

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEGG-CALVÉ-PERTHES HASTALIĞINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONU**

Dr. Vüsal İSMAYILOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2012**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEGG-CALVÉ-PERTHES HASTALIĞINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONU**

Dr. Vüsal İSMAYILOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cemalettin AKSOY**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy'a,

Sayın Doç. Dr. Duygu Yazgan Aksoy'a,

Dahiliye Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi'nden Sayın Prof. Dr. İbrahim Celalettin Haznedaroğlu'na ve Sayın Prof. Dr. Nilgün Sayınalp'a,

Hacettepe Üniversitesi Hematoloji laboratuvarı teknisyeni Ümit Akman'a,

Tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma,

verdikleri akademik ve manevi desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

İsmayılov, V. Legg-Calvé-Perthes Hatalığında Endotel Disfonksiyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Tezi, Ankara, 2012. Legg-Calvé-Perthes hastalığının (LCPH) etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Patogenezinde hemostatik bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. LCPH' de artmış Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) yanıtı, global fibrinolitik kapasitede (GFK) artış ve trombomodulin artışını kliniğimizde yapılan çalışmalarda daha önce göstermiştik. Bu çalışmalar LCPH patogenezinde vasküler endotelin rolünün önemini açıklamaktadırlar. P-selektin aktive trombositler üzerinde ve endotel hücrelerinde, E-selektin aktive endotel hücrelerinde eksprese edilir. LCPH'de endotel aktivasyonu ve/veya zedelenmesini gösterebilmek amacıyla dolaşımdaki sE-selektin ve sP-selektinleri ölçtük. Çalışmaya 85 pediatrik hasta dahil edildi. Grup I 55 LCPH hastası, grup II 30 sağlam çocuktan (kontrol) oluşturuldu. Periferik venöz kan örneklerinde sE-selektin ve sP-selektin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ortalama yaş grup I'de 8.42 ± 2.72 , grup II'de 8.83 ± 2.92 idi ($p=0.514$). sE-selektin ve sP-selektin düzeyleri LCPH grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek çıktı. sE-Selektin grup I'de 54.92 ± 18.84 ng/ml, grup II'de 45.64 ± 15.31 ng/ml olarak bulundu ($p= 0.022$). sP-Selektin grup I'de 46.40 ± 20.35 ng/ml ve grup II'de 36.92 ± 9.84 ng/ml ($p=0.023$). sE-selektin ve sP-selektin plazma düzeylerinin LCPH grubunda (grup I) radyografik alt gruplar arasında anlamlı fark göstermedi ($p=0.915$ ve $p=0.712$ uygun olarak). Çalışmamızın sonucuna göre iki önemli endotel ve trombosit belirteci olan E-selektin ve P-selektin LCPH'de artmıştı. Aktive olmuş trombositler ve trombosit-endotel ilişkisi LCPH patobiyolojisinde rol oynuyor olabilir. Dolaşımdaki aktive olmuş trombositler trombosit-P-selektin ve endotel-P-selektin ilişkisi sonucunda P-selektin aracılı beyaz hücre yuvarlanmasını stimüle ederek mikrovasküler tromboza neden oluyor. Sonuçlarımız P-selektin ve E-selektin artışına neden olan trombosit aktivasyonunun ve mümkündür ki, endotel aktivasyonunun LCPH'de mikrovasküler tromboz ve/veya inflamasyona yol açtığını düşündürüyor. Endotel disfonksiyonu LCPH'nin patogenezinde önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Legg-Calvé-Perthes hastalığı, endotel disfonksiyonu, E-selektin, P-selektin.

ABSTRACT

Ismayilov V. Endothelial Dysfunction in Legg-Calvé-Perthes disease, Hacettepe University Medical School, Thesis in Orthopaedics and Traumatology, Ankara, 2012. The etiology of Legg-Calvé-Perthes Diseases (LCPD) is still unknown. Hemostatic abnormalities have been indicated in the pathogenesis. We had previously demonstrated enhanced tissue factor pathway inhibitor (TFPI) response, increased global fibrinolytic capacity (GFC) and an increase in thrombomodulin. These studies emphasized the role of vascular endothelium in pathogenesis of the LCPD. P-selectin expressed on activated platelets and endothelial cells, and E-selectin expressed on activated endothelial cells. The aim of this study was to assess circulating E-selectin and P-selectin levels in LCPD patients which might reflect an endothelium activation and/or injury. The study included 85 pediatric patients. Group I consisted of 55 patients with LCPD and group II (control) comprised 30 healthy children. Peripheral venous blood concentrations of sE-selectin and sP-selectin levels were measured with a commercially available assay. Mean age was years 8.42 ± 2.72 in group I and 8.83 ± 2.92 years in group II ($p=0.514$). Both sE-selectin and sP-selectin levels were higher in LCPD patients in comparison to the age-matched controls. sE-selectin was 54.92 ± 18.84 ng/ml in group I, 45.54 ± 15.31 ng/ml in group II, sP-selectin was 46.40 ± 20.35 ng/ml in group I and 36.92 ± 9.84 ng/ml in group II ($p=0.022$ and $p=0.023$ respectively). sE-selectin and sP-selectin levels showed no significantly difference between clinical subgroups in LCPD group ($p=0.915$ ve $p=0.712$ respectively). Based on our results, two important endothelium and platelet markers, sE-selectin and sP-selectin, are up-regulated in LCPD. The presence of activated platelets in circulation promotes microvascular thrombosis by stimulating P-selectin-mediated leukocyte rolling, that was mediated by the interactions of endothelial P-selectin and cellular P-selectin. Our results suggested that activated platelets and possibly endothelial activation, as reflected by enhanced P-selectin/E-selectin kinetics, might contribute to the microvascular thrombosis and/or inflammation of LCPD. Endothelial injury may play an important role on the pathogenesis of the Legg-Calvé-Perthes disease.

Key words: Legg-Calvé-Perthes disease, endothelial dysfunction, E-selectin, P-selectin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Legg-Calvé-Perthes hastalığı	2
2.1.1. Tanımlama	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	3
2.1.5. Patofizyoloji	11
2.1.6. Klinik Bulgular	13
2.1.7. Görüntüleme Çalışmaları	14
2.1.8. Sınıflandırma	16
2.1.9. Hastalığın Doğal Seyri	20
2.1.10. Prognoz	21
2.1.11. Ayırıcı Tanı	22
2.1.12. Tedavi Yöntemleri	23
2.2. Normal Endotel	27
2.2.1. Damar Tonusunun Kontrolü	27
2.2.2. Koagülasyon ve Fibrinolizin Düzenlenmesi	29
2.2.3. Dolaşan Hücre Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	29
2.3. Endotel Disfonksiyonu	29
2.4. Hücre Adezyon Molekülleri – Selektinler	32
2.3.1. E-Selektin (CD62E)	35

2.3.2. P-Selektin (CD62P, LECAM-3)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Deneyin Yapılışı	39
3.1.1. sPS Düzeyinin Ölçülmesi	39
3.1.2. sES Düzeyinin Ölçülmesi	40
3.4. İstatistiksel Değerlendirilme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ach	Asetilkolin
AVN	Avasküler nekroz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
COX2	Siklooksijenaz 2
dGEMRIC	delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage
DM	Diabetes Mellitus
EDRF	Endotel kaynaklı relaksan faktör
ESL-1	E-selektin Ligandı 1
GFK	Global Fibrinolitik Kapasite
ICAM-1	İntraselüler Ahezyon Molekülü 1
IL-1	İnterlökin 1
LCPH	Legg-Calvé-Perthes Hastalığı
LPS	Lipopolisakkarid
LTC4	Lökotrien C4
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein 1
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik Oksit
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PSGL-1	P-selektin Glikoprotein Ligandı 1
sPS	soluble (çözünebilir) P-selektin
sES	soluble (çözünebilir) E-selektin
T4	Tirotoksin
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TSH	Tiroid Stimüle edici Hormon
TxA2	Tromboksan A2
VCAM-1	Vasküler hücre Adezyon Molekülü 1
vWF	von Willebrand faktörü

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	LCPH'de femur başı deformitesinin patofizyolojisi.	13
2.2.	LCPH'nin Catterall sınıflandırması.	17
2.3.	LCPH'nin Herring lateral pillar sınıflandırması.	19
2.4.	Endotel disfonksiyonu.	30
2.5.	İnflamasyon kaskadı.	33
4.1.	Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması.	42
4.2.	Gruplar arasında E-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	43
4.3.	Gruplar arasında P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	43
4.4.	Hastalığın radyolojik evreleri arasında E-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	44
4.5.	Hastalığın radyolojik evreleri arasında P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	44

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Endotel hücrelerinden salınan mediyatörler.	28
2.2.	Vasküler tonusun endotel hücreleri tarafından salınan mediyatörler ile kontrolü.	29
2.3.	Hücre adezyon molekülleri.	34
4.1.	Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması.	42
4.2.	İki grup arasında P-selektin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.	43
4.3.	Hastalığın radyolojik evreleri arasında E-selektin ve P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Legg-Calvé-Perthes hastalığı henüz etiyolojisi tam olarak bilinmese de deneysel çalışmalar ana patogenetik olayın bozulmuş olan femur başı kanlanması olduğunu kanıtlamaktadır. Birçok inflamatuvar ve trombotik hastalıkların ana patogenetik mekanizmasının endotel disfonksiyonu olduğu bilinmektedir. E-selektin ve P-selektin endotel hasarı ve aktivasyonunun bilinen belirteçleridir. Endotel hasarı ve/veya aktivasyonu sonucunda oluşan hiperkoagülasyon ve hipofibrinoliz durumları endovasküler tromboza yol açarak LCPH'ye neden olabilir. Bizim çalışmamızın amacı, endotel aktivasyonu ve hasarının belirteçleri olan E-selektin ve P-selektin düzeylerini Legg-Calvé-Perthes hastalarında değerlendirerek, LCPH'de endotel disfonksiyonunun rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Legg-Calvé-Perthes Hastalığı

2.1.1. Tanımlama

Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPH) etiyolojisi bilinmeyen, kalıcı femur başı deformitesine yol açan, çocukluk çağı idiopatik kalça avasküler nekrozudur. Hastalık hafif şeklinde kalça ağrısı veya aksamayı takiben uzun dönemde sorun olmadan iyileşir. Segmental kollaps ve sonucunda kalıcı deformite olduğu durumlarda ise hastalık erken kalça osteoartritine yol açar. Avasküler olayı takiben kemikleşme çekirdeğinin büyümesi durur ve kemikte yoğunlaşma meydana gelir. Yoğunlaşan kemik sonradan rezorbe olur ve yerini yeni kemik alır. Bu süreçte femur başının mekanik özelliği değişerek femur başı düzleşmeye ve genişlemeye başlar. Yeni kemik oluşumuyla birlikte baş, iskelet oluşumu tamamlanıncaya kadar yavaşça şekillenir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte seyri öngörülemez ve en iyi tedavi şekli henüz belirlenememiştir.

