden ölçülen belirli bir kemik alanı başına gram cinsinden KMI olarak tanımlanan bir alansal ölçümden türetilmiştir. Dolayısıyla gerçek bir hacimsel yoğunluk değildir. Hacimsel yoğunluk;  $KMI (g) / \text{kemik hacmi (cm}^3\text{)}$  olarak ifade edilir. Kemik hacminin zamanla değişmediği yetişkin hastaların aksine, bir çocuğun kemikleri zamanla büyür ve şekillenir ve kemiklerin büyümesi üç boyutta eşit olarak gerçekleşmez. Sağlıklı çocuklarda KMD ölçümlerini kırık oranlarıyla ilişkilendiren yeterli popülasyon temelli veriler de mevcut değildir (27). Tüm bu nedenlerden ötürü, resmi WHO osteoporoz tanımı çocuklar için geçerli değildir.

2007 yılında, ilk defa yapılan Klinik Konsensüs Geliştirme Konferansı’nda (Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD) sponsorluğunda) uzman görüşüne göre çocuklarda dansitometrik çalışmaların kullanımı ve yorumlanması konusunda resmi bir yaklaşım yayınlanmıştır. Buna göre, çocuklarda güncel pediatrik osteoporoz tanımları ve kırık riski yaklaşımları şu şekildedir (28, 29):

- 1) “Çocuklarda ve ergenlerde osteoporoz tanısı sadece dansitometrik kriterlere göre yapılmamalıdır.”

- 2) “Bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığının bulunması, lokal hastalık veya yüksek enerjili travma olmadığında osteoporozun göstergesidir. Bu tür çocuklarda ve ergenlerde KMD'nin ölçülmesi, kemik sağlığının genel değerlendirmesine katkıda bulunur.”
- 3) “Vertebral kompresyon kırıkları olmadığında, osteoporoz tanısı hem klinik olarak önemli bir kırık öyküsü hem de KMD Z-skoru  $\leq -2.0$  varlığı ile gösterilir. Klinik olarak anlamlı kırık öyküsü aşağıdakilerden biri veya daha fazlasıdır: a) 10 yaşına kadar iki veya daha fazla uzun kemik kırığı; b) 19 yaşına kadar herhangi bir yaşta üç veya daha fazla uzun kemik kırığı. ”
- 4) “KMİ veya KMD Z-skoru  $>-2.0$  olması iskelet kırılabilirliği ve artmış kırık riski olasılığını ortadan kaldırmaz.”

ISCD kılavuzları ayrıca, dual enerji x-ışını absorpsiyometrisinin (DEXA) çocuklarda ve ergenlerde KMİ ve alansal KMD'yi (aKMD) değerlendirmek için tercih edilen yöntem olduğunu öngörmektedir. KMD ve kırık arasındaki ilişkiye dair popülasyon temelli veriler hala sınırlı olmakla birlikte, tüm vücut (total body less head, TBLH), lomber omurga, kalça, femur boynu ve radius distal üçte biri için KMİ ve aKMD'nin DEXA değerlendirmelerini içeren popülasyon temelli referans eğrileri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki siyahi ve siyahi olmayan çocuklar için Çocuklukta Kemik Mineral Yoğunluğu Çalışması'ndan (KMDCS) elde edilebilmektedir (30).

Osteopeninin -1 ve -2.5 arasında bir T skoru olarak tanımlandığı erişkinlerden farklı olarak, pediatrik popülasyonda KMİ/KMD değerlerine atıfta bulunurken “osteopeni” kelimesinin kullanımı uygun değildir. Bunun yerine yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğü için hesaplanan Z skorlarının  $-2.0$  veya daha düşük olması, osteoporozu düşündüren bir kırık öyküsünün yokluğunda, düşük KMİ veya düşük aKMD şeklinde tanımlanır (29).

Basit travmayla kırıklara, iskelet ağırlarına, kemik deformitelerine ve hareket kabiliyetinde azalmaya neden olabileceği için çocukluk çağında osteoporozun tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Kırık öyküsü olan çocukların olmayanlarla karşılaştırıldığında kemik kütlesi ile kemik korteks kalınlığı daha düşük ve sonraki kırık riski daha yüksek bulunmuştur (31). Tekrarlayan kırıklar, primer veya sekonder kemik bozukluklarının klinik göstergeleri olabilirler (1, 7-9, 32). Çocuklarda osteoporoz sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda %16,

romatolojik hastalığı olan çocuklarda %7 sıklıkta vertebral kompresyon fraktürü bildirilmiştir (5).

### 2.2.2. Patofizyoloji

Yetişkinlerde düşük KMD genellikle tam olgunlaşmadan sonra net kemik kaybindan kaynaklanır. Çocuklarda düşük KMD, kemik oluşumu, mineralizasyonu ve rezorpsiyonu arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Kemik oluşumunda yetersizliğe neden olan durumlar; kollajen miktarını veya fonksiyonlarını etkileyen kalıtsal hastalıklar, çeşitli sistemik hastalıklar (büyüme hormon eksikliği, hipogonadizm, kronik karaciğer hastalığı, yanık, lösemi vb.) veya tedavide kullanılan bazı ilaçlar olabilir (2, 33). Kalsiyum, fosfat ve/veya D vitamini eksikliği olduğunda veya kemik normal fiziksel/mechanik streslere maruz kalmadığında kemik normal olarak gelişmez. Kemikte normal gelişimin sağlanamaması riski taşıyan bir popülasyon erken doğan bebeklerdir. Kalsiyumun çoğu üçüncü trimesterde anneden fetüse geçtiği için prematüre bebekler kemiklerinin normal olarak mineralleşmesi için gereken tüm kalsiyumu almadan doğarlar. Doğum sonrasında kemik döngüsünde hızlı bir artış olduğundan kemiklerin mineralleşmesi daha zordur. Ayrıca, bu çocukların çoğu yaşamın ilk birkaç haftası boyunca parenteral nütrisyon (önce IV sıvı, sonra da total parenteral nütrisyon (TPN)) alırlar. Kalsiyum ve fosfor gereksinimleri genellikle herhangi bir yaş grubunda TPN tarafından karşılanamaz ve bebekler, özellikle çok erken doğan bebekler, zayıf kemik kütlesi ve metabolik kemik hastalığı ile karşımıza çıkabilirler (34).

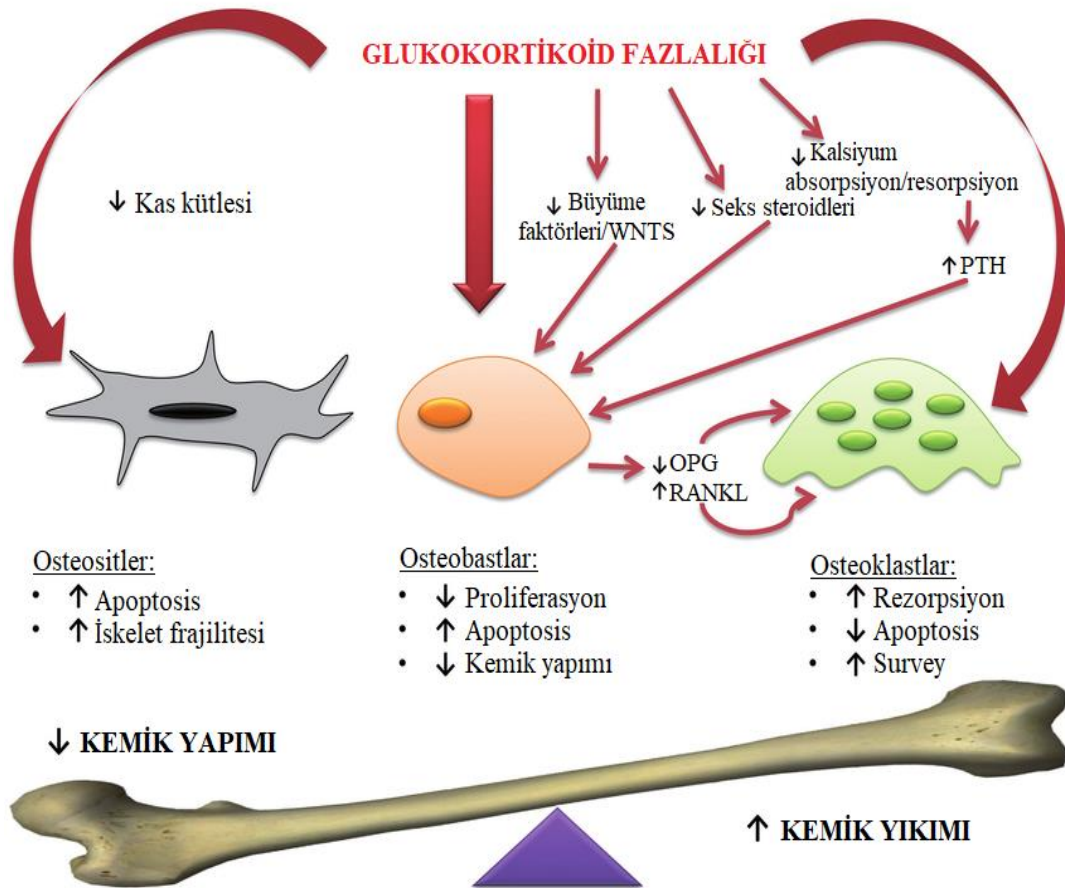
Hiperparatiroidizm veya hipertiroidizm gibi kemikte yüksek turnover nedeni olan durumlar kemik rezorpsiyonunda bir artışa neden olabilir (2,30).

Stres cevabında endojen glukokortikoidler (GK) eksojen olarak uygulanan steroidlerle aynı şekilde etki eder ve bu cevaba bağlı kemik kaybı oluşur. Bu bileşikler nükleer transkripsiyon faktörü kappa-B ligandı reseptör aktivatörünün (RANKL) osteoblastlar tarafından üretilmesinde artışa neden olur. RANKL üretimini ise kemik iliğini osteoklastik hücreler üretmek üzere uyararak kemik rezorpsiyonunu artırır. Bununla birlikte, steroidler ayrıca osteoblast apoptozunu teşvik eder ve kemik iliği hücresinden osteoblast farklılaşmasını azaltır, sonunda kemik kaybına veya adinamik kemiğe yol açar (2, 33) (Şekil 2.8).

Kemik kaybına neden olan bir başka mekanizma enflamatuvar yanıttır. Bu mekanizma, interlökin (IL) –1 beta ve IL-6 sitokinlerinin yanı sıra tümör nekroz faktörü (TNF) alfa üretimini içerir. Bunlar, RANKL'in osteoblastlar tarafından üretiminin uyarılması yoluyla kemik rezorpsiyonunu artırabilir (2, 33). Kronik inflamatuvar hastalıklar veya malignite seyrindeki osteoporozda bu mekanizma ve yanısıra ilaç etkileri söz konusudur (29).

### 2.2.3. Etiyoloji

Osteoporoz primer olarak iskelet defektinden kaynaklanabileceği gibi çeşitli sistemik hastalıklar veya tedavileri gibi sekonder nedenlerden kaynaklanabilmektedir. (büyüme hormon eksikliği, hipogonadizm, kronik karaciğer hastalığı, yanık, lösemi vb.) (2)



**Şekil 2.8.** Kemik metabolizmasında glukokortikoidlerin (GK) rolü. Castrogiovanni ve ark. 2016'dan alınmıştır (35). Glukokortikoid fazlalığı şunlara neden olur: artmış RANKL, azalmış osteoprotegerin (OPG), artmış osteoklast farklılaşması, azalmış

osteoblast proliferasyonu, hem osteoblastların hem de osteositlerin artan apoptozisi, kemik matrisindeki değişiklikler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (IGF1 ve IGF2) ve seks hormonlarının üretiminde değişiklikler, kalsiyum metabolizmasında değişiklikler. GK fazlalığının neden olduğu tüm bu etkiler azalmış kemik oluşumuna ve artmış kemik rezorpsiyonuna neden olur (35).

#### **2.2.3.1. Primer Osteoporoz**

Genetik veya idiyopatik kaynaklı intrinsik iskelet defekti nedeniyle ortaya çıkan osteoporoz, primer osteoporoz olarak tanımlanır. Bu grupta özellikle kollajen miktarını veya fonksiyonlarını, kemik oluşumunu farklılaşmasını veya mineralizasyonu etkileyen kalıtsal hastalıklar, idiyopatik durumlar veya sendromlar yer alır. Osteogenezis imperfekta (OI) en sık görülen primer osteoporoz nedenidir. Bunun dışında osteoporoz - psödoglioma sendromu, spondilo – oküler sendrom gibi hastalıklar da bu grupta sayılabilmektedir (Tablo 2)(7).

##### **2.2.3.1.1. Osteogenezis İmperfekta ve Diğer Kalıtsal Hastalıklar**

Çocuk sağlığı alanındaki heyecan verici son gelişmelerden birisi de kalıtsal kemik fragilite bozukluklarında yer alan genlerin aydınlatılması olmuştur. Konjenital kemik fragilitesindeki fenotipik heterojenite yıllardır bilinmekle birlikte, genetik temeli son zamanlarda daha da ön plana çıkmıştır. Konjenital kemik fragilitesi vakalarının çoğu hala tip I kollajen genlerinin (hastalık şiddetine bağlı olarak osteogenezis imperfekta (OI) tip I, II, III ve IV olarak adlandırılan hastalıklara neden olan COL1A1 ve COL1A2 genleri) kodlama yapan bölgelerindeki mutasyonlardan kaynaklanan Osteogenezis imperfekta vakalarıdır. OI, değişen derecelerde kırıklar, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, eklem laksitesi ve işitme kaybı ile prezente olmaktadır. Bununla birlikte, primer osteoporoz için yeni bir patobiyoloji ve sıklıkla farklı klinik özellikler ile karakterize bir düzineden fazla yeni genetik neden tanımlanmıştır (Tablo 2). Birçok durumda, aile öyküsü veya tipik fiziksel stigmata (mavi sklera, dentinogenezis imperfekta) olması hallerinde kalıtsal kemik fragilitesi ön planda tutulmaktadır. Diğer taraftan, bu bulgular en şiddetli klinik bulgulara neden olan tip I kollajen mutasyonlarının varlığında bile standart değildir. Pratik olarak, ikincil bir sebep dışlandıktan sonra tekrarlayan kırığı olan herhangi bir çocukta OI tanısı bir olasılık olarak düşünülmelidir (32, 36, 37).

**Tablo 2.2.** Çocukluk çağında kemik fragilitésinin primer nedenleri ve klinik özellikleri (7)**I. GENETİK NEDENLERE BAĞLI**

| Kalıtım ve Patogenez                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tanı, Gen, Protein                                                                                                                      | Klinik özellikler                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>A. Tip I kollajenopatiye bağlı kemik fragilitésinin nedenleri</i>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Otozomal Dominant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |
| 1. COL1A1 sekansının prematüre terminasyonuna neden olan nonsense veya çerçeve kayması mutasyonları (tipik olarak hafif bir fenotip ile ilişkilendirilir)<br>2. COL1A1 veya COL1A2'de tip I kollajende yapısal kusurlara (hafif / şiddetli fenotiplere) neden olan glisin missens mutasyonları | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Genleri :</b> COL1A , COL1A2<br><b>Protein :</b> alfa 1 ve tip I kollajen 2 zincirleri                         | Değişken şiddet (hafiften perinatal ölümcüle) ve değişken klinik özellikler. Aşağıdakiler mevcut olabilir: gri veya mavi sklera, dentinogenez imperfekta, skolyoz, üçgen yüz, ekstremité deformitesi, wormian kemikleri |
| <b>Otozomal Resesif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |
| 1. Tip I kollajen zinciri tanıma ve sarmal katlanmanın başlatılmasında yer alan şaperon komplekslerindeki mutasyonlar                                                                                                                                                                          | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> CRTAP<br><b>Protein :</b> Kıkırdak ilişkili protein                                                  | Orta, şiddetli veya perinatal ölümcül, rizomeli, normal sklera, coxa vara, erken alt ekstremité deformitesi                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> LEPRE1<br><b>Protein :</b> Prolil-3-hidroksilaz 1 (P3H1)                                             | Perinatal ölümcül veya şiddetli, beyaz skleralar, bulboz metafizler, ciddi büyüme kısıtlaması                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> PPIB<br><b>Protein :</b> Siklofilin B (CyPB)                                                         | Orta, şiddetli veya perinatal ölümcül, büyüme geriliği, normal sklera ve dişler                                                                                                                                         |
| 2. Tip I prokollajen kalite kontrolünün geç evresinde yer alan proteinleri kodlayan, son katlanmayı ve endoplazmik retikulumdan Golgi'ye geçişi yönlendiren genlerdeki mutasyonlar                                                                                                             | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> SERPINH1<br><b>Protein :</b> Isı şok proteini 47 (HSP47)                                             | Şiddetli, üçgen yüz, mavi sklera, erken bacak deformitesi, dentinogenez imperfekta                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> FKBP10<br><b>Protein :</b> FK506 bağlayıcı protein (FKBP65)                                          | Orta / şiddetli, omurga kırıkları, değişken dentinogenez imperfekta ve eklem kontraktürleri                                                                                                                             |
| 3. Geç evre tip I kollajen modifikasyonu ve çapraz bağ oluşumuna müdahale eden mutasyonlar                                                                                                                                                                                                     | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> SPARC ( osteonektin )<br><b>Protein :</b> Salgı proteini, asidik ve sistein açısından zengin (SPARC) | Orta / şiddetli, vertebral kırıklar, kifo-skolyoz, beyaz sklera, dentinogenez imperfekta yok, hipotoni, eklem hiperlaksitesi                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Teşhis :</b> Bruck Sendromu<br><b>Gen :</b> PLOD2<br><b>Protein :</b> Lisil hidroksilaz 2 (LH2)                                      | Orta / şiddetli, omurga kırıkları, kontraktürler, normal dişler                                                                                                                                                         |

|                                                                          |                                                                                                        |                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4. Tip I kollajen c-propeptid bölünmesini inhibe eden mutasyonlar</b> | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>BMP1</i><br><b>Protein :</b> Kemik morfogenetik protein 1 (BMP1) | Orta / şiddetli, vertebral, kırıklar, normal dişler, değişken sklera, hipotoni |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|

*B. Tip I kollajen ilişkili olmayan (kemik oluşumu, farklılaşma ve mineralizasyona katılan) genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan frajilitenin nedenleri*

|                             |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Otozomal dominant</b> | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>IFITM5</i><br><b>Protein :</b> Kemiğe sınırlı Ifitm benzeri (BRIL)                                                                 | Orta / şiddetli, hipertrofik kallus, önkol ve bacağın interosseöz zarının kalsifikasyonu, beyaz sklera, wormian kemikleri eksikliği |
| <b>2. Otozomal resesif</b>  | <b>Tanı :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>SP7 ( Osterix )</i><br><b>Protein :</b> Transkripsiyon faktörü SP7 (SP7 / Osterix)                                                   | Orta / şiddetli, gecikmiş diş erupsiyonu, dentinogenez imperfekta, normal işitme ve sklera                                          |
|                             | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>SERPINF1</i><br><b>Protein :</b> Pigment-epitel türevi faktör (PEDF)                                                               | Orta / şiddetli, normal sklera ve dişler, uzuv deformitesi, osteomalazi, alkalin fosfataz yükselebilir                              |
|                             | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>TMEM38B</i><br><b>Protein :</b> Transmembran protein 38B (TMEM38B)                                                                 | Orta / şiddetli, normal dişler, skleralar ve işitme.                                                                                |
|                             | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>WNT1</i> (heterozigotların hafif bir fenotipi vardır)<br><b>Protein :</b> WNT1                                                     | Orta / şiddetli, vertebra kırıkları, kısa boy, bazı hastalarda mavi sklera, normal dişler ve işitme                                 |
|                             | <b>Teşhis :</b> Oİ<br><b>Gen :</b> <i>CREB3L1</i> (heterozigotların hafif bir fenotipi vardır)<br><b>Protein :</b> Old-astrozit spesifik olarak indüklenen madde (OASIS) | Perinatal ölümcül, akordeon benzeri genişlemiş tübüler kemikler, tespil benzeri kaburgalar, mavi sklera                             |

*C. Belirli, adlandırılmış hastalıklarla ilişkili kemik frajilitesinin nedenleri*

|                             |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Otozomal dominant</b> | <b>Teşhis :</b> Cole-Carpenter Sendromu<br><b>Gen :</b> <i>P4HB</i><br><b>Protein :</b> Protein disülfür izomeraz (PDI) | Kraniyosinositoz, oküler proptoz, hidrosefali, belirgin yüz özellikleri, mavi sklera, alt ekstremitelerin popcorn epifizleri                                    |
|                             | <b>Teşhis :</b> Ehlers-Danlos Sendromu<br><b>Gen :</b> <i>COL3A1</i><br><b>Protein :</b> Tip III prokollajen            | Bağ dokuları frajilitesi, skolyoz, gevşek eklemler ve cilt, kolay morarma, “sigara kağıdı” izleri, frajil kan damarları ve arteriyel ve gastrointestinal rüptür |
|                             | <b>Teşhis :</b> Marfan Sendromu<br><b>Gen :</b> <i>FBN1</i><br><b>Protein :</b> Fibrillin-1                             | Uzun boylu, uzun uzuvlar , eklem gevşekliliği, skolyoz, oküler ve kardiyovasküler anormallikler                                                                 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. Otozomal resesif</b> | <b>Teşhis :</b> Homosistinüri<br><b>Gen :</b> CBS<br><b>Protein :</b> Sistatyonin beta-sentaz (CBS)                                                                                                                  | Marfan benzeri özellikler, miyopi, ektopia lentis, tromboembolik olaylar                                                                                                                                                                                                           |
|                            | <b>Teşhis :</b> Osteoporoz-Psödoglioma Sendromu<br><b>Gen :</b> LRP5 (heterozigotlarda normal görme ile hafif kemik kırılabilirliği fenotipi vardır)<br><b>Protein :</b> LDL reseptörü ile ilişkili protein 5 (LRP5) | Vertebral kırıklar, skolyoz, kısa boy ve ekstremiteler deformiteleri, oküler psödogliomaya bağlı körlük                                                                                                                                                                            |
|                            | <b>Teşhis :</b> Spondilo-Oküler Sendrom<br><b>Gen :</b> XYL2<br><b>Protein :</b> Ksilosiltransferaz 2 (XylT2)                                                                                                        | Vertebral kırıklar (balık kemiği görünümü ile platispondili), genişlemiş intervertebral boşluklar, orantısız kısa gövdeli normal yükseklik, torasik kifoz ve azalmış lomber lordoz, retina dekolmanı nedeniyle görme kaybı, sensorinöral işitme kaybı ve kardiyak septal defektler |

## II. İDİOPATİK JUVENİL OSTEOPOROZ

### **2.2.3.1.2. İdiyopatik Juvenil Osteoporoz**

İdiyopatik juvenil osteoporoz (İJO), primer osteoporozun başka bir nadir formudur. İdiyopatik 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, sırt ağrısı şeklinde olabilir. Bu hastalık ilk olarak Dent ve Friedman tarafından 1965'te tanımlanmıştır. Başlangıç için ortalama yaş 7'dir, 13'e kadar da uzayabilir. Osteoporozun diğer sebeplerini, özellikle maligniteyi ekarte etmek önemlidir. Metafizyel osteopeni (neo-osseöz porozis) Dent tarafından 1977'de İJO'nun patognomonik lezyonu olarak tanımlanmıştır. Ama bu bulgu aynı şekilde poliglandüler otoimmün sendromda da karşımıza çıkabilir. Etiyoloji bilinmemektedir. Tanı diğer hastalıkların ekarte edilmesi ve hastalığın klinik gidişatıyla konmaktadır. İJO'lu hastaların kemik biyopsileri süngerimsi kemik volümünde azalma ve düşük kemik formasyon hızı göstermektedir. İJO'da kemik yeniden şekillendirilmesindeki kusur süngerimsi kemiğe sınırlıdır, bazen internal kortekse ulaşabilmektedir. İJO'da kemiklerde asıl etkilenen yer kemik iliği ile komşu kemik hattında karşımıza çıkmaktadır. İJO için geçmişte bazı tedaviler denenmiştir, bunlar arasında kalsitonin, kalsitriol, bifosfonatlar sayılabilir. Hastalığın doğasında pubertede spontan iyileşme olduğundan bu tedavilerin etkinliğini belirlemek tam olarak mümkün değildir (38).

### **2.2.3.2. Sekonder Osteoporoz**

Herhangi bir hastalığa veya hastalığın tedavisine bağlı gelişen osteoporoz 'sekonder osteoporoz' olarak adlandırılır. Başta serebral palsi, lösemiler, kronik karaciğer yetmezliği olmak üzere çok sayıda sekonder osteoporoz nedeni tanımlanmıştır (Tablo 3). Sarkopeni, yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, proenflamatuvar sitokinler, güneş ışığından kaçınma, immobilizasyon, endokrin disfonksiyonu ve kronik GK maruziyeti kemik üzerindeki zararlı etkilere katkıda bulunan faktörler arasındadır (39-44).

Yakın tarihli bir çalışmada (üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde), kronik hastalıkları ve osteoporoz tedavisini gerektiren hafif travma kırıkları öyküsü olan 89 hastanın %40'ında GK-almayan nöromusküler bozukluklar (serebral palsi, konjenital miyopati), %27'sinde GK ile tedavi edilen DMD, %24'ünde GK ile tedavi edilen diğer bozukluklar (romatizmal bozukluklar, Crohn hastalığı, miyastenia gravis) ve %9'unda lösemi veya diğer kanser tanısı olduğu gösterilmiştir (7).

#### **2.2.3.2.1. D Vitamini Eksikliği**

D vitamini eksikliği sonucu kalsiyum emiliminde ortaya çıkan bozulma raşitizm ve osteoporoza yol açabilir. D vitamini eksikliğinin nedeni sıklıkla güneşten yeterince faydalanamama, yetersiz beslenme, yeme bozuklukları ve prematürite gibi nedenler olsa da, malabsorpsiyonla ilişkili kronik bozuklukları da göz önünde bulundurmak önemlidir. Kısa bağırsak sendromu, çölyak hastalığı ve kistik fibrozu olan hastalar genellikle yağda çözünen tüm vitaminlerdeki eksiklikler için risk altındadır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ilerleyen safhalarda aktif D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir. Epilepsi ilaçları D vitamini metabolizmasını ve kalsiyum emilimini etkiler. Yüksek dozlar ve çoklu antiepileptik ilaçların kullanımı osteoporoz riskini daha da artırır, bu hastalarda ampirik D vitamini takviyesi yararlıdır (45).

#### **2.2.3.2.2. Glukokortikoid ve Diğer İlaçların Kullanımı**

Kronik, sistemik GK kullanımı, D vitamini metabolizmasını etkileme, artmış kemik rezorpsiyonu, azalmış kemik oluşumu, azalmış kalsiyum emilimi, artmış kalsiyum kaybı ve azalmış seks hormonu üretimi de dahil olmak üzere kemik üzerinde birçok zararlı etkiye sahiptir. Kanseri, otoimmün hastalık veya organ nakli nedeniyle uzun süreli immünsüpresif ilaçlar kullanan hastalar osteoporoz riski altındadır. Ne yazık ki, bu ilaçların yetersiz kullanımı ve kronik enflamasyonun yetersiz kontrolü de çocuklarda kırık riskini artırmaktadır.

