

# Osteogenesis İmperfektalı Hastalarda Bifosfonatların Etkinliği

## *Efficacy of Biphosphonates in Patients with Osteogenesis Imperfecta*

**Erdal Eren, Şahin Sincar\*,  
Esra Deniz Papatya Cakır,  
Halil Sağlam, Ömer Tarım**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Osteogenesis imperfekta (OI) kollagen sentez yeteneğindeki defekt sonucu kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan genetik bir hastalıktır. Çocuklardaki OI tedavisinde bifosfonatlar uzun süredir kullanılmaktadır. Bu yazıda OI ile izlenen olguların özellikleri ve bifosfonat tedavisine yanıt değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde izlenen OI'lı 21 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi, klinik tiplendirme yapıldı. Yaş, cinsiyet, oksolojik veriler ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirildi, alendronat ve pamidronat tedavilerinin etkinliği kıyaslandı. Tedavi öncesi ve sonrası kırık sayıları değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların 12'si erkek (%57,1), 9'u kız (%42,9), ortanca yaş 5,64 yıl idi. Sillence sınıflamasına göre 10 olgu Tip I, 9 olgu Tip III, 2 olgu Tip IV idi. Tanı 10 olguda tekrarlayan kırıklar, 5 olguda patolojik tek kırık, 2 olguda doğumda alt ekstremitelerde kırıklar, 2 olguda mavi sklera ve kırık öyküsü, 1 olguda annede OI varlığı ile mavi sklera ve KMY düşüklüğü, 1 olguda kemik deformiteleri, aile öyküsü ve mavi sklera ile konuldu. Pamidronat 13 olguda, alendronat ise 8 olguda kullanıldı. Bazal DEXA z skoru -4,00 iken, 12 aylık tedavi sonrasında -2,80 idi ( $p<0,001$ ). Alendronat ve pamidronat alan iki grupta DEXA z-skorundaki artış açısından anlamlı fark yoktu. Bir yıllık bifosfonat tedavisi sonrasında boy SDS -2,55'den -1,74'e ( $p=0,433$ ), ağırlık SDS ise -1,79'dan -0,51'e yükseldi ( $p=0,042$ ). Tedaviden önce ortalama kırık sayısı 2,14/yıl iken, tedaviden sonra 0,62/yıl olarak saptandı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Üç aylık pamidronat veya günlük alendronat tedavisinin OI'lı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu, klinik semptomları ve kırık sıklığını azalttığı, önemli yan etki olmadan KMY'nu artırdığı saptanmıştır. Ancak tedavinin ne kadar süreceği ve bifosfonatların olası kronik dönem yan etkileri hala tartışılmaktadır. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 122-6*)

**Anahtar kelimeler:** Osteogenesis imperfekta, kırık, bifosfonat, kollajen

### SUMMARY

**Introduction:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder resulting in increased bone fragility due to defective collagen synthesis. Biphosphonates have been used in children with OI. Herein, we aimed to present clinical and laboratory features of the patients with OI and to evaluate response to biphosphonate therapy.

**Materials and Methods:** The data of 21 patients with OI were evaluated retrospectively and clinical classification was made. Age, gender, auxological data, bone mineral density (BMD), and bone fragility before and after therapy were evaluated. Efficacy of alendronate and pamidronate on the bone density were compared.

**Results:** Of the 21 patients, 12 were male (57.1%), 9 were female (42.9%) and median age was 5.64 years. According the Sillence classification, 10 patients were classified as type I, 9 cases as type III, and 2 cases as type IV. Diagnoses were made by multiple fractures (10 cases), pathological sole fracture (5 cases), blue sclera with history of fracture (2 cases), maternal OI, blue sclera, and decreased BMD (1 case), bone deformity, family history, and blue sclera (1 case). Pamidronate (13 cases) and alendronate (8 cases) were given as medical therapy. Basal DEXA z-score increased from -4.00 at baseline to -2.80

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ömer Tarım,  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel: +90 224 295 04 01  
Faks: +90 224 442 81 43  
E-posta: drotarim@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 31/03/2011

**Kabul Tarihi/Accepted:** 19/09/2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

after 12 months of therapy ( $p<0.001$ ). When the two therapy models were compared, there was no statistical difference. After one year of therapy, height SDS increased from -2.55 to -1.74 ( $p=0.433$ ), and weight SDS increased from -1.79 to -0.51 ( $p=0.042$ ). Annual fracture frequency decreased significantly from 2.14 to 0.62 per year ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Three monthly pamidronate or daily alendronate therapy is effective to reduce clinical symptoms and annual fracture rate. Both biphosphonates enhance BMD safely without remarkable side effects. However, duration of therapy and possible side effects in the long run are still unclear and further research in larger groups is necessary. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 122-6*)