2.1.2. Tarihçe

Stockholm'da ortopedist olarak çalışan Profesör Hennig Waldenström 1909 yılında hastalığı ilk kez tüberkülozun benign şekli olarak tarif etmiştir. Hastalığın ilk radyografisini 1905'de Alben Köhler yayınlamıştır ve hastalığın patolojisini ilk kez Fragenheim tarif etmiştir. Bir yıl sonra 1910'da birbirlerinden bağımsız olarak Harvard Üniversitesi'nden Arthur Legg (A.B.D.) (1), Berck-Plage tüberküloz hastanesi'nden Jacques Calvé (Fransa) (2) ve Avusturyalı cerrah Georg Clemens Perthes (3) tarafından bu hastalık tüberkülozdan farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

1910'da Legg, hastalığın önde giden bulgularını 5-8 yaşlarında başlangıç, travma öyküsü, ağrısızlık, spazmın azlığı veya yokluğu ve etkilenen tarafta kısalık olarak tanımlamıştır. Calvé, hastaların etkilenen bacaklarında çok az atrofi olduğunu ve palpe edilebilir kalça eklemi şişliği olmadığını belirtmiştir. Perthes başlangıçta bunun erişkinlerdeki dejeneratif artrit genç şekli olduğunu düşünmüştür. Sonra hastalığı, "kendini sınırlayan, inflamatuvar olmayan, femur epifizinin dejenerasyon ve rejenerasyon

safhalarından etkilendiği, kemik restorasyonu ile sonuçlanan” bir durum olarak tanımlamıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

LCPH'nin gerçek insidansı çelişkilidir. İnsidansı 0-15 yaş arasında çocuklarda 0,4/100.000 (Güney Hindistan) (4) ile 29/100.000 (Faroe adaları, Kuzey Atlantik Okyanusu) arasında değişmektedir. İnsidansı etnik farklılık göstermektedir. Ekvatoryal bölgelerde insidansı azken, kuzey Avrupa'da insidansı daha yüksektir. İnsidans beyaz ırkta 10,8/100,000, siyah ırkta 0,45/100,000, karışık ırkta 1,7/100.000 (0-14 yaş çocuklar arasında) (5). Asyalılarda insidansı beyaz ırka göre az, siyah ırka göre fazladır. Japonya'da insidansı 0-14 yaş arası çocuklarda 0,93/100,000 (6), Kore'de 3,85/100.000'dir (7). Bilateral tutulum oranı %10-15'tir (8, 9) ve kalçalar arasında sürecin senkron olmadığı görülür. Aksi takdirde başka nedenler, özellikle Multipl Epifizyal Displazi (MEH) düşünülmelidir. Erkek/kız oranı 1/6'dır (6). Tipik olarak 4-8 yaş arasında görülmesine rağmen 18 aylıktan matürite yaşına kadar görülebilir.

2.1.4. Etiyoloji

LCPH etiyojisi bilinmemekle birlikte bu konuda birçok teori ileri sürülmüştür. Birçok etiyojik faktörün aynı patogenetik yolu kullanarak hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Hâkim olan görüş, LCPH'nin genetik ve çevresel nedenlerin kombinasyonu sonucunda ortaya çıkan multifaktoriyel bir hastalık olduğudur. Bu görüşe göre, genetik faktörler femur başı kan dolaşımı bozulmasına “yatkınlık” oluşturmakta ve tekrarlayan subklinik travma, hiperaktiviteye bağlı mekanik aşırı yüklenme gibi çevresel faktörler hastalığı tetiklemektedirler (10).

Genetik Faktörler

Kalıtımsal femur başı osteonekrozu olan ailelerde yapılan son iki genetik çalışma LCPH'de genetik faktörün rolünü düşündürmüştür. Asyalı ailelerde birçok bireyin etkilenmiş olduğu otozomal dominant geçişli bu hastalıkta Tip 2 kollajen geninde mutasyon (COL2A1 geninin 1170 kodonunda glisin yerine serin) saptanmıştır (11, 12). Bu çocukların

radıyografik bulguları LCPH ile benzerlik göstermiştir. İskelet displazilerine zıt olarak etkilenmiş bireylerde kalça dışı iskelet anormallikleri görülmemiştir. Bu radyolojik değişikliklerin iskelet displazisinin bir şekli mi olduğu veya iskemik süreç sonucunda mı ortaya çıktığı henüz kesinleşmemiştir. Mutasyonun kırıktdak matriks zayıflığına yol açtığı tahmin edilmektedir. Genetik mutasyon LCPH'ye neden olduğu varsayılsa bile bu yalnız az sayıda ailesel, bilateral LCPH'de geçerlidir. Benzer mutasyon sporadik veya ailesel olmayan bilateral LCPH'de henüz bulunamamıştır (13).

Trombofili ve Hipofibrinoliz

Glueck ve arkadaşlarının çalışmasında LCPH hastalarının %75'inde kanın koagülasyon anormalliği rapor edilmiştir. Bu çalışmada 44 LCPH'li hastanın 19'unda Protein C eksikliği, 4'ünde Protein S eksikliği, 7 hastada lipoprotein (a) yükselmesi ve 3 hastada hipofibrinoliz olduğu gösterilmiştir (14). Glueck ve ark. sonuçlarından daha az oranda olmakla birlikte başka çalışmalarda da LCPH'de koagülasyon anormallikleri rapor edilmiştir (15-18). Sonuçların neden bu kadar farklı olduğunu anlamak zor olsa da, muhtemelen, bunun nedeni bazı çalışmaların az örnek sayısına sahip olması, çalışmaların retrospektif özellikte olması, suboptimal kontrol grubuna sahip olmaları, standart olmayan laboratuvar değerlerinin kullanılması olabilir. Sonraki çalışmalarda hasta ve kontrol grubu arasında Protein C, Protein S, Antitrombin III eksikliği ve Faktör V Leiden mutasyonu açısından fark bulunamamıştır (19-23). Başka bir çalışmada LCPH hastalarında Protein C, Protein S seviyelerinin artmadığı ve Antitrombin III eksikliğinin olmadığı fakat Faktör V Leiden ve Antikardiyolipin antikörlerinin LCPH grubunda yüksek olduğu gösterilmiştir (24). En son Hollanda'dan geniş içerikli hasta-kontrol çalışmasında LCPH'li hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin G20210A mutasyonu kontrol gruba göre daha sık olduğu görülmüştür. Bu çalışmada atmış Faktör VIII düzeyi ve Protein S eksikliğinin de artmış LCPH riski ile ilişkili olduğu saptanırken, fibrinojen ve Protein C düzeylerinin LCPH ile ilişkisi saptanmamıştır. Yazarlar bunu çocuklarda Protein C'nin erişkin düzeylere geç ergenlik döneminde ulaşması ile ilişkilendirmişlerdir (16 yaş civarında). Aynı çalışmada koagülasyon bozukluklarının sayısı arttıkça,

özellikle erkek bireylerde, LCPH riskinde de artış olduğu bildirilmiştir (25). Buna karşın İsrail'den geniş hasta sayısı içeren bir çalışmada LCPH'de Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansının kontrol gruba göre artmış olmadığı gösterilmiştir (13). Faktör V Leiden mutasyonunun multijenerasyon geçişi az sayıda ailede çalışılmış olmasına rağmen bu ailelerde LCPH görülme sıklığı değişkendir (17). Faktör V Leiden mutasyonu olan çocuklarda LCPH görülme oranı 1/2777'dir (%0,036) (24). Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) önemli doğal antikoagulan moleküldür ve eksikliği protrombotik durumlara götürür (26). Aksoy ve ark. TFPI plazma düzeylerinin LCPH'de kontrol grubuna göre artmış olduğu göstermişlerdir. TFPI artışının LCPH'de lokal mikrovasküler oklüzyon ve revaskülarizasyona karşı oluşan savunma mekanizması sonucunda olabileceği düşünülmüştür (27). Aksoy ve arkadaşlarının diğer çalışmasında LCPH'de Global Fibrinolitik Kapasite (GFK) ve Trombomodulin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (28). GFK trombotik hastalıklarda net fibrinolitik yanıtın, Trombomodulin endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun göstericisidir. Bu çalışma da LCPH etiopatogenezinde endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun önemli nokta olabileceğini düşündürmüştür. Kalıtsal ve kazanılmış trombofilinin LCPH patogenezindeki rolü günümüzde tartışmalıdır.

Koagülasyon bozukluklarının her iki cinsiyet arasında dağılımı aynı olmasına karşın LCPH erkeklerde kız çocuklarına kıyasla 5 kat daha fazla rastlanmaktadır. Bu durum, koagülasyon bozukluklarının erkeklerde femur başı dolaşımını kızlara göre daha fazla etkilediğini düşündürmektedir. Chung ve ark. erkeklerde femur başı damarlanmasının kızlardan farklı olduğunu göstermişler (29). Bu nedenle, trombofili ve venöz obstrüksiyon erkek çocuklarda kızlara göre daha kolay oluşabilir.