**Tablo 2.3.** Çocuk ve ergenlerde sekonder osteoporozun nedenleri (mevcut pediatrik literatüre göre en yaygın nedenler) (1, 8)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR</b></p> <p>a) Serebral palsy</p> <p>b) Duchenne kas distrofisi</p> <p>c) Omurilik yaralanması</p> <p><b>d) Rett sendromu</b></p>                                                                                                                                       | <p><b>2. KRONİK HASTALIKLAR</b></p> <p>a) Kronik karaciğer yetmezliği</p> <p>b) Primer biliyer siroz</p> <p>c) Lösemi ve diğer çocukluk kanserleri</p> <p>d) Romatolojik hastalıklar</p> <p>e) Anoreksiya nervoza</p> <p>f) Kistik fibrozis</p> <p>g) Enflamatuvar barsak hastalıkları</p> <p>h) HIV</p> <p>i) Böbrek yetmezliği</p> <p>j) Şiddetli yanıklar</p> <p><b>k) Diğer: talasemi, çölyak, organ nakli</b></p> |
| <p><b>3. ENDOKRİN VE ÜREME BOZUKLUKLARI</b></p> <p>a) Hipogonadizm</p> <p>b) Turner sendromu</p> <p>c) GH eksikliği</p> <p>d) Hipertroidi</p> <p>e) Diabetes mellitus</p> <p>f) Hiperprolaktinemi</p> <p>g) Atletik amenore</p> <p><b>h) Glukokortikoid fazlalığı (Cushing sendromu / hastalığı)</b></p> | <p><b>4. İATROJENİK NEDENLER/ İLAÇLAR</b></p> <p>a) Glukokortikoidler</p> <p>b) Metotreksat</p> <p>c) Siklosporin</p> <p>d) Radyoterapi</p> <p>e) Medroksiprogesteron asetat</p> <p>f) GnRH agonistleri</p> <p>g) Levotroksin (TSH süpresyon dozunda)</p> <p>h) Antikonvülzanlar</p>                                                                                                                                   |
| <p><b>5. DOĞUMSAL METABOLİZMA BOZUKLUKLARI</b></p> <p>a) Lizinürik protein intoleransı</p> <p>b) Glikojen depo hastalığı</p> <p>c) Galaktozemi</p> <p>d) Gaucher hastalığı</p> <p><b>e) Homosistinüri</b></p>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Romatolojik bozukluklar veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik durumlarla ilişkili inflamatuvar sitokinler kemik üretimini azaltabilir ve rezorpsiyonu

artırabilir. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapi, kortikosteroidler ve radyoterapi de kemik mineral yoğunluğu üzerinde zararlı etkiye sahiptir. Kemik infiltrasyonu olan malignitelerde ayrıca kemik kırılma riski artmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin kullanımı, kemik sağlığı için zararlı olsa da, altta yatan bu durumların yetersiz tedavisine bağlı sistemik ve kemikle ilişkili risklere tercih edilebilir (45).

Sistemik GK alan çocuklar artmış kırık riski altındadırlar. ABD ulusal ilaç kayıt verilerine göre, yılda üçten fazla sistemik GK kürü reçete edilen çocuklarda kırık oranlarında % 20'lik bir artış gözlenmiştir. Glukokortikoidler kesildikten sonra hızla iyileşme meydana gelmiş ve tedaviden 1 yıl sonra kırık oranları beklenen düzeylere dönmüştür (46).

#### **2.2.3.2.3. Endokrin Hastalıklar**

Tip I diyabeti, artmış tiroid hormonu, GH eksikliği artmış kortikosteroid üretimi veya hipogonadizme neden olan bozuklukları (Turner Sendromu, Hiperprolaktinemi, Egzersize bağlı amenore vb.) olan çocuklar osteoporoz riski altındadırlar. Bu çocuklar osteoporoz ve kırık riskleri nedeniyle düzenli olarak izlenmeli ve altta yatan endokrin hastalıklar uygun şekilde tedavi edilmelidirler. Bunun yanısıra hastaların yeterli kalsiyum ve D vitamini almaları sağlanmalıdır. (45).

### **2.3. Pediatrik Osteoporoza Genel Yaklaşım**

Klinik olarak osteoporozdan şüphelenilen çocuklarda (Tablo 2.4) öyküde; akrabalık, beslenme, hastanın vitamin D ve kalsiyum desteği alıp almadığı, büyüme ve gelişmesi, geçirdiği hastalıklar ve operasyonlar, fiziksel aktivitesi (immobilizasyon), travmatik olmayan kırık, bel, sırt ve ekstremitelerdeki ağrıları, kullandığı ilaçlar, radyo-kemoterapiler sorgulanmalıdır. Muayene sistemik olarak yapılmalı, antropometrik değerlendirmeyi, puberte evresini ve varsa dismorfik bulguları içermelidir. Cushing, hipertroidi, GH eksikliği, hipogonadizm klinik bulguları gözden geçirilmelidir. Sekonder neden saptanamayan hastalar ise primer osteoporoza ait klinik ipuçları açısından değerlendirilir. İşitme kaybı, mavi sklera, diş bozuklukları, boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama ve vücut oranlarında orantısızlık gibi osteoporozun zemininde yatan hastalığın işaretleri gözden kaçırılmamalıdır.

**Tablo 2.4.** Çocuklarda osteoporozdan şüphelenilen durumlar

| <b>ÇOCUKLARDA OSTEOPOROZDAN ŞÜPHELENİLEN DURUMLAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ➤ Tekrarlayan kırıklar                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ➤ Düşük enerjili travmalar ile oluşan kırıklar (Patolojik kırık)                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ➤ Kemik ağrıları                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ➤ Direkt grafide osteopenik görünüm                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ➤ Osteoporoz için risk oluşturan hastalıklar <ul style="list-style-type: none"><li>• Kistik fibrozis,</li><li>• Kronik inflamatuvar hastalıklar,</li><li>• Uzun süre hareketsiz kalma,</li><li>• Endokrin veya hematolojik hastalıklar,</li><li>• Kanseri ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyen tedaviler vb.</li></ul> |

Daha sonra laboratuvar çalışmaları ve KMD değerlendirmeleri yapılır. KMD sıklıkla DEXA ile değerlendirilmektedir. Direkt grafiler (yan vertebra grafisi) de KMD ve vertebral çökme kırıkları açısından bilgi verebilir. KMD nadiren (öncelikle araştırma amacıyla) kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi, kantitatif ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik biyopsisinden histolojik inceleme ile değerlendirilebilmektedir (47).

### **2.3.1. Laboratuvar**

Laboratuvar incelemeleri, düşünülen nedene göre planlanmalıdır. Özellikle hemogram, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum durumunu ve kemik döngüsünü değerlendirmek serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25-OH vitamin D düzeyi, tiroid, paratiroid hormonlarının düzeyleri, idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmelidir. Spot idrar kalsiyum ve kreatinin ölçümleri, kalsiyum alımının yeterliliğini ve hiperkalsiüri olasılığını değerlendirmede yardımcı olabilir (47). Magnezyum seviyeleri, toplam vücut magnezyum durumunun bir göstergesidir. Düşük serum magnezyumu PTH salgılanmasını ve işlevini engelleyebilir (47).

Serum ve idrarda Tip I kollajen çapraz bağları (deoksipiridinolin), tip I kollajen N-telopeptidi (NTx) veya tip I kollajen C-telopeptidi (CTx) ve idrar kreatinin seviyeleri, kemik rezorpsiyon oranlarını değerlendirmede kullanılabilir. Bu testler, kemik kaybının

yüksek veya düşük turnover durumundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını tanımlamaya yardımcı olurlar ancak genellikle rutinden ziyade araştırma amaçlı değerlendirilirler (47).

### 2.3.2. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA)

Kemikteki mineralizasyon düzeyi çeşitli şekillerde ölçülebilir. Pediatrie, dual enerji X-ışını absorpsiyometrisine dayalı kemik mineral dansitometrisi en yaygın kullanılan yöntemdir. Ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve hızlı olması, düşük radyasyon maruziyetine neden olması ve referans verileri olması nedeniyle bu yöntem ile toplam vücudun veya lomber omurga, kalça veya distal radius gibi kemik bölgelerinin iki boyutlu görüntülemesi (santimetre kare başına gram olarak ifade edilir) yapılarak KMD ölçülür. 2013 yılında çocuklarda ve adölesanlarda DEXA kullanımı hakkında yayınlanan güncel kılavuzda kısaca şu noktalara vurgu yapılmıştır (29):

- DEXA ölçümü, artan kırık riski olan hastalarda kapsamlı bir iskelet sağlığı değerlendirmesinin bir parçasıdır. Primer kemik hastalığı olan veya sekonder kemik hastalığı riski olan hastalarda, kırık riskini azaltacak müdahalelerden hastanın faydalanabileceği durumlarda DEXA yapılmalıdır. DEXA ile tarama programı uygulanacaksa taramalar arasındaki minimum aralık 6-12 ay olmalıdır.
- Çocuklarda ve ergenlerde, lumbal omurga veya TBLH, çoğu çocuk hastada KMD ölçümleri yapmak için tercih edilen iskelet bölgeleridir. Klinik ihtiyaca bağlı olarak (örn; ağır skolyoz ve vertebrada platin takılı olması gibi durumlar) başka bölgeler (distal radius, distal femur) de yararlı olabilir. Kalça, iskelet gelişimindeki değişkenlik nedeniyle büyüyen çocuklarda tercih edilen bir ölçüm bölgesi değildir.
- Alansal KMD ölçümlerinde kısa boylu ve puberte gecikmesi olan çocuğun KMD düşük çıkar. Bu nedenle kısa boylu veya puberte gecikmesi olan çocuklarda, omurga ve TBLH, KMI ve aKMD sonuçları boya veya boy yaşına göre düzeltilmelidir.
- Uygun bir referans kullanılmalı (cinsiyet, yaş ve ırk/etnik köken dikkate alınmalıdır).

Kemik kırığı riski; altta yatan hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti, zayıf beslenme veya inaktivite gibi risk faktörlerinin sayısı, kemiğe toksik etkili ilaçların kullanımı (glukokortikoid, antikonvülzan vb.), radyoterapi ve aile öyküsü ile ilişkilidir. DEXA

riskli hastaların ilk başvurusunda ve osteoporoz tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır.(48).

DEXA'nın dezavantajı, gerçek hacimsel yoğunluktan ziyade alansal bir ölçüm olmasıdır. Bu nedenle DEXA iri vücutlu hastalarda KMD'yi daha yüksek olarak ve küçük vücutlu hastalarda ise daha düşük olarak tahmin etme eğilimindedir. Ek olarak kemik kuvveti hakkında veri sağlamaz (48).

### **2.3.3. Kantitatif BT taraması ve ultrasonografi**

Araştırılan diğer yöntemler arasında; testlerden (en fazla radyasyon içeren) kantitatif BT (qBT) ve kalkaneal ve falangeal ultrasonografi bulunur. Falangeal ultrasonografi sonuçları için referans aralık değerleri artık mevcuttur (48).

Genellikle qBT taramasından çok daha az radyasyon içeren periferik (ayak veya alt ekstremit) qBT, kemik yoğunluğunun dolaylı bir değerlendirmesini de sağlayabilir. Bununla birlikte, DEXA açık ara en yaygın kullanılan tekniktir (48).

### **2.3.4. Kemik histolojisi**

Kemik döngüsünü değerlendirebilecek kan ve idrar biyokimyasal testlerinin varlığı nedeniyle, iliak krest kemik biyopsisi ile elde edilen kemik histolojisinin kullanımı artık rutin değildir. Yapıldığında, kemik biyopsileri için histoloji genellikle kantitatif histomorfometri kullanılarak gerçekleştirilir (48).

## **2.4. Çocukluk Çağında Osteoporozdan Korunma ve Osteoporozun Medikal Tedavisi**

### **2.4.1. Korunma**

Kemik sağlığını optimize etmek için birinci basamak önlemler üç ana kategoriye ayrılır: beslenme, fiziksel aktivite ve kemiğe olumsuz etkisi olan altta yatan durumun ve ilişkili komorbiditelerin tedavisi (49-51). Kemik sağlığı için en iyi tanımlanmış beslenme faktörleri D vitamini ve kalsiyumdur. Bununla birlikte protein, potasyum, magnezyum, bakır, demir, florür, çinko ve A, C ve K vitaminleri de dahil olmak üzere bir dizi başka besin de kemik metabolizmasında rol oynar. Özellikle kronik hastalıkları olan çocuklar, sınırlı güneşe maruz kalma, malabsorpsiyon ve diyet kısıtlamaları nedeniyle, D vitamini eksikliği riski altındadır. Yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza gibi) veya malabsorpsiyon (kısa bağırsak sendromları, çölyak hastalığı, Crohn ve ekzokrin

pankreatik bozuklukları) olan gençlerde, temel diyet proteinleri, yağlar, yağda çözünen vitaminler ve gerekli mineral iyonlarının eksikliği dahil olmak üzere geniş çaplı besinsel yetersizlik ortaya çıkabilir (52). Diyet alışkanlıklarındaki seküler eğilimlerin de kemik sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu ve yüksek şekerle tatlandırılmış içeceklerin alımının artmış kırık riski ile ilişkili olduğu görülmektedir. Karbonatlı veya kafeinli içecekler de kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilemektedir.(51).

Önerilen D vitamini alımı günde en az 600 IU'dur (ilk 1 yaş 400 IU), ancak özellikle malabsorpsiyonu, obezitesi veya koyu ten rengi olan hastalarda hedef seviyeleri karşılamak için genellikle daha yüksek dozlar gereklidir (52). Çoğunlukla yetişkin çalışmalarında, yeterli serum 25-hidroksi vitamin D (25-OHD) seviyesi  $\geq 50$  nmol/L (20 ng/mL) veya  $\geq 75$  nmol/L (30 ng/mL) olarak tanımlanmıştır (51, 53). Çocuklarda, optimal serum 25-OHD eşiği  $\geq 50$  nmol/L (20 ng/mL) olarak kabul edilse de halen tartışmalıdır. Çocuklarda belirgin vitamin D eksikliği raşitizme neden olmaktadır, subklinik D vitamini eksikliği de kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilemekte ve KMD düşüklüğüne neden olmaktadır. Bir meta-analiz; D vitamini eksikliği olan çocuk ve gençlerde 25-OH D vitamini düzeyi  $\geq 50$  nmol/L (20 ng/mL) tutulacak şekilde D vitamini takviyesi yapılmasının (gıdalara D vitamini ilavesi veya D vitamini preparatları ile) kemik dansitesi ve kemik sağlığı üzerine olumlu etki yaptığını ancak; vitamin D düzeyi yeterli olan ( $>14$ ng/mL) sağlıklı gençlerde D vitamini takviyesinin KMD üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (54). Oİ'li çocuklarda yapılan bir kemik histomorfometrik çalışması, serum 25-OHD seviyeleri ve kemik mineralizasyonu veya kemik kütlesi arasında bir ilişki gösterememiştir (55). Kalsiyum + D vitamini takviyesinin, vitamin D düzeyi yeterli olan enflamatuar barsak hastalığı ve lösemi olan çocuklarda omurga KMD'si üzerinde etkisi bulunmamıştır. Genel olarak, yaşam döngüsü boyunca sağlık yararları ile ilişkili optimal serum 25-OHD eşiği tartışmalıdır (7, 56). Pratik bir bakış açısından, gençlerde diyet ve/veya takviye yoluyla 50 nmol/L (20 ng/mL) minimum 25-OHD seviyesinin sağlanması önerilmektedir (7).

Sağlıklı popülasyonda, diyetle günlük alınması önerilen kalsiyum miktarının % 97.5'ini karşılamak için, 1-3 yaş arası çocuklar için 700 mg/gün, 4-8 yaş arası çocuklar için 1000 mg/gün ve 9-18 yaş arası çocuklar için 1300 mg/gün kalsiyum alımı gerekmektedir (52). Malabsorpsiyonlu çocuklarda veya böbrekten ve barsaklardan kalsiyum emilimini bozan ilaçlar kullananlarda (diüretikler veya GK tedavisi) daha yüksek günlük destek gerekebilir (51).

Fiziksel aktivitenin büyüyen iskelet üzerinde anabolik bir etkisi vardır ve sağlıklı çocuklarda, özellikle prepubertal ve ergenliğin erken safhalarında kemik kütlesini arttırdığı gösterilmiştir (57, 58). Kronik hastalığı olan çocuklarda dahi fiziksel aktivitenin etkili olduğu bilinmektedir. Kanser tedavisi sonrası çocuklarda yapılan bir pilot çalışmada, 6 aylık grup bazlı aerobik ve kuvvet antrenmanı egzersizlerinden sonra, kontrollere kıyasla toplam vücut ve femur boynu KMD'sinde artış olduğu gösterilmiştir (59). Modifiye egzersiz (yani, düşme ve bedensel temas riski düşük olan aktiviteler), osteoporozlu ve ayaktan takip edilen çocuklarda, altta yatan durumun sınırları dahilinde, teşvik edilmelidir. Daha şiddetli fiziksel bozukluğu olan gençler arasında, fiziksel ve yüksek frekanslı titreşim tedavisinin yanı sıra ayakta durma egzersizlerini takiben KMD'de ılımlı artışlar bildirilmiştir (60). Egzersizin yararları, yeterli kalsiyum alındığında maksimum seviyede görünür ve bu durum genel önlemlerin birlikte uygulanmasının önemini vurgulamaktadır (7, 33).

Kronik hastalıkları olan çocuklar için ‘‘altta yatan hastalığın yeterli tedavisi’’ osteoporozun önlenmesi ve tedavisinin temelini oluşturur. Diğer yandan 25-OHD katabolizmasını artıran GK, kanser tedavisindeki yüksek doz metotreksat, kalsinörin inhibitörleri, karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen antiepileptikler/antikoagülanlar ve medroksiprogesteronun uzun süreli kullanımı gibi bazı standart tedaviler osteotoksik etki göstermektedir (11, 61-63). Mümkün olan her durumda, bu ajanlar osteoporoz için risk faktörleri olan çocuklarda gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Bu, örneğin sistemik inflamatuvar hastalıkları ve lösemiye tedavi etmek ve DMD miyopatisinin ilerlemesini yavaşlatmak için GK terapisine ihtiyaç duyulduğunda her zaman pratik olmayan bir prensiptir. Gecikmiş ergenlik, büyüme hormonu eksikliği, hipertiroidizm ve diyabet tedavisi de dahil olmak üzere endokrinolojik komorbiditelerin araştırılması da faydalı olacaktır. Büyüme hormonu tedavisi nihai yetişkin boyuna ulaştıktan sonra bile bölgesel KMD'yi artırır (64).

#### **2.4.2. Medikal tedavi**

Tedavinin amacı kemik kütlesini artırmak, kırık ve deformiteleri önlemek, kemik ağrısını gidermek, hareket kabiliyetini artırmak, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılır. Bir kısmı kemik yıkımını engellemekte (antiresorptifler: bifosfonatlar, kalsitonin, vb), diğer bir

kısmı ise kemik yapımını arttırmaktadır (anabolikler: büyüme hormonu, sex steroidleri, PTH, vb) (Tablo 2.5) (65).

Çocukluk çağında kullanımı ve deneyimin en fazla olduğu ilaçlardan birisi bifosfonatlardır. Bunlar parenteral ve oral yoldan kullanılabilir. Ağır derece osteoporozlarda, iv pamidronat uygun doz ve sürede kullanıldığında çok önemli kazanımlar elde edilmektedir. Özellikle osteogenezis imperfekta, glukokortikoide bağlı osteoporoz ve ileri derece serebral palsi olgularında pamidronat tedavisiyle, kırık sayısında ve ağrının şiddetinde azalma, kemik volümünde ve yaşam kalitesinde artış görülür (64).

**Tablo 2.5.** Çocuklarda osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar (65, 66)

|                                     | İlaç adı                                 | Etki                  | Doz                                                                   | Yan etki                                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Kemik yıkımını Engelleyenler</b> | Bifosfonatlar                            | Osteoklast inhibitörü |                                                                       | Ateş, hipokalsemi, grip belirtileri, üveit |
|                                     | a. Pamidronat                            |                       | iv: 0,5-1 mg/kg/doz, 3 gün, 2-4 ayda bir                              | Çene osteonekrozu, osteopetrozis           |
|                                     | b. Alendronat                            |                       | po: 5-10 mg/gün                                                       | Özofajit, reflü, gastrit                   |
|                                     | c. Risedronat                            |                       | Çocuklarda güvenlik ve etkinliği belirlenmedi                         |                                            |
|                                     | d. Zoledronat                            |                       | 0.025 mg/kg/gün IV (<3 yıl); 0.05 mg/kg/gün IV (3-17 yaş); 6 ayda bir |                                            |
| <b>Kemik yapımını uyaranlar</b>     | Kalsitonin                               | Osteoklast inhibitörü | 100-200 U/gün nazal                                                   | Rinit, burun kuruluğu, epistaksis          |
|                                     | Büyüme hormonu                           | Anabolik etki         | Büyüme hormonu eksikliği eşlik ediyorsa uygun dozda kullanılır        |                                            |
|                                     | Seks steroidleri (östrojen, testosteron) | Anabolik etki         | Hipogonadizm eşlik ediyorsa uygun dozda kullanılır                    |                                            |
| <b>Profilaksi</b>                   | Vitamin D                                |                       | D3 vit: 400-800 U/gün                                                 |                                            |
|                                     | Kalsiyum                                 |                       | 500-1500 mg/gün                                                       |                                            |

Bifosfonatların erken dönem yan etkileri iyi bilinmesine rağmen, uzun dönem olumsuz etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Tedaviye başlarken bunların göz önüne alınması, çocuklar için hala FDA onayının olmadığına bilinmesi ve yarar/zarar kıyaslamasının çok iyi yapılması gerekir (65, 67).

Medikal tedavi bireysel olarak planlanmaktadır. Herhangi bir kırık öyküsü olmamasına rağmen, osteoporoz riski taşıması nedeniyle yapılan (KMD Z-skoru -1 ile -2 arasında saptanan) olgularda yapılması gereken; mümkünse altta yatan nedenleri ortadan kaldırmak, ilaveten uygun dozda D vitamini ve kalsiyuma başlamak, hastayı dengeli beslenme ve uygun fiziksel aktivitelere teşvik etmektir (65, 67). Büyüme hormonu eksikliğinde GH yerine konması, gecikmiş pubertede sex steroidlerinin replasmanı, varsa hipertroidi veya hiperkortizoleminin düzeltilmesi, KMD de iyileşme sağlayacaktır (65, 67).

Hastalarda KMD Z-skoru  $\leq -2$  ve kırık sayısı anlamlı kırık sayısından az (düşük stresli kırık olmaması, vertebral kompresyon kırığı olmaması,  $\leq 10$  yaş olan hastalarda ikiden az,  $\leq 19$  yaş olan hastalarda üçten az uzun kemik kırığı) öncelikle altta yatan nedenler ortadan kaldırılmalı, D vitamini ve kalsiyuma uygun dozda başlanmalı, dengeli beslenme ve uygun fiziksel aktivite planlanmalıdır. Bu olgularda ağrı ön planda ise, spesifik tedavi olarak intranazal kalsitonine başlanabilir. Eğer kalsitonin kullanımına engel bir durum varsa, istenmeyen bir yan etki ortaya çıkmış ya da beklenen yarar elde edilememişse, oral bifosfonat (alendronat) tedavisine geçilebilir (65, 67).

Belirgin kemik kütle kaybı ve tekrarlayan kırıkları olan olgularda (KMD Z-skoru  $\leq -2$ , üst ekstremitelerde uzun kemiklerinde iki ya da daha fazla kırık veya vertebral kompresyon kırığı) mutlaka spesifik osteoporoz tedavi başlanmalıdır. Spesifik tedavi, oral ya da intravenöz bifosfonatlar olmalıdır. İlaveten, altta yatan nedenlerle mücadele edilmeli, vitamin D, kalsiyum, dengeli beslenme ve hastanın yapabileceği fiziksel aktivitelere yer verilmelidir (65, 67).

Çok ağır osteoporoz olgularında (KMD Z skoru  $\leq -3$ , tekrarlayan kırıklar, hareket kaybı ve deformiteler), özellikle, intravenöz pamidronat yüksek dozda ve daha sık aralıklarla verilebilir. Tedavi süresi klinik ve laboratuvar bulgularına göre planlanmalıdır. Ayrıca, hasta ve yakınları her aşamada mutlaka bilgilendirilmeli, ihtiyaç durumunda psikososyal destek sağlanmalıdır (65, 67).

### 2.4.3. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Etkinlikleri oldukça yüksektir. Pirofosfat analogu olup fornesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe ederek etki ederler. Bifosfonatlar ile pirofosfatın temel farkı fosfat bağları arasındaki oksijen (O) köprüsünün karbon (C) ile değişmesidir. Bu temel moleküle farklı ilaveler yapılarak değişik bifosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit, etidronat, klodronat, pamidronat, tiludronat, olpadronat) türetilmiştir (67, 68) (şekil 2.9).

Nitrojen içeren bifosfonatların (aminobifosfonatlar), nitrojen içeren uzun R2 zincirleri vardır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlardan 100–2000 kat daha güçlüdürler. Antirezorptif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler. Günümüzde en sık bu grup bifosfonatlar kullanılmaktadır. Nitrojen içeren bifosfonatlar ve ticari isimleri: Alendronat (Fosamax ®), Risedronat (Actonel®, Acrel®), Pamidronat (Aredia ®), Zoledronat (Zometa®), İbandronat (Boniva®, Roche). Etidronat, Tiludronat ve Klodronat ise nitrojen içermeyen bifosfonatlardır (67).



**Şekil 2.9.** Bifosfonatların etki mekanizması

### ***Bifosfonatların etki mekanizmaları:***

Bifosfonatlar, kalsiyum-fosfor kristallerine bağlanıp minerallerin çözünmesini engelleyerek, osteoklast hücrelerinin çoğalıp göç etmesini durdurarak, progenitörlerin osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılayarak ve osteoklastların fonksiyonunu engelleyerek etki gösterirler (8, 67, 68).

Bifosfonatlar, kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak yan zincirlerinde değişiklik yaparlar. Bu etki kemik rezorbsiyonunun önlenmesinde önemlidir. Özellikle mineralizasyon bölgesinde yoğun birikirler. Bu sebeple etki yeni kemikte daha fazladır. Osteoklastların fonksiyonunu engelleyerek kemik rezorbsiyonunu azaltırlar. Osteoklastlar, kemik yüzeyinde yapıştıkları bölümde salgıladıkları H<sup>+</sup> iyonları ile mineral kemiği hidrolize etmektedir. Bunu takiben de lizozomal enzimleri salgılayarak organik rezorbsiyon yapmaktadır. Bifosfonatlarla bu etkilerin *in vitro* ve *in vivo* baskılandığı gösterilmektedir. Bifosfonatlar, osteoklastların ana hücreden diferansiye olma ve olgunlaşmasını da baskılamaktadırlar. Son olarak kemik hücre kültürlerinde, bifosfonatların çok düşük konsantrasyonlarda koloni sentezini ve mineralizasyonu uyardığı ve buna bağlı olarak da osteokalsin düzeyini arttırdığı görülmüştür (8, 67, 68).

**-Farmakokinetiği:** Oral bifosfonatların emilimi mideden ve ince barsaklardan, büyük oranda pasif difüzyonla olur. Bu sebeple bunların kalsiyum, süt, süt ürünleri ve demirle birlikte alınması emilimini azaltmaktadır. Emilen ilacın %20-50'lik kısmı 24 saat içinde kemiğe bağlanmaktadır. Kemiğin yeniden şekillenmesi ile birlikte kemiğe gömülmekte burada aktif olmadan aylarca hatta yıllarca kalabilmektedir. Kemikte süratle ve yapım-yıkımın yüksek olduğu alanlarda daha fazla olmak üzere birikir. Maksimum kemik birikimi veya platoya erişim yavaştır ve ancak yıllar boyu kullanımla gerçekleşebilir. Buna karşın maksimum etki, doz-bağımlı olarak oldukça kısa sürede ortaya çıkar. Bifosfonatlar metabolize olmaz, böbreklerden doğrudan atılırlar. Kemikten klirens yavaştır, bu nedenle etkileri oldukça uzundur (8, 67, 68).

**-Klinik kullanımları:** Erişkinlerde bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde 1995 den beri FDA onaylı olarak kullanılmaktadır. Pamidronat, Paget hastalığı ve maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde de kullanım için onaylanmıştır. Pediatrik osteoporoz hastalarında etkinlik ve uzun dönem güvenilirlik verileri yeterli olmadığından oral ve IV bisfosfonat tedavisinin kullanımı uzun süredir tartışılmaktadır. 1990'ların sonlarından beri, yapılan çalışmalarda orta ila şiddetli Oİ tanılı çocuklarda pamidronat tedavisini

takiben ağrıda azalma, hareketlilikte artma, kırık sayısında azalma ve vertebral cisimlerin yeniden şekillenmesi üzerinde iyileşme gözlemlendiği için parenteral pamidronat çocuklarda osteoporoz tedavisinde en yaygın olarak kullanımı bildirilen ajan olmuştur. Ancak halen FDA onayı yoktur. Son yıllarda IV zoledronik asit, daha kısa bir süre ve daha az sıklıkta verilebilmesi avantajı ile kullanılmaya başlanmıştır ve zolendronik asit, pamidronattan çok daha güçlüdür (69, 70). Zolendronik asit ve diğer BP'ler hakkında artan çalışmalara rağmen henüz hiçbir BP sınıfı ilaç çocuklarda osteoporoz tedavisi için FDA onayı alamamıştır. Oral ajanlar arasında, alendronat ve risedronat en kapsamlı olarak incelenmiştir (71).