**Key words:** Osteogenesis imperfecta, fracture, biphosphonates, collagen

## Giriş

Osteogenezis imperfekta (OI) kemik kırılabilirliğinde artış, osteoporoz ve diğer bağ doku bozuklukları ile giden genetik bir hastalıktır. Tip 1 kollajen içeren kemik, tendon, deri, sklera ve dentin dokular etkilenir. Bu hastalarda COL1A1, COL1A2 gen mutasyonu saptanmıştır. Hastalar intrauterin kırıkların olduğu ağır formdan kırıksız seyreden hafif forma kadar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Tanı öykü, klinik ve genetik testlerle konulur. Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen 4 klinik tipe ayrılmıştır (1). Ayrıca tip II ve tip III ün otozomal resesif geçiş gösteren türleri de bildirilmiştir. Tip I en sık ve en hafif görülen tip olup, sıklıkla puberte öncesi kırıkların görüldüğü ve mavi skleranın eşlik ettiği tiptir. Tip II ağır deformitelerin görüldüğü en ağır tip olup olguların birçoğu erken dönemde kaybedilir (letal form). Tip III yavaş ilerleyen, kemik deformiteleri, doğumda kırıkların olabildiği, mavi veya gri skleranın olduğu tiptir. Dentinogenez imperfekta, üçgen yüz, kısa boy gözlenir. Tip IV'de ise klinik tip I-III arasında olan skleranın normal olduğu tiptir. Bunların haricinde Tip V, VI, VII, VIII, IX tanımlanmıştır (2). OI tedavisinde fizyoterapi, rehabilitasyon, ortopedik cerrahi vardır. Ancak öncelikli amaç kemiği güçlendirmek olmalıdır. Bu nedenle kalsitonin, bifosfonatlar (alendronat, pamidronat, zolendronat) sıklıkla kullanılır. Ayrıca yetişkinlerde teriparatit, büyüme hormonu, gen tedavisi, kemik iliği stroma hücre transplantasyonu deneysel olarak kullanılmıştır (3). Bifosfonatlar 10 yıldan daha fazla süredir kullanılan osteoklastik aktiviteyi azaltan ilaçlardır. Bifosfonatların tedaviye girmesiyle hastalığın ilerlemesi azalmıştır. Burada, kliniğimizde OI tanısıyla izlenen olguların klinik özellikleri ve bifosfonatların tedavideki etkinliği sunulmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde izlenen OI tanılı 21 olgunun dosyaları Uludağ Üniversitesi Etik Kurul onayının ardından retrospektif olarak değerlendirildi. Osteogenezis

imperfekta açısından klinik tiplendirme yapıldı (1). Yaş, cinsiyet ve oksolojik veriler değerlendirildi. Boy ve ağırlık verileri standart sapma skoru (SDS) olarak verildi (4). Ailede kırık öyküsü, akraba evliliği sorgulandı, muayenede mavi sklera, deformite varlığı değerlendirildi. Pamidronat tedavisi 3 ayda bir, intravenöz infüzyon şeklinde 100-250 cc serum fizyolojik içerisinde 4 saat süreyle, 1 mg/kg/doz olarak ardarda 2 gün süreyle verildi. Alendronat ise oral yoldan sabahları aç karnına bol suyla alınması önerilerek günlük 5-10 mg olarak uygulandı (<30 kg 5 mg/gün, >30 kg 10 mg/gün). Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeylerine bakıldı. Kemik mineral yoğunluğu (KMY); lomber vertebra (L1-4) DEXA z-skoruna bakılarak değerlendirildi (5). KMY tedavinin başında ve 12'inci ayda değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası yıllık kırık sayıları incelendi. Bir yıllık pamidronat veya alendronat tedavilerinin etkinliği değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortanca (minimum- maksimum) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi,  $\alpha=0,05$  ( $p<0,05$ ) olarak verildi. İki grup arasındaki farklılık Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri ile belirlendi.