Femur Başının Arterial Dolaşımının Bozulması

Yakın zamana kadar femur başının arteriyel dolaşımı, LCPH'deki infarktın en önemli yeri kabul edilmekteydi. Femur başı epifizinin kanla beslenmesi, esas olarak femur boynunda bulunan iki arteriyel anastomozdan gelir (29). Ekstrakapsüler halkadan gelen medial ve lateral sirkumfleks arterlerden ve en çok da medial sirkumfleks arterden beslenir. Femur başının

esas arteriyel beslenmesi, medial femoral sirkumfleks arterin terminal dalı olan arteriyel halkanın lateral bölümünden sağlanır. Posterior trokanterik çukurdan lateral kapsüle girdikten sonra bu kan damarı lateral çıkan servikal arter olur. Bu damar, trokanter ve kapsül arasında ilerlerken dar bir alanda seyrettiği için özellikle 8 yaş altı çocuklarda sıkışabilir. Ekstrakapsüler halkaya ek olarak dört tane çıkan servikal arteriyel grupla birleşen bir subsinovyal kapsül içi halka daha vardır. Bu intrakapsüler halka, erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmak üzere tamamlanmamış halde bulunur (29). Çoğu zaman damarlar epifiz hattını geçmez ve az miktarda kan akımı ligamentum teresden sağlanır. Anjiyografik çalışmalar LCPH'li hastalarda femur üst ucunun kanla beslenmesini göstermede yardımcı olmuştur. Belirtilerin başlangıcını takip eden 5 ay içinde 11 hastada femur başı superior kapsül arterlerindeki tıkanıklık açık olarak gösterilmiştir (30). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde anjiyografi yeniden damarlanmayı göstermiştir. Medial sirkumfleks arterdeki akımın daha belirgin olmakla birlikte kan akımında genel bir azalma da LCPH'de gözlemlenmiştir (31). Başka bir çalışmada 28 kalçadan 19'unda kapsüle girdiği yerde lateral epifizyal arterin tıkalı olduğu gösterilmiştir (32). Femur başının ana kan akımı kaynağı siyah Afrikalı yenidoğanlarda inferior gluteal arterdir ve bu anomali siyah çocuklarda neden hastalığın yaygın olmadığını açıklayabilir (33).

LCPH gelişmesi için femur başında en az iki infarkt atağı gerektiğini bildirmiştir. Genç köpeklerde yapılan bir çalışmada yapılan tek bir infarkt atağı insanda görülen tipik değişiklikleri oluşturmamıştır. Ayrıca 51 hastanın biyopsi örnekleriyle yapılan bir çalışmada, Inoue ve ark. örneklerin %51'inde çift infarktla olana benzer değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (34). Diğer deneysel çalışmalarda da tek bir infarktın LCPH'de anatomik değişikliklere sebep olamadığı (35, 36) ve hastalığın karakteristik tablosunun oluşması için birden fazla infarkt atağının gerekli olduğu gösterilmiştir (37, 38). LCPH'li hastalardan elde edilen 6 femur başı ve 5 biyopsi örneklerinde, Catterall ve ark. epifizde tam infarkttan çoklu infarkt olmaksızın iskemik arreste kadar değişen derecelerde damarsal görüntüler saptamışlardır (39).

Femur Başının Venöz Dolaşımının Bozulması

Venöz boşalım normalde medial sirkumfleks venden olur. Bununla beraber LCPH'li hastalarda etkilenen femur boynunda venöz basınç ve komşu metafizde venöz konjesyon artar ve venöz akım diyafizdeki venlerden daha distalden boşalır (40). 55 kalçada yapılan bir çalışmada, Heikkinen ve ark. bu anormal venöz akım şeklini 46 femur boynunda başlangıç ve fragmantasyon safhasında ve %50'sinden azında da onarım safhasında göstermişlerdir (41). Venöz akımın çok bozulduğu bu olgularda radyolojik şiddetli değişiklikler de mevcuttu. Femur başı iyileştikten sonra venöz akım da normale dönmüştür. LCPH'de bulunan bu venöz akım bozukluğunun hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir. Köpek modelinde femur boynuna silikon enjekte edilerek yapılan bir çalışmada venöz kan akımı kesilmiş, kemik içi basınç artmış ve AVN (avasküler nekroz) gelişmiştir (42). Bu sonuç venöz tıkanmanın bir etken olduğunu göstermektedir.

Büyüme ve Gelişim Bozukluğu

LCPH'de büyümenin en detaylı gözlemi 1978 yılında yayınlanmıştır (43). Bu geniş antropometrik çalışma Birleşik Krallık'ta 3 merkezden 232 LCPH'li çocuğu içermektedir. LCPH hastalarında baş çevresinin ölçüsü normalden ekstremiteler distaline gittikçe daha belirgin olan büyüme kısıtlılığı olduğu görülmüştür. En fazla ayak ve el gelişiminde gerilik olduğu ve oturma yüksekliğinin LCPH'de kontrol grubuna göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bu dismorfizm şekli "rostral sparing" olarak tanımlanmıştır. Hastalığın sosyo-ekonomik durumla olan ciddi ilişkisinin nedeni bilinmemektedir. Periferde yaşayan LCPH'li hastalarla ikiz kardeşlerinin ve akranlarının karşılaştırıldığı antropometrik çalışmada LCPH'li hastalarda özellikle ayakta daha fazla olmakla büyüme geriliği olduğu bildirilmiştir (44). Bu türlü anormal büyüme ile hastalığın ilişkisi doğum boyu ve şekli ile hastalığın ilişkisinin olup olmaması sorusunu düşündürmektedir. LCPH'nin doğum ağırlığı ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır (45, 46). Bahmanyar ve arkadaşlarının en son çalışmasında LCPH ile düşük doğum ağırlığının ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada maternal sigara içimi ve sezaryen ile doğumun

da LCPH riskini arttırdığı görülmüştür (47). LCPH ile doğum boyu arasında ilişki olduğunu gösteren ilk çalışma “Norway Birth Registry” çalışmasıdır. Bu çalışmada 50 cm'nin altında doğum boyu olan çocuklarda doğum boyu 50 cm'nin üzerinde olanlara göre LCPH riskinin %50 daha fazla olduğu rapor edilmiştir (48). Kronolojik yaşa göre kemik yaşındaki bir gecikme en sık gözlenen anormalliktir ve hastalığın ilk yıllarında daha sık görülür. Örneğin, karpal kemik yaşı, kronolojik yaşa göre sıklıkla iki yıl veya daha fazla geridir. 5 yaşından önce hastalığın teşhis edildiği çocuklarda kemik yaşındaki gecikmede takip eden 4 ile 5 yıl içinde artış görülürken, 8 yaşından sonra teşhis edilenlerde ertesi sene gecikmede azalma tespit edilmiştir. Kemik yaşında radyolojik bir duraklama da gösterilmiştir; diğerlerine oranla karpal kemiklerde daha fazla saptanmıştır (49). Hastalığın sonraki safhalarında kemik gelişim hızlanır ve kronolojik yaşı yakalar. Bir büyüme duraklaması geçirdikten sonra çocuklarda kemik gelişiminde bir hızlanma olur. Ayrıca hasta çocukların kronolojik yaşlarına göre normalden daha kısa oldukları bulunmuştur (50). LCPH'li pek çok hastada tam bir kemik gelişimi gecikmesi açıkça görülmesine rağmen bu gecikmenin hastalığın patogeneziyle olan ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Travma

Diğer yazarlar yatkın çocuklarda travmanın femur başında AVN oluşumuna ve LCPH gelişmesine neden olduğunu öne sürmüşlerdir (51). Gelişmekte olan femur üst ucunda ana lateral epifiz arteri dar bir aralıktan geçmek zorunda olduğundan, bu durum bu sahaya olan travmalarda damarı yaralanmaya hassas kılmaktadır. Travmaya bağlı damar akımının kesintiye uğrama riski yüksektir, çünkü bu damarlar femur başının kırırdağına girmek durumundadırlar (29). Bu bulgulara rağmen, travmanın hastalığın sebebi olduğu teorisinin kanıtlanması zor gözüküyor. Çünkü, çocukluğun büyük bir döneminde sık ve hafif travmalar söz konusudur.

Hiperaktivite veya Dikkat Bozukluğu Hastalıkları

LCPH'li çocukların çoğunun fiziksel olarak aşırı aktif olduğu bilinmektedir. LCPH'li çocukların davranış özellikleri ile ilgili bir çalışmada

Loder ve ark. standartlaştırılmış anketin sonucunda hastaların üçte birinde dikkat eksikliği-hiperaktivite hastalığı olarak belirlenen psikolojik bozukluk tespit etmişlerdir (52). Fakat bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve sonuçlar dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun normal populyasyondaki sıklığı (%3-5) ile karşılaştırılmıştır. Bu hasta nüfusundaki yüksek prevalansın sebebi hiperaktivliğin hastalığın etyolojisinde bir rolü olabileceğidir, fakat kesin rolünün belirlenmesi gerekmektedir.

Çevresel Etkiler

Epidemiyolojik çalışmalar, Perthes'li çocukların genellikle düşük sosyo-ekonomik sınıflara ait olduklarını göstermiştir. Bu bulgu, diyet alışkanlıkları ve beslenme yetersizliklerinin etyolojik rolünün sorgulanmasına neden olmuş, ancak kesin bir kanıta ulaşılamamıştır (53). Bu sosyal bulgular hastalığın etyolojisinde bir beslenme yetersizliği olduğunu düşündürmektedir. Çevresel faktörler dünyanın diğer bölgelerinde gözlenememiştir ve henüz LCPH'deki rolü belli değildir.

Sinovit

Her olguda klinik tabloya eşlik eden sinovit tablosunun varlığı, genel olarak iskemiye ikincil bir gelişme olarak değerlendirilse de, hastalığın sinovitle başladığı, artan intrakapsüler basıncın dolaşım bozukluğunu tetiklediği iddiası da literatürde destek bulmuştur (54).