#### **2.4.3.1. Pamidronat**

Pamidronat, kemik oluşumu ve mineralizasyonu üzerinde çok fazla etkisi olmadan, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Çeşitli rejimler kullanılarak intravenöz yoldan uygulanır. Çocuklar, 2 ila 4 ayda bir 5 yıla kadar 9 mg/kg/yıl dozunda, sıklık IV pamidronat ile tedavi edilmiştir (72).

Başlangıçta Oİ'yi tedavi etmek için kullanılan pamidronat dozu (her 4 ayda bir 3 gün boyunca 1 mg/kg/gün) Paget hastalığı olan yetişkinler için tedavi rejimlerinden yararlanılarak oluşturulmuştur (73). Bazı araştırmacılar her 3 ayda bir 0,5-1 mg/kg'lık bir günlük infüzyonu tercih etmişlerdir (8, 74). Çocukluk çağı osteoporozunda parenteral pamidronat tedavisi ile KMD'de yıllık ortalama artış, düşük doz rejimleri (1 mg/kg/doz 3 ayda bir) ile % 20 iken yüksek doz pamidronat rejimi ( $6.8 \pm 1.1$  mg/kg/yıl 4-6 ay arayla) ile tedavi edilenlerde ortalama % 42 bulunmuştur (8, 72, 75). Bununla birlikte, düşük doz serilerinde incelenen gruplar, sadece Oİ'li hastaları değil, aynı zamanda steroide bağlı osteoporoz, idiyopatik juvenil osteoporoz ve bisfosfonatlara KMD cevabının daha kısıtlı olabileceği diğer bozuklukları olan çocukları da içermektedir. Serebral palsi tanısı olan çocuklarda yüksek dozda pamidronat ile KMD'deki yıllık artış distal femurda % 21-89 ve omurgada % 33 iken, düşük dozda ise bu oran omurgada ortalama % 38 ve femoral boyunda % 45 bulunmuştur (8). Aynı klinik merkezdeki farklı bisfosfonat ajanlarını karşılaştıran yetersiz veriler vardır. Kısmi randomize, açık etiketli bir çalışmada Oİ, sıklık IV pamidronat (9 mg/kg/yıl) ve oral alendronat (1 mg/kg/gün) alan hastalarda KMD'nin artmasında eşit derecede etkili olduğu görülmüştür (49). Fonksiyonel sonuçları kullanan çalışmalarda, hem yüksek hem de düşük dozda pamidronat, KMD'de sadece kısıtlı

değişiklikler olan hastalarda bile kemik ağrısı ve kırıklarda azalmalara neden olmuştur (8, 49).

Poyrazoglu ve ark. (76) tarafından IV pamidronat ile tedavi edilen 35 pediatrik Oİ hastasında tedavi sonrası KMD z skorları artmış, daha düşük seviyede saptanan kemik döngüsü belirteçlerine göre kemik döngüsü azalmış ve kırık oranları düşmüştür. Ayrıca tedavinin başlangıcındaki daha erken yaşın daha iyi yanıt ve daha yüksek KMD ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Büyüme, bifosfonat tedavisi ile engellenmemiştir. Ayrıca, ilk tedavi döngüsü sırasında ateş dışında, başka bir önemli yan etki saptanmamış ve tedavinin güvenli olduğu belirtilmiştir.

Bifosfonatlar ile elde edilen kemik kütleindeki kazançlar, çocuklarda ilaç tedavisinin sona ermesinden sonra da değişen boyutlarda sürmektedir. Pamidronat ile tedavi edilen yanık hastalarında omurga ve tüm vücut kemik kütleindeki artışlar tedaviden sonra 2 yıla kadar devam etmiştir. Bisfosfonat tedavisinden sonra kemik yoğunluğundaki kazanımların süresi, kemik büyümesinin miktarına bağlıdır. Son yetişkin boyunda veya yakınında olan Oİ'li gençler, pamidronat tedavisini bıraktıktan sonra omurga kemik kütlelerini 2 yıl boyunca korumuşlardır. Buna karşılık, bifosfonatlar durdurulduğunda hala büyüyen genç hastalarda kemik kütlesi azalmıştır. Pamidronat tedavisinin sona ermesinden sonra distal radial metafizde, KMD Z-skorları 2 veya daha fazla SD kadar azalmış ve pamidronat almamış bir kemiğin durumunu yansıtmıştır. Buna karşılık, KMD Z-skorları bu hastalarda metabolik olarak daha az aktif olan diyafizde nispeten stabil kalmıştır (8, 49).

Bu bulgular büyüyen hastalarda bisfosfonat tedavisini kesmenin riskinin altını çizmektedir. Bir çalışmada, pamidronattan sonraki ilk 2 yıl boyunca Oİ'li çocuklarda kırık oranları, tedaviden önceki 2 yıllık süre içindekilerle karşılaştırılmış ve benzer bulunmuştur (77). Bununla birlikte, diğer çalışmalar, uzun kemiklerde daha eski ve daha yoğun kemik ile pamidronatın sonlandırılmasından sonra edinilen yeni kemiğin birleştiği yerde kırıklar gözlemlenmiştir (78, 79). Oİ veya bozulmuş kemik sağlığı için kalıcı risk faktörleri olan genç hastalarda büyüme tamamlanana kadar, daha düşük bir dozda bisfosfonat tedavisinin devam etmesine ihtiyaç duyulacaktır (8, 49, 65).

Juvenil osteoporozlu çocuklarda 0.5 ila 12 mg/kg/yıl arasında değişen dozlarda intravenöz disodyum pamidronat uygulaması ile bir yılın sonunda özellikle vertebral

kemik dansitesinde belirgin iyileşme (%26-54 iyileşme) kaydedilmiştir. İlk doz uygulamasının ardından hızlı şekilde ağrılarda azalma sağlanmıştır (80).

Uzun süreli steroid tedavisi alan çocuklarda steroidle bağlı osteoporozun hem profilaksisi hem de tedavisinde bifosfonat kullanımı bildirilmiştir. Steroidle bağlı osteoporozu olan çocuklarda oral (125 mg) ve IV (0,5-1 mg/kg) pamidronat uygulaması ile KMD üç ay sonrasında anlamlı iyileşme görülmüştür (81).

Kırıklardan kaynaklanan şiddetli ağrı için parenteral pamidronat 1-3 mg/kg/gün 1-4 ayda bir dozunda kullanılmıştır. Oral veya intravenöz tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Genellikle dramatik bir ağrı kesici etkisi vardır. İntravenöz pamidronat, vertebral kırıklardan kaynaklanan ağrının hızla giderilmesi için de yararlı gibi görünmektedir (2). Kırık önleme etkisi konusunda ise yeterli veri yoktur.. Radyografiler sıklıkla klinik önemi olmayan "büyüme çizgileri" gösterirler (8).

Çocuklarda parenteral pamidronat tedavisine bağlı yan etkiler sıklıkla hafif ve geçicidir. Pamidronata bağlı görülebilecek yan etkiler şu şekildedir (29, 82, 83):

**Yan etki olarak yaygın görülen semptom ve bulgular:** Ateş, karın ağrısı, iştah kaybı, hazımsızlık, bulantı, kusma, enjeksiyon yeri reaksiyonu, kemik ağrısı, öksürük, dispne, ÜSYE, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu (%18,5), nöbet (%2).

**Yan etki olarak yaygın görülen laboratuvar bulguları:** Anemi (% 42.5), Hipokalemi (% 18), Hipofosfatemi (% 18), Hipokalsemi (% 12), Hipomagnezemi (% 12)

**Diğer yan etkiler:**

**Genel:** Herpes simpleks ve Herpes zoster, influenza benzeri semptomların yeniden aktivasyonu

**Satral sinir sistemi:** Bazen elektrolit dengesizliği varlığında konfüzyon ve görsel halüsinasyonlar

**Cilt:** Döküntü, kaşıntı

**Özel duyu:** Konjonktivit, orbital inflamasyon

**Böbrek ve idrar hastalıkları:** Böbrek tübüler hastalıkları; tubulointerstisyel nefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, nefrotik sendrom

**Alerji:** Hipotansiyon, dispne veya anjiyoödem ve çok nadiren anafilaktik şok dahil nadir alerjik belirtiler.

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:** ARDS, interstisyel akciğer hastalığı

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:** Şiddetli ve nadiren kemik, eklem ve / veya kas ağrısı; atipik subtrokanterik ve diyafizeal femur kırıkları

**Laboratuvar anormallikleri:** Hiperkalemi, hipernatremi, hematüri

**Gebelik kategorisi:** D - teratojen

#### 2.4.3.2. Alendronat

Oral bir bifosfonat olan alendronat, kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemikte mineral salınımını ve kollajen veya matriks yıkımını azaltır (47).

Alendronat, erişkinlerde Paget hastalığı ve postmenopozal osteoporozu tedavi etmek için antiresorptif bir ajan olarak FDA tarafından onaylanan ve oral olarak uygulanan bir bisfosfonattır. Düşük doz alendronat üzerinde yapılan geniş bir çalışmada Oİ'li çocuklar için fayda sağlamamış olsa da, daha yüksek dozlarla yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (84). Fang LV ve ark. yaptığı prospektif çalışmada osteogenezis imperfekta tanılı adölesanlara 70 mg alendronat ve günde 500 mg kalsiyum ile 3 yıllık tedavi uygulanmış ve üç yılın sonunda hastaların KMD Z-skorlarında belirgin artış ile kırık insidansında belirgin azalma ve kemik yıkım belirteçlerinin seviyesinde anlamlı düşme saptanmıştır. Dört yaş ve üzerinde olan Oİ'li çocukların oral yoldan tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (84). Bir başka çalışmada ise üç yaş üzerindeki osteogenezis imperfekta tanılı hastalara rastgele şekilde tablet formunda 1 mg / kg / gün oral alendronat veya intravenöz pamidronat 3 mg / kg 4 ayda bir olacak şekilde verilmiştir. Çalışma sonucunda oral ve intravenöz tedavi ile total vücut ve lomber omurga KMD'si artmış, kemik yapım/yıkım belirteçleri azalmış ve lineer büyüme her iki grupta eşit olarak artmıştır. Kırık insidansı her iki grupta da azalma eğilimi göstermiş, oral ve intravenöz gruplar bir araya getirildiğinde kırık oranlarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Daha hafif Oİ (tip I) olan çocuklarda KMD ve büyümede, daha ağır hastalığı (tip III ve IV) olanlardan daha fazla yanıt oluşmasına rağmen yaş veya pubertal evrenin sonuçlar üzerinde anlamlı etkileri olmamıştır (83).

Alendronat, Gaucher hastası olan çocuklarda kemik tutulumlarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır (47).

Apkon ve ark. (85), kas distrofisi olan üç erkek çocukta haftalık oral alendronat tedavisi ile KMD'de ortalama % 12-28'lik bir artış bulmuşlardır(80).

En sık görülen yan etkisi geçici ve hafif hipokalsemidir (%18). Daha sonra azalan sıklıkta geçici ve hafif hipofosfatemisi, karın ağrısı, kas-iskelet ağrısı, dispepsi, bulantı, kabızlık, ishal ve diğer yan etkilere de rastlanmaktadır. Hipersensitivite, hipokalsemi ve özofagusun darlığı ile giden hastalıklarda kullanılması kontraendikedir (47).

#### **2.4.3.3. Risendronat**

Rauch ve ark. hafif Oİ için oral risendronat ile çift kör plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir. 2 yıllık tedaviden sonra serum kemik resorbsiyon marker seviyeleri azalmış ve KMD kontrol grubuna göre anlamlı artmıştır (71).

Erişkin hastalar için postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozun tedavisinde FDA onayı vardır. ABD, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda risendronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (84,85). Risendronatın yaşlı kadınlarda kalça kırık riskine etkisinin araştırıldığı büyük bir çalışmada (Hip Intervention Program HIP çalışması) istatistiksel ciddi anlamlı sonuçlar elde edilmiştir(85).

Pediyatrik hasta gruplarında sınırlı sayıda çalışmalar vardır. Bishop ve ark. nın uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, paralel grup çalışmasında 13 ülkedeki 20 merkezden 4-15 yaş arası osteogenez imperfektalı çocuklara 1 yıl boyunca rastgele atanmış tedaviler (risendronat veya plasebo) ve daha sonra 2 yıl daha risendronat tedavisi verildi. Oral risendronat ile tedavi edilen osteogenez imperfektalı çocuklarda, plasebo verilenlere göre, lomber omurga KMY'sinde 6. ve 12. ayda anlamlı olarak daha fazla artış olduğu ve risendronat tedavisinin klinik kırık riskini azalttığı gösterildi. Ciddi bir yan etki ve ölüm gözlenmemiştir (101).

#### 2.4.3.4. Zoledronat

Zoledronat (zoledronik asit, ZA), sınıfındaki diğer ilaçlara kıyasla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu azaltmada daha yüksek potansiyele sahiptir. *In vitro* çalışmalarda mineralize kemikte hidroksiapetite en fazla afinite gösteren bifosfonattır. ZA, pamidronata kıyasla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede 850 kat ve trabeküler kemik kütlesini artırmada 150 kat daha potenttir. Yani zoledronat sadece osteoklast aktivitesini inhibe etmez aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi de artırır. Mineralize kemiğe yüksek afinitesi nedeniyle etki süresi oldukça uzundur. (66).

İntravenöz zoledronik asit, pamidronata kıyasla daha kısa infüzyon süresi ve daha az sıklıkta uygulanması nedeniyle primer ve sekonder osteoporozu olan çocuklarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. OI'deki iki ajanı karşılaştıran randomize bir çalışma, zoledronik asidin 12 ay boyunca lomber vertebra KMD Z-skorları ve kırık oranları üzerinde pamidronat ile benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir (70). Birçok çalışma, maligniteye bağlı hiperkalsemi, fibröz displazi, kemoterapiye bağlı osteonekroz ve metastatik kemik hastalığı gibi diğer durumlarda da ZA'nın yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (66).

Yayınlanan çalışmalarda osteoporoz için çeşitli ZA dozları kullanılmasına rağmen, 0.1 mg/kg/yıl dozunun yılda 2 doza bölünerek 6 ayda bir 0.05 mg/kg/doz olarak verilmesi en geniş kabul gören protokol olmuştur. Ancak 0.0125 mg/kg ile daha düşük başlangıç dozu uygulanması, hipokalsemi olasılığını ve şiddetini azaltır (66).

ZA'nın en sık yan etkileri arasında grip benzeri hastalık (% 85), hipokalsemi (%42-74), hipofosfatemi (% 25-82), akut faz reaksiyonu (%19-70) ve daha az sıklıkta atipik femoral kırıklar raporlanmıştır (66).

**Tablo 2.6.** Türkiye’deki bifosfonat preparatları

| <b><u>Etken madde</u></b>  | <b><u>Piyasa adı</u></b> | <b><u>Veriliş şekli</u></b> | <b><u>Primer Endikasyon</u></b>                                           | <b><u>FDA Onayı</u></b>   |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Etidronat Disodyum</b>  | Didronat®                | Oral                        | Paget Hastalığı, Osteoporoz                                               | 1997 (erişkin)            |
| <b>Tiludronik Asit</b>     | Skelid®                  | Oral                        | Paget Hastalığı                                                           | 1997 (erişkin)            |
| <b>Disodyum Klodronat</b>  | Bonefos®                 | Oral                        | Hiperkalsemi, Kemik Metastazı                                             |                           |
| <b>Pamidronat Disodyum</b> | Aredia®<br>Pamex®        | Iv                          | Paget Hastalığı , Kemik Metastazı, Hiperkalsemi, Kemik Ağrısı, Osteoporoz | 1991 (erişkin)            |
| <b>Alendronik Asit</b>     | Fosamax®<br>Osteomax®    | Oral                        | Osteoporoz                                                                | 1955 (erişkin),           |
| <b>Risedronat Sodyum</b>   | Actonel®<br>Boneplus®    | Oral                        | Osteoporoz                                                                | 1998 (erişkin)            |
| <b>İbandronik Asit</b>     | Bonviva®                 | Oral, Iv                    | Osteoporoz, Kemik Metastazı, Hiperkalsemi                                 | 2003, 2005,2006 (erişkin) |
| <b>Zoledronik Asit</b>     | Zometa®                  | Iv                          | Kemik Metastazı, Hiperkalsemi                                             | 2001 (erişkin)            |

#### 2.4.4. Parathormon

Paratiroid bezi tarafından salgılanan parathormon 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptiddir. Bu polipeptidin ilk 34 aminoasiti mineral homeostazındaki biyolojik aktiviteden sorumludur. Teriparatid, [paratiroid hormon (PTH) (1-34)], insan parathormonunun N-terminal peptidinden oluşan rekombinant bir analogdur ve biyolojik aktivitesi parathormon ile aynıdır. Parathormonun iskelet sistemi üzerindeki etkileri uygulama şekline bağlı olarak değişmektedir. Eğer primer hiperparatiroidide olduğu gibi hormon ile sürekli bir karşılaşma söz konusu ise katabolik etkiler görülür. Kemik yapımı da yıkımı da artar, ancak rezorpsiyon artışı daha fazladır. Düşük dozlarla aralıklı uygulamada ise anabolik etkiler ön plandadır, kemik yapımındaki artış yıkımdan daha fazladır (95). Anabolik özellikleri ile teriparatid osteoporoz tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelerden birisidir. Ancak tedavi algoritmasındaki yeri henüz net değildir. Etkinlik ve güvenlik profilini doğrulayacak, kombine kullanımını netleştirecek yeni çalışmalar gereklidir. Öte yandan bugünkü maliyeti, diğer ajanlarla kıyaslandığında sekiz kat daha yüksektir. Bu nedenle teriparatid, osteoporoz tedavisinde alternatif bir ajan

olarak kırık riski yüksek hastalar için saklanmalıdır. Teriparatid, 2002 yılında erişkinlerde osteoporoz tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

Hayvan deneylerinde, iki yıllık uygulama sonunda artmış osteosarkom riski rapor edilmiştir, benzer bir risk artışı klinik çalışmalarda görülmemiştir. Fakat, güvenlik ve etki profili açısından, iki yıldan daha uzun süreli kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur ve osteoporozlu çocuklarda henüz kullanılmamaktadır (1, 86).

#### **2.4.5. Kalsitonin**

Kalsitoninin ana biyolojik etkisi, kemik yıkımına neden olan osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltarak kemik rezorpsiyonunun inhibisyonudur (87, 88). Birkaç yıl boyunca Oİ hastalarını tedavi etmek için sentetik somon kalsitonini kullanılmıştır. Bazı çalışmalar kırık oranında ve kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir iyileşme göstermiştir (88). Bazı çalışmalarda kalsitonin tedavisinin ayrıca hareket kabiliyeti ve lineer büyümenin artmasında yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (89). Pedersen ve ark. ise 12 aylık kalsitonin tedavisi sırasında değişmemiş kemik mineral yoğunluğu bildirmiştir (91).

Augst ve ark. kalsitonin ile Oİ'de histolojik değişiklikler olduğunu ve bu tedavinin kusma, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hiponatremi ve hipokalemi gibi ciddi komplikasyonları olduğunu göstermiştir (88). Baratelli ve ark. kalsitoninin Oİ'de altta yatan biyokimyasal patolojiyi etkilemediği için Oİ tedavisinde yeri olmadığını iddia etmiştir (91).

Çalışmalar siklik pamidronat infüzyonlarının, neonatal dönem ve şiddetli Oİ formları da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında ciddi bir yan etki olmaksızın, kemik mineral yoğunluğunu ve hareketliliğini artırırken, ağrı ve yıllık kırık oranını azaltmada, kalsitoninden belirgin şekilde daha iyi olduğunu göstermektedir (1). Günümüzde çocukluk çağı osteoporoz tedavisinde kalsitonin kullanılmamaktadır.

#### **2.4.6. Yeni tedaviler**

Kemik kütlelerini modüle eden bir dizi önemli sinyal yolağı, son yıllarda yeni ilaç gelişmelerine yol açmıştır. RANKL, osteoklast oluşumu, fonksiyonu ve sağkalımı için önemli bir araçtır ve hem pre-klinik hem de klinik veriler, RANKL inhibisyonunun osteoporoz tedavisi için uygun bir strateji olduğunu göstermektedir. Denosumab,

RANKL reseptör aktivasyonunu önleyerek kemik yüzeyleriyle doğrudan etkileşime girmeden hem trabeküler hem de kortikal bölgelerde kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ve kemik mukavemetini arttıran, subkutan olarak uygulanan bir insan monoklonal antikordur (92). Postmenopozal osteoporozlu kadın hastalarda denosumabın plaseboya kıyasla yan etki riski olmadan vertebra ve kalça kırığı riskini azalttığını gösterilmiştir (93). Çocuklarda ise şimdiye kadar, Oİ nedeniyle osteoporozu olan birkaç çocukta (tip VI, bifosfonat tedavisine diğer Oİ formları kadar duyarlı olmayan bir alt tip), dev hücreli tümörleri, anevrizmal kemik kistleri ve fibröz displazi tanılarında kullanımı rapor edilmiştir. Denosumabın insan büyüme plağı aktivitesi üzerine olumsuz bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur (1, 7).

SOST geninin ürünü olan sklerostin, LRP5/6 reseptörlerine bağlanır ve kanonik Wnt sinyal yolağının, kemik oluşumunun azalmasına neden olan güçlü bir inhibitörüdür. Orta-şiddetli Oİ'nin fare modelinde antisklerostin antikoru (ramosozumab), kemik kütlelerinde iyileşme ve uzun kemiklerin kırılabilirliğinde azalma ile sonuçlanmıştır. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda antisklerostin antikoru ile yapılan faz 2 ve faz 3 çalışmalarda KMD de artış ve kırık riskinde azalma etkisi görülmüştür. Sklerostin supresyonundan faydalanabilecek bir klinik ortam olan immobilizasyon bozukluklarına bağlı kemik kaybı olan hastalarda sklerostin seviyeleri yüksek bulunmuştur (1, 7).

Başka bir yeni ajan olan odanacatib, CatK aracılı kemik rezorpsiyonunu baskılayan güçlü ve seçici bir katepsin K (CatK) inhibitörüdür, ayrıca kemik oluşumu lehine etkileri vardır. Bu oral ajan, kemik döngüsünün tipik olarak düşük olduğu kronik hastalık osteoporozu ve GK kaynaklı kemik fragilitesi durumlarında ilgi çekici sonuçlara sahiptir (1, 7). Ancak artmış kardiyovasküler komplikasyon riski nedeni ile çalışmaları durdurulmuştur.

Son olarak, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sinyali, hem CRTAP resesif hem de tip I kollajen dominant Oİ patogenezinde rol oynar. (1, 7). Anti-TGF-antikorunun özellikle CRTAP -/- farelerde kemik kütlelerini artırdığı gösterilmiştir (1, 7).

Bu yeni ilaçlarla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Potansiyel olarak istenmeyen yan etkiler ve iskelet dışı etkiler gösterebilecekleri düşünülmektedir. Örneğin WNT yolağının embriyonik gelişim, tümoregenezis ve diğer sistemik / kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle de bu yolak üzerinde etki eden ilaçların klinik güvenilirliği test edilmektedir (1, 7).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Araştırmamızda örneklem seçimi yapılmamış olup evreni oluşturan tüm örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın evrenini 2000-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda primer veya sekonder osteoporoz tanısı ile izlenen ve parenteral pamidronat tedavisi alan 0-18 yaş aralığındaki hastalar oluşturmuştur.

#### 3.2. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama

Dahil edilme kriterleri:

- 0-18yaş aralığında olması
- Primer veya sekonder osteoporoz tanısı olması.

Lokal hastalık veya yüksek enerjili travma olmadığında bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığının bulunması; vertebral kompresyon kırıkları olmadığında, hem klinik olarak önemli bir kırık öyküsü hem de KMD Z-skoru  $\leq -2.0$  varlığı ile osteoporoz tanısı koyduk. Klinik olarak anlamlı kırık öyküsü aşağıdakilerden biri veya daha fazlasıdır: a) 10 yaşına kadar iki veya daha fazla uzun kemik kırığı; b) 19 yaşına kadar herhangi bir yaşta üç veya daha fazla uzun kemik kırığı olan hastalardır. Bunlar dışında yenidoğan döneminde çoklu kırık ile başvuran, iskelet grafileri osteogenezis imperfecta ile uyumlu olan ve daha sonra genetik analiz ile Oİ tanısı doğrulanan hastalar da osteoporoz tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Osteoporoz tanısı alan hastada öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile sekonder osteoporoza neden olan bir etyoloji (kistik fibrozis, kronik inflamatuvar hastalıklar, uzun süreli hareketsiz kalma, endokrin veya hematolojik hastalıklar, kanser ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyen tedaviler vb.) saptanmışsa hastaya sekonder osteoporoz tanısı konuldu. Sekonder neden saptanmayan ve öykü fizik muayene laboratuvar bulgularında primer osteoporoza destekleyen bulguları (ailede osteoporozis imperfekta tanılı hasta varlığı, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta vb.) olan hastalara primer osteoporoz tanısı konuldu.

- En az 6 ay düzenli (3 ay ara ile) parenteral pamidronat tedavisi uygulanmış olması

- Pamidronat tedavisi öncesi ve sonrası veya izlemde 6 ay-1 yıl tedavi süreci öncesi ve sonrası KMD Z-skoru ölçümü olması

Dışlanma kriterleri:

- Osteoporoz tanısı ile izlenen, fakat başka bir ilaç tedavisi (alendronat, zolendronat) alan hastalar
- Tedavi süresi 6 aydan kısa olan hastalar
- Tedavi sürecinde yeterli KMD Z-skoru ölçüm verisi bulunmayan hastalar

2000-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda primer veya sekonder osteoporoz tanısı ile izlenen ve parenteral pamidronat tedavisi alan 0-18 yaş aralığındaki 44 hasta belirlenmiştir. Bunlardan 19'u uygun süre veya uygun aralıklarda düzenli tedavi almamış olduklarından çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak uygun kriterleri karşılayan 25 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki ve izlemdeki tüm verileri ve tedavi bilgileri hastane dosya ve bilgi işlem kayıtlarından elde edilerek kaydedilmiştir. Kaydedilen bilgiler şu şekildedir:

- Demografik veriler (Cinsiyet, yaş, tanı, tanı yaşı)

Klinik ve antropometrik bulgular (vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı standart sapması(SDS), boy SDS, vücut kitle indeksi(VKİ), VKİ SDS, aktivite durumu, kırık öyküsü, kemik deformitesi, işitme sorunu varlığı, dentinogenezis imperfekta varlığı, ek hastalıkları)

Dentinogenezis İmperfekta (Dİ); hem süt hem de sürekli diş dizilerinin etkilendiği; anormal dentin yapısı ile karakterize otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Vücut ağırlığı, boy, VKİ SDS değerleri sağlıklı Türk çocukların verileri kullanılarak hesaplanmıştır (94).

Aktivite skoru değerlendirmesi, Black ve ark.'nın çalışmasındaki skarlama sistemi baz alınarak yapılmıştır. Aktiviteler ve karşılık geldikleri skorlar şu şekildedir: 0) Yatağa bağımlı ya da tekerlekli sandaleye bağımlı, 1) Baston ile fonksiyonel olmayan

yürüme, 2) Bastonsuz veya bastonlu ev içinde hareket edebiliyor, 3) Kısa mesafeleri bastonlu veya bastonsuz yürüyebiliyor, 4) Bağımsız yürüyebiliyor şeklindedir. (96)

- Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri (ARCHITECT c16000, Processing Module, Abbott Laboratories, Illinois, USA) (Laboratuvar referans aralıkları; serum Ca: 8,8-10,8mg/dL; serum P: < 12 yaş için 4-7 mg/dL, > 12 yaş için 2,3-4,7mg/dL, serum ALP: 156–369U/L)
- Serum 25OH D vitamini düzeyi (Chemicals + Instruments GmbH Dessauerstr 3, Munich, Germany) (Laboratuvar referans aralığı 5,26–47 ng/mL)(Çocuklarda normal düzeyi 25OHD düzeyi:  $\geq 20$  ng/mL)(7).
- Serum PTH düzeyi (ADVIA Centaur XPT, Immunoassay System, SIEMENS, New York, USA) (Laboratuvar referans aralığı 14-72pg/mL)
- Uzun kemik direkt grafilerinden (Grafiyer QDR4500 Elite Acclaim Series, SIEMENS, Massachusetts, USA cihazı ile çekildi) kırıklar ve kemik yaşı değerlendirildi.
- Kemik mineral yoğunluğu ölçümü (DEXA) Z-skorum kaydedildi.  
KMD ölçümü için Hologic 4500w (Bedford, MA, USA) kemik dansitometre cihazı kullanıldı. Hastalar sırtüstü çekim masasına yatırıldı. Diz altına diz pozisyoneri yerleştirildi. Böylece dizler supin pozisyonda karna çekilip lomber vertebralar masaya paralel hale getirildi. Lomber 1 -4 arası çekim alanı içine girecek şekilde Fazbeam ışın kullanılarak bir geçişte AP lomber imajları alındı. Kemik alanları yumuşak dokudan otomatik ayrıldı. Hata düşünülüyorsa eksil alanlar dahil edildi. İntervertebral aralıklar işaretlendi. Cihaz otomatik olarak lomber 1-4 vertebraların hem tekli, hem ikili, hem üçlü, hemde dörtlü BMC (kemik mineral içeriği =gr); hem BMD (kemik mineral yoğunluğu=gr/cm<sup>2</sup>) değerlerini verdi. KMD ölçüm cihazında yazılım olarak Windows 98 uyumlu 11.2 versiyonu yüklüydü. Pediatrik yaş grubu için elde edilen, Lomber 1-4 BMD (gr/cm<sup>2</sup>) değerleri kullanılarak Kalkwarf HJ ve ark.'nın çalışması baz alınarak Z-skorum değerleri hesaplandı (124).
- Genetik analiz raporları (COL1A1, COL1A2, PLS3, SERPINE1 gen dizi analizi) (Illumina MiSeq Sekanslama Platformu San Diego, California, United States, NGS gen okuma sistemi kullanılmıştır ve Mutation Surveyor programı kullanılarak veriler analiz edilmiştir.)