## Bulgular

Olguların 12'si erkek (%57,1), 9'u kız (%42,9), ortanca yaş 5,64 (0,08-15,46 yıl) idi. On olgunun (%47,6) ailesinde başka bireylerde de kırık öyküsü, sekiz olguda (%38,1) akraba evliliği vardı. Başvurudaki boy SDS -2,55 (-7 ile 1,8), ağırlık SDS -1,79 (-7,16 ile 1,69) olarak saptandı. Olgulara OI tiplendirilmesi yapıldığında 10 olgu Tip I, 9 olgu Tip III, 2 olgu Tip IV olarak sınıflandırıldı. Tanı 10 olguda tekrarlayan kırıklar (%47,6), 5 olguda patolojik tek kırık (%23,8), 2 olguda doğumda alt ekstremitelerde kırıklar (%9,5), 2 olguda mavi sklera ve kırık öyküsü (%9,5), 1 olguda annede OI varlığı ile mavi sklera ve KMY düşüklüğü (%4,8), 1 olguda kemik deformiteleri, aile öyküsü ve mavi sklera (%4,8) ile konuldu. Fizik muayenede 15 olguda mavi sklera (%71,4), 11 olguda (%52,4) vücudun çeşitli yerlerinde deformiteler vardı. Biyokimyasal değerlendirmedeki

serum düzeyleri; Ca 9,98 (8,7-10,5) mg/dl, P 4,55 (2,3-7,6) mg/dl, ALP 267 (113-763) U/L, PTH 39,45 (14,50- 54,8) pg/ml olarak saptandı. Tablo 1’de olguların yaş, cinsiyet, oksolojik verileri ve laboratuvar bulguları, Tablo 2’de ise klinik ve

Yaş (yıl)	5,64 (0,08-15,46 yıl)
Cinsiyet	12 erkek (%57,1), 9 kız (%42,9).
Boy SDS	-2,55 (-7 ile 1,8)
Ağırlık SDS	-1,79 (-7,16 ile 1,69)
Ca (mg/dl)	9,98 (8,7-10,5)
P (mg/dl)	4,55 (2,3-7,6)
ALP (U/l)	267 (113-763)
PTH (pg/ml)	39,45 (14,50- 54,8)
SDS: Standart Sapma Skoru Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfat, PTH: Parathormon	

demografik özellikleri sunulmuştur. Pamidronat 13 olguda (%61,9), alendronat ise 8 olguda (%38,1) kullanıldı. Hastalarda ciddi yan etki gözlenmedi. Olguların bazal DEXA z skoru -4,00 (-7,2 ile -2,1) iken, 12 aylık tedavi sonrasında -2,80 (-5,6 ile 0,30) idi ( $p<0,001$ ). Şekil 1’de olguların tedavinin başlangıcı ile 12 ay sonrasındaki KMY (DEXA z skoru) değerleri görülmektedir. Tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde alendronat alan grupta bazal DEXA z-skoru -3,45 (-7,2 ile -2,1), 12 ay sonra -2,14 (-4,7 ile 0,3) iken, pamidronat alan grupta bazal DEXA z-skoru -5,00 (-6,4 ile -2,9) 12 ay sonra -3,40 (-5,6 ile -1,7) olarak bulundu. Kemik yoğunluğunu artırma açısından her iki bifosfonatın birbirine istatistiksel üstünlüğü saptanmadı ( $p=0,148$ ). Bir yıllık bifosfonat tedavisi sonrasında boy SDS -2,55’den -1,74’e ( $p=0,433$ ), ağırlık SDS ise -1,79’dan -0,51’e yükseldi ( $p=0,042$ ) (Tablo 3). Tedaviden önce kırık sayısı ortalama 2,14/yıl iken, tedaviden sonra 0,62/yıl olarak saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 2. Olguların klinik ve demografik özellikleri**