“Birleşik” Hipotez

Birleşik hipotez bugünkü bilgilerimizi temel alır. Femur boynu venöz dolaşımındaki tromboliz eksikliği femur başı dolaşımındaki basıncın yükselmesine ve sonuçta AVN'ye sebep olur. Başlangıçtaki muhtemel bir travma da avasküler olayı tetikleyebilir.

Diğer Nedenler

LCPH'li hastalardaki büyüme anormallikleri, bazı çalışmalarda büyüme hormonundaki bozukluklarla açıklanmaktadır. LCPH'li hastalarda Somatomedin A düzeylerinde bir azalma bildirilmiştir (55). Bir çalışmada Somatomedin C düzeyi normal bulunurken (56), diğerleri LCPH'li hastalarda

(kemik yaşı gelişmemiş ve kısa çocuklar) plazma Somatomedin C düzeyini düşük bulmuşlardır (57). Bu durum, normal çocuklarda büyüme ile Somatomedin C seviyelerinde artış olması, fakat LCPH'li hastalarda hastalığın başlangıç döneminde bu yüksekliğin görülmemesiyle açıklanmıştır (58). Önceki çalışmalarda hastalarda tiroid fonksiyonunun normal olduğu bildirilmişken, diğer çalışmalarda serbest tiroksin ve triiyodotironin düzeylerinde kontrol grubuna göre yükselme olduğu bildirilmiştir (59, 60). Kealey ve ark. prospektif kontrollü çalışmada 139 LCPH hastaları ile 220 kişilik kontrol grubunu endokrin profil ve büyüme açısından karşılaştırmışlar. Büyüme parametreleri (boy, kitle) LCPH'li hastalarda normal pediatrik popülasyonla karşılaştırıldığında normal sınırlarda bulunmuş ve TSH, T4, IGF-1, kortizol gruplar arasında farklılık göstermemiştir (61). LCPH hastalarında IGF-1 ve IGF-1 bağlayan protein 3 serum düzeyleri düşük bulunmuştur (62, 63). IGF-1 beyin ve iskelet sisteminin postnatal gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. IGF-1 yolunda disfonksiyon olması LCPH'de görülen gecikmiş iskelet matürasyonu, hiperaktivite ve minör konjenital anormallikleri açıklamaktadır. Başka bir çalışmada IGF-1 plazma düzeylerinin LCPH'de normal olduğu gösterilmiştir (64).

Maternal sigara kullanımının fetus büyümesine zarar verdiği bilinmektedir. Maternal sigara ve sekonder olarak sigara dumanına maruz kalmanın LCPH ile ilişkili olduğu öne sürmüştür (47, 65, 66). "Swedish Inpatient Register"e dayanan geniş içerikli olgu-kontrol (852 hasta ve 4432 kontrol) çalışmasında maternal ve paternal sigara kullanımının ciddi ölçüde LCPH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. LCPH riskinin günlük sigara sayısı ile doğru orantıda ilişkili olduğu tespit edilmiştir (47).

Catterall ve arkadaşları LCPH'nin inguinal herni ve genitoüriner malformasyonlarla ilişkisi olduğunu öne sürmüştür. Bu çalışmada LCPH'de inguinal herni LCPH'de normalden 8 kat fazla karşılaşılmıştır (67). Daha sonraki serilerde LCPH'nin genitoüriner malformasyonlarla ilişkisi gösterilememiştir (68). "Medical Birth Registry of Norway" verilerini kullanan çalışmada LCPH'de artmış inmemiş testis riski olduğu rapor edilmiştir (48). Doğum verilerinde yetersiz bilgi olması nedeniyle inguinal herni ile hastalığın

ilişkisi araştırılmamıştır, fakat Down sendromu ile LCPH arasında ciddi oranda birliktelik olduğu bulunmuştur. İngiltere'den minör konjenital anomalilerle LCPH ilişkisini araştıran çalışmada LCPH hastalarının yaklaşık yarısında en az bir anomali saptanırken kontrol grupta bu oran %23 olarak bulunmuştur (69).

Magnezyum eksikliğinin tavuklarda büyüme geriliği ve farelerde epifizyal displaziye neden olduğu bilinmektedir. İlk çalışmada LCPH'de magnezyum eksikliği olduğu gösterilse de (70) sonraki çalışmada bu ilişki kanıtlanmamıştır ve hastalığın ortaya çıkmasından sonra magnezyum verilmesi hastalığın seyrini etkilememiştir (71).

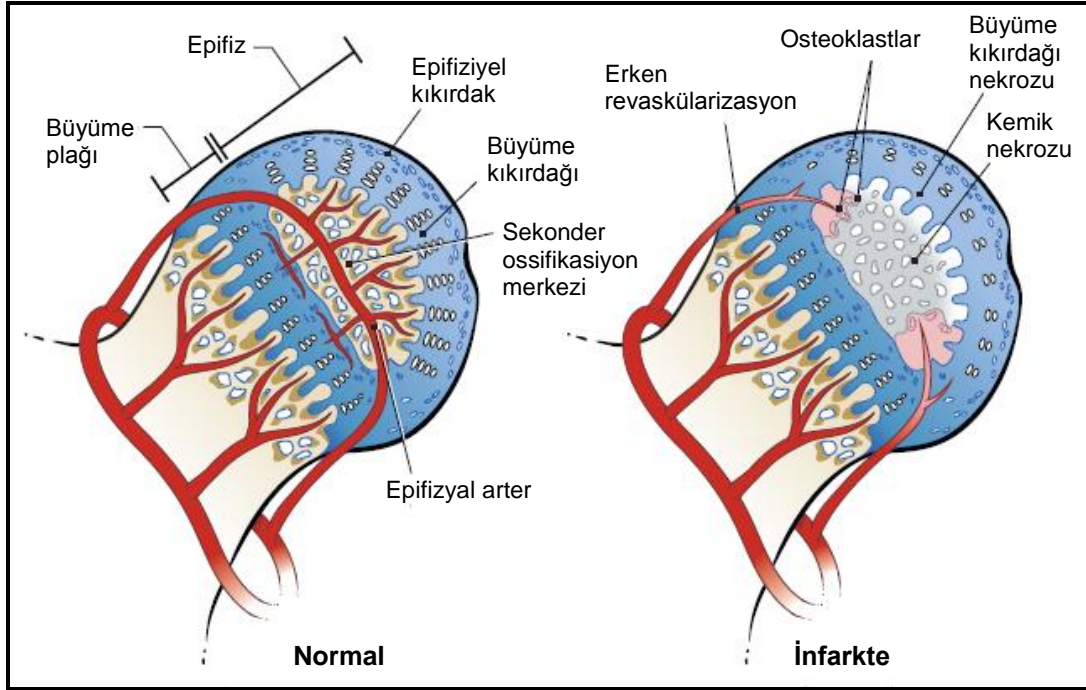
2.1.5. Patofizyoloji

LCPH etiolojisinin bilinmemesine rağmen klinik ve deneysel kanıtlar ana patolojik olayın femur başı kan dolaşımının bozulması olduğunu destekliyor. Selektif anjiografi (31, 32), kemik sintigrafisi (72), perfüzyon MRG (73) ve biyopsi çalışmaları (74) femur başının perfüzyonunun bozulduğunu ve iskemik nekroza bağlı doku hasarı olduğunu gösteriyor. Az sayıda yapılmış olan histopatolojik çalışmalar hastalığın eklem kıkırdağı, epifiz, fizis ve metafizi etkilediğini göstermektedir (39). Eklem kıkırdağının orta ve derin tabakası primer olarak etkilenir. Bu değişiklikler derin tabakanın nekrozu, enondral ossifikasyonun duraklaması, kıkırdağın subondral kemikten ayrılması, kıkırdağın vasküler invazyonu ve reossifikasyonunu içerir. Epifizde kemik iliği ve trabeküler kemiğin nekrozu, trabeküllerin çökme kırığı, fibrovasküler doku invazyonu, nekrotik kemiğin osteoblastik rezorpsiyonu ve bazı alanlarda trabeküllerin kalınlaşması görülür. Fiziste fokal olarak büyüme kıkırdağı sütunları enondral ossifikasyon çizgisinin altına iner. Femur başının ön kısmının fizisi daha sık etkilenir. Metafizde oluşan değişiklikler hastalığın erken evrelerinde görülür. Histopatolojik olarak fizyal kıkırdağın sütunları, fibrokartilaj, yağ nekrozu, vasküler proliferasyon ve fokal fibroz gibi farklı dokular görülebilir. Hastalığın patofizyolojisini araştırmak için klinik örnekler az olduğundan hayvan modelleri denenmiştir. Domuz modelinde femur başının iskemisi femur başının azalmış mekanik dayanıklılığı ve yumuşamasına neden olmuştur (75, 76). Eklem kıkırdağının derin

tabakasının nekrozu, kırıldak ve trabeküler kemiğin artmış mineralizasyonu (77), tekrarlayan yüklenmeler sonrası normal kemik aşınması sonucu oluşan mikrokırığı tamir edecek normal kemik hücrelerinin azlığı neticesinde mikrokırık birikimi kırılabilirliği artırır ve mekanik zayıflığa neden olur. Vasküler iyileşme evresinde kemiğin vasküler invazyonu ve nekrotik kemiğin rezorpsiyonu iskemik femur başının mekanik özelliklerini daha da zayıflatır (75, 76). Zayıflamış femur başına binen yük deformasyona direncin kritik seviyesini geçtiğinde femur başı deforme olmaya başlar. Preklinik çalışmalarda bisfosfonatlar gibi antirezorptif ajanlarla kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu femur başı deformasyonunu azalttığı ve kemik rezorpsiyonunun iskemik femur başında deformasyonun patogeneğinde önemli komponent olduğu gösterilmiştir (78, 79). Erişkinlerde kalça AVN'de bisfosfonatların femur başı koruyucu etkisi ümit verici olsa da LCPH'de bu henüz kanıtlanmamıştır.