- Tedavi ve takip bilgileri (pamidronat tedavisi başlama yaşı, yıllık ve total pamidronat dozu, steroid kullanımı, son tedavi tarihi, toplam tedavi süresi, toplam tedavideki kür sayısı, son kontrol tarihi)

Merkezimizde osteoporoz tanılı hastalara pamidronat tedavisi 3 ay arayla ardışık 3 gün 0,5-1mg/kg/günlük dozu 50-300cc SF içerisine İV infüzyon şeklinde verilmiştir. Tedavi öncesinde hastaların oral hidrasyonu (2000 cc/m<sup>2</sup>/gün) arttırılmıştır, ilk dozlar öncesinde gribal semptomlardan korumak için parasetamol verilmiştir. Tedavi süresince vital bulguları takip edilmiştir.

- Pamidronat tedavisine bağlı yan etkiler

Hastalara ek herhangi bir işlem veya tetkik yapılmamıştır.

Veriler toplandıktan sonra uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak hastaların tanıdaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmiş; primer ve sekonder osteoporoz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış, daha sonra da tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6.ay,1.yıl, 2.yıl, 3.yıldaki kırık sayısı, aktivite skoru (0-4)(122), laboratuvar verileri ve KMD Z- skorları karşılaştırılmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler *jamovi* (version 1.1.9.0) istatistik programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile ve varyansların eşitliği Levene testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama±standard deviasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise ortanca ve min-max değerleri baz alındı. Niteliksel verilerin analizinde iki grubun karşılaştırılmasında McNemar testi ve ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında çok gözlü düzenlerde Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım ve homojen varyanslar gösteren değişkenler Student's t testi, normal dağılım fakat homojen olmayan varyans gösteren değişkenler Welch's t testi ile ve normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümsel verilerin analizinde Repeated Measures ANOVA Testi'nden faydalanıldı. Çok değişkenli analizlerde farkın hangi değişkenden kaynaklandığını saptamak için Tukey's test kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

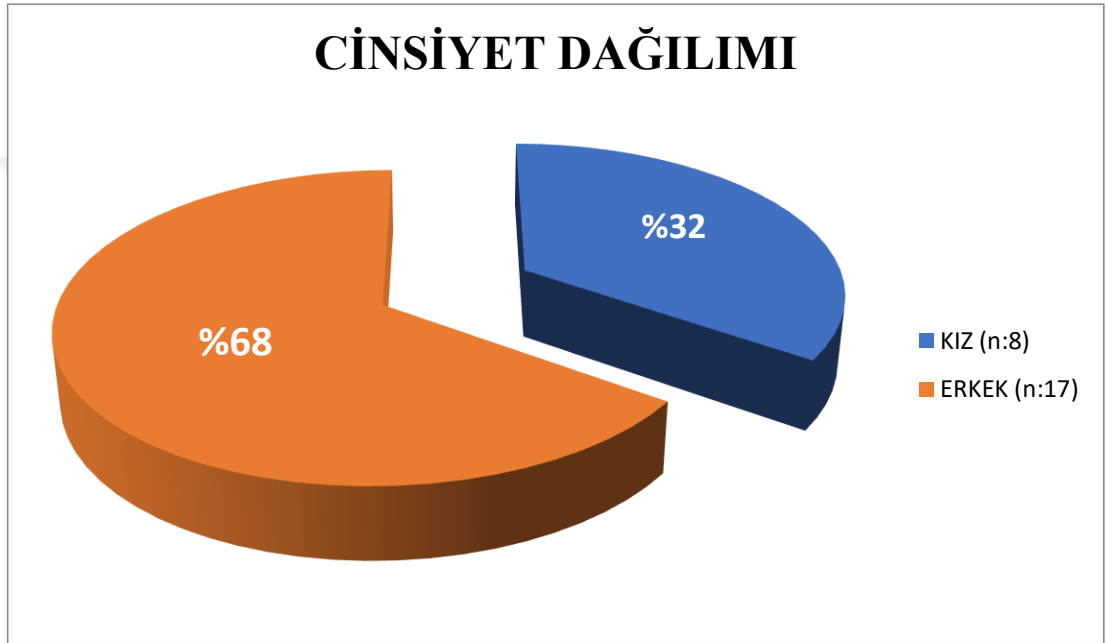
Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.11.2019 tarih ve 2019/412 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek X).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri

Çalışmaya alınan osteoporoz tanılı 25 çocuk hastanın 17'si (%68) erkek, 8'i (%32) kızdı. (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Osteoporoz tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

Osteoporoz tanılı tüm hastaların; güncel yaş ortalaması  $12,1 \pm 5,37$  yıl, tanı yaşı ortalaması  $7,83 \pm 5,41$  yıl, tanı anındaki kemik yaşı ortalaması  $8,28 \pm 4,31$  yıl, tanı anındaki boy SDS ortalaması  $-2,08 \pm 1,63$ , tanı anında VA SDS ortalaması  $-1,73 \pm 1,17$  ve tanı anında VKİ SDS ortalaması  $-0,230 \pm 1,17$  olarak bulundu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Osteoporoz tanılı tüm hastaların tanı anındaki antropometrik özellikleri ve kemik yaşı değerleri.

|                        | N  | Ortalama $\pm$ Standart Sapma |
|------------------------|----|-------------------------------|
| Tanı Yaşı              | 25 | 7,83 $\pm$ 5,41               |
| Tanı Anında Boy SDS    | 25 | -2,08 $\pm$ 1,63              |
| Tanı Anında VA SDS     | 24 | -1,73 $\pm$ 1,17              |
| Tanı Anında VKİ SDS    | 25 | -0,230 $\pm$ 1,17             |
| Tanı Anında Kemik Yaşı | 20 | 8,28 $\pm$ 4,31               |

Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi kırık sayısı ortancası 4 (0-18) ve aktivite skoru ortancası 4 (0-4) olarak saptandı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi kırık sayısı ve aktivite skoru değerleri

|                 | N  | Ortanca (Min-Max) |
|-----------------|----|-------------------|
| Kırık Sayısı    | 25 | 4 (0-18)          |
| Aktivite skoru* | 22 | 4 (0-4)           |

\*3 hasta henüz yürümeye başlamadan tanı aldığı için aktivite skoru belirlenemedi.

Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi klinik özelliklerine bakıldığında 13'ünün (%52) iskelet deformitesi mevcuttu. Dört hastada birden fazla bölgede deformite mevcutken, en sık tutulan bölge olan alt ekstremitayı (%75,0) göğüs (%12,5), üst ekstremita (%6,3) ve vertebra (%6,3) bölgeleri takip etti. Hastaların 3'ünde (%12) işitme sorunu, 1'inde (%4) dentinogenezis imperfekta, 4'ünde (%16) steroid kullanımı öyküsü ve 13'ünde (%52) ek hastalık tanısı vardı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi klinik özellikleri

|                           |               |            | N (%)    |
|---------------------------|---------------|------------|----------|
| İskelet Deformitesi       | Bölge         | n* (%)     |          |
| Evet                      | Alt Ekstremit | 12 (%75,0) | 13 (%52) |
|                           | Üst Ekstremit | 1 (%6,3)   |          |
|                           | Vertebra      | 1 (%6,3)   |          |
|                           | Göğüs         | 2 (%12,5)  |          |
| Hayır                     |               |            | 12 (%48) |
| İşitme Sorunu             | Evet          |            | 3 (%12)  |
|                           | Hayır         |            | 22 (%88) |
| Dentinogenezis İmperfekta | Evet          |            | 1 (%4)   |
|                           | Hayır         |            | 24 (%96) |
| Steroid Kullanımı         | Evet          |            | 4 (%16)  |
|                           | Hayır         |            | 21 (%84) |
| Ek Hastalık               | Evet          |            | 13(%52)  |
|                           | Hayır         |            | 12 (%48) |

N: hasta sayısı; n: deformite sayısı; \* 4 hastada birden fazla bölgede deformite mevcuttur.

Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi laboratuvar sonuçlarına bakıldığında serumda kalsiyum düzeyi ortalanca değeri 9,75 (7,30 – 10,6) mg/dL, fosfor düzeyi ortalaması 5,02 ±0,923 mg/dL, alkalen fosfataz düzeyi ortalanca değeri 237 (101 - 393 ) U/L, 25-OH D vitamini düzeyi ortalanca değeri 24,5 (3,0 – 93,7) ng/mL, parathormon düzeyi ortalanca değeri 21,9 (3,0 – 93,1) pg/mL saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi laboratuvar sonuçları

|                                  | N  | Ortalama±Standart sapma*<br>Ortanca (min-maks)* |
|----------------------------------|----|-------------------------------------------------|
| Serumda Kalsiyum (mg/dL)         | 25 | 9,75 (7,30 – 10,6)                              |
| Serumda Fosfor (mg/dL)           | 25 | 5,02 ± 0,923                                    |
| Serumda Alkalen Fosfataz (U/L)   | 25 | 237 (101 -393)                                  |
| Serumda 25-OH D Vitamini (ng/mL) | 24 | 24,5 (3,0 – 93,7)                               |
| Serumda Parathormon (pg/mL)      | 24 | 21,9 (3,0 – 93,1)                               |

\*Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama±standard deviasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise ortanca ve min-max değerleri baz alınmıştır.

Hastaların KMD Z - skoru ortalama değeri  $-3,76 \pm 1,05$  olarak bulundu.

Hastaların etiyolojik dağılımına bakıldığında 15 hastada primer osteoporoz, 10 hastada sekonder osteoporoz mevcuttu. Primer osteoporozlu hastaların 14'ü (%56) osteogenezis imperfekta, biri (%4) juvenil osteoporoz tanısı almıştı. Sekonder osteoporozlu hastalarda; iki hastanın (%8) serebral palsy, iki hastanın (%8) meningomyelosel ve birer (%4) hastanın akut lenfoblastik lösemi, nörofibromatozis, fokal segmental glomeruloskleroz, Gaucher hastalığı (karaciğer nakli), juvenil romatoid artrit, karaciğer yetmezliği tanıları mevcuttu (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Osteoporoz tanılı hastaların etiyolojik dağılımı

|                            | Tanı                              | N  | %  |
|----------------------------|-----------------------------------|----|----|
| <b>Primer osteoporoz</b>   | Osteogenezis İmpfekta             | 14 | 56 |
|                            | Juvenil Osteoporoz                | 1  | 4  |
| <b>Sekonder osteoporoz</b> | Fokal Segmental Glomeruloskleroz* | 1  | 4  |
|                            | Gaucher – Karaciğer Nakil*        | 1  | 4  |
|                            | Juvenil Romatoid Artrit*          | 1  | 4  |
|                            | Karaciğer Yetmezliği              | 1  | 4  |
|                            | Meningomyelosel                   | 2  | 8  |
|                            | Serebral Palsy                    | 2  | 8  |
|                            | Nörofibromatozis                  | 1  | 4  |
|                            | Akut Lenfositik Lösemi*           | 1  | 4  |

\*Hastada steroid kullanımı mevcuttur.

Primer osteoporoz tanılı 15 hastanın tümüne genetik test yapılmıştı. Hastaların 14'üne *COL1A1* ve *COL1A2* gen analizi yapılmıştı. Bir hastaya yalnız *COL1A1* gen analizi yapılmıştı. Altı hastada *COL1A1* (6/15, %40), bir hastada *COL1A2* (1/14, %7,1) geninde mutasyon saptanmıştı (Tablo 4.6). *COL1A1* ve *COL1A2* gen analizi yapılan ve mutasyon saptanmayan olgulardan birine ek olarak *SERPINE1* gen analizi yapılmıştı ve mutasyon saptanmamıştı, bir olguya ise ek olarak *SERPINE1* ve *PLS3* gen analizleri yapılmış ve her ikisinde de mutasyon saptanmamıştı.

**Tablo 4.6.** Primer osteoporoz tanılı hastalarda DNA dizi analizi sonucunda *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde saptanan varyantlar

| Hasta       | Gen           | Yeri                    | Varyant                             | Zigote      | Sınıflandırma | Hastalık                | Kalıtım           |
|-------------|---------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| 1.          | <i>COL1A2</i> | EKZON 21                | c.1163G>T<br>(p.Gly388Val)          | Heterozigot | Class 1       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 2.          | <i>COL1A1</i> | EKZON 28                | c.1913delG<br>(p.Gly638AlafsTer28)  | Heterozigot | Class 2       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 3. $\alpha$ | <i>COL1A1</i> | EKZON 9                 | c.784C>T<br>(p.R220X)               | Heterozigot | Class 1       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 4. $\alpha$ | <i>COL1A1</i> | EKZON 9                 | c.784C>T<br>(p.R220X)               | Heterozigot | Class 1       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 5.          | <i>COL1A1</i> | İNTRON 19               | c.1299+1G>A                         | Heterozigot | Class 1       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 6. $\beta$  | <i>COL1A1</i> | EKZON 14 /<br>İNTRON 13 | c.903+1G>A<br>c.906C>A<br>(p.G302G) | Heterozigot | Class 3       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |
| 7. $\beta$  | <i>COL1A1</i> | EKZON 14 /<br>İNTRON 13 | c.903+1G>A<br>c.906C>A<br>(p.G302G) | Heterozigot | Class 3       | Osteogenesis imperfecta | Otozomal dominant |

$\alpha$ : Kardeş olgular,  $\beta$ : Kardeş olgular, Class 1: Patojenik varyant, Class 2: Olası patojenik varyant, Class 3: Patojenik etkisi bilinmeyen varyant

Hastaların aldığı pamidronat tedavisinin yıllık doz (mg/kg/yıl) ortancası 6 (3-12), toplam tedavi dozu (mg/kg) ortancası 10,5 (3-30), tedavi süresi ortalaması  $2,46 \pm 1,38$  yıl ve kür sayısı ortalaması  $7,42 \pm 4,54$  olarak bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Osteoporoz tanılı hastaların tedavi doz ve süreleri\*

|                            | N  | Ortalama $\pm$ Standart Sapma *<br>Ortanca (Min-Max)* |
|----------------------------|----|-------------------------------------------------------|
| Yıllık doz (mg/kg/yıl)     | 25 | 6 (3-12)                                              |
| Toplam tedavi dozu (mg/kg) | 25 | 10,5 (3-30)                                           |
| Tedavi süresi (yıl)        | 25 | $2,46 \pm 1,38$                                       |
| Kür sayısı                 | 25 | $7,42 \pm 4,54$                                       |

\*Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama $\pm$ standard deviasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise ortanca ve min-max değerleri baz alınmıştır.

#### 4.2. Primer ve Sekonder Osteoporoz Tanılı Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Osteoporoz tanılı hastalar etiyolojiye göre primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p=0,480$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

|            | Primer<br>osteoporozlu hastalar | Sekonder<br>osteoporozlu hastalar | Toplam    | P*    |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------|
| Erkek (%)  | 12 (%80)                        | 5 (%50)                           | 17 (%68)  | 0,480 |
| Kız (%)    | 3 (%20)                         | 5 (%50)                           | 8 (%32)   |       |
| Toplam (%) | 15 (%100)                       | 10 (%100)                         | 25 (%100) |       |

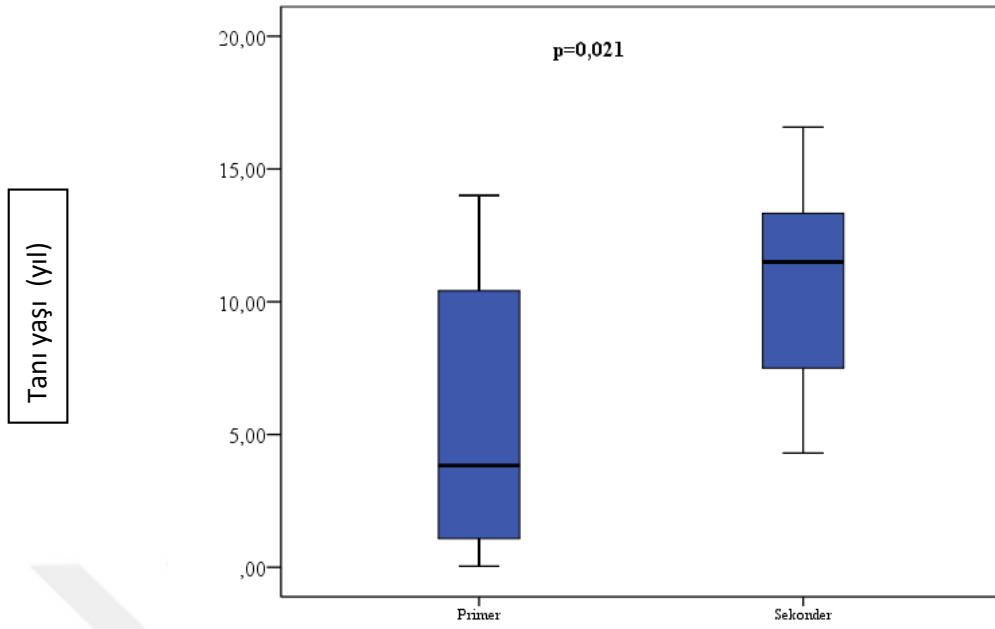
\* $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Primer osteoporoz tanılı hastalarda tanı yaşı ortalaması  $3,83 \pm 5,23$  yıl; sekonder osteoporoz tanılı hastalarda ise tanı yaşı ortalaması  $11,16 \pm 4,31$  yıl olarak bulundu. Primer osteoporozlu hastaların tanı yaşı ortalaması sekonder osteoporozlu hastalardan anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,021$ ) (Şekil 4.2). Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar tanı anındaki boy SDS, VA SDS, VKİ SDS ve kemik yaşı değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,128$ ;  $p=0,187$ ;  $p=0,693$ ;  $p=0,145$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tanıdaki demografik, antropometrik özelliklerinin ve kemik yaşının karşılaştırılması

|                      | Primer /<br>Sekonder | N  | Ortalama $\pm$ Standart Sapma | P*           |
|----------------------|----------------------|----|-------------------------------|--------------|
| Tanı Yaşı            | Primer               | 15 | $3,83 \pm 5,23$               | <b>0,021</b> |
|                      | Sekonder             | 10 | $11,16 \pm 4,31$              |              |
| Tanıda<br>Boy SDS    | Primer               | 15 | $-1,89 \pm 1,58$              | 0,128        |
|                      | Sekonder             | 10 | $-2,46 \pm 1,60$              |              |
| Tanıda<br>VA SDS     | Primer               | 15 | $-1,59 \pm 0,79$              | 0,187        |
|                      | Sekonder             | 9  | $-2,10 \pm 1,53$              |              |
| Tanıda<br>VKİ SDS    | Primer               | 15 | $-0,21 \pm 1,24$              | 0,693        |
|                      | Sekonder             | 10 | $-0,40 \pm 1,12$              |              |
| Tanıda<br>Kemik yaşı | Primer               | 12 | $6,50 \pm 4,24$               | 0,145        |
|                      | Sekonder             | 8  | $10,66 \pm 4,08$              |              |

\* $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



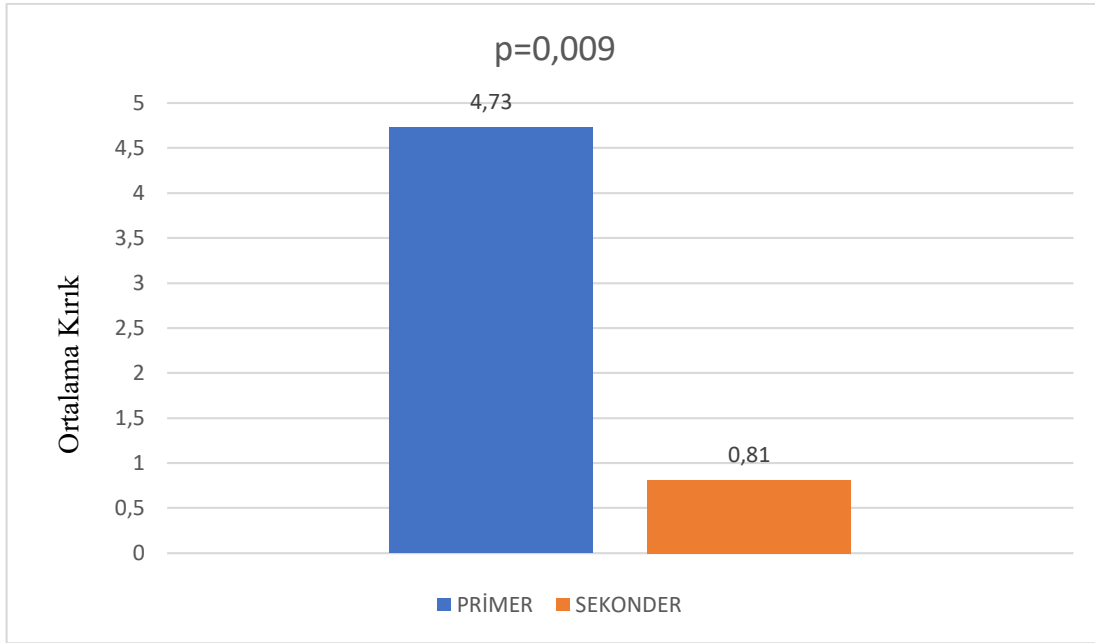
**Şekil 4.2.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tanı yaşlarının karşılaştırılması

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar tedavi öncesindeki ortalama kırık sayısı açısından karşılaştırıldığında primer osteoporoz tanılı hastalarda kırık sayısı sekonder osteoporoz tanılı hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla;  $4,73 \pm 4,41$  ve  $0,81 \pm 1,17$ ,  $p=0,009$ ) (Tablo 4.10) (Şekil 4.3).

**Tablo 4.10.** Primer ve sekonder osteoporoz gruplarına ait tedavi öncesi ortalama kırık sayılarının karşılaştırılması

|              | Primer / Sekonder   | N  | Ortalama ± Standart Sapma | p*    |
|--------------|---------------------|----|---------------------------|-------|
| Kırık Sayısı | Primer osteoporoz   | 15 | $4,73 \pm 4,41$           | 0,009 |
|              | Sekonder osteoporoz | 10 | $0,81 \pm 1,17$           |       |

\* $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



**Şekil 4.3.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi kırık sayılarının karşılaştırılması

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar tedavi öncesi aktivite skorlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,241$ ) (Tablo 4.11). Her iki grupta da en sık gözlenen aktivite skoru 4 olarak belirlendi. Primer osteoporoz tanılı üç hastanın tanı yaşları çok küçük olduğundan (yenidoğan, erken bebeklik) aktivite skorları değerlendirilemedi.

**Tablo 4.11.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi aktivite skorlarının karşılaştırılması

|                            | Başlangıç Aktivite skoru(% sıklık) |   |   |         |        | Toplam | P*    |
|----------------------------|------------------------------------|---|---|---------|--------|--------|-------|
|                            | 0                                  | 1 | 2 | 3       | 4      |        |       |
| <b>Primer osteoporoz</b>   | 2(%16,6)                           | 0 | 0 | 1(%8,3) | 9(%75) | 12     | 0,241 |
| <b>Sekonder osteoporoz</b> | 4(%40)                             | 0 | 0 | 0       | 6(%60) | 10     |       |
| <b>Toplam</b>              | 6                                  | 0 | 0 | 1       | 15     | 22     |       |

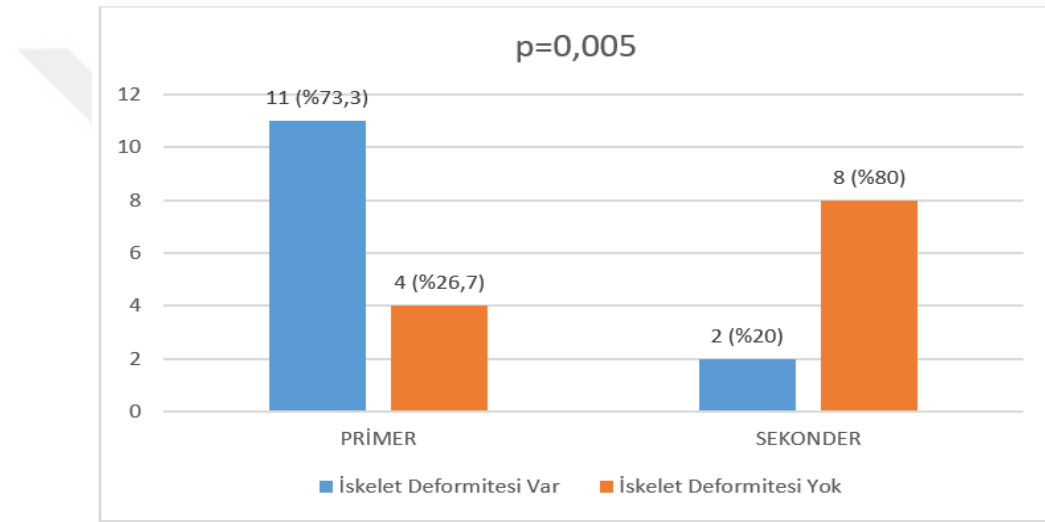
\* $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hastalarda tedavi öncesi iskelet deformitesi sıklığı primer ve sekonder osteoporoz durumuna göre karşılaştırıldığında; primer osteoporoz tanılı hastalarda iskelet deformitesi bulunma sıklığı sekonder osteoporoz grubundaki hastalardan daha yüksekti (sırasıyla %73,3 ve %20;  $p= 0,005$ ) (Tablo 4.12) (Şekil 4.4).

**Tablo 4.12.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi iskelet deformitesi sıklığının karşılaştırılması

| İskelet Deformitesi Varlığı | Primer Osteoporoz n (%) | Sekonder Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) | P*           |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|--------------|
| Var                         | 11(% 73,3)              | 2(% 20)                   | 13%52        | <b>0,005</b> |
| Yok                         | 4(% 26,7)               | 8(% 80)                   | 12(%48)      |              |
| <b>Toplam</b>               | 15(%100)                | 10(%100)                  | 25 (%100)    |              |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



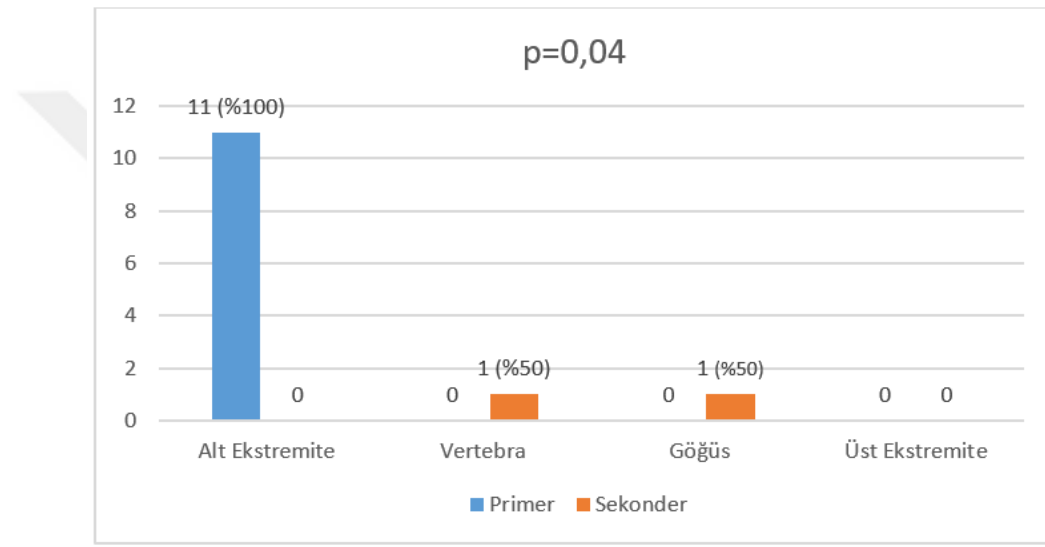
**Şekil 4.4.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi iskelet deformitesi sıklığının karşılaştırılması

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar tedavi öncesindeki iskelet deformitelerinin bulundukları bölgeler açısından karşılaştırıldığında primer osteoporoz tanılı hastalarda alt ekstremitte deformitelerinin anlamlı olarak daha sık olduğu (%100), sekonder osteoporoz tanılı hastalarda ise vertebra (%50) ve göğüs (%50) deformitelerinin daha sık olduğu görüldü (**p=0,040**) (Tablo 4.13) (Şekil 4.5).