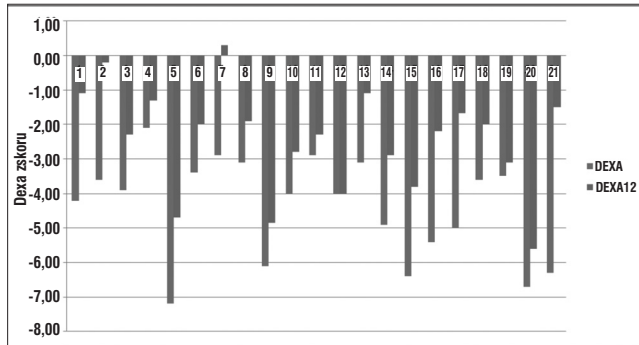
Hasta	Yaş ve Cinsiyet	Başvuru şekli	Mavi Sklera	Olası Tip	Kırık Önce	Kırık Sonra	Tedavi
1	0,37/K	Doğumda humerus, femur kırığı	var	3	2	0	Pmd
2	1,79/K	12 aylıkken kırık, omurga kırığı	yok	1	7	3	Pmd
3	7,78/E	2 yaşından sonra çok kırık, deformite var	var	3	4	1	Aln
4	11,64/E	5 yaşından sonra 2 kez kırık	var	1	2	1	Aln
5	0,8/E	22 günlükken kol kırığı	yok	3	1	0	Aln
6	13,6/E	3,5 yaşından sonra tekrarlayan kırık, kifoz var	var	1	3	0	Aln
7	7,37/E	10 aylıkken humerus kırığı	var	1	2	2	Aln
8	12,79/K	Annede OI, olguda sırt ağrısı	var	1	2	0	Aln
9	12,44/E	12 yaşından sonra 2 kırık	var	1	2	1	Pmd
10	15,46/E	Sağ bacak çoklu kırıklar, deformite var	var	3	4	0	Aln
11	10,14/E	Sık kırık, deformite var	var	3	3	2	Pmd
12	2,53/K	Nöbet sonrası kırık	yok	4	1	0	Pmd
13	0,17/E	Bilateral femurda eğrilik, aile öyküsü	var	3	0	0	Pmd
14	0,08/E	1 aylıkken radius kırığı, annede OI, hasta ex oldu (status epilep.)	var	1	1	0	Pmd
15	1,17/K	Koksa vara deformitesi, bir kol kırığı	yok	3	1	0	Pmd
16	0,89/K	Bir kez sağ ayak bilek kırığı	var	1	1	0	Pmd
17	1,15/K	8 aylıkken mavi sklera nedeniyle tedavi, tedavi sonrası kırık var	var	4	0	1	Pmd
18	4,76/K	Çoklu kırık, deformite var.	var	1	3	0	Pmd
19	10,88/E	Mavi sklera ve aile öyküsü nedeniyle (BH eksikliği)	var	1	0	0	Aln
20	1,98/E	Tekrarlayan kırık, deformite var	yok	3	5	1	Pmd
21	0,7/K	Doğumda 2 femurda kırık, deformite var	yok	3	2	1	Pmd

Pmd: pamidronat, Aln: alendronat

## Sonuç

Ol kemik kitlesinde azalma, kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize, yaklaşık 20.000 canlı doğumda bir görülen genetik bir bozukluktur (6). Tanısı pozitif aile öyküsü, tipik klinik ve radyolojik bulgular ile kolaylıkla konulmakla beraber aile öyküsü ve iskelet dışı bulguları belirgin olmayan olgularda tanıda zorluklar yaşanabilmektedir. Böyle durumlarda kollajen tip 1 gen analizi tanıya yardımcı olur (7). Tedavisinde potent osteoklastik aktivite inhibitörü olan bifosfonat kullanımı ilk kez 1980'li yıllarda bildirilmiştir (8). Pamidronat ve alendronat gibi bifosfonatların kullanımı ile kemik mineralizasyonunda artış, hareket yeteneğinde artma, kırık oranında azalma ve ağrının azalması gibi klinik semptomların giderilmesinde olumlu sonuçların alındığı bilinmektedir (6-9).

Gökşen ve arkadaşları 16 Ol'li hastada pamidronat tedavisi ile kırık sayısının tedavi öncesi 4/yıl'dan, tedavi sonrasında 0/yıl olduğunu, 10 olgunun tedavi ile ayağa kalkabildiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar düşük doz pamidronatın etkin olduğunu bildirmişlerdir (10). Adıran ve arkadaşları ise pamidronat tedavisi ile kırık sayısının yılda 3,5'den 0,83'e gerilediğini saptamıştır (11). Adıyaman ve arkadaşlarıncaya yatağa bağımlı 8 Ol'li olguya (3,6-13,8 yaş) pamidronat 0,5 mg/kg/doz 3 gün süreyle, 3 ayda bir



Şekil 1. Olguların başlangıçta (DEXA) ve tedavinin 12. ayında (DEXA12) kemik mineral yoğunluk değerleri

verilmiş, kırık sayısı ve kemik ağırlarında belirgin azalma, 7 olguda kendine yetebilecek hale gelme saptanmıştır. Bir yıllık siklik pamidronat tedavisi güvenilir ve etkin bir tedavi olarak bulunmuştur (12). Akçay ve arkadaşlarının çalışmasında 1,8-15,4 yaşları arasında 12 Ol olguya ortalama 20 ay 5-10 mg alendronat tedavisi verilmiş; kırık sayısında yılda 1,2±1,5'den 0,16 ±0,32'ye azalma, DEXA z skorunda -4,6±1,3'den -2,47±1,52'e yükselme olduğu saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, kırık sayısı bifosfonat tedavisi ile 2,14/yıldan, 0,62/yıla geriledi.