Kalça başlıca yük taşıyan eklemdir. Çocuklarda değişik günlük aktiviteler sırasında kalçaya binen yük miktarı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Fakat erişkinlerde total kalça replasmanı ile ilgili çalışmalar sonucunda alınmış veriler mevcuttur. Normal yürüme sırasında kalçaya binen yük vücut ağırlığının 2,5 katı, koşu bandında koşarken (8 km/saat) bu yük vücut ağırlığının 4,5 katı kadardır (80). Mekanik zayıflık sonucunda femur başında deformite ile giden hastalıkta kalçaya binen yükü belirgin derecede arttıran aktivitelerden kaçınılması önerilmektedir. Çocuklarda "belirgin" yüklenmenin ne olduğunu ve aktivite kısıtlanmasının deformite önlenmesinde ne kadar etkili olduğuna dair yeterli kadar çalışma mevcut değildir.

Hastalığın başlama yaşı ile ilişkili olan remodelizasyon kapasitesi deformiteyi dengeleyen faktördür. Erken başlangıçlı LCPH'nin femur başının şekli açısından sonuçları hastalığın geç ortaya çıktığı hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir (81). Yaşla kemik epifizin ölçüsü büyürken eklem kırıkdağı incelik, kırıldak vaskülaritesi regrese olur ve büyüme potansiyeli azalır. Farklı yaşlarda remodelizasyon kapasitesi farklı olduğundan hastalığın ortaya çıkma yaşı sonuçları önemli ölçüde etkiler.



Şekil 2.1. LCPH'de femur başı deformitesinin patofizyolojisi.

2.1.6. Klinik Bulgular

Genellikle hastalar kalçada hafif ağrı, aksama ve/veya kalça hareket kısıtlılığı şikayeti ile doktora başvururlar. Ağrı çoğu kez kasıkta olsa da, diz ve gluteal kaslar üzerinde de hissedilebilir. Bu farklılık kalça çevresini innerve eden üç ayrı sinirden (femoral, obturator ve siyatik) hangisinin daha çok irrite olduğuyla alakalıdır. Hastalık sinsi başlar. Kalça hareketleri arasında ilk ve en fazla etkilenenler iç rotasyon ve abdüksiyondur. İç rotasyondaki kısıtlılık en iyi kalça ekstansiyondayken test edilir. Hareket kısıtlılığının nedeni erken evrelerde sinovit ve kas kontraktürü, geç dönemde ise eklem deformitesidir. Kalça eklem hareket kısıtlılığı hastalığın evresi ile ilişkilidir. Erken evrede genelde eklem hareket açıklığı korunmuştur. Ama sinovit nedeniyle kalça hassas ve hareketlere karşı dirençli olabilir. Fragmentasyon evresinde kalça eklem hareket açıklığı ciddi derecede kısıtlanabilir. Fleksiyon ve addüksiyon kontraktürü karşımıza çıkar. Reossifikasyon evresinde eklem hareket genişliği açılrsa da rezidüel deformite nedeniyle bir miktar kısıtlılık kalabilir. LCPH'li çocuklarda fleksiyon hareketi genellikle kısıtlanmaz. Ancak bazı çocuklarda, kalça fleksiyona getirilirken spontan abduksiyon olduğu görülür.

Oldukça tipik olan bu bulgu, nekrozun femur başı anteriorunu da etkilediğini, başın öne doğru büyüyerek asetabulumdan taştığını gösterir. Yürüyüş antalgiktir. Fizik muayenede hafif aksama ve bazen pozitif Trandelenburg bulgusu görülebilir. Etkilenen taraftaki ekstremitenin daha kısa olduğu algısı yanıltıcıdır. Akut dönemdeki bu kısa görünüm, kemikler arası uzunluk farkına değil addüksiyon kontraktürüne bağlıdır. İleri derecede deformasyon gelişir ve koksa vara ortaya çıkarsa, gerçek kısalık oluşabilir. Hastalığın süresine bağlı olarak uyluk ve baldır kaslarında atrofi, alt ekstremiteler arasında 1-2,5 cm uzunluk farkı görülebilmektedir (82).

2.1.7. Görüntüleme Çalışmaları

Direkt radyolojik incelemeler hastalığın çok erken dönemleri hariç tanı koydurucudur. Sadece ön-arka ve kurbağa pozisyonunda grafiler çoğu kez yeterlidir. Düz grafilerde lezyonun evresi, genişliği ve ağırlık derecesi tespit edilebilir. Yalnız, hastalığın erken evresinde düz grafilerde yeterli bilgi elde edilemez. Radyografik bulgular gerçek olaydan 3-4 ay sonra belirgin hale gelir. LCPH ilk 3-6 ayda radyografik olarak sessiz kalır. Radyografi femur başı vasküler iyileşmeyi göstermede düşük spesifite ve sensitivitesi olmasına rağmen hastalığın progresyonunun takibinde kullanılabilir (83). Hastalığın radyografik olarak sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Sınıflandırma bölümünde bu sınıflandırmalardan bahsedilecektir.

Artrografi, erken dönemde kıkırdak epifizin yassılaşması ve ekstrüzyonunu göstermede faydalı yöntem olabilir. Metafizyal ve fizyal hasarı göstermede yetersiz kalsa da, artrografik olarak görünen labrumun horizontal şekli femur başı lateral subluksasyonunu gösteren önemli bulgudur (84). Direkt floroskopik görüntü ile kalça eklem örtünmesi dinamik olarak değerlendirilebilir. Hastalığın geç döneminde femur başının şeklinin değerlendirilmesinde de yardımcı yöntemdir. Artrografinin invazif yöntem olması ve tekrar uygulanmasının zorluğu hesaba alınmalıdır.

Kemik sintigrafisi ile iskeminin yaygınlığı ve ağırlık derecesini erken dönemde görmek mümkün olsa da günümüzde radyasyon riski ve femur başı-asetabulum kıkırdak ilişkisini göstermede yetersiz kaldığından kullanımı

rutine binmemiştir. Sintigrafi ile lezyon düz radyografilerden 3 ay önce görülebilir (72).

MRG, LCPH'de tipik radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce, erken evrede hastalığın tanısının konulmasında yardımcı yöntemdir. Radyasyon riskinin olmaması, invazif olmaması, büyüme plağının görüntülenmesi bu yöntemin avantajlarıdır. Fizyal irregüleriye göstermede düz radyografiden daha üstündür. Erken evrelerde ödem nedeniyle, nekrotik alanın kesin lokalizasyonunu MRG düz grafiye göre daha geç gösterir (85). Hastalığın ilerleyen safhalarında MRG ve düz grafiler korelasyon gösterir (86). LCPH'de nekrozun kesin lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede MRG diğer yöntemlere göre daha üstündür (87). MRG'de görülen labrum horizontal şekli de prediktif öneme sahiptir ve "hing" abdüksiyonunun oluşumundan daha erken femur başının ekstrüzyonunu gösterir. LCPH prognozu ve değerlendirilmesinde MRG'nin rolü araştırma evresindedir. Kıkırdığın Gadolinyumla güçlendirilmiş magnetik rezonans görüntülemesi ile (dGEMRIC) erken evrede radyografik değişiklik olmadan önce kemik perfüzyonundaki değişiklik ve kıkırdak zedelenmesi tespit edilebilir (73). Bir çalışmada dGEMRIC'de LCPH'li hastaların femur başının medial kıkırdak kompartmanında Glikozaminoglikan (GAG) azalması olduğu gösterilmiştir. LCPH'ye sekonder osteoartritte medial kompartmanda dejenerasyon başlayıp ve sonradan global hal aldığı gösterilmiştir (88). Bu çalışmada dGEMRIC bulguları ile kalçanın Tönnis derecesi ve Stulberg sınıflandırması arasında korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle dGEMRIC tekniği kıkırdak dejenerasyonu ve osteoartrit için güvenli belirteçdir (89). Yakınlarda üç boyutlu MRG kullanılması ile femur başı sferikliği kaybının kantitatif değerlendirilmesi mümkün olmuştur (90).

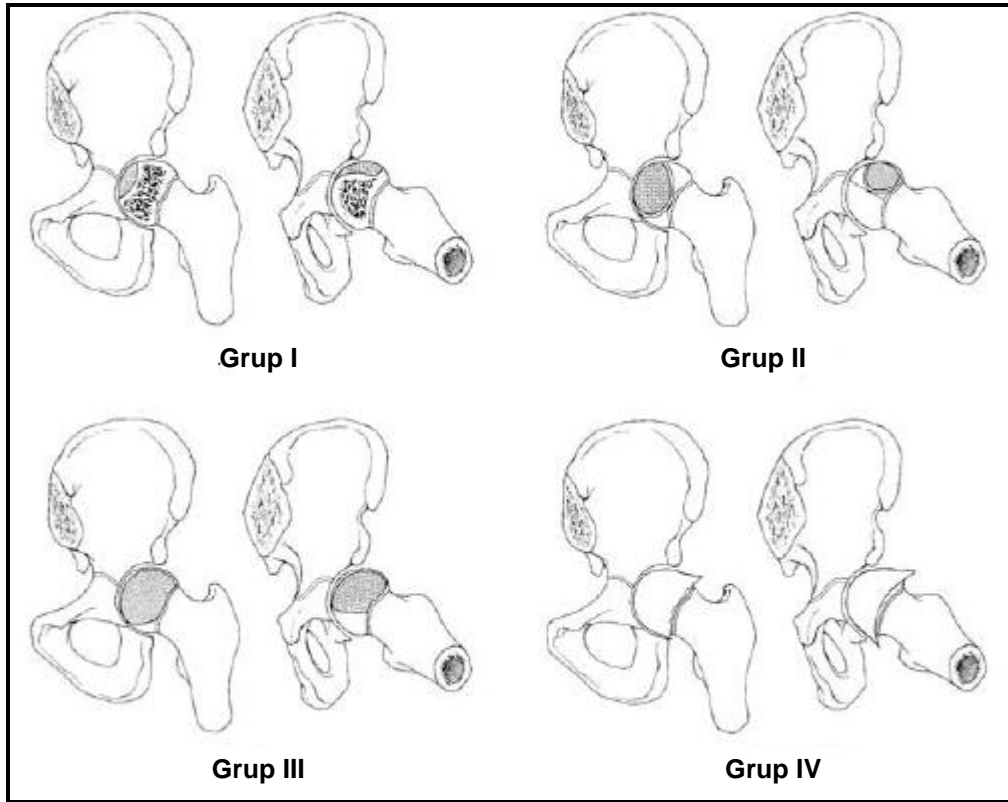
Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın erken evresinde kemiğin trabeküler yapısı, kemik kollapsı ve sklerozu, kemikiçi kistleri görüntülemeye izin verir. BT ile femur başı ile asetabulum arasındaki anatomik ilişki ve femur başı şeklinin üç boyutlu görüntüsü hakkında önemli bilgi alınabilir. Kullanımını kısıtlayan en önemli yanı yüksek radyasyona maruziyettir (91).