**Tablo 4.13.** İskelet deformitelerinin bulunduğu bölgelerin primer ve sekonder osteoporoz gruplarına göre dağılımı

| İskelet Deformitesi Yeri | Primer Osteoporoz (n %) | Sekonder Osteoporoz (n %) | Toplam (n %)      | P*           |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|--------------|
| Alt Ekstremit            | 11(%100,0)              | 0(%0,0)                   | 11(%84,6)         | <b>0,040</b> |
| Vertebra                 | 0(%0,0)                 | 1(%50,0)                  | 1( %7,7)          |              |
| Göğüs                    | 0(%0,0)                 | 1(%50,0)                  | 1( %0,7)          |              |
| Üst Ekstremit            | 0(%0,0)                 | 0(%0,0)                   | 0(%0,0)           |              |
| <b>Toplam</b>            | <b>11(%100,0)</b>       | <b>2( %100,0)</b>         | <b>13(%100,0)</b> |              |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil 4.5.** İskelet deformitelerinin bulunduğu bölgelerin primer ve sekonder osteoporoz gruplarına göre dağılımı

Dentinogenesis imperfecta bulgusu primer osteoporozlu hastalardan yalnızca birinde saptanırken sekonder osteoporoz tanılı hastaların hiçbirinde saptanmadı. Gruplar arasında bu bulgunun sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,382).

Primer osteoporoz tanılı hastaların üçünde (%20) işitme sorunu varken, sekonder osteoporoz tanılı hastaların hiçbirinde yoktu. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalardaki işitme sorunu sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,115). (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalardaki işitme sorunu sıklığının karşılaştırılması

| <b>İşitme Sorunu</b> | <b>Primer Osteoporoz (n %)</b> | <b>Sekonder Osteoporoz (n %)</b> | <b>Toplam (n %)</b> | <b>P*</b> |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------|
| <b>Evet</b>          | 3(%20,0)                       | 0(%0,0)                          | 3( %11,5)           | 0,115     |
| <b>Hayır</b>         | 12(%80,0)                      | 10(%100,0 )                      | 22(%88,5)           |           |
| <b>Toplam</b>        | 15(%100,0)                     | 10(%100,0)                       | 25(%100,0)          |           |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar ek hastalık bulunma sıklığı açısından karşılaştırıldığında; primer osteoporoz tanılı hastaların %13,3'ünde (2/15) bir ek hastalık bulunurken sekonder osteoporoz tanılı hastaların %100'ünde (10/10) ek hastalık mevcuttu. Sekonder osteoporoz grubunda ek hastalık sıklığı anlamlı derecede yüksekti (**p<0,001**) (Tablo 4.15). Primer osteoporozlu hastaların ikisinde (kardeş olgular) Nörofibromatozis tanısı mevcuttu.

**Tablo 4.15.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda ek hastalık sıklığının karşılaştırılması

| <b>Ek Hastalık</b> | <b>Primer Osteoporoz (n %)</b> | <b>Sekonder Osteoporoz (n %)</b> | <b>Toplam (n %)</b> | <b>p*</b>         |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Evet</b>        | 2(%13,3)                       | 10( %100,0)                      | 12(%48)             |                   |
| <b>Hayır</b>       | 13(%86,7)                      | 0(%0,0)                          | 13(%52)             | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Toplam</b>      | 15( %100,0)                    | 10( %100,0)                      | 25(%100,0)          |                   |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda steroid kullanımı sıklığı karşılaştırıldığında; primer osteoporoz tanılı hastalarda hiç steroid kullanım öyküsü yokken sekonder osteoporoz tanılı hastaların %40'ında (4/10) steroid kullanımı mevcuttu. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda steroid kullanımı sıklığı fazlaydı (**p=0,011**) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda steroid kullanım sıklığının karşılaştırılması

| Steroid Kullanımı | Primer Osteoporoz (n %) | Sekonder Osteoporoz (n %) | Toplam (n %) | P*           |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|--------------|
| Evet              | 0(%0,0 )                | 4( %40)                   | 4(%16)       | <b>0,011</b> |
| Hayır             | 15( %100,0)             | 6( %60)                   | 21(%84)      |              |
| <b>Toplam</b>     | 15( %100,0)             | 10( %100,0)               | 25( %100,0)  |              |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar tedavi öncesi laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25-OH D vitamini ve parathormon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,745; p=0,391; p=0,239; p=0,570; p=0,186) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

|                                 | Primer / Sekonder | N  | Ortalama ± Standart Sapma | p*    |
|---------------------------------|-------------------|----|---------------------------|-------|
| <b>Kalsiyum (mg/dL)</b>         | Primer            | 15 | 9,56 ± 1,04               | 0,745 |
|                                 | Sekonder          | 10 | 9,77 ± 0,49               |       |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>           | Primer            | 15 | 5,13 ± 0,94               | 0,391 |
|                                 | Sekonder          | 10 | 4,86 ± 0,91               |       |
| <b>Alkalen fosfataz (U/L)</b>   | Primer            | 15 | 236,67 ± 91,54            | 0,239 |
|                                 | Sekonder          | 10 | 218,83 ± 119,88           |       |
| <b>25-OH D Vitamini (ng/mL)</b> | Primer            | 14 | 27,70 ± 19,81             | 0,570 |
|                                 | Sekonder          | 10 | 37,42 ± 23,85             |       |
| <b>Parathormon (pg/mL)</b>      | Primer            | 15 | 27,96 ± 19,01             | 0,186 |
|                                 | Sekonder          | 9  | 36,57 ± 25,86             |       |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

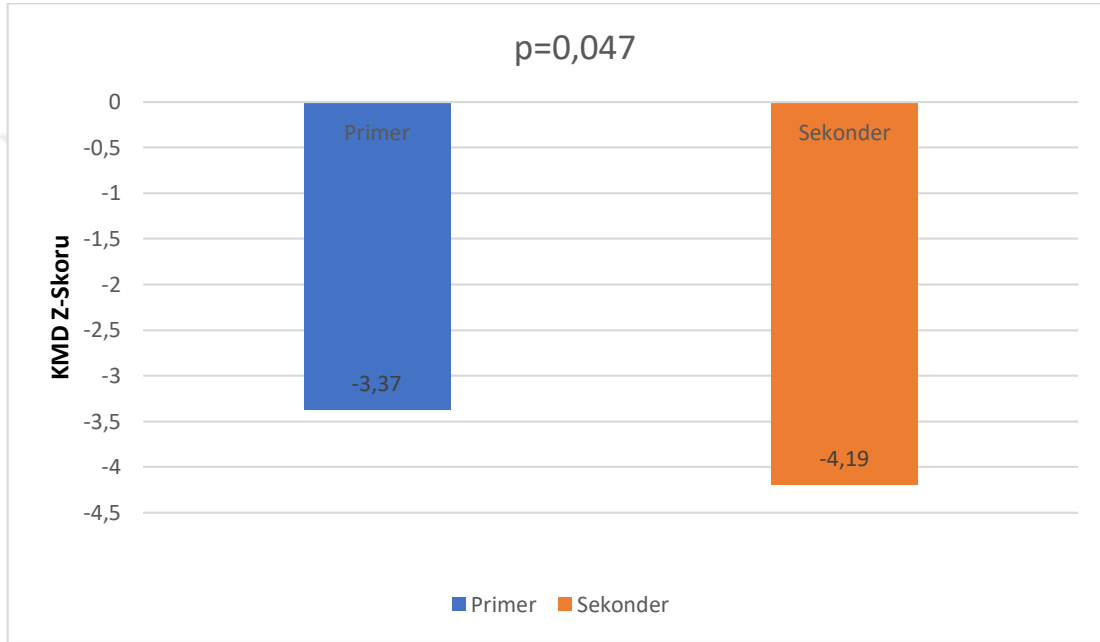
Kemik mineral dansitesi Z-skoru değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, sekonder osteoporoz tanılı hastaların KMD Z-skor ortalamasının; primer osteoporozlu hastalardan daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla, -4,19±0,769 ve -3,37±1,141; **p=0,047**) (Tablo 4.18) (şekil 4. 6).

**Tablo 4.18.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi KMD Z-skoru karşılaştırılması

|             | Primer / Sekonder | N    | Ortalama ± Standart Sapma | p*           |
|-------------|-------------------|------|---------------------------|--------------|
| KMD Z-skoru | Primer            | 12** | -3,37 ± 1,141             | <b>0,047</b> |
|             | Sekonder          | 10   | -4,19 ± 0,769             |              |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

\*\*Osteopozis imperfekta tanılı 3 hastaya bir yaşımdan önce tanı konularak tedavi başlandığından tedavi öncesi KMD Z-skoru değerlendirilememiştir.



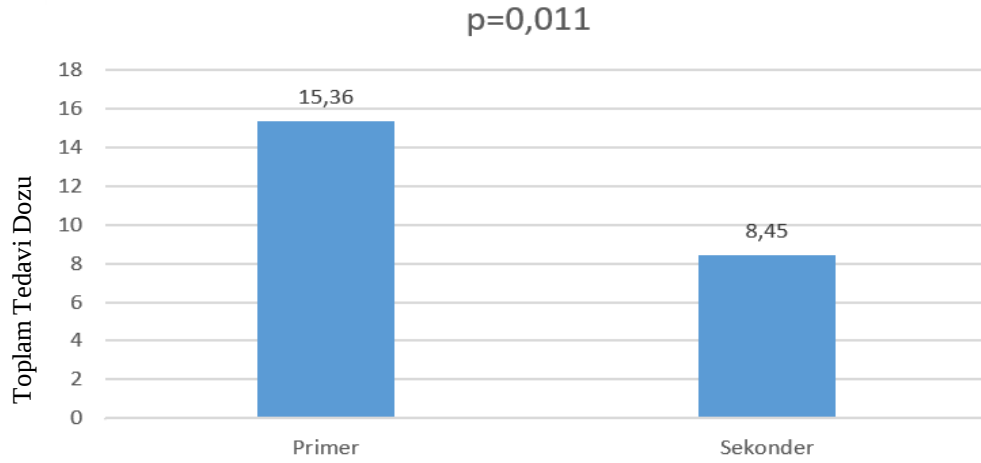
**Şekil 4.6.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi KMD z-skorlarının karşılaştırılması

Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi doz ve süreleri karşılaştırıldığında yıllık tedavi dozu (mg/kg/yıl) ve tedavi süresi (yıl) açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,427$ ;  $p=0,664$ )(Tablo 4.19). Primer osteoporoz tanılı hastalarda toplam tedavi dozu (mg/kg) ortalaması sekonder osteoporoz tanılı hastalardan daha yüksekti (sırayla;  $15,36 \pm 7,72$  ve  $8,45 \pm 7,33$ ,  $p=0,011$ ) (Şekil 4.7). Primer osteoporoz tanılı hastalarda ortalama kür sayısı da sekonder osteoporoz tanılı hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla;  $9,60 \pm 4,07$  ve  $4,45 \pm 3,39$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo 4.19) (Şekil 4.8).

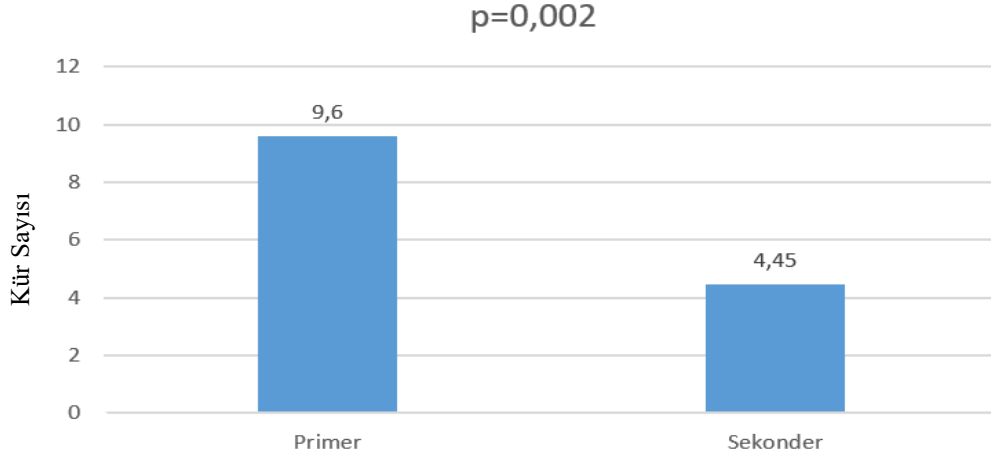
**Tablo 4.19.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi doz ve sürelerinin karşılaştırılması

|                                               | <b>Primer /<br/>Sekonder<br/>osteoporoz</b> | <b>N</b> | <b>Ortalama ± Standart<br/>Sapma</b> | <b>P*</b>    |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Yıllık Doz<br/>(mg/kg/yıl)</b>             | Primer                                      | 15       | 6,20 ± 1,78                          | 0,427        |
|                                               | Sekonder                                    | 10       | 5,45 ± 2,62                          |              |
| <b>Toplam<br/>Tedavi<br/>Dozu<br/>(mg/kg)</b> | Primer                                      | 15       | 15,36 ± 7,72                         | <b>0,011</b> |
|                                               | Sekonder                                    | 10       | 8,45 ± 7,33                          |              |
| <b>Tedavi<br/>Süresi (yıl)</b>                | Primer                                      | 15       | 2,57 ± 1,10                          | 0,664        |
|                                               | Sekonder                                    | 10       | 2,30 ± 1,74                          |              |
| <b>Kür Sayısı</b>                             | Primer                                      | 15       | 9,60 ± 4,07                          | <b>0,002</b> |
|                                               | Sekonder                                    | 10       | 4,45 ± 3,39                          |              |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil 4.7.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tedavi dozlarının karşılaştırılması



**Şekil 4.8.** Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların kür sayılarının karşılaştırılması

#### **4.3. Osteoporoz Tanılı Hastalarda Paranteral Pamidronat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırma**

Tüm osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince hesaplanan boy SDS değerleri karşılaştırıldığında; 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl boy SDS değerleri ile tedavi öncesi boy SDS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.20). Altıncı ay ve 1.yıl boy SDS değerleri karşılaştırıldığında 6. ay boy SDS değeri 1. yıl boy SDS değerinden anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla  $-2,413 \pm 1,681$  ve  $-2,945 \pm 1,791$ ,  $p=0,027$ ). 1.yıl ve 2.yıl boy SDS değeri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,470$ ). 2. yıl ve 3. yıl boy SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,370$ ) (Tablo 4.20).

Tüm osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince hesaplanan VA SDS değerleri karşılaştırıldığında; 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl VA SDS değerleri ile tedavi öncesi VA SDS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Altıncı ay ve 1.yıl VA SDS, 1.yıl ve 2.yıl VA SDS, 2.yıl ve 3.yıl VA SDS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,932$ ;  $p=0,745$ ;  $p=0,988$ ) (Tablo 4.20).

Tüm osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) hesaplanan VKİ SDS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Altıncı ay ve 1.yıl VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,09$ ). 1.yıl ve 2.yıl VKİ SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark

bulunamadı ( $p=0,398$ ). 2. yıl ve 3. yıl VKİ SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,616$ ) (Tablo 4.20).

Hastaların tedavi öncesi yıllık kırık sayıları ile tedavi süresince gözlenen yıllık yeni kırık sayıları karşılaştırıldığında; 6. ayda tedavi öncesine göre kırık sayısında anlamlı azalma saptandı (sırasıyla  $0,13\pm0,34$ ;  $0,85\pm1,41$ ;  $p=0,019$ ). 1. yıl, 2.yıl ve 3. yılda gözlenen kırık sayıları ile tedavi öncesi yıllık kırık sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,094$ ;  $p=0,287$ ;  $p=0,796$ ) (Tablo 4.21). 1. yıl ile 2. yıl yıllık kırık sayıları ve 2. yıl ile 3. yıl yıllık kırık sayıları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,483$ ;  $p=0,553$ ) (Tablo 4.21).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) aktivite skoru sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.21) (Şekil 4.9).

**Tablo 4.20.** Osteoporoz tanılı hastalarda paranteral pamidronat tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki antropometrik değerlerin karşılaştırılması

|                |        | Tedavi öncesi | p     | Tedavi 6.ay  | p       | Tedavi 1. Yıl | p     | Tedavi 2. Yıl | p     | Tedavi 3. Yıl | p*                     |
|----------------|--------|---------------|-------|--------------|---------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|------------------------|
| <b>BOY SDS</b> | N      | 25            |       | 25           |         | 21            |       | 17            |       | 10            | P1: 0,054              |
|                | ort±SD | -2,423±1,397  | 0,766 | -2,413±1,681 | **0,027 | -2,945±1,791  | 0,470 | -3,145±2,162  | 0,370 | -3,214±2,029  | P2: 0,314<br>P3: 0,173 |
| <b>VA SDS</b>  | n      | 25            |       | 25           |         | 21            |       | 17            |       | 10            | P1: 0,977              |
|                | ort±SD | -1,91±1,175   | 0,920 | -1,95±1,180  | 0,932   | -2,09±1,196   | 0,745 | -2,08±1,643   | 0,988 | -1,90±1,453   | P2: 0,864<br>P3: 0,795 |
| <b>VKİ SDS</b> | n      | 25            |       | 25           |         | 21            |       | 17            |       | 10            | P1:0,439               |
|                | ort±SD | -0,128±1,174  | 0,418 | -0,458±1,491 | 0,090   | 0,128±1,020   | 0,398 | 0,135±1,253   | 0,616 | 0,222±1,620   | P2: 0,820<br>P3: 0,847 |

\***p1:** Tedavi öncesi ve tedavi 1.yılı arasındaki karşılaştırma

\***p2:** Tedavi öncesi ve tedavi 2.yılı arasındaki karşılaştırma

\***p3:** Tedavi öncesi ve tedavi 3.yılı arasındaki karşılaştırma

\*\* p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 4.21. Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yıllık kırık sayısı ve aktivite skoru değerlerinin karşılaştırılması**

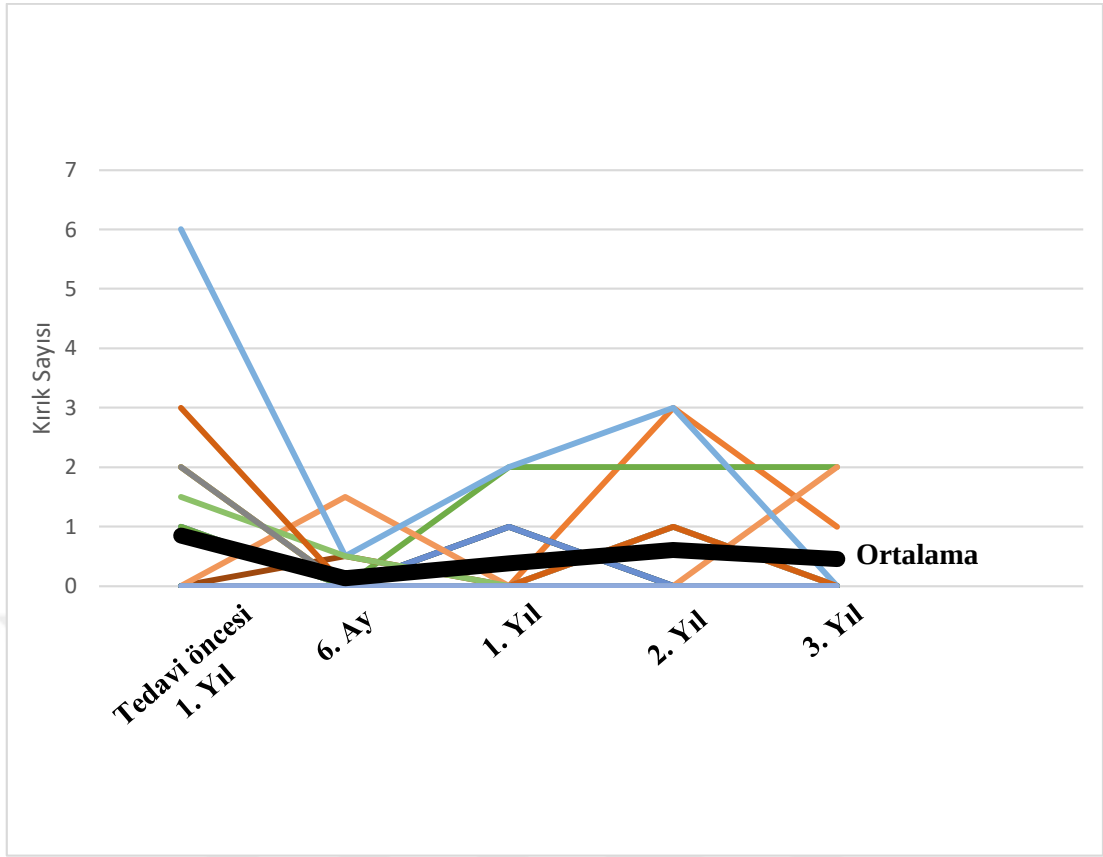
|                       |        | Tedavi öncesi | P               | Tedavi 6.ay | P               | Tedavi 1. yıl | P               | Tedavi 2. yıl | P               | Tedavi 3. yıl | P*                     |
|-----------------------|--------|---------------|-----------------|-------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|------------------------|
| <b>KIRIK SAYISI</b>   | n      | 24            | <b>**0,019</b>  | 24          | <b>0,126</b>    | 21            | <b>0,483</b>    | 18            | <b>0,553</b>    | 11            | P1: 0,094              |
|                       | ort±SD | 0,85±1,41     |                 | 0,13±0,34   |                 | 0,38±0,67     |                 | 0,61±1,04     |                 | 0,45±0,82     | P2: 0,287<br>P3: 0,796 |
| <b>AKTİVİTE SKORU</b> | n      | 25            | <b>&gt;0,05</b> | 25          | <b>&gt;0,05</b> | 18            | <b>&gt;0,05</b> | 16            | <b>&gt;0,05</b> | 9             | P1: >0,05              |
|                       | ort±SD | 2,74±1,86     |                 | 2,74±1,86   |                 | 2,61±1,91     |                 | 3,13±1,64     |                 | 2,70±1,89     | P2: >0,05<br>P3: >0,05 |

\*P1: Tedavi öncesi ve tedavi 1.yılı arasındaki karşılaştırma

\*P2: Tedavi öncesi ve tedavi 2.yılı arasındaki karşılaştırma

\*P3: Tedavi öncesi ve tedavi 3.yılı arasındaki karşılaştırma

\*\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil 4.9.** Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yıllık kırık sayılarının karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum kalsiyum sonuçları karşılaştırıldığında 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl serum Ca düzeyleri ile tedavi öncesi serum Ca düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.22). Yalnızca 3. yıl serum Ca düzeyi tedavi öncesi serum Ca düzeyine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $9,65 \pm 0,821$  mg/dL;  $9,45 \pm 0,532$  mg/dL; **p=0,016**). Ancak her iki değer de normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 4.22).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum fosfor sonuçları karşılaştırıldığında tedavisinin 6. Ay ile tedavi öncesi serum fosfor değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.22). Tedavinin 1. yılı, 2. yılı ve 3. yıldaki serum P düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırasıyla; **p=0,041**, **p=0,037**, **p=0,002**). Ancak tüm fosfor değerleri normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 4.22).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince saptanan (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum ALP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavinin 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılındaki serum

ALP düzeyi ile tedavi öncesi serum ALP düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecindeki serum ALP düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında 6. aydaki ortalama serum ALP düzeyinin ( $199 \pm 76,0$  U/L) 1. yildakine göre ( $174 \pm 73,5$  U/L) anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,004$ ). Ancak her iki değer de normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 4.22).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum 25-OH-D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında tedavinin 6. ay, 1. yıl, 2. yildaki serum 25-OH-D vitamini düzeyi ile tedavi öncesi serum 25-OH-D vitamini düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ( $32,9 \pm 22,69$  ng/mL) ve tedavi sonrası 3. yıl ( $23,5 \pm 4,97$  ng/mL) 25-OH-D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası 3.yıl anlamlı olarak bir düşüş saptandı ( $p=0,010$ ), ancak her iki değer de normal aralıklardaydı. Tedavi sürecindeki serum 25-OH-D vitamini düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında 6. aydaki ortalama düzeyin ( $31,2 \pm 13,17$  ng/mL) 1. yildaki düzeye göre ( $24,3 \pm 12,05$  ng/mL) anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ( $p=0,007$ ). Ancak her iki değer de normal sınırlar içerisindeydi. Yine tedavi süresince 1. yıl ile 2. yıl ve 2. yıl ile 3. yıl serum 25OH-D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,446$ ;  $p=0,649$ ) (Tablo 4.22).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum PTH sonuçları karşılaştırıldığında 6. ay, 2. yıl ve 3. yıl serum PTH düzeyleri ile tedavi öncesi serum PTH düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Yalnızca 1. yıl serum PTH düzeyi ( $30,8 \pm 22,16$  pg/mL) tedavi öncesi serum PTH düzeyine ( $36,8 \pm 27,30$  pg/mL) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,014$ ). Ancak her iki değer de normal sınırlar içerisindeydi. Tedavi süresince 6. ay ile 1.yıl, 1. yıl ile 2.yıl ve 2. yıl ile 3. yıl serum PTH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,894$ ;  $p=0,432$ ;  $p=0,947$ ) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Tedavi öncesi ve tedavi süresince laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

|                                 |        | Tedavi öncesi | P     | Tedavi 6.ay | P       | Tedavi 1. Yıl | P     | Tedavi 2. Yıl | P     | Tedavi 3. Yıl | P*                           |
|---------------------------------|--------|---------------|-------|-------------|---------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|------------------------------|
| <b>KALSİYUM (mg/dL)</b>         | n      | 25            |       | 25          |         | 21            |       | 17            |       | 10            | P1: 0,718                    |
|                                 | ort±SD | 9,65±0,821    | 0,886 | 9,60±0,577  | 0,813   | 9,60±0,574    | 0,092 | 9,45±0,421    | 0,863 | 9,45±0,532    | P2: 0,761<br>***P3: 0,016    |
| <b>FOSFOR (mg/dL)</b>           | n      | 25            |       | 25          |         | 21            |       | 17            |       | 10            | ***P1: 0,041                 |
|                                 | ort±SD | 5,02±0,923    | 0,413 | 4,88±0,913  | 0,406   | 4,70±0,768    | 0,522 | 4,61±0,680    | 0,169 | 4,22±0,571    | ***P2: 0,037<br>***P3: 0,002 |
| <b>ALP (U/L)</b>                | n      | 25            |       | 25          |         | 21            |       | 17            |       | 10            | P1:0,051                     |
|                                 | ort±SD | 229±102,6     | 0,201 | 199±73,5    | **0,004 | 174±73,5      | 0,667 | 195±94,1      | 0,238 | 156±51,6      | P2:0,151<br>P3:0,066         |
| <b>25-OH D VİTAMİNİ (ng/mL)</b> | n      | 21            |       | 21          |         | 19            |       | 17            |       | 10            | P1:0,276                     |
|                                 | ort±SD | 32,9±22,69    | 0,698 | 31,2±13,17  | **0,007 | 24,3±12,05    | 0,446 | 27,2±14,42    | 0,649 | 23,5±4,97     | P2:0,794<br>***P3:0,010      |
| <b>PTH (pg/mL)</b>              | n      | 23            |       | 23          |         | 19            |       | 17            |       | 10            | ***P1:0,014                  |
|                                 | ort±SD | 30,8±22,16    | 0,393 | 36,9±24,26  | 0,894   | 36,8±27,30    | 0,432 | 38,5±31,59    | 0,947 | 43,7±25,86    | P2:0,502<br>P3:0,696         |