DiMeglio ve arkadaşları 18 Ol'li olguda alendronat ve pamidronat etkinliğini değerlendirmiş ve iki yıllık izlem sonuçlarını vermişlerdir. Alendronat alan 9 olgunun DEXA z skorunun -3,2'den -1,8'e, pamidronat alan 9 olgunun DEXA z skoru -3,2'den -2,1'e gerilediğini, iki tedavi şeklinin birbirine istatistiksel olarak üstünlüğü olmadığını saptamışlardır. Yazarlar oral yolun daha uygun olduğunu ifade etmişlerdir (14). Alendronat tedavisinin de bu hastalıkta pamidronat kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Akçay ve arkadaşlarının çalışmasında 1,8-15,4 yaşları arasında 12 Ol olguya ortalama 20 ay 5-10 mg alendronat tedavisi verilmiş, DEXA z skorunda -4,6±1,3'den -2,47±1,52'e gerileme olduğu saptanmıştır. Alendronat tedavisinin etkili, güvenilir, hastane yatışı gerektirmeyen tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır (13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak alendronat alan grupta DEXA z-skoru -3,45'ten -2,14'e, pamidronat alan grupta ise -5,00'ten -3,4'e gerilediği bulundu. KMY'nu artırma açısından her iki ilacın birbirine üstünlüğü saptanmadı.

Tedavinin süresi konusunda halen net bir uzlaşma yoktur. Adıran ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaşları 5,1±3,68 olan 14 Ol'li hastaya pamidronat 0,5 mg/kg/gün, 3 gün süreyle 2 ayda bir verilmiş, tedavi ile altı hastada KMY düzelmesi, 6 ay kırık olmaması ve aile isteği nedenleriyle 16 ay sonra tedavi kesilmiştir. Tedavi kesilmesinden 1,5 yıl sonra KMY azalmış, kırık sayısı artmış ve 4 hastada kemik ağırları başlamıştır. Bu sebeple yazarlar pamidronat tedavisine büyüme döneminde devam edilmesini

Tablo 3. Tedavi sonrasında DEXA, ağırlık ve boy SDS'lerde gözlenen değişiklik

	N	Bazal	12. ay	p değeri
DEXA (toplam)	21	-4,00 (-7,2 ile -2,1)	-2,80 (-5,6 ile 0,30)	0,000
DEXA (alendronat)	8	-3,45 (-7,2 ile -2,1)	-2,14 (-4,7 ile 0,3)	0,012
DEXA (pamidronat)	13	-5,00 (-6,4 ile -2,9)	-3,40 (-5,6 ile -1,7)	0,008
				0,148*
Boy SDS	21	-2,55 (-7 ile 1,8)	-1,74 (-4,47 ile 0,9)	0,433
Ağırlık SDS	21	-1,79 (-7,16 ile 1,69)	-0,51 (-7,69 ile 1,6)	0,042

\* Kemik yoğunluğunu artırma açısından iki grup arasındaki fark

önermektedir (11). Pamidronat tedavisinin kesilmesinden sonra büyümenin duraksadığı, kemik yıkım ürünlerinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (15). Otuz beş olguluk bir seride pamidronat tedavisi ile KMY'daki düzelme ilk yıl çok daha belirgin iken, 2. ve 3. yılda düzelmenin daha az olduğu saptanmıştır (16). Çalışmamızda bir yıllık bifosfonatın etkinliği sunulmuştur. Ancak bifosfonatların kemik üzerinde kronik yan etkileri tam anlamıyla bilinmemektedir. Bifosfonat kullanımında optimal süre, kullanım aralığı ve dozu konusunda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Olı hastalarda bifosfonatların tedaviye girmesiyle olguların kaderi haline gelen engelli yaşam ortadan kalkmıştır. Ancak bu tedavide birçok nokta hala açıklığa kavuşmamıştır. Bunlardan birisi tedavinin ne kadar süreceği, diğeri ise bifosfonatların olası kronik dönem yan etkileridir. Üç aylık pamidronat veya günlük alendronat tedavisinin Olı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu, klinik semptomları ve kırık sıklığını azalttığı, önemli yan etki olmadan KMY'nu artırdığı saptanmıştır.

## Kaynaklar

1. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-16.
2. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:153-60.
3. Yamashita S. [Bisphosphonates and other new therapeutic agents for the treatment of osteogenesis imperfecta]. *Clin Calcium* 2009;19:253-7.
4. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 11 2002;246:1-190.
5. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
6. Forin V, Arabi A, Guignonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-8.
7. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-85.
8. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005;72:416-23.
9. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inher Metab Dis* 2002;25:593-5.
10. 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.
11. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:63-72.
12. 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.
13. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45:105-9.
14. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-40.
15. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1268-74.
16. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Tutunculer F, Eryilmaz SK et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28:483-7.