2.1.8. Sınıflandırma

Waldenström, radyolojik bulguları hastalığın patolojik seyrine göre gruplandırmıştır (54). Buna göre başlangıç (nekroz) evresinde proksimal epifiz çekirdeği normalden küçük ve dens olarak izlenir, eklem mesafesinde artış ve uygun dozda çekilmiş grafilerde kapsül şişkinliği diğer bulgulardır. Subkondral kırık sonrası fragmentasyon evresi başlar. Ancak subkondral kırığın hastaların büyük çoğunluğunda radyolojik olarak saptanamadığı unutulmamalıdır. “Creeping substitution” ile birlikte rezorpsiyon başlar ve nekrotik epifiz çekirdeği fragmente olarak görünür hale gelir. Reossifikasyonun başlaması ile dansite normale döner. İyileşme evresiyle birlikte residüel deformite de daha belirginleşir. Fragmentasyon evresi yaklaşık 1 yıl, reossifikasyon evresi 3-5 yıl sürer. Büyük çocuklarda reossifikasyon evresi küçük çocuklara göre daha uzun sürer. Femur başı deformasyonu başlangıç ve fragmentasyon evresinde oluşur. Reossifikasyon evresinde femur başı şekli kötüleşebilse de değişmeden de kalabilir. Waldenström sınıflandırması hastalığın evresini gösterir, prognoz hakkında fikir vermez.

Perthes hastalığını evrelendirmek için günümüzde üç farklı sistem kullanılmaktadır. Bunlardan tarihsel olarak en eski olanı ve şimdiye kadar en çok kullanılanı Catterall sınıflandırma sistemidir (92). Femur başındaki tutulma miktarına göre hastalar gruplara ayrılır. Femur başının sadece anterior-santral bölgesinin tutulduğu, metafizyal reaksiyonun görülmediği hastalar Grup I, antero-lateral %50'lik bölümün etkilendiği, lateral kolonun salim kaldığı hastalar Grup II, başın %75'inde tutulumu olan ve ciddi metafizyal reaksiyonu olan hastalar Grup III, tüm baş tutulumu olanlar Grup IV olarak sınıflandırılır (93). Gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirliğinin düşük olduğunu iddia eden çalışmalar olmasına rağmen Catterall sınıflandırması hâla kullanılmaktadır. Nekroz alanının genişliği ne kadar büyük olursa olsun, büyüme kıkırdağının az veya hiç tutulmadığı durumlarda sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Catterall sınıflandırmasının günümüzde prognostik değeri azalmıştır (94). Ön-arka ve kurbağa grafiler Catterall grubunu tayin etmek için yeterlidir. Bu sınıflandırma

sistemi ile prognoz hakkında fikir sahibi olmak mümkündür. Grup numarası büyüdükçe prognoz kötüleşir. Hastalığın seyri boyunca grup değişmez, yani başlangıçtaki tutulum miktarının zamanla artması beklenmez. Ancak, sistemin en önemli dezavantajı, hastalığın başlangıç evresinde, tablo henüz yerleşmeden, fragmentasyon aşamasına geçilmeden, hastanın hangi grupta olduğuna karar vermek zordur. Sınıflandırma sistemi ile ilgili güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik testleri yapılmış, ancak çok güvenli olmadığı görülmüştür.



Şekil 2.2. LCPH'nin Catterall sınıflandırması.

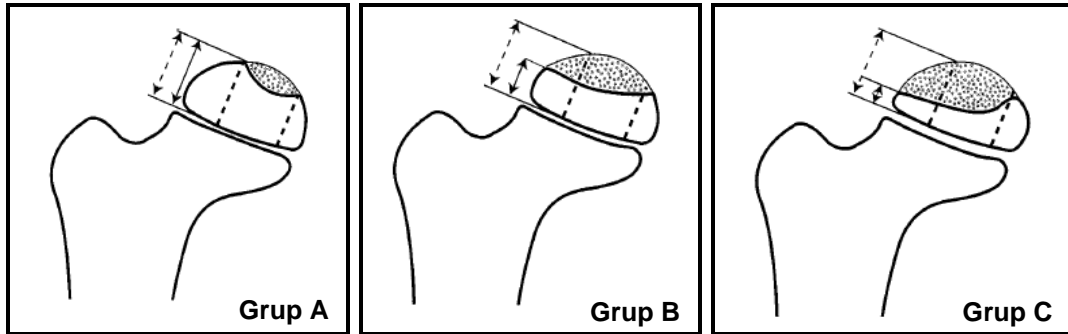
Herring, femur başını ön-arka planda izafi üç eşit kolona ayırdıktan sonra, lateral kolon yüksekliğinin ne ölçüde korunduğuna bakarak hastalığı 3 gruba ayırmıştır (95). Erken fragmentasyon evresinde, lateral kolonda herhangi bir çökme yoksa grup A, kolon yüksekliğinin %50'si korunmuşsa grup B, %50'den fazla çökme varsa grup C olarak sınıflandırılır (Şekil 1). Asetabulum köşesi ile temas eden ve femur başı yuvarlaklığının korunmasında hayati önem taşıyan lateral kolondaki tutulumun saptanması

prognoz hakkında çok değerli bilgiler verir. Yöntemin en temel sorunu, hastalığın erken döneminde kullanılamaması ve gerçek Herring evresinin başlangıçtan ancak ortalama 7 aylık bir dönem sonunda saptanabilmesidir. Femur başının büyük kısmının kıkırdak yapıda olduğu çok küçük çocuklarda ve iki taraflı tutulumu olanlarda değerlendirme ile ilgili sorunlar yaşanabilir. 3 evreli Herring sınıflandırmasının farklı araştırmacılar ve farklı zamanlarda yapılan ölçümler açısından güvenilirliği klinik kullanım için yeterli görülmesine rağmen, yakın yıllarda yapılan çalışmalarda çökme derecesi %50'ye yakın hastalar özel olarak değerlendirildiğinde güvenirliliğin kritik düzeylere gerilediği görülmüş ve yeni alt gruplandırmaların yapılması zorunluluğu ortaya çıkmıştır (96-98). Herring ve ark. yaptıkları çalışmada eski lateral kolon sınıflandırmasını geliştirmiş ve bu yeni sınıflandırmaya göre tedavi sonuçlarını yayımlamışlar. Ancak, bu yeni sınıflandırma ve sonuçları henüz başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda değerlendirilmemiştir (96, 97). Bu prospektif çalışma sonucunda araştırmacılar daha önceki lateral kolon sınıflandırmasında olmayan ve prognozu lateral kolon grup B hastalara göre daha kötü olan 'lateral kolon B/C sınır grubu' tanımlamışlardır (96). Buna göre aşağıdaki kriterlere sahip kalçalar bu gruba dahil edilmiştir:

1. Çok dar lateral kolona sahip (2-3 mm) ve orijinal yüksekliğinin %50'sinden fazlasını kaybetmiş kalçalar;
2. Yüksekliğinin en az %50'si korunmuş ve çok az ossifikasyon gösteren lateral kolona sahip kalçalar,
3. Santral kolona göre yüksekliğinin tam %50'sini kaybeden kalçalar (96).

Bu sınıflandırmanın Catterall sınıflandırmasından gözlemciler arası güvenilirliğinin daha üstün olduğu gösterilmiştir (99). Her iki sınıflandırma sadece femur başı deformitesinin olduğu fragmantasyon evresinde uygulanabilir. Bu yüzden başlangıç veya erken fragmantasyon evresinde tanı anında femur başını düzgün sınıflandırılmıyor. Erken fragmantasyon evresinde lateral pillar ile sınıflandırılan kalçaların %33'de lateral pillar yüksekliğin zamanla kötüleştiği görülmüştür (100). Başka bir yaklaşım hastalığın sınıflandırılabilir düzeye gelinceye kadar tedaviyi ertelemektir.

“Bekle ve sınıflandır” yaklaşımı cerrahi tedavi gerektirmeyen (Lateral pillar A) ve cerrahiden fayda görmeyecek (Lateral pillar C) hastalara yanlış cerrahi girişimi engeller. Fakat tedavinin amacı deformite önlenmesi ise, demormite oluşmasını beklemeden tedavi büyük çocuklarda (>8 yaş) hastalığın erken döneminde başlanmalıdır. Çünkü daha ileri yaşta iyileşme potansiyali daha düşüktür. Bu yüzden bu sınıflandırmalar deformite öncesi prognozu belirlemede yeterince prospektif değillerdir. Gösterilen sınıflandırmalar femur başı kollapsı ve remodelizasyon potansiyali femur başı osteonekrozlu erişkin hastalara benzer olan >12 yaş çocuklara uygulanamaz (101).



Şekil 2.3. LCPH'nin Herring lateral pillar sınıflandırması.