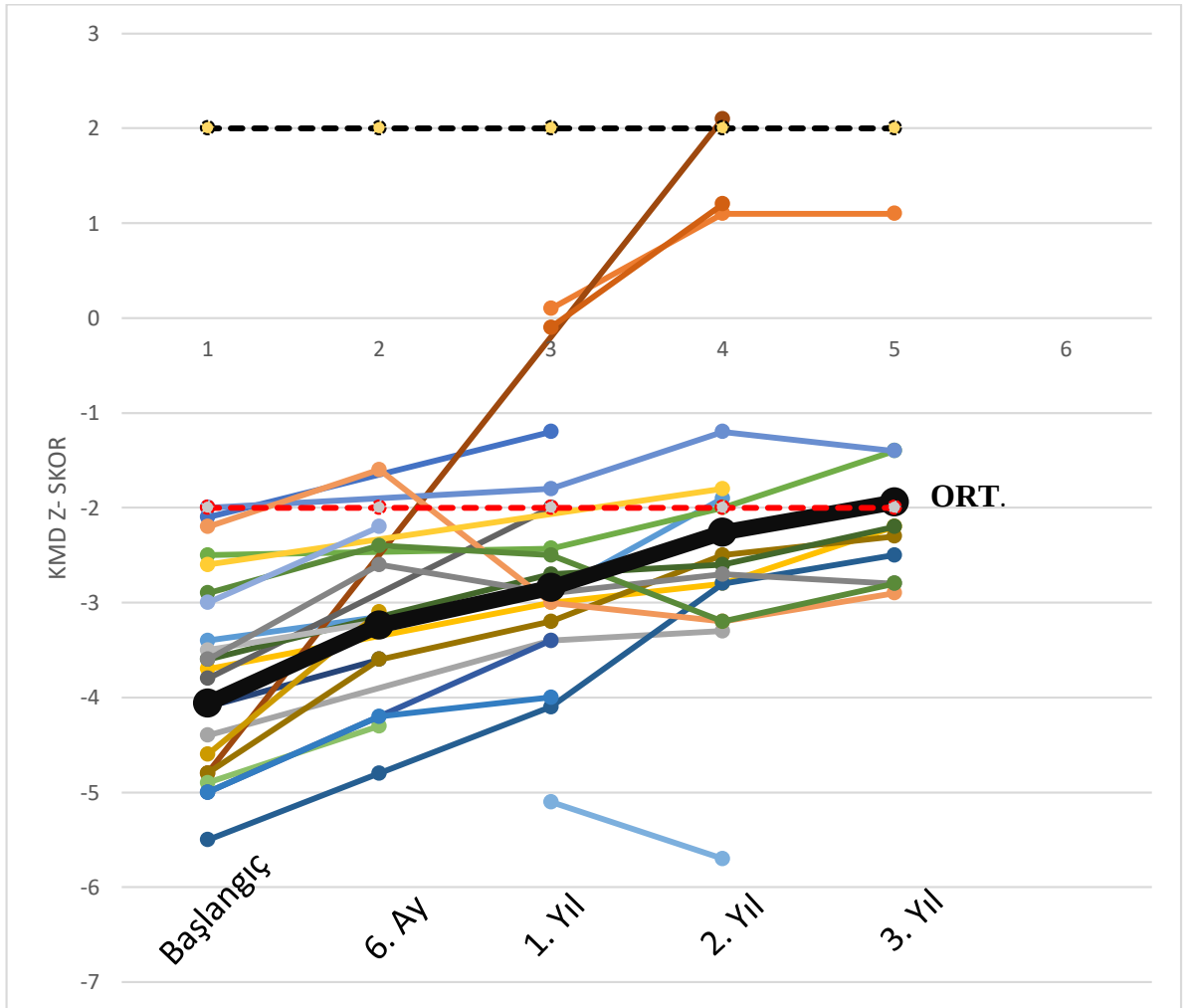
\*P1: Tedavi öncesi ve tedavi 1.yılı arasındaki karşılaştırma

\*P2: Tedavi öncesi ve tedavi 2.yılı arasındaki karşılaştırma

\*P3: Tedavi öncesi ve tedavi 3.yılı arasındaki karşılaştırma

\*\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince saptanan (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) ortalama KMD Z-skoru değerleri karşılaştırıldığında 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ortalama KMD Z-skoru değerleri tedavi öncesi ortalama KMD Z-skoru değerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,022$ ,  $p=0,017$ ). Tedavi sürecindeki KMD Z-skoru ortalama değerleri karşılaştırıldığında 6. ay ve 1. yıl arasında anlamlı fark yoktu. 2. yıl ortalama KMD Z-skoru ( $-2,26\pm1,759$ ) 1. yıla göre ( $-2,65\pm1,364$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu( $p=0,041$ ). 3. Yıl KMD Z-skoru ortalaması ( $-1,94\pm1,193$ ) 2. yıla göre ( $-2,19\pm1,297$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,019$ ) (Tablo 4.23)n( Tablo 4.24) (Şekil 4.10 ve 4.11).



**Şekil 4.10.** Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince KMD Z-skoru ortalamalarının seyri

**Tablo 4.23.** Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki KMD Z-skoru ortalamalarının karşılaştırılması

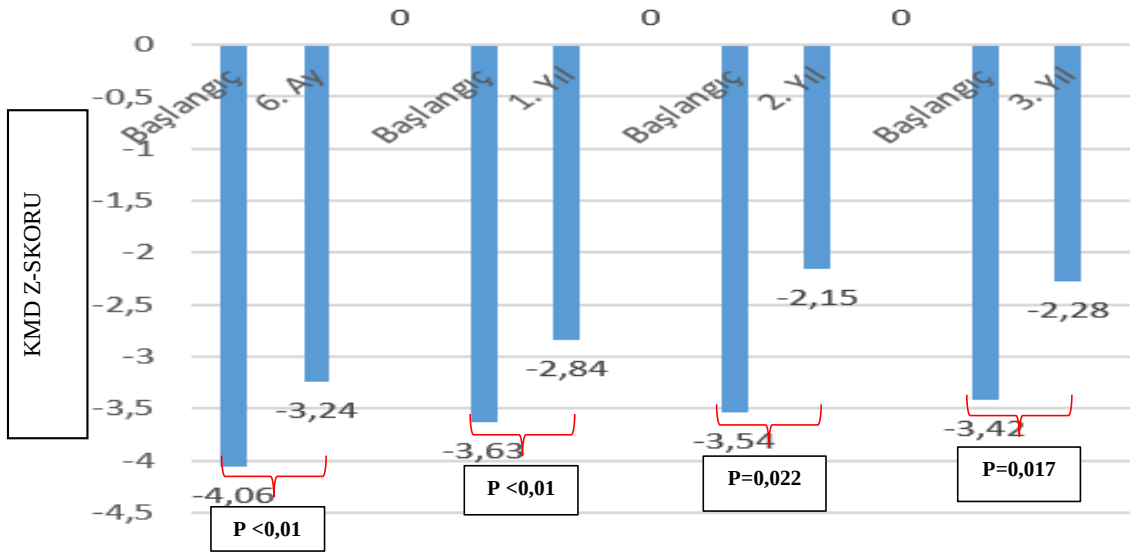
|                        |            | Tedavi<br>öncesi | P                | Tedavi<br>6.ay | Tedavi<br>öncesi | P                | Tedavi<br>1. Yıl | Tedavi<br>öncesi | P            | Tedavi<br>2. Yıl | Tedavi<br>öncesi | P            | Tedavi<br>3. Yıl |
|------------------------|------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|
| <b>KMD<br/>Z-Skoru</b> | n          | 10               | <b>&lt;0,001</b> | 10             | 16               | <b>&lt;0,001</b> | 16               | 13               | <b>0,022</b> | 13               | 9                | <b>0,017</b> | 9                |
|                        | ort±<br>SD | -4,06±1,08       |                  | -3.24±1.035    | -3.63±1.101      |                  | -2.84±0.754      | -3.54±1.094      |              | -2.15±1.419      | -3.42±1.172      |              | -2.28±0.563      |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 4.24.** Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi sürecindeki KMD Z-skoru değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması

|                        |            | Tedavi 6.ay | P            | Tedavi<br>1.Yıl | Tedavi<br>1.Yıl | P            | Tedavi<br>2. Yıl | Tedavi<br>2. Yıl | P            | Tedavi<br>3. Yıl |
|------------------------|------------|-------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|
| <b>KMD<br/>Z-Skoru</b> | n          | 6           | <b>0,793</b> | 6               | 14              | <b>0,041</b> | 14               | 10               | <b>0,019</b> | 10               |
|                        | ort±<br>SD | -3.20±1.20  |              | -3.28±0.637     | -2.65±1.364     |              | -2.26±1.759      | -2.19±1.297      |              | -1.94±1.193      |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil 4.11.** Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince KMD Z-skoru ortalamalarının karşılaştırılması

#### 4.4. Primer ve Sekonder Osteoporoz Tanılı Hastaların Pamidronat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Kendi İçlerinde Karşılaştırılması

Primer osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresindeki (6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl) boy SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecindeki 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Primer osteoporozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki yıllık kırık sayıları karşılaştırıldığında tedavinin 6. ayında tedavi öncesine göre yıllık kırık sayısının anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p=0,024$ ) (Tablo 4.25, Tablo 4.26). Ancak 1.yıl, 2.yıl ve 3.yılda tedavi öncesine göre yıllık kırık sayısında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecindeki 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl yıllık kırık sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Primer osteoporozlu hastalarda tedavinin 2.yılındaki aktivite skoru ortalamasının 1.yıla göre anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p=0,043$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki yıllık aktivite skorları karşılaştırıldığında p değeri hesaplanamadı.

Primer osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki ortalama KMD Z-skorları karşılaştırıldığında; tedavinin 6.ay, 1.yıl ve 2.yılındaki KMD Z-skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,02$ ,  $p=0,021$ ). 3.yıl ve tedavi öncesi KMD Z-skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 2.yılında 1.yılına göre ve 3.yılında 2.yıla göre KMD Z-skorlarının anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla  $p=0,03$ ;  $p=0,044$ ) (Tablo 4.25, Tablo 4.26).

**Tablo 4.25.** Primer osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması

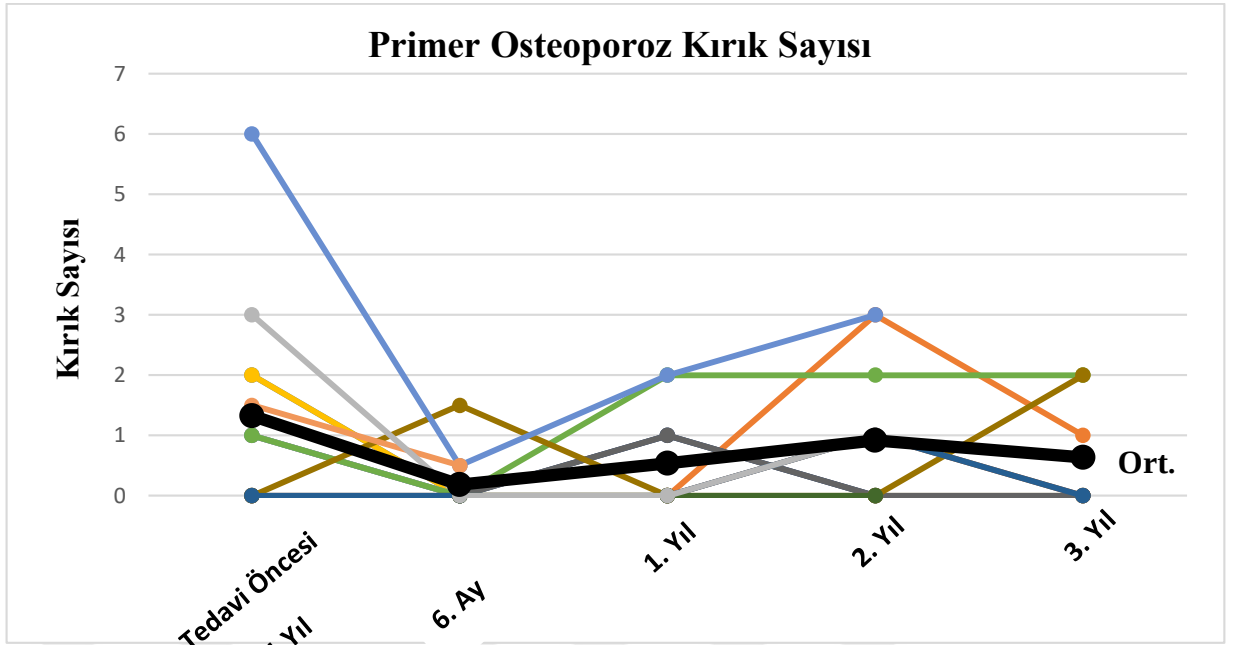
\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

|                           |            | <b>Tedavi<br/>öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi<br/>6.ay</b> | <b>Tedavi<br/>öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi<br/>1. Yıl</b> | <b>Tedavi<br/>öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi<br/>2. Yıl</b> | <b>Tedavi<br/>öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 3.<br/>Yıl</b> |
|---------------------------|------------|--------------------------|----------|------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| <b>Boy SDS</b>            | N          | 14                       |          | 14                     | 14                       |          | 14                       | 12                       |          | 12                       | 7                        |          | 7                        |
|                           | ort±<br>SD | -1,86±,93                | 0,240    | -1,62±1,13             | -2,30±1,58               | 0,363    | -2,49±1,68               | -2,46±1,65               | 0,560    | -2,63±1,92               | -2,69±1,92               | 0,531    | -2,90±2,14               |
| <b>Kırık sayısı</b>       | N          | 14                       |          | 14                     | 13                       |          | 13                       | 12                       |          | 12                       | 8                        |          | 8                        |
|                           | ort±<br>SD | 1,32±1,63                | 0,024    | 0,18±0,42              | 1,30±1,70                | 0,106    | 0,54±0,77                | 1,25±1,76                | 0,457    | 0,92±1,16                | 0,50±0,75                | 0,763    | 0,63±0,91                |
| <b>Aktivite<br/>skoru</b> | N          | 12                       |          | 12                     | 11                       |          | 11                       | 9                        |          | 9                        | 6                        |          | 6                        |
|                           | ort±<br>SD | 3,33±1,55                | —        | 3,33±1,55              | 3,27±1,61                | —        | 3,27±1,61                | 3,11±1,76                | —        | 3,11±1,76                | 2,67±2,06                | —        | 2,67±2,06                |
| <b>KMD Z-<br/>Skoru</b>   | N          | 3                        |          | 3                      | 10                       |          | 10                       | 9                        |          | 9                        | 6                        |          | 6                        |
|                           | ort±<br>SD | -4,20±1,75               | 0,003    | -3,56±1,72             | -3,29±1,12               | 0,02     | -2,74±0,80               | -3,32±1,13               | 0,021    | -2,40±0,70               | -3,25±1,31               | 0,068    | -2,10±0,60               |

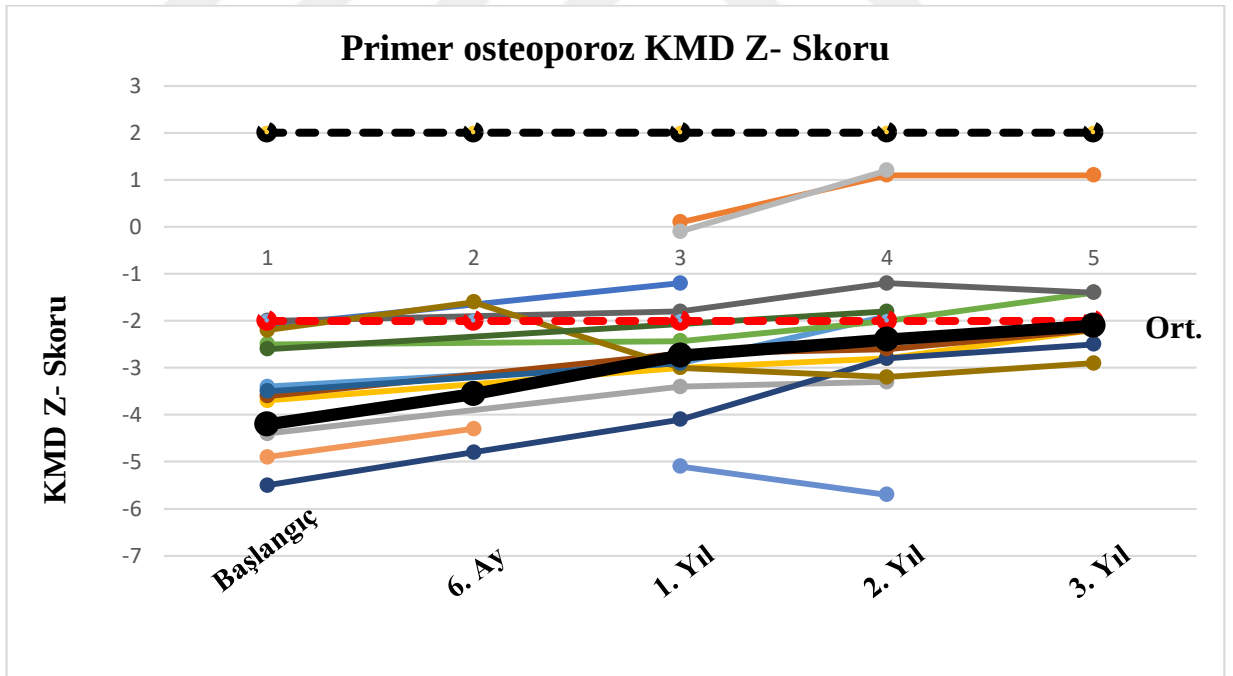
**Tablo 4.26.** Primer osteoporozlu hastaların tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skoruları karşılaştırılması

|                       |         | <b>Tedavi 6. Ay</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 1. Yıl</b> | <b>Tedavi 1. Yıl</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 2. Yıl</b> | <b>Tedavi 2. Yıl</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 3. Yıl</b> |
|-----------------------|---------|---------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|
|                       | n       | 13                  |          | 13                   | 12                   |          | 12                   | 7                    |          | 7                    |
| <b>Boy SDS</b>        | ort± SD | -1,69±1,15          | 0,054    | -2,14±1,08           | -2,70±1,73           | 0,770    | -2,63±1,92           | -2,78±2,00           | 0,245    | -2,90±2,14           |
|                       | n       | 14                  |          | 14                   | 13                   |          | 13                   | 8                    |          | 8                    |
| <b>Kırık sayısı</b>   | ort± SD | 0,14±0,41           | 0,146    | 0,50±0,76            | 0,54±0,77            | 0,337    | 0,85±1,14            | 0,88±1,12            | 0,563    | 0,63±0,916           |
|                       | n       | 11                  |          | 11                   | 10                   |          | 10                   | 7                    |          | 7                    |
| <b>Aktivite skoru</b> | ort± SD | 3,27±1,61           | —        | 3,27±1,61            | 3,10±1,66            | 0,043    | 3,20±1,68            | 2,86±1,95            | —        | 2,86±1,95            |
|                       | n       | 2                   |          | 2                    | 11                   |          | 11                   | 7                    |          | 7                    |
| <b>KMD Z- Skoru</b>   | ort± SD | -3,20±2,26          | 0,795    | -3,55±0,77           | -2,58±1,54           | 0,03     | -2,10±1,97           | -1,92±1,48           | 0,044    | -1,64±1,32           |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4.12. Primer Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yıllık kırık sayılarının karşılaştırılması



Şekil 4.13. Primer Osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince KMD Z-skoru ortalamalarının seyri

Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki (6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ) boy SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecinde 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Sekonder osteoporozlu hastalarda tanılı tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki (6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ) yıllık kırık sayıları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecinde 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl yıllık kırık sayısı arasında da anlamlı fark saptanmadı. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki yıllık aktivite skorları karşılaştırıldığında p değeri hesaplanamadı.

Yine aynı şekilde sekonder osteoporoz tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki ortalama KMD Z-skorları karşılaştırıldığında; tedavinin 6.ay ve 1.yıl KMD Z-skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,04$ ). 2.yıl ve 3.yıl ile tedavi öncesi KMD Z-skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sürecindeki 1.yıl ve 2.yıl ortalama KMD Z-skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca tedavi sürecinde 2.yıl ve 3.yıl arasında ortalama KMD Z-skoru hesaplanamadı (Tablo 4.27, Tablo 4.28).

**Tablo 4.27.** Sekonder osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skoruları karşılaştırılması

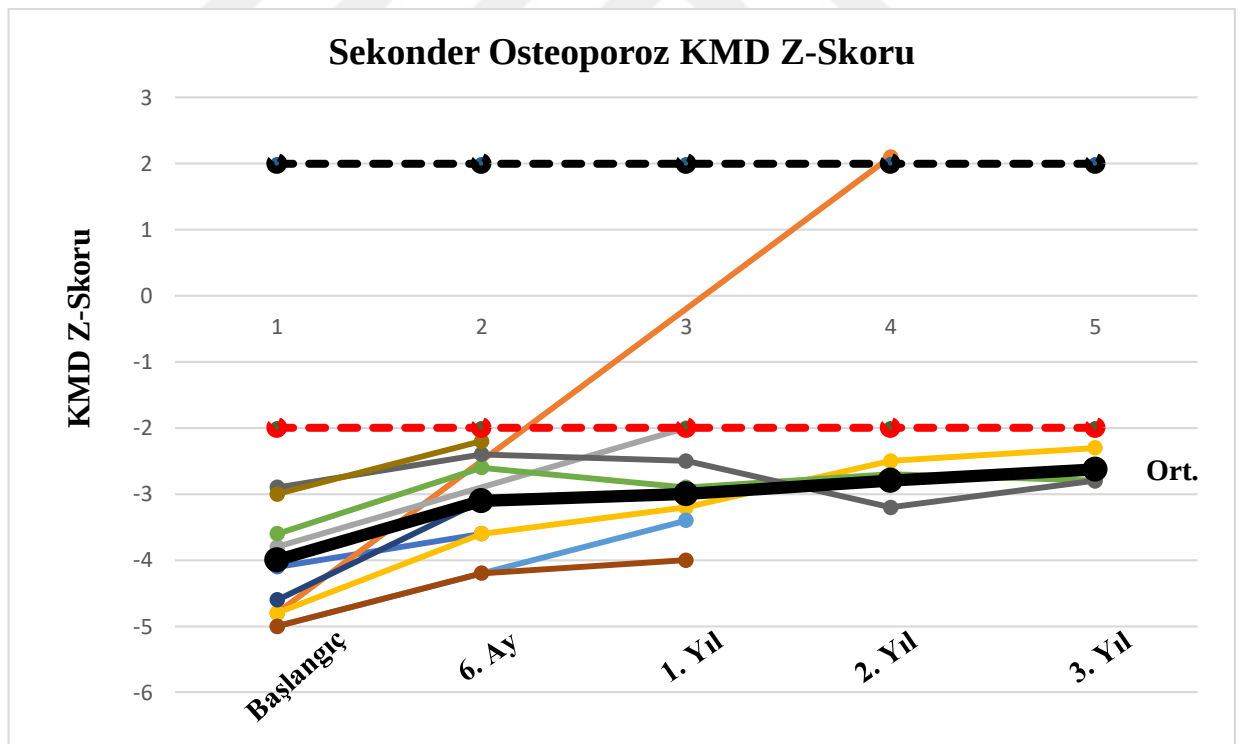
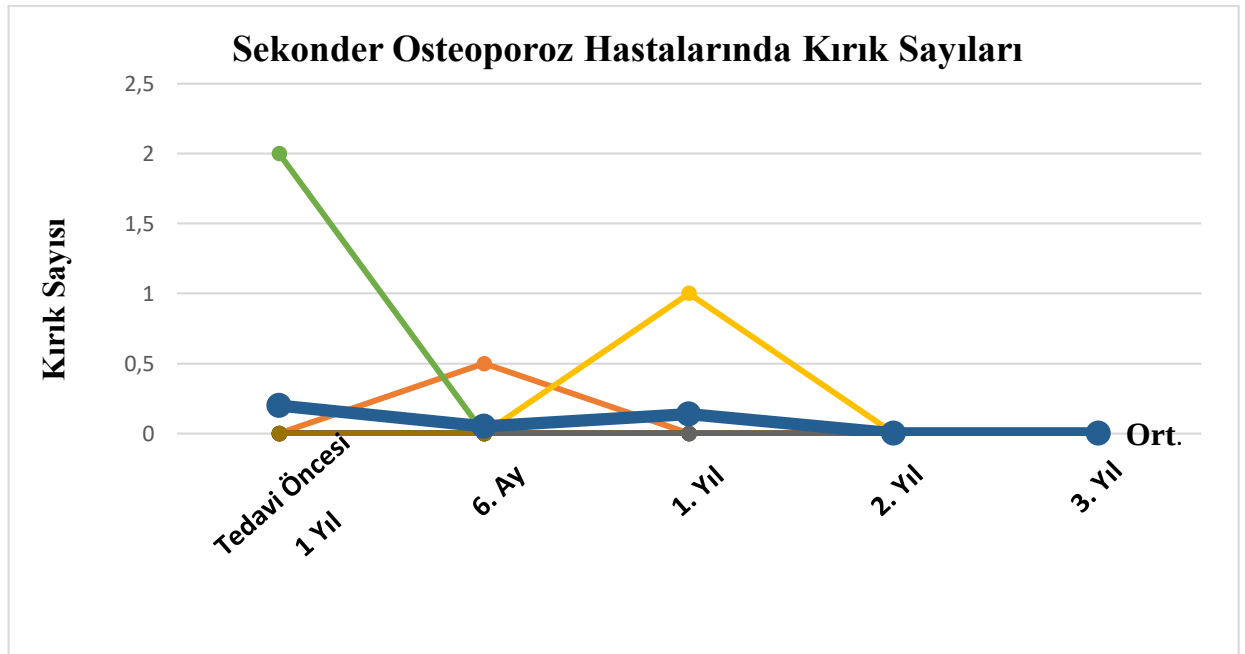
|                       |          | <b>Tedavi öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 6. Ay</b> | <b>Tedavi öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 1. Yıl</b> | <b>Tedavi öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 2. Yıl</b> | <b>Tedavi öncesi</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 3. Yıl</b> |
|-----------------------|----------|----------------------|----------|---------------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|
| <b>Boy SDS</b>        | n        | 10                   |          | 10                  | 7                    |          | 7                    | 5                    |          | 5                    | 3                    |          | 3                    |
|                       | ort ± SD | -3,25±1,63           | 0,189    | -3,55±1,79          | -3,80±1,67           | 0,081    | -4,43±1,95           | -4,02±1,97           | 0,544    | -4,37±2,42           | -3,28±2,03           | 0,275    | -3,94±1,88           |
| <b>Kırık sayısı</b>   | n        | 10                   |          | 10                  | 7                    |          | 7                    | 5                    |          | 5                    | 3                    |          | 3                    |
|                       | ort ± SD | 0,20±0,63            | 0,496    | 0,05±0,15           | 0,28±0,75            | 0,689    | 0,14±0,37            | 0,40±0,89            | 0,374    | 0,00±0,00            | 0,66±1,15            | 0,423    | 0,00±0,00            |
| <b>Aktivite skoru</b> | n        | 10                   |          | 10                  | 7                    |          | 7                    | 5                    |          | 5                    | 3                    |          | 3                    |
|                       | ort ± SD | 2,80±1,93            | —        | 2,80±1,93           | 2,29±2,13            | —        | 2,29±2,13            | 3,20±1,78            | —        | 3,20±1,78            | 4,00±0,00            | —        | 4,00±0,00            |
| <b>KMD Z- Skoru</b>   | n        | 7                    |          | 7                   | 6                    |          | 6                    | 4                    |          | 4                    | 3                    |          | 3                    |
|                       | ort ± SD | -4,00±0,85           | 0,001    | -3,10±0,73          | -4,18±0,87           | 0,004    | -3,00±0,70           | -4,02±0,93           | 0,218    | -1,57±2,46           | -3,76±0,96           | 0,253    | -2,63±0,28           |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 4.28.** Sekonder osteoporozlu hastaların tedavi süresince Boy SDS, kırık sayısı, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılması

|                           |            | <b>Tedavi 6.<br/>Ay</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi<br/>1. Yıl</b> | <b>Tedavi 1.<br/>Yıl</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 2.<br/>Yıl</b> | <b>Tedavi 2.<br/>Yıl</b> | <b>P</b> | <b>Tedavi 3.<br/>Yıl</b> |
|---------------------------|------------|-------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| <b>Boy SDS</b>            | N          | 7                       |          | 7                        | 5                        |          | 5                        | 3                        |          | 3                        |
|                           | ort±<br>SD | -4,25±1,70              | 0,306    | -4,43±1,95               | -4,74±2,28               | 0,262    | -4,37±2,42               | -3,54±1,58               | 0,256    | -3,94±1,88               |
| <b>Kırık sayısı</b>       | N          | 7                       |          | 7                        | 5                        |          | 5                        | 3                        |          | 3                        |
|                           | ort±<br>SD | 0,07±0,18               | 0,689    | 0,14±0,37                | 0,20±0,44                | 0,374    | 0,00±0,00                | 0,00±0,00                | —        | 0,00±0,00                |
| <b>Aktivite<br/>skoru</b> | n          | 7                       |          | 7                        | 5                        |          | 5                        | 3                        |          | 3                        |
|                           | ort±<br>SD | 2,29±2,13               | —        | 2,29±2,13                | 3,20±1,78                | —        | 3,20±1,78                | 4,00±0,00                | —        | 4,00±0,00                |
| <b>KMD Z-<br/>Skoru</b>   | n          | 4                       |          | 4                        | 3                        |          | 3                        | 3                        |          | 3                        |
|                           | ort±<br>SD | -3,20±0,84              | 0,769    | -3,15±0,63               | -2,86±0,35               | 0,886    | -2,80±0,36               | -2,80±0,36               | 0,370    | -2,63±0,28               |

\*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Osteoporoz tanısı olup tedavi alan hastalarda yan etki varlığı ve dağılımına bakıldığında hastaların %68'inde yan etki görülmezken %32'inde yan etki görüldü. Görülen yan etkilerin sıklıkları incelendiğinde en sık yan etki hipokalsemi iken bunu ateş, göz kızarıklığı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve taşikardi takip etti. Ayrıca bir hastada hipokalsemi ve eklem ağrısı aynı anda görüldü (Tablo 4.29).