Perthes hastalığını tanımlamak için kullanılan bir diğer sistem, Salter ve Thompson tarafından geliştirilmiştir (102). Sistem, hastalığı subkondral kırık varlığına ve kırığın boyutlarına bakarak sınıflandırır. Grup A'da kırık başın yansından daha azını, grup B'de ise daha fazlasını içermektedir. Ancak femur başındaki nekrozun boyutlarını gösteren hilal işareti (crescent sign), hastalığın erken evresinde görülebilen, 2 ile 9 ay süreyle izlenebilen geçici bir bulgudur. Bu bulgu sırasında çocuklar genellikle asemptomatiktirler. Kırık oluşuktan ve femur başı çöktükten sonra bu işareti gözleyebilmek, dolayısıyla hastaları Salter-Thompson sistemiyle gruplandırmak mümkün olamamaktadır. Retrospektif bir çalışmada %77 hastada hilal işaretini gözlemek mümkün olmamıştır. Ancak hilal işaretinin gözlenebildiği durumlarda prognoz hakkında fikir verebilir.

Conway ve ark. LCPH'nin sintigrafik sınıflandırılmasını teklif etmişler (72). Tip A (iyi), Tip B (kötü) ve Tip C (regresyon) olarak hastalığın sintigrafik

olarak 3 tip vaskularizasyon paterni belirlenmiştir. Araştırmacılar sintigrafik vaskularizasyon paterni ile hastalığın Herring ve Catteral'a göre radyolojik grubu arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır (103). İlk kemik sintigrafisinden 5-6 ay sonra tekrarlanan kemik sintigrafisinin yüksek prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (83).

2.1.9. Hastalığın Doğal Seyri

Perthes hastalığının doğal seyrine ilişkin bilgilerimiz retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Kontrollü çalışmalar kurgulamak etik olarak mümkün olamayacağı için, yaş, cins ve hastalık şiddeti açısından eşleştirilmemiş gruplar arasındaki retrospektif karşılaştırmaları bir miktar ihtiyat payı ile değerlendirmek şarttır. Ancak, çocuklukta Perthes hastalığı geçirmiş orta yaşlı bireylerin %70-90'ının ciddi radyolojik deformiteye rağmen aktif ve ağrısız bir hayat sürdürebildikleri görülmüştür (104, 105). Iowa grubu, 36 Perthes hastasını semptomların başlangıcından ortalama 36 ve 46 yıl sonra (ortalama 45 ve 55 yaşlarında) yeniden inceleyerek literatüre çok önemli bir katkıda bulunmuşlardır (104). Hastalardan, cerrahi dışı yöntemle ile tedavi edilen 30'unun ilk değerlendirmesinde (ortalama 36. yıl) sadece %8'i total kalça protezi operasyonu geçirdiği ve kalça skorlarının iyi düzeyde olduğu gözlenirken, 10 yıl sonraki değerlendirmede kalça skorunun hızla 40'lar civarına düştüğü, total kalça protezi oranının ise %40'a çıktığı görülmüştür. 40 yaşına kadar takip edilen hastalarda genel olarak %70-80 iyi ve mükemmel sonuçlar görülmüştür (106). Catteral hastaların %58'sinin tedavisiz iyileştiğini, geri kalan 1/3 kısmında kötüleşme olduğunu göstermiştir (93). Ortalama takip süresi <40 yıl olan çalışmada femur başı deformitesine rağmen hastaların asemptomatik ve aktif olduğu gösterilmiştir (107). Brotherton ve ark. uzun süre yatak istirahati ile tedavi edilmiş 87 LCPH hastasının 102 kalçasının uzun dönem sonuçlarını açıklamışlar; hastaların %2'sinde kötü, %10'unda orta, %88'inde iyi sonuç elde edilmiştir (108). Örtünme (containment) tedavisi yapılmış hastalara ait bu tarz bir çalışma yoktur. Buna rağmen, Perthes hastalığında ortaya çıkan radyolojik anormalliklerin, uzun yıllar fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkilemediği, hastaların orta yaşlara kadar semptomsuz kalabildikleri, gerek

bu çalışmalar, gerekse münferit gözlemler arasından doğrulanmıştır. Hiçbir tedavi uygulanmamış hastaların akıbeti ile ilgili uzun takip sonuçlarına ise ne yazık ki sahip değiliz. Stulberg ve ark. farklı hastanelerde, farklı yöntemlerle tedavi edilmiş 156 hastayı (171 kalça) 30-40 yıl sonra kalça osteoartriti açısından değerlendirdikleri çalışmada, nihai sonuç açısından en önemli parametrenin hastalığın aktif dönemi sonrasındaki rezidüel femur başı şekli ve asetabulum femur başı ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (105). Bu araştırmacılara göre Perthes geçirmiş kalçaları 5 grupta toplamak mümkündür. Sferik uyumun olduğu I. ve II. gruplar osteoartrit açısından fazladan risk taşımazlar. Uyumun asferik olduğu veya hem baş yuvarlaklığının yitirilip hem de uyumsuzluk gelişen gruplarda ise orta yaşlarda osteoartrit gelişiminin kaçınılmaz olduğu görülmüştür. Stulberg sınıflandırmasının başlıca dezavantajı matüriteye kadar değerlendirilememesidir (109). Bu çalışma bulguları, aktif dönem sonrası radyolojik bulgulara bakarak prognoz hakkında fikir yürütmeyi kolaylaştırmış, ancak tedavi yöntemlerinin doğal seyir üzerindeki etkisi ile ilgili soruları yanıtsız bırakmıştır. Bu özelliği ile, Stulberg ve ark.'nın çalışması doğal seyri aydınlatmaktan çok prognoz hakkında yol gösterici olmuştur.

2.1.10. Prognoz

Hastalığın tanı anında kimin cerrahiden fayda göreceyi dilemması uzun zamandır sürüyor. Bir sıra klinik ve radyografik parametreler hastalığın prognozunu belirlemede prediktör olarak kullanılmaktadır. Tanı anındaki yaşı 5-6 yaş olan hastaların sonuçları tanı anındaki yaşı 8-9 yaş olanlara göre daha iyi olduğu bulunmuştur (110). Geç başlangıç kötü prognozla ilişkilidir (111). Hastalığın iyileşme yaşı prognoz açısından hastalığın başlangıç yaşından daha değerli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (92, 112). Kızlarda prognoz erkeklere göre daha kötüdür. Kızların daha erken matüriteye ulaşmaları, dolayısıyla remodelizasyon için daha az zaman kalması ile açıklanabilir (96). Bazı klinik bulguların prognostik önemi vardır. Kilolu çocuk, progresif eklem hareket kısıtlılığı, addüktör kontraktür, hastalığın başlangıcından iyileşmeye kadar geçen süre gibi klinik bulgular kötü prognozla ilişkilidirler (112). Bir çalışmada büyük çocuklarda, uzun

reossifikasyon süresi geçiren hastalarda ve ağır lateral pillar tutulumu olan hastalarda femur başı progresif yassılaştırması daha sık görülmüştür (113).

1980 yılında Catterall "head at risk" bulgularını ileri sürdü. Buna göre, lateral epifizde kalsifiye odakların görülmesi, femur başının laterale doğru sublüksasyonu, fizisin horizontal hal alması, metafizde kistlerin görülmesi ve epifiz lateralinde V şeklinde radyolüsent bir bölgenin görünmesi (Gage işareti) prognozun kötü olacağını gösterir (114). Metafizyal değişiklikler kötü prognostik faktördür (115). Kötü sonuçlu kalçalarda metafizyal kist insidansı (%49) iyi sonuçlu kalçalardan (%26) daha fazladır (116). Sıklıkla metafizyal kistler büyüme plağı harabiyeti ile korelasyon gösterir (115). Metafizyal kistler, nekrotik evrede femur başından binen yüklerin, nekrotik epifizyal sıvının büyüme plağını zedeleyerek metafize geçtiği düşünülüyor. Nekrotik evrede kalça eklemine yük verilmemesi sonucunda prognozun daha iyi olduğu çalışmalar bu teoriyi destekliyor (104, 117). LCPH'de sonucun prognostik radyografik indikatörleri bunlardır: femur başı deformite uzanımı ve matüritede kalça eklem uyumluluğunun kaybı (Stulberg sınıflandırması), subkondral kırığın uzanımı (Salter-Thompson sınıflandırması), fragmentasyon evresinde femur başı tutulumunun uzanımı (Catterall sınıflandırması), iki ve daha fazla Catterall'in "head at risk" bulgusu, fragmentasyon evresinde lateral pillar yükseklik (lateral pillar sınıflandırması), erken fizyal kapanma (82).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Tek taraflı olgularda çok ciddi tanısal güçlük yaşanmaz. %10-20 vakada Perthes hastalığı her iki kalçayı da etkiler. Ancak, iki tarafın farklı radyolojik evrelerde olması çok önemli bir bulgudur. Spondiloepifizyal displazi, multipl epifizyal displazi, tüberküloz artriti, hipotiroidi, Gaucher hastalığı, trikorinofalangeal sendrom, steroid kullanım öyküsü, subakut septik artrit, osteomyelit, eozinofilik granuloma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Literatürde nüks Perthes vakaları az sayıda olsa da bildirilmiştir (54). Daha önce gelişimsel kalça displazisi nedeniyle tedavi edilmiş ve değişik derecelerde avasküler nekroz gelişmiş bir hastada tipik Perthes bulgularıyla karşılaşmak şaşırtıcı olsa da imkansız değildir.