**Tablo 4.29.** Tedavi alan hastalarda görülen yan etkiler ve sıklığı

| <b>Yan Etki</b>        | <b>n* (%)</b> |
|------------------------|---------------|
| <b>Hipokalsemi</b>     | 5 (%20)       |
| <b>Ateş</b>            | 1 (%4)        |
| <b>Göz Kızarıklığı</b> | 1 (%4)        |
| <b>Göğüs Ağrısı</b>    | 1 (%4)        |
| <b>Eklem Ağrısı</b>    | 1 (%4)        |

\* : 1 hastada birden fazla yan etki mevcuttur.

## 5. TARTIŞMA

Osteoporoz, kemiğin mikro-mimarisinde bozulma sonucu kemik kütlesinde azalma, bu nedenle kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize, ilerleyici bir hastalıktır (25). Çocuklarda kronik hastalıkların tedavisinde yeni yöntemlerin bulunması ve eskiden kısa olan yaşam sürelerinin bu hastalarda uzaması, organ nakillerinin sık yapılması, kemik üzerine olumsuz etkileri bulunan yeni ilaçların farklı hastalıklarda kullanılması ve tanısal metodların yaygınlaşmasıyla, çocuklardaki osteoporozun önemi son dönemlerde daha çok anlaşılmıştır (95). Osteoporoz; basit travmayla oluşan kırıklar, iskelet ağırları, kemik deformiteleri ve hareket kabiliyetinde azalmaya neden olabilmektedir ve altta yatan etyolojiye göre primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflanmaktadır. Literatür incelendiğinde çocukluk çağı osteoporozunda; sekonder osteoporoz tanılı hastaların ön planda olduğu görülmektedir. Bianchi ve ark.'nın çalışmasında tüm osteoporozlu çocukların yaklaşık %20'sinde primer (kemik matriks defektleri), %80'inde ise sekonder osteoporoz (kronik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, endokrin hastalıklar, doğumsal metabolik hastalıklar, ilaçlar, radyoterapi) saptanmıştır (99). Nasomyont ve ark.'nın çalışmasında 123 osteoporoz tanılı çocuk hastanın 48'inde (%39) primer osteoporoz, 75'inde (%61) sekonder osteoporoz tanısı mevcuttu (97). Çalışmamızdaki olguların %60'ı primer, %40'ı sekonder osteoporoz tanılı hastalardır. Ancak, yalnızca düzenli pamidronat tedavisi alan hastalar çalışmamıza dahil edildiği için primer sekonder osteoporoz dağılımı tüm osteoporoz tanılı hastaları yansıtmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda osteoporoz tanılı çocuk hastalarda herhangi bir cinsiyetin net üstünlüğü gösterilememiştir (99, 105, 106). Nasomyont ve ark.'nın 123 osteoporoz tanılı çocuk hastada yaptığı çalışmada olguların 69'unun (%56) erkek, 54'nün (%44) kız cinsiyette olduğu bildirilmiştir (97). Başka bir çalışmada, osteoporoz tanılı 122 çocuk hastanın 58'i (%47,5) kız, 64'ü (%52,5) erkek olarak bildirilmiştir (99). Bachrach ve ark. kuadriplejik CP ve osteoporoz tanılı 25 hastanın 9'unun (%36) erkek, 16'sının (%64) kız olduğunu bildirmişlerdir (126). Özbek ve ark. 31 Oİ tanılı çocuğun 16'sını kız (%51,6), 15'ini erkek (%48,4) olarak bildirmişlerdir (105). Eren ve ark.'nın çalışmasında Oİ tanılı 21 hastanın 12'si erkek (%57,1), 9'u kızdır (%42,9) (106). Çalışmamızda osteoporoz tanılı 25 hastanın 17'si erkek (%68), 8'i kız (%32)'di. Primer osteoporozlu hastalar ayrı

incelendiğinde, 15 hastanın 12'si (%80) erkek, 3'ü (%20) kız olup erkek cinsiyet daha sık gözlemlendi. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarımızda ise cinsiyet dağılımı eşitti.

Çocuklarda osteoporoz tanısının primer osteoporozlu hastalarda daha erken yaşlarda (3,29 - 7,1) konulduğu, sekonder osteoporozlu hastalarda tanı yaşının daha büyük olduğu (10,9 -11,16) çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (98, 105, 106, 107, 108, 126)..Çalışmamızda tüm osteoporozlu hastaların tanı yaşı ortalaması  $7,69 \pm 5,35$  idi. Primer osteoporozlu hastalar ayrı incelendiğinde primer osteoporoz tanılı 15 hastanın ortalama tanı yaşları 3,82 (0-14) olup sekonder osteoporoz tanılı hastaların ortalama tanı yaşından 11,16 (4,3-15,75) küçüktü ve literatürle uyumluydu. Bu durum, primer osteoporoz tanılı hastalarda kemik dayanıklılığı ile ilgili patolojinin doğuştan var olmasına bağlı olarak hastalarda daha erken yaşlarda kemik kırığı veya deformite görülebilmesiyle açıklanabilir. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda ise osteoporoz ve buna bağlı belirtilerin ortaya çıkması için genellikle ikincil nedene uzun süre maruziyet gerektiği düşünülebilir.

Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tedavi öncesindeki boy SDS değerleri arasında belirgin bir farklılık gösterilmemiştir (97). Çalışmamızda da benzer şekilde gruplar arasında tanıdaki Boy SDS açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ek olarak çalışmamızda gruplar arasında VA SDS ve VKİ SDS değerlerinin de farklı olmadığı tesbit edildi.

Primer osteoporozda kollajen yapısında bozukluk veya kollajen üretiminde yetersizlik nedeniyle kalıcı bir kemik metabolizması bozukluğu mevcut iken; sekonder osteoporozda ise sıklıkla geçici anormal bir kemik metabolizması bozukluğu vardır (127). Primer osteoporozda kemiğin hem yapısı hem mineralizasyonu bozuk olduğundan kırığa yatkınlık daha fazladır. Tekrarlayan kırıklar, bireyde kalıcı iskelet deformitelerine ve aktivite kısıtlanmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda primer osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi toplam kırık sayılarının ( $4,73 \pm 4,41$ ) sekonder osteoporoz tanılı hastalardan ( $0,81 \pm 1,17$ ) daha fazla olduğu saptandı. Bu durumla doğru orantılı olarak çalışmamızda primer osteoporozlu hastalarda deformite sıklığı (% 73,3) da sekonder osteoporozlu hastalara (% 20) göre daha yüksek bulundu ve deformiteler en sık alt ekstremitelerinde yerleşimliydi. Plotkin ve ark.'nın 9 şiddetli Oİ tanılı hastayla yaptığı çalışmada tedaviden önce tüm hastalarda ciddi vertebral gövde deformiteleri olduğu ifade edilmiştir (128). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 21 Oİ tanılı hastada

tedavi öncesinde 11 olguda (%52,4) vücudun çeşitli yerlerinde deformiteler saptanmış olup, yerleri net olarak belirtilmemiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi aktivite skorları açısından primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalarda anlamlı fark bulunmamıştır. Primer osteoporoz tanılı hastalarımızdan 3'ü yenidoğan döneminde tanı aldığından başlangıç aktivite skoru belirlenememişti, tanıda yatağa bağımlı 2 olgu (ağır Oİ) olup geri kalan 10 hastanın başlangıçta aktivite kısıtlanması yoktu. Sekonder osteoporoz tanılı hastalardan 4'ü mevcut hastalığı nedeniyle (CP, meningomyelosel) tanıda yatağa bağımlıyken diğerlerinin aktivite kısıtlanması yoktu.

Osteoporoz tanılı hastalarda başvuruda serum Ca, P, ALP, 25OH D vitamini, PTH düzeyleri genellikle normal aralıklarda bulunmakta, primer veya sekonder osteoporoz tanılı hastalar arasında da değişmemektedir (97, 99, 105, 106). Çalışmamızda da benzer şekilde, tanıdaki biyokimyasal parametrelerin ortalama düzeylerinin normal aralıklarda olduğu, primer ve sekonder osteoporoz grupları arasında bu parametreler açısından fark olmadığı görüldü.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan pamidronatın dozu, doz aralığı ve toplam tedavi süresi; yaşa, altta yatan nedene, klinik bulguların şiddetine göre belirlenmektedir. Özellikle kliniği ağır, kırık sayısı fazla çocuklarda daha sık ve yüksek dozlarda tedavi verilmektedir. Bu nedenle toplam tedavi dozu, süresi, kür sayısı genellikle primer osteoporoz tanılı hastalarda sekonder osteoporoz tanılı hastalardan belirgin derecede yüksektir. Osteoporoz tanılı 123 hastayı içeren bir çalışmada genel olarak; primer osteoporozlu hastalara pamidronat tedavisi infüzyon protokolleri Oİ için yayınlanan bir dozlama programına göre belirlenmişken (9 mg / kg / yıl, her 2-4 ayda bir); sekonder osteoporoz tanılı hastalara altta yatan etiyolojiye bakılmaksızın daha düşük dozlarda uygulanmıştır (yaklaşık 4 mg / kg / yıl, her 3 ayda bir) (97). Andıran ve arkadaşlarının çalışmasında Oİ'li hastalara pamidronat 0,5 mg/kg/gün, 3 gün süreyle 2 ayda bir infüzyon şeklinde verilmiştir (108). Plotkin ve arkadaşları da 2 yaş altında 9 ağır Oİ tanılı hastaya 12 ay boyunca 6 hafta aralıklarla 3 gün ard arda 0,5 mg/kg/dozda 8 döngü şeklinde (toplamda 12,4 mg/kg) tedavi uygulamıştır (128). Galindo ve ark. primer ve sekonder osteoporoz gözetmeksizin: intravenöz pamidronat dozunu (100-250 ml fizyolojik serum fizyolojik içinde 3-4 saatte infüzyon), <1 yaş 2 ayda bir 0,5 mg/kg; 1-2 yaş arasında 3 ayda bir 3 gün 0,25-0,5 mg/kg/gün; 2-3 yaş arasında 3 ayda bir 3 gün 0,375-0,75 mg/kg/gün; >3 yaş 4 ayda bir 3 gün 0,5-1 mg/kg/gün ( maksimum doz: 60 mg / doz ve 11.5 mg/kg/yıl) şeklinde önermiştir (129). Merkezimizde literatürle paralel bir şekilde

hastalara pamidronat tedavisi 3 ay aralarla ardışık 3 gün 0,5-1 mg/kg/günlük dozda (50-300cc SF içerisinde) İV infüzyon şeklinde verilmekte, yaşı küçük (< 5 yaş) ve/veya kliniği hafif olan olgularda 0,5 mg/kg/gün dozu, büyük çocuklarda ve kliniği ağır olanlarda ise 1 mg/kg/gün dozu tercih edilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak primer osteoporozlu hastalarda toplam tedavi dozu (mg/kg) ve kür sayısının sekonder osteoporoz tanılı hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Çünkü sekonder osteoporozlu hastalarda altta yatan nedenin kontrol altına alınması, varsa neden olan ilacın kesilmesi gibi durumlarda osteoporoz daha kısa sürede düzeltilmektedir.

Literatürde primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların tanıdaki KMD Z-skorlarını karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Nasomyont ve ark.'ları 123 osteoporoz tanılı hastanın 111 tanesinin tanı anında KMD Z-skoruna bakmışlardır; primer ve sekonder osteoporozlu hasta grupları arasında KMD Z-skoru açısından anlamlı fark saptamamışlardır (125). Bizim çalışmamızda sekonder osteoporoz tanılı hastaların KMD Z-skorları anlamlı olarak primer osteoporoz tanılı hastalardan daha düşük çıkmıştır. Primer osteoporoz tanılı 3 hastamızın (ağır Oİ) yenidoğan döneminde tanı alması nedeniyle başlangıç KMD Z-skorlarının değerlendirilememiş ve tanıdaki KMD Z-skoru ortalamasına dahil olamamış olmasının bu farklılıkta etkili olmuş olabileceği düşünüldü. Diğer yandan, Oİ tanılı hastalarda KMD Z-skoru düşüklüğü yanı sıra kollajen yapımında sorun nedeniyle kemiğin kırılma direnci de bozulduğundan KMD Z-skoru çok düşük olmadan da kırık gelişebilmekte ve hasta kliniğe erken başvurabilmektedir. Sekonder osteoporozda ise KMD Z-skoru düşüklüğü derinleşene kadar klinik bulgu görülmeyebilmektedir.

Osteoporoz tanısında özellikle primer osteoporoz etyolojisi multifaktöriyel olmasına rağmen belirgin genetik yatkınlık tanımlanmıştır. Osteogenesis imperfecta tanısı pozitif aile öyküsü ve/veya tipik klinik ve radyolojik bulgular ile kolaylıkla konulmaktadır, ancak aile öyküsü ve iskelet bulguları belirgin olmayan kemik tutulumlarında tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Böyle durumlarda kollajen tip I gen analizi tanıya yardımcı olabilmektedir. Oİ büyük çoğunlukla, tip I kollajen sentezinde nitel ve nicel eksikliklerin ortaya çıkmasından sorumlu olan; kollajen 4'ün alfa 1 ve alfa 2 zincirlerini kodlayan COL1A1 veya COL1A2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Şimdiye kadar, COL1A1 ve COL2A2 genlerinde 1.500'den fazla mutasyon tanımlanmış ve yayınlanmıştır. Primer osteoporoz tanılı hastalarda %80-90 oranında COL1A1 ve COL1A2 mutasyonları saptanmaktadır (110, 130, 131, 133).

Çalışmamızda primer osteoporozlu hastalarımızda COL1A1, COL1A2 mutasyonu sıklığı %47,1 saptanmıştır. Hastaların çoğuna öykü, tipik klinik ve radyolojik bulguları ile Oİ tanısını konulmuştur.

Osteogenesis imperfecta tekrarlayan kırıklar sebebiyle yaşam standardını düşüren kalıtsal bir hastalıktır. Primer osteoporozun diğer bir örneği, karakteristik olarak sırt ağrısı, yürüme güçlüğü ve genellikle pubertenin erken döneminde vertebral kompresyon kırıkları ile ortaya çıkan nadir bir durum olan IJO'dur (132). Osteogenesis imperfektada geçmişte, sodyum florid, magnezyum oksid, kalsitonin ve anabolik steroidler gibi ilaçlar tedavide kullanılmış ancak anlamlı sonuçlar alınamamıştır (101, 102). 1987 ve 1988'de Devogaler ve Huaux tarafından ağır Oİ'lı iki olguda "pamidronate disodium"un olumlu yöndeki etkileri gösterilmiştir. Bundan sonra bu hastalığın tedavisinde küratif olmayan ancak klinik semptomların belirgin düzelmesini gösteren sonuçlar ortaya konulmuştur (103). Osteogenesis imperfekta fizyopatolojisinden asıl olarak osteoblastların defektif tip 1 kollajen üretimi sorumlu olmasına rağmen bifosfonatların tedavide etkin olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (104).

Primer osteoporozun pamidronat ile tedavisi sonrasında antropometrik değerlerdeki değişim konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Özbek ve ark.'nın çalışmasında Oİ tanılı hastalarda, hastalığın ağırlığına paralel şekilde tanıda boy SDS değerlerinde gerilik saptanmıştır, ayrıca tedavi ile boy SDS değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir (105). Zeitlin ve ark. dört yıllık düzenli pamidronat tedavisi ile sadece tip 4 Oİ tanılı hastalarda boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme bildirmişlerdir, diğer tip Oİ'lı hastalarda düzelme sağlanamadığını bildirmişlerdir (109). Çalışmamızda osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesinde boy SDS ortalaması  $-2,423 \pm 1,397$ , VA SDS ortalaması  $-1,91 \pm 1,175$  olup hastalarda büyüme geriliği mevcuttu, VKİ SDS ise normaldi. Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki boy SDS, VA SDS, VKİ SDS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Sadece primer osteoporozlu hastalar değerlendirildiğinde de tedavi ile boy SDS değerlerinde değişim olmadığı gözlemlendi.

Pamidronat tedavisinin kemik metabolizmasının laboratuvar belirteçleri (Ca, P, ALP, PTH) üzerine etkisi literatürde birçok çalışmada değerlendirilmiş ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda serum Ca, P, ALP, PTH düzeylerinde tedavi sonrası düşüşler saptanmışken (101, 107, 108, 110), bazı çalışmalarda değişiklik olmadığı

belirlenmiştir (98,111). Arikoski ve ark.'nın yaptığı çalışmada pamidronat infüzyonu sonrası serum iyonize kalsiyum, fosfat seviyelerinde hafif bir düşme olduğu bir sonraki infüzyon öncesinde bunların normal seviyelere geldiği, serum ALP düzeyinin ise tedavi izlem sürecinde düşüş gösterdiği bildirilmiştir (101) Özbek ve ark.'nın çalışmasında ise ALP düzeylerinin tedavi sonrası arttığı belirlenmiştir (105). Çalışmamızda Gonzalez ve Jeong Moon'un çalışmalarındakine (98,111) benzer şekilde hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince saptanan (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) serum ALP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum kalsiyum seviyesinde tedavinin 3. yılında ve fosfor seviyelerinde ise tedavinin 1.yılından itibaren tedavi öncesine göre anlamlı düşüş saptansa da bu değerlerin normal sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi. Fosfor seviyelerinin normal aralıklar içerisinde düşüş göstermesinin nedeninin artan yaşa bağlı fizyolojik bir değişim olabileceği düşünüldü. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince PTH düzeyleri karşılaştırıldığında tedavinin 1.yılında PTH düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmiş olsa da referans aralıkları içinde kalmış ve ilerleyen süreçte bu durum devam etmemiştir.

Pamidronat tedavisinin Oİ tanılı hastalarda etkinliğini inceleyen araştırmacıların çoğu tedavi ile kırık sayılarında belirgin bir azalma elde edildiğini, fakat kırık sayısı ile kemik dansitesinde artış arasında korelasyon ortaya konulamadığını bildirmişlerdir (112). Gökşen ve ark. 16 Oİ'li hastada pamidronat tedavisi ile yıllık median kırık sayısının tedavi öncesi 4(0-30)'ten, 0(0-5)'a gerilediğini, 10 olgunun tedavi sonrasında ayağa kalkabildiğini bildirmişlerdir (113). Andıran ve ark.'nın çalışmasında pamidronat tedavisi ile kırık sayısının yılda ortalama 3,5'den, 0,83'e gerilediği ortaya konulmuştur (108). Adıyaman ve ark.'nın yaptığı çalışmada yatağa bağımlı 8 Oİ'li olguda pamidronat tedavisi sonrası kırık sayısı ve kemik ağrılarında belirgin azalma olduğu, 7 olgunun kendine yetebilecek hale geldiği gösterilmiştir (114). Özbek ve ark. Oİ tanılı pamidronat tedavisi alan hastalarda kırık sayılarının ortalama % 77,5 oranında azaldığını ve 9 hastada tedavi sonrasında hiç kırık olmadığını tespit etmişlerdir (105). Benzer şekilde Gloriuex, Aström, Florin ve Plotkin de kırık sayılarında belirgin azalma olduğunu ve hastalarının % 40'ında tedavi sonrası hiç kırık olmadığını görmüşlerdir (112,115,116,117). Larson ve ark 41 Duchenne Muskuler Distrofi (DMD) erkek hastayı çalışmalarına dahil etmiş, yedi yıllık takipte belli zamanlarda pamidronat tedavisi uygulamış ve hastaların tedavi sonrası kırık sayısında azalma olduğunu bildirmişlerdir (100). Bachrach ve ark.'nın 25 CP ve osteoporoz tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ve sonrası ortalama yıllık

kırık sayısı sırasıyla 0,34'ten 0,1'e inmiş, tedavi sonrası kırık oranının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (126). Letocha ve ark. 18 Oİ'li hastayı içeren bir çalışmada bir yıllık pamidronat tedavisi ile üst ekstremitte kırıklarında anlamlı azalma gözlerken alt ekstremitte kırıklarında anlamlı bir azalma olmadığını gözlemlemiştir (118). Nasomyont ve ark.'nın çalışmasında toplam 8 SMA hastasına bifosfonat tedavisi verilmiş, KMD Z-skorlarının tedavinin birinci yılından sonra iyileşme eğiliminde olduğu tespit edilmiş, İkinci yıldan sonra tedaviye devam eden altı hastada kırık sayılarının yılda ortalama 1,4'ten 0,1'e düştüğü belirtilmiştir (125). Falk ve ark. ise farklı olarak yaptıkları çalışmada altı hastalık serilerinde tüm olgularda tedavi sırasında yeni kırık gözlediklerini bildirmişlerdir (14). Yine Nasomyant ve ark.'nın 123 osteoporoz tanılı çocuk hastada yaptığı çalışmada bifosfonat tedavisi ile kırık riskinin azaldığı gösterilememiştir. Sekonder osteoporozlu çocuk hastalarda kırık riskini azaltabileceği yorumu yapılırken; çalışmada sonuç elde edilememesi hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmayışı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda osteoporoz tanılı hastalarda tedavi ile yıllık kırık sayısındaki değişim incelendiğinde ilk 6 ayda kırık sayılarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. Daha sonraki yıllarda da yıllık kırık sayısının tedavi öncesine göre daha düşük olduğu gözlenirse de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Primer osteoporoz tanılı hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde de 6.ayda tanıya göre yıllık kırık sayısında anlamlı azalma saptandı, daha sonraki tedavi sürecinde tanıya göre yıllık kırık sayısı daha düşük olsa da istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark yoktu. Erken bebeklik döneminde Oİ tanısı alan hastalarımızdan ikisinde tedavinin altıncı ay ve birinci yılında kırık sayısı belirgin azalmışken bir yıldan sonra emeklemeye başladıklarında kırık sayılarının tekrar arttığı gözlemlendi. Osteogenezis imperfekta ağır formu olan hastalarda pamidronat tedavisi ile kırık oluşumunun tümüyle engellenemediği görüldü. Sekonder osteoporoz tanılı hastalardan yalnızca ikisinde tedavi öncesi bir yılda ekstremitte kırığı vardı ve bu hastaların ikisinde de tedavi sürecinde kırık gözlenmedi. Tanıda ekstremitte kırığı olmayan bir hastada tedavi 1.yılı içinde bir kırık gözlenirken izlemde tekrar kırığı olmadı; diğerlerinde ise izlem boyunca ekstremitte kırığı olmadı. Çalışmamızda özellikle sekonder osteoporoz tanılı hastalarda pamidronat tedavisi ile kırık sayısının azaldığı ve kırık oluşumunun engellendiği gözlenirse de hasta sayısının azlığı, homojen olmayışı ve tedavisiz kontrol grubu olmaması nedeniyle bu etkinin istatistiksel olarak gösterilemediği düşünüldü.

Genel olarak pamidronat tedavisi sonrasında kas gücünde ve aktivite skorunda artış tanımlanmaktadır. Falk ve ark. altı Oİ tanılı hastanın tümünde tedavi esnasında yeni kırık gözlemişler, pamidronat tedavisinin hastalarda kas gücünde artış ve mobilizasyonda iyileşmeye neden olduğu için yeni kırıkların hastaların aktivitelerindeki artışa bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (119). Başka bir çalışmada; 31 Oİ tanılı hastada pamidronat tedavisi başladıktan sonra hastaların kas güçlerinde ve hareket becerilerinde artış kaydedilmiş; hastaların sekizi tekerlekli sandalyeye bağımlı kalırken, iki hastada destekli yürüme, bir hastada da yardımsız yürüme sağlandığı bildirilmiştir. Tedavi öncesi yürüyemeyen ortalama iki yaş civarında olan tip 4 Oİ'li üç hastanın tedavi ile yürümeye, yeni doğan döneminde başvuran tip 4 Oİ'li bir hastanın 18 aylık izleminde desteksiz oturmaya ve emeklemeye başladığı bildirilmiştir (102). Çalışmamızda hastaların tümünde ve primer-sekonder osteoporoz kendi içinde karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi süresince aktivite skorlarındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Primer osteoporozlu 15 hastanın 3'ü yenidoğan döneminde tanı aldı, bunlar dışındaki hastalardan biri tanı anında tekerlekli sandalye bağımlı idi, diğerlerinin ise aktiviteleri tamdı. Yenidoğan döneminde tanı alan hastalardan biri 12 ay, diğeri 18 ay civarında emeklemeye ve desteksiz oturmaya başlamıştır, sonuncusu ise tekerlekli sandalyeye bağımlı olarak kalmıştı. Tedavi öncesi tekerlekli sandalyeye bağımlı olan hastanın izlemde kısa mesafeleri koltuk değneğiyle yürüyebilir hale geldiği gözlemlendi. Aktivitesi tam olan hastalarda aktivite düzeyinde gerileme gözlenmedi. Sekonder osteoporoz tanılı hastalardan dördü primer nörolojik hastalıkları nedeniyle yatağa bağımlı hastalardı ve bu durumları devam etti, diğer hastaların aktivite düzeyi tam olup herhangi bir gerileme izlenmedi. Osteoporoz tedavisinde pamidronat kullanımının aktivite düzeyini bazı hastalarda olumlu etkilerken diğerlerinde de en azından aktivite düzeylerinin gerilemesine engel olmuş olabileceği düşünüldü. Vaka sayısının azlığı, heterojen hasta grubu nedeniyle bu etkinin istatistiksel olarak gösterilmemiş olduğu kanaatine varıldı.

Çocukluk çağı osteoporoz tanılı hastalarda İV pamidronat tedavisinin KMD Z-skorlarında artış sağladığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (136-138). Paloma ve ark. 37 Oİ tanılı çocuk hastada, pamidronat tedavisi ile KMD Z-skoru ortalamasının -6,6'dan -3,0'a düştüğünü göstermişlerdir (134). Dimeglio ve ark.'nın 18 Oİ'li hastanın tedavisinde bifosfonatların etkinliğini değerlendirdiği çalışmasında; pamidronat tedavisi alan 9 olgunun ortalama KMD Z skorunun -3,2'den, -2,1'e gerilediği gösterilmiştir (83).

Andıran ve ark. ortalama yaşları  $5,1 \pm 3,68$  olan on dört Oİ li olguda pamidronat tedavisi sonrası KMD Z- skorunda artış saptamışlardır. Çalışmada altı hastanın tedavisine ailelerin isteği nedeniyle 16. ayda son verildiğinde tedavi kesiminden 1,5 yıl sonra bu hastalarda KMD Z-skorlarında azalma, ortalama yıllık kırık sayılarında artma ve 4 hastada da kemik ağrılarında tekrarlama olduğunun belirlenmesi üzerine pamidronat tedavisine büyüme dönemi boyunca devam edilmesi önerilmiştir (108). Land ve ark. 72 Oİ tanılı hastada 2-4 yıllık intravenöz pamidronat tedavisiyle KMD Z-skorlarının -5,6'dan -2,2'ye düştüğünü tespit etmişlerdir (135). Shaw ve ark.'nın yaptığı çalışmada 9 Cpli ve osteoporozlu hastada KMD Z-skorlarında anlamlı artışlar gösterilmiştir (122). Larson ve ark.'nın yaptığı çalışmada 41 Duchenne Muskuler Distrofili (DMD) erkek hastaya ve 7 yıllık takipte belli zamanlarda pamidronat tedavisi uygulanmış, hastaların tedavi sonrası KMD Z-skorlarında yükselme tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada DMD'li hastaların osteoporoz tedavisine erken başlanılırsa pamidronat tedavisinden daha fazla fayda görülebileceği sonucuna varılmıştır (100). Allington ve ark'ları sekonder osteoporozlu (CP, DMD, SMA vb.) 18 hastada yaptıkları çalışmada hastaların pamidronat tedavisinden 1 yıl sonra KMD Z-skorlarında artış izlenmiştir (123). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak osteoporoz tanılı hastaların tedavi sürecindeki (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl) KMD Z- skorlarının tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edildi. İzlemdeki yıllar arasında da bu artışın devam ettiği gözlemlendi. Pamidronat tedavisini üç yıl boyunca alan hastalarımızda ortalama KMD Z-skoru tedavi öncesi  $-3.42 \pm 1.172$  iken tedavi sonrası  $-2.28 \pm 0.563$ 'e yükseldi. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grupta da tedavi sonrası KMD Z-skorunda artış saptandı. Yapılan çalışmalarda genel olarak KMD Z-skorundaki değişikliğin IV bifosfonat tedavisi sırasında kırık oluşumu ile korele olmadığı kanısına varılmıştır (123,128). Çalışmamızda da pamidronat tedavisinin KMD Z-skoru üzerine olumlu etkisi net gösterilebilmişken, kırığı önleme üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak gösterilemedi. Primer osteoporoz tanılı hastalarda KMD Z-skoru düşüklüğü yanı sıra kollajen miktarındaki yetersizlik veya kollajen yapısındaki bozukluk nedeniyle kemik esnekliğinin bozulması da kırık riskini arttırmaktadır. Pamidronat tedavisi bunlarda, özellikle ağır Oİ formlarında, KMD Z-skorunu arttırsa da tüm patolojiyi düzeltmediğinden kırık riskini tam olarak ortadan kaldıramamaktadır.

Çocuklarda IV pamidronat tedavisi sürecinde genellikle hafif yan etkiler bildirilmiş olup günümüze kadar ölümcül yan etki bildirilmemiştir. İlaç seyreltilerek

verildiğinde yan etkilerin azaldığı gözlemlenmiştir. Gonzalez ve ark. pamidronat tedavi toleransının genellikle iyi olmasının yanında; ilk dozdan sonra hipertermi, bulantı, kusma, baş dönmesi ve hafif karın ağrısı gibi yan etkilerinin olduğunu ancak bu etkilerin ondansetron (antiemetik) tedavisi sonrasında rahatlıkla gerilediğini göstermişlerdir (111). Özbek ve ark.'nın araştırmasında %22,5 olguda subfebril ateş ve sırt ağrıları gözlemlenmiş, diğer hastalarda yan etki saptanmamıştır (105). Andıran ve ark.'nın çalışmasında yan etki olarak 14 hastanın 6'sında subfebril ateş ve kas ağrısı, bir hastada ise asemptomatik hipokalsemi meydana gelmiştir (108). Letocha ve ark. da ilk doz pamidronat tedavisi sonrasında tüm Oİ'li hastalarında akut faz reaktanlarında artış saptamışlardır (118). Rauch ve ark.'nın yaptığı çalışmada pamidronat tedavisi sonrası halsizlik, güçsüzlük ve kendini kötü hissetme şikayetleri gelişen 2 hastada tedavi kesilmiş, 2 hafta sonra bu şikayetlerin tamamen kaybolduğu gösterilmiştir (77). Arikoski ve ark. ise ilk doz pamidronat tedavisi sonrası en sık yan etkinin kas ağrısı ve ateşin eşlik ettiği grip benzeri sendrom olduğunu belirtmişlerdir (101). Erişkinlerde çocuklardan farklı olarak GİS yan etkileri ağır basmaktadır. Mukozal irritasyon bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi istenmeyen etkilere yol açabilmektedir(120). Ayrıca erişkin hastalarda ağır bir klinik tablo olan çene osteonekrozu (ÇON) bildirilen yan etkilerden biridir. Normal popülasyonda ÇON görülme sıklığı yılda 1/100,000'in altındadır. Bu rakam BP kullanan onkolojik hastalarda %2-11, osteoporozlu olgularda ise 1/10,000 -1/100,000 arasında değişmektedir (121). Çocuklarda ise ÇON yan etkisi bildirilmemiştir. Çalışmamızda hastaların %32'inde yan etki görüldü. Görülen yan etkilerin sıklıkları incelendiğinde en sık yan etki asemptomatik hipokalsemi (%20) iken bunu ateş (%4), göz kızarıklığı, göğüs ağrısı ve kas-eklem ağrısı takip etti. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara göre ateş ve grip benzeri semptomların sıklığının az olmasının merkezimizde uygulanan profilaktik parasetamol uygulamasına bağlı olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, osteoporoz tanılı çocuk hastalarda parenteral pamidronat tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanarak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda primer veya sekonder osteoporoz tanılı ile izlenen ve düzenli parenteral pamidronat tedavisi alan 0-18 yaş aralığındaki hastalar retrospektif olarak incelendi. Osteoporoz tanılı 25 hastanın tedavi başlangıcı ve 3 yıllık tedavi sürecindeki antropometrik ölçüm değerleri, laboratuvar verileri, kırık sayıları, aktivite skorları ve KMD Z- skorları karşılaştırılarak tedavi etkinliği araştırıldı. Tedavi boyunca kaydedilen yan etkiler değerlendirildi. Çalışma sonunda aşağıdaki bulgular elde edildi:

1. Çalışmamızdaki osteoporoz tanılı hastaların %32'si kız, %68'i erkekti, ortalama tanı yaşları  $7,69 \pm 5,35$  yıl idi. hastaların ortalama boy SDS ve VA SDS değerleri düşüktü (sırasıyla  $-2,08 \pm 1,63$ ;  $-1,73 \pm 1,17$ ). Tanı anında ortanca kırık sayısı 4 (0-18), ortanca aktivite skorlaması 4 (0-4) idi, olguların 13'ünde (%52) iskelet deformitesi mevcuttu. Deformite en sık alt ekstremitelerde yerleşimliydi. Tanıda ortalama serum Ca, P, ALP, 25-OHD, PTH düzeyleri normal aralıklardaydı, ortalama KMD Z-skoru ise  $-3,76 \pm 1,05$  olup oldukça düşüktü. Pamidronat tedavisinin yıllık doz (mg/kg/yıl) ortancası 6 (3-12), toplam tedavi dozu (mg/kg) ortancası 10,5 (3-30), tedavi süresi ortalaması  $2,46 \pm 1,38$  yıl ve kür sayısı ortalaması  $7,42 \pm 4,54$  olarak bulundu. Hastaların 15'i (%60) primer osteoporoz, 10'u (%40) sekonder osteoporoz tanılıydı. Primer osteoporoz hastalarının tamamı Oİ tanılıydı (14/15), olguların %47,1'inde *COL1A1* veya *COL1A2* genlerinde mutasyon saptanmıştı.
2. Primer osteoporoz tanılı hastalarda tanı yaşı ortalaması  $3,83 \pm 5,23$  yıl olup sekonder osteoporoz tanılı hastalarinkinden ( $11,16 \pm 4,31$  yıl) anlamlı olarak düşük bulundu. Primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastalar arasında cinsiyet, tanı anındaki boy SDS, VA SDS, VKİ SDS ve kemik yaşı değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Primer osteoporoz tanılı hastalarda tanıdaki toplam kırık sayısı ve iskelet deformitesi sıklığı sekonder osteoporoz tanılı hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı, en sık deformite bölgesi alt ekstremitelerde olarak belirlendi. Aktivite skorları açısından gruplar

arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanıdaki laboratuvar sonuçları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. KMD-Z skoru ortalaması sekonder osteoporoz tanılı hastalarda primer osteoporoz grubuna göre daha düşük bulundu (sırasıyla  $-4,19 \pm 0,769$  ve  $-3,37 \pm 1,141$ ;  $p=0,047$ ). Gruplar arasında yıllık doz ve toplam tedavi süresi arasında fark saptanmadı, toplam tedavi dozu (mg/kg) ve kür sayısının primer osteoporoz tanılı hastalarda daha yüksek olduğu saptandı.

3. Osteoporoz tanılı hastaların pamidronat tedavisi öncesi ile tedavi süresince hesaplanan VA SDS, boy SDS ve VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi süresince gözlenen yıllık yeni kırık sayıları karşılaştırıldığında; 6. ayda tedavi öncesine göre kırık sayısında anlamlı azalma saptanırken izleyen yıllarda bu farkın ortadan kalktığı görüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki aktivite skoru değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi süresince laboratuvar verilerinde normal sınırların dışına çıkan bir değişim elde edilmedi. Hastaların tedavi sürecindeki 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, ve 3.yıl ortalama KMD Z-skoru değerleri tedavi öncesi ortalama KMD Z-skoru değerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Tedavi sürecindeki KMD Z-skoru ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında 2. yıl ortalama KMD Z-skoru 1. yıla göre; 3. Yıl KMD Z-skoru ortalaması ise 2. yıla göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Primer osteoporoz tanılı hastaların kendi içinde; tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 6. ayında tedavi öncesine göre yıllık kırık sayısının anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ancak 1.yıl, 2.yıl ve 3.yılda tedavi öncesine göre yıllık kırık sayısında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 2.yılındaki aktivite skoru ortalamasının 1.yıla göre anlamlı olarak arttığı saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki yıllık aktivite skorları karşılaştırıldığında p değeri hesaplanamadı. Primer osteoporoz tanılı hastalarda tedavinin 6.ay, 1.yıl ve 2.yılındaki KMD Z-skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. 3.yıl ve tedavi öncesi KMD Z-skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 2.yılında 1.yılına göre ve 3.yılında 2.yıla göre KMD Z-skorlarının anlamlı olarak arttığı saptandı.

5. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki boy SDS değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki yıllık kırık sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki aktivite skorları karşılaştırıldığında p değeri hesaplanamadı. Sekonder osteoporoz tanılı hastalarda tedavinin 6.ay ve 1.yılıdaki KMD Z-skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı saptandı. 2.yıl ve 3.yıldaki (tedavi alan hasta sayısının azalmasıyla birlikte) KMD Z-skorları ile tedavi öncesi KMD Z-skoru arasında anlamlı fark saptanmadı.
6. Parenteral pamidronat tedavisi alan hastaların %32'inde yan etki görüldü, bunların hiçbirisi ciddi veya hayatı tehdit edici yan etkiler değildi. En sık gözlenen yan etki asemptomatik hipokalsemi iken bunu ateş, göz kızarıklığı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı takip etti. Hastalarımızda literatürden daha az sıklıkta ateş görüldü ve bu merkezimizde uygulanan profilaktik parasetamol kullanımı ile ilişkilendirildi.

Tekrarlayan veya düşük travmayla olan kırıklar ve deformite yakınması olan çocuk hastalarda osteoporoz araştırılmalıdır. Primer osteoporozda hastalar daha erken yaşta, daha fazla sayıda kırık ve daha sık oranda deformite ile başvurumaktadırlar. Çocukluk çağında osteoporoz tedavisinde parenteral pamidronat kullanımı KMD z-skorunu artırmaktadır. Çalışmamızda pamidronat tedavisinin büyüme üzerine ve laboratuvar parametrelerine etkisi gösterilememiştir. Pamidronat tedavisi ile bazı hastalarda kırık sayısında azalma ve aktivite düzeyinde artış gözlenmektedir ancak bu durum tüm hastalara genellenememektedir. Özellikle ağır Oİ tanılı hastalarda kırıklar önlenemeyebilmektedir. Parenteral pamidronat tedavisi sürecinde genellikle ılımlı geçici yan etkiler görülmektedir. İnfüzyon öncesi profilaktik parasetamol uygulanması ateş yan etkisinin sıklığını azaltabilir.

Sonuç olarak parenteral pamidronat tedavisi osteoporoz tanılı hastalarda KMD z-skorunu artırmada etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda pamidronat tedavisinin büyüme, yıllık kırık sayısı ve aktivite skoru üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

## KAYNAKLAR

1. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, Van K, Hyun D. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2018, 43: 92-104.
2. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. Pediatric Rheumatology. 2009, 7: 16. 10.1186/1546-0096-7-16.
3. Şen Y. Çocuklardaki osteopenik hastalıklarda medikal tedavi. TOTBİD Dergisi. 2016, 15. 10.14292/totbid.dergisi.2016.39.
4. Sen Y, Yeşilkaya E, Atçi B, Özkan E, Akarsu S. Clinic aspects of osteoporotic children and adolescents. Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation. 2008, 19: 6-10.
5. Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, Shenouda N, Lentle B, Abish S, Atkinson S. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. Journal of Bone and Mineral Research. 2009, 24: 1326-34.
6. Huber A, Gaboury I, Cabral D, Lang B, Ni A, Stephure D, Taback S, Dent P, Ellsworth J, LeBlanc C. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. Arthritis care & research. 2010, 62: 516-26.
7. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporosis International. 2016, 27: 2147-79. 10.1007/s00198-016-3515-9.
8. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009, 94: 400-9. 10.1210/jc.2008-1531.
9. Pinheiro B, Zambrano MB, Vanz AP, Brizola E, Souza LTd, Félix TM. Cyclic pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta: Report from a Brazilian reference center. Genetics and molecular biology. 2019.

10. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *The Journal of Pediatrics*. 2003, 142: 417-23.
11. Avgeri M, Platokouki H, Papadopoulou A, Douros K, Rammos S, Nicolaidou P, Aronis S. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children undergoing long-term oral anticoagulant therapy. *Pediatrics*. 2008, 121: S118-S.
12. Steele DG, Bramblett CA. *The anatomy and biology of the human skeleton*. Texas A&M University Press, 1988.
13. Hart NH, Nimphius S, Rantalainen T, Ireland A, Siafarikas A, Newton R. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2017, 17: 114.
14. Pollitt R. *Novel Molecular Mechanisms Leading to Osteogenesis Imperfecta*. University of Sheffield, 2018.
15. Wheater PR. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. Churchill Livingstone, 2006. 46-61.
16. Gdyczynski CM, Manbachi A, Hashemi S, Lashkari B, Cobbold RSC. On estimating the directionality distribution in pedicle trabecular bone from micro-CT images. *Physiological measurement*. 2014, 35: 2415.
17. Barnes-Svarney P, Svarney TE. *The Handy Anatomy Answer Book*. Visible Ink Press, 2016. 90-91.
18. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *European journal of orthodontics*. 2006, 28: 221-40. 10.1093/ejo/cjl001.
19. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 11th ed., Saunders Philadelphia, 2005. 981. 981.
20. Allgrove J, Cheung M. *Physiology of Calcium and Bone Metabolism*. In: Dattani MT, (eds). *Brook's clinical pediatric endocrinology*, Wiley Online Library, 2019: 422-4.
21. Currey JD. *Bones: structure and mechanics*. Princeton university press, 2006. 12-14.

22. Agur AM, Dalley AF. Grant's atlas of anatomy. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 595-600.
23. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2000, 21: 115-37.
24. Boulpaep EL, Boron WF, Caplan MJ, Cantley L, Igarashi P, Aronson PS, Moczydlowski E. Medical physiology a cellular and molecular approach. *Signal Transduct*. 2009, 48: 27.
25. NIH C. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH consensus statement. 2000, 17: 1-45.
26. Ward LM, Glorieux FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. *Pediatric bone*, Elsevier, 2003: 401-42.
27. Chiarpenello J. Diagnosis of Osteoporosis in Children. *Endocrinol Metab Syndr* 5: 237. doi: 10.4172/2161-1017.1000237 Page 2 of 6 *Endocrinol Metab Syndr* ISSN: 2161-1017 EMS, an Open Access Volume 5• Issue 3• 1000237. densitometry of the lumbar spine, rich in trabecular bone, which metabolically more active Hip densitometry is not recommended, since that area is more influenced by mechanical factors Norland Reference Values, Lumbar Spine (L2-L4) Females Males Age Mean. 2016, 2: 3.
28. Baim S, Leonard MB, Bianchi M-L, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008, 11: 6-21.
29. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014, 17: 219-24.
30. Zemel BS, Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, Frederick MM, Huang X, Lu M, Mahboubi S. Revised reference curves for bone mineral content and areal bone mineral density according to age and sex for black and non-black children: Results of the bone mineral density in childhood study (The Journal

of Clinical Endocrinology and Metabolism (2011) 96,(3160-3169. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013, 98: 420.

31. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? Journal of Bone and Mineral Research. 2006, 21: 501-7.
32. Glorieux FH, Rowe D. Osteogenesis imperfecta. Pediatric Bone, Elsevier, 2012: 511-39.
33. Julián-Almárcegui C, Gómez-Cabello A, Huybrechts I, González-Agüero A, Kaufman J, Casajus J, Vicente-Rodríguez G. Combined effects of interaction between physical activity and nutrition on bone health in children and adolescents: a systematic review. Nutrition reviews. 2015, 73: 127-39.
34. Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. Pediatric research. 1999, 45: 363-6.
35. Castrogiovanni P, Trovato F, Szychlińska M, Nsir H, Imbesi R, Musumeci G. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. Histology and histopathology. 2016, 31: 11793. 10.14670/HH-11-793.
36. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. Journal of Bone and Mineral Research. 2013, 28: 2001-7.
37. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype–phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. European Journal of Human Genetics. 2010, 18: 642.
38. Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. Calcified tissue international. 2002, 70: 395-7.
39. Pui C-H, Evans WE, editors. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Seminars in hematology; 2013: Elsevier.
40. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. The Lancet Neurology. 2010, 9: 77-93.

41. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, Halton J, Alos N, Miettunen PM, Jaremko JL, Ho J, Shenouda N, Matzinger MA. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015, 100: 3408-17.
42. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettunen P, Lang B, Huber AM, Houghton K, Jaremko JL. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015, 30: 1667-75.
43. Hyams JS. *Biologics in pediatric Crohn's disease: is it time to move to an earlier therapeutic approach?* : Taylor & Francis; 2014.
44. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014, 28: 293-313.
45. Steffey CL. Pediatric Osteoporosis. *Pediatrics in Review*. 2019, 40: 259. 10.1542/pir.2017-0277.
46. Van Staa T, Cooper C, Leufkens H, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003, 18: 913-8.
47. Mantravadi M. Pediatric Osteoporosis Medscape2016 [updated 24.05.2016].
48. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010: peds. 2010-961.
49. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2014, 21: 454-60.
50. Mitchell P, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon C, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporosis International*. 2015, 26: 2723-42.
51. Händel MN, Heitmann BL, Abrahamsen B. Nutrient and food intakes in early life and risk of childhood fractures: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2015, 102: 1182-95.
52. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press, 2011.

53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, 96: 1911-30.
54. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2011, 342: c7254.
55. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, 96: 3193-8.
56. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj*. 2014, 348: g2035.
57. Tan VP, Macdonald HM, Kim S, Nettlefold L, Gabel L, Ashe MC, McKay HA. Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014, 29: 2161-81.
58. Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: a meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014, 29: 467-78.
59. Dubnov-Raz G, Azar M, Reuveny R, Katz U, Weintraub M, Constantini NW. Changes in fitness are associated with changes in body composition and bone health in children after cancer. *Acta Paediatrica*. 2015, 104: 1055-61.
60. Hough JP, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2010, 125: e670-e8.
61. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. Prevalence of low bone mass and osteoporosis in long-term users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Women's Health*. 2015, 24: 636-40.
62. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2004, 22: 1215-21.

63. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2001, 108: e89-e.
64. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, 96: 1587-609.
65. Şen Y. Çocuklardaki osteopenik hastalıklarda medikal tedavi. *TOTBİD Dergisi*. 2016, 15: 317-20. 10.14292/totbid.dergisi.2016.39.
66. Bowden SA, Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Translational pediatrics*. 2017, 6: 256-68. 10.21037/tp.2017.09.10.
67. Genç F, Kışlak P. Osteoporoz ve tedavisi. *lectio scientific*. 2019, 3: 1-18.
68. Diab DL, Watts NB, Miller PD. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis*, Elsevier, 2013: 1859-72.
69. Grey A, Bolland M, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010, 25: 2251-5.
70. 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. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012, 25: 485-91.
71. Ward L, Denker A, Porras A, Shugarts S, Kline W, Travers R, Mao C, Rauch F, Maes A, Larson P. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35-and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005, 90: 4051-6.
72. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*. 1998, 339: 947-52.

73. Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, Heldt K, Bruzoni M, Lerner G. Low doses of pamidronate to treat osteopenia in children with severe cerebral palsy: a pilot study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006, 48: 709-12.
74. Högler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *The Journal of Pediatrics*. 2004, 145: 701-4.
75. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003, 16: 887-92. 10.1515/jpem.2003.16.6.887.
76. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Tutunculer F, Eryilmaz SK, Bundak R, Saka N. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2008, 28: 483-7.
77. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006, 91: 1268-74.
78. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2007, 40: 821-7.
79. Ward K, Adams J, Freemont T, Mughal M. Can bisphosphonate treatment be stopped in a growing child with skeletal fragility? *Osteoporosis International*. 2007, 18: 1137-40.
80. Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child*. 2000, 83: 143-5. 10.1136/adc.83.2.143.
81. Kim SD, Cho BS. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2006, 102: c81-7. 10.1159/000089664.
82. Saraff V, Högler W. Endocrinology and adolescence: osteoporosis in children: diagnosis and management. *European journal of endocrinology*. 2015, 173: R185-R97.

83. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006, 21: 132-40.
84. Lv F, Liu Y, Xu X, Wang J, Ma D, Jiang Y, Wang O, Xia W, Xing X, Yu W. Effects of long-term alendronate treatment on a large sample of pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Endocrine Practice*. 2016, 22: 1369-76.
85. Apkon S, Coll J. Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2008, 87: 139-43.
86. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicologic pathology*. 2004, 32: 426-38.
87. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clinical Kidney Journal*. 2015, 8: 180-7.
88. August GP, Hung W. Calcitonin therapy of children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Pediatrics*. 1977, 91: 1001-5.
89. Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management*. 2004. 839. 672-673.
90. Petersen MM, Lauritzen JB, Schwartz P, Lund B. Effect of nasal salmon calcitonin on posttraumatic osteopenia following ankle fracture: A randomized double-blind placebo-controlled study in 24 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2009, 69: 347-50.
91. Baratelli M, Rizzi M, Corradi A. Osteogenesis imperfecta and calcitonin. Considerations on 10 years of clinical experimentation. *Arch Sci Med*. 1983, 140: 379-83.
92. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, Chen C, Li L, Cattley RC, Van G. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009, 24: 182-95.

93. Dempster DW, Laming CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clinical therapeutics*. 2012, 34: 521-36.
94. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:280-293
95. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41(4):486-95.
96. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop* 1981;159 :111-122
97. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review Nat Nasomyonta,b,\*, Lindsey N. Hornunga,c, Catherine M. Gordonb,d, Halley Wassermana,b aDepartment of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45267, United States bDivision of Endocrinology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, United States cDivision of Biostatistics and Epidemiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, United States dDivision of Adolescent/Young Adult Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA 02115, United States
98. Şen Y, Yeşilkaya E, Atçı B, Özkan E, Akarsu S. Osteoporozlu çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Romatol Tıp Rehab* 2008;19(1):6–10.
99. Bianchi ML. Causes of secondary pediatric osteoporosis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10(Suppl 2):424–36.
100. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Ped Orthop* 2000; 20: 71-74.
101. 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.
102. Özer G, Önenli-Mungan N, Yüksel B, ve ark. Osteogenesis imperfektalı 15 hastanın değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2001;36:155-159.

103. 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.
104. Huaux JP, Lokietek. Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1988;8(1):71-72.
105. Özbek M, Yüksel B, Mungan N ve ark. Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25:52-7.
106. Eren E, Sincar Ş, Cakır E.D, Sağlam H, Tarım Ö. Osteogenezis İmperfektada Bifosfonat. *Güncel Pediatri* 2011; 9: 122-6
107. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356-64.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. The effect of low-dose intravenous bisphosphonate treatment on osteoporosis in children with quadriplegic cerebral palsy Soon Jeong Moon, MD, Young Min An, MD, Soon Ki Kim, MD, PhD, Young Se Kwon, MD, PhD, Ji Eun Lee, MD, PhD *Korean J Pediatr* 2017;60(12):403-407
112. 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
113. 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.

114. 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.
115. Aström E, Söderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-68.
116. Forin V, Arabi A, Guigonis V, et al. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-318.
117. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, RuckGibis 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.
118. 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.
119. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-8.
120. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994;4:320-2.
121. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010
122. Shaw NJ, White CP, Fraser WD, Rosenbloom L. Osteopenia in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : 235-238.
123. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study Nanni ALLINGTON, Danielle VIVEGNIS, Paul GERARD
124. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, HorlickM, OberfieldS, Mahboubi S, Fan B, Frederick MM, Winer K, Shepherd JA 2007 The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2087–2099

125. Nasomyont N. , Hornung L.N. , Wasserman H. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019
126. Bachrach S.J., Kecskemethy H., Harcke T., Hossain J., Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Developmental medicine & child neurology* June 2010.
127. Childhood Osteoporosis Khalid I. Khoshhal FRCS Ed, ABOS Department of Orthopedics Surgery, College of Medicine Taibah University, Almadinah Almunawwarah, Kingdom of Saudi Arabia
128. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-50.
129. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children Rocío Galindo-Zavala, Rosa Bou-Torrent, Berta Magallares-López, Concepción Mir-Perelló Galindo-Zavala et al. *Pediatric Rheumatology* (2020) 18:20
130. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta Otilia Marginean<sup>1</sup> raluca corina Tamasanu<sup>1</sup> niculina Mang<sup>1</sup> ioana Mozos<sup>2,3</sup> giorgiana Flavia Brad<sup>1</sup> <sup>1</sup>First Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Department of Functional sciences, <sup>3</sup>center for Translational research and systems Medicine, “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, romania 28 august 2017
131. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends in Molecular Medicine* 2005;11(6):299-305.
132. Prof. Dr. Fikret Tüzün İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 Şubat 1999, İstanbul, s. 9-15
133. New Genetic Forms of Childhood-Onset Primary Osteoporosis Anders J. Kämpe, Riikka E. Mäkitie, Outi Mäkitie , *Horm Res Paediatr* 2015;84:361–369
134. Osteogenezis İmperfektalı Küçük Çocukların İntravenöz Bifosfonat Tedavisi: Büyüme Yılları Boyunca Takip Sırasında İskelet Bulguları Telma Palomo <sup>1</sup>, François Fassier <sup>1</sup>, Jean Ouellet <sup>1</sup>, Atsuko Sato 2015 Aralık; 30 (12): 2150-7. doi: 10.1002 / jbm.2567. Epub 2015 30 Haziran.

135. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment Christof Land, Frank Rauch, Craig F. Munns, Solmaz Sahebjam, Francis H. Glorieux Received 1 February 2006; revised 31 March 2006; accepted 5 April 2006 Available online 26 May 2006
136. P. Arikoski , B. Silverwood , V. Tillmann , NJ Bishop Orta ila şiddetli osteogenesis imperfektalı çocuklarda intravenöz pamidronat tedavisi: tedavinin ilk yılında çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ve kemik metabolik belirteçlerinin endekslerinin değerlendirilmesi Bone , 34 ( 2004 ) , s.539 – 546
137. M. Zacharin , J. Bateman Osteogenesis imperfektanın Pamidronat tedavisi - klinik şiddet, tedavinin başlangıcındaki yaş, tahmini kolajen mutasyonu ve tedavi yanıtı arasında korelasyon eksikliği J Pediatr Endokrinol Metab , 15 ( 2002 ) , s. 163 – 174
138. Effects of Intravenous Pamidronate Treatment in Infants With Osteogenesis Imperfecta: Clinical and Histomorphometric Outcome Craig FJ Munns,<sup>1,2</sup> Frank Rauch,<sup>1</sup> Rose Travers,<sup>1</sup> and Francis H Glorieux JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 20, Number 7, 2005 Published online on February 21, 2005; doi: 10.1359/JBMR.050213 © 2005 American Society for Bone and Mineral Research

## EKLER