2.1.12. Tedavi Yöntemleri

LCPH'de hastaların önemli bir bölümü herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan iyi veya mükemmel sonuç ile iyileşebilmektedirler. Ancak tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda durum daha karışık bir hale gelmektedir. Genel prensipler çerçevesinde hastalığın doğal seyrini değiştirmek için birçok tedavi metodu tartışılabilir. Genel olarak LCPH'de tedavi yaklaşımları 2 temel gruba ayrılabilir. Bunlar izlem ve aktif girişimler olarak tanımlanabilir. LCPH'de yöntem izlem veya aktif tedavi olmasından bağımsız olarak kalça hareket genişliğinin kazanılması temel hedeftir. Bu amaçla yatak istirahati, anti-inflamatuar ilaçlar, cilt veya iskelet traksiyonu kullanılabilir. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda hareket genişliğinin kazanılması amacı ile abduksiyon genişliğini arttırıcı alçı uygulamaları gerekirse adduktor tenotomi ve medial kapsulotomi işlemleri uygulanabilir. Aktif fizyoterapinin bu işlemler esnasında önemli yeri vardır. Unutulmamalıdır ki, hastalığın aktif dönemlerinde tam kalça eklem hareket genişliğini elde etmek her zaman mümkün değildir ancak normale yakın bir hareket genişliğinin kazanılması temel hedeftir. Kalça eklem hareket genişliği kazanıldıktan sonra hastaya uygulanacak tedavi metodu izlem veya aktif girişimler şeklinde değerlendirilebilir. LCPH'de tanımlanmış klinik ve radyolojik risk faktörleri de tedaviyi yönlendirmede önem kazanabilirler. Bu faktörler içerisinde en fazla önem taşıyanı hastanın yaşıdır. Bunun dışında prognoz ile arasında ilişkisi gösterilebilmiş diğer önemli bir faktör lateral subluksasyondur ve diğer risk faktörlerine göre daha değerli olarak kabul edilmelidir (118). Aktif tedavi girişimlerini 3 temel başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar başın örtünmesini sağlamaya yönelik örtünme (containment) girişimleri, kalça eklem uyumluluğunu arttırıcı girişimler ve artrodiastazistir. Örtünme tedavisinde temel düşünce femur başının asetabulum tarafından biyolojik olarak şekillendirilmesidir. Her ne kadar kalça eklemine anatomik özellikleri dolayısı ile sürekli olarak hastalıklı bölgenin örtünmesini sağlamak olanaksız görünmekte ise de bu düşünceye bilimsel olarak ispat edilmiş bir alternatif yaklaşım mevcut değildir. Örtünme ortezlarla, femoral veya asetabular osteotomiler ile sağlanabilir. Aktif tedavi uygulanacak hastalarda kalça

ekleminin uyumluluğunun değerlendirilmesi de önemli basamaklardan biridir. Artrografi bu amaçla günümüzde halen altın standart olarak yerini korumaktadır. Artrografi ile baş şeklinin, femur başı ve asetabulum uyumunun dinamik olarak değerlendirilmesi mümkündür. Artrografiye alternatif olarak MRG önemli bir değerlendirme aracı olarak kullanılabilir (119). Ancak MRG halen artrografi kadar standart bir yöntem haline gelmemiştir.

Ortez Tedavisi

Ortez ile örtünme sağlanması LCPH'de oldukça yoğun olarak kullanılan metodlardan biridir. Ancak ortez kullanımı nedeniyle ortaya çıkan gerek hastanın gerekse de ailenin uyum problemleri önemli bir sorundur. Ayrıca ortez ile patolojik bölgeden çok, femur başının hastalıktan daha az etkilenen posterior kısmının daha fazla örtüldüğüne dair çeşitli çalışmalar günümüzde ortez kullanımının sıklığını azaltan önemli faktörlerdendir. LCPH'de elimizde saf bir doğal seyir çalışması olmamasına rağmen, ortez ile hastalığın doğal seyrinin değiştirilebildiğine ait güçlü çalışmalar mevcut değildir. Buna rağmen birçok hekim halen ortez tedavisini örtünme amaçlı olarak kullanmaktadır. Ülkemizden Aksoy ve ark. ortez tedavisinin hastalığın doğal seyrini değiştirmek için yeterli bir metod olmadığını rapor etmişlerdir (120).

Femoral ve Pelvik Osteotomiler

Örtünme sağlanması amacıyla en fazla kullanılan cerrahi yöntem femoral varus osteotomisidir. Radyolojik olarak şiddetli deformite olmasa bile riskli kalçalar için önerilen bir yöntemdir (121). Göreceli olarak kolay olması, daha az eklem hareket kısıtlılığına yol açması nedeniyle tercih edilen yöntem olarak görünmektedir. Cerrahi girişim öncesinde yeterli kalça hareketinin mutlak kazanılmış olması önemlidir. Bu amaçla Petrie açıcıları, traksiyon (cilt veya iskelet) kullanılabilir. Özellikle küçük yaşlarda yapıldığında yeniden şekillenme ile oluşturulan deformitenin spontan düzelmesi avantajları olarak kabul edilebilir. Aksoy ve ark. hastalık başlangıç yaşının ileri olması ve lateral kolon C tutulumlu kalçalarda, proksimal femoral osteotominin sonuçlarının

yeterli olmadığını bildirmişlerdir (122). Pelvik osteotomiler Cerrahi örtünme amacı ile innominate osteotomiler sık olarak kullanılmaktadır. Bu girişimin en önemli sorunu, ameliyat sonrasında ortaya çıkabilecek hareket kısıtlılığıdır. İyi sonuç bildiren çalışmalarda femoral varus osteotomisi ile benzer sonuçlar rapor edilmektedir (123). Günümüzde üçlü pelvik osteotomiler de önemli ölçüde destek bulan girişimlerdenidir. Gerekli durumlarda örtünme ile birlikte femur başı ve asetabulum uyumunun sağlanması için femoral ve pelvik osteotomiler kombine olarak yapılabilirler. Femur başı ve asetabulum arasındaki uyumun bozulduğu ve özellikle “hinge abdüksiyon” varlığında, valgus osteotomisi uyumun sağlanması hareket genişliğinin de elde edilmesine olanak veren önemli girişimlerdenidir. Özellikle uyumun sağlanmadığı durumlarda containment tedavisinin olumlu sonuç vermesi beklenmemelidir. Uyum artırıcı girişimlerin başında femoral valgus osteotomisi ve/veya fleksiyon veya ekstansiyon osteotomileri gelmektedir. Uygun ve artrografi ile değerlendirilmiş hastalarda olumlu sonuç verebilecek bir girişim olarak hatırlanmalıdır (54).

Artrodiastazis

Eklem distraksiyonu ile baş üzerindeki yükün gerçek anlamda azaltılması ve iyileşme için uygun ortam sağlanması temel düşüncesini oluşturmaktadır. Eksternal fiksator kullanımı ve pelvisteki hareket nedeni ile erken gevşemeler ve halen bu konuda yeterli bilgi birikiminin oluşmamış olması yöntemin tartışılmasına yol açmaktadır (124, 125).

Yaş Gruplarına Göre Tedavi Seçimi

Hastanın yaşına göre aynı tedavinin farklı sonuçlar vermesi nedeniyle tedavi yöntemleri yaşa göre farklılık gösterir (97). Aktif tedavi daha çok fragmantasyon evresinde olan kalçalara uygulanır. Reossifikasyon ve iyileşme evresinde olan kalçalarda “hing abdüksiyonu”, femoroasetabular sıkışma, osteokondritis dissekans gibi komplikasyonlar oluşmadığı sürece cerrahi tedavi önerilmez (126). LCPH'de genellikle 6 yaş altındaki hastalar, femur başının tutulum miktarından bağımsız olarak izlem için uygundur. Bu yaş grubundaki hastalarda aktif tedavi girişimleri izlem tedavisine göre daha

iyi sonuç sağlamazlar ve genellikle sonuç izlem ile mükemmeldir. Ancak nadiren bu yaş grubundaki hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu ortaya çıkabilmektedir. Geniş retrospektif seride <6 yaş grubu hastalarının konservatif tedavi ile %80 iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (81). Diğer retrospektif çalışmada Catterall grup III/IV olan hastalarda Salter osteotomisinin sonuçlarının konservatif tedaviden farklı olmadığı görülmüştür (127). 5 yıllık takip sonrasında Catterall grup III/IV olan kalçaların fizyoterapi, Scottish Rite Ortezi (SRO) ve varus osteotomisi sonuçlarında belirgin farklılık bulunamamıştır (110). Bu çalışmalar sonucunda <6 yaş grubunda en iyi tedavi şeklinin konservatif tedavi olduğu anlaşılıyor. Hastaların önemli bir bölümünün yer aldığı 6-9 yaş grubu tedavi metodları açısından önemli tartışmaların yapıldığı dönemi oluşturmaktadır. 6-8 arası yaş grubunda Wiig ve ark. çalışmasında femoral varus osteotomisinin SRO ve fizyoterapiden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (110). Perthes Çalışma grubunun sonuçları buna zıt olarak cerrahi (femoral varus osteotomisi) ve konservatif (SRO ve fizyoterapi) tedavi arasında fark bulmamıştır (97). Bu yaş grubunda Herring A grubuna giren hastaların izlemi bir tedavi metodu olarak görülmektedir. Aynı yaş grubunda Herring B ve C grubuna giren hastalar için standart bir yaklaşım oluşturmak ise mümkün değildir. Bu hastalar artrografik veya MRG değerlendirilmesi sonrasında uyumlu kalça eklemine sahip iseler örtünme tedavisi uygun yöntem olabilir. Ancak kalça eklem uyumunun bozulmuş olduğu durumlarda artrografik olarak uyumun sağlandığı pozisyonlar belirlenip buna göre osteotomiler planlanabilir. Örtünme tedavisi için diğer bir alternatif femoral veya asetabular osteotomiler olabilir. Bu yaş grubunda, hatırlanmalıdır ki hastalar daima tek faktörle değerlendirilmemelidir. Hastanın Herring sınıfı yanında diğer risk faktörleri, özellikle yaşı (6'ya yakın veya 9'a yakın), aile özellikleri mutlaka önemsenmelidir. Zaten hastalıkta problemi ortaya çıkaran faktör her hastanın özelliklerinin diğer hastalardan farklı olmasıdır. 9 yaş ve üzerinde LCPH'de prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu dönemde tedavinin daha zor ve sonuçlarının göreceli olarak daha kötü olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda kalça eklemine hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak için daha

yoğun bir tedavi gerekli olabilir. Günümüzde konservatif yöntemlerle kalça eklem hareket genişliği kazanılamayan hastalarda erken dönemde cerrahi metotlar denenebilir, Bu amaçla addüktör tenotomi, psoas tenotomisi ve medial kapsülotomi tercih edilebilir. Seçilmiş hastalarda hareket genişliği kazanmak amacı ile erken dönemde artrodiastazis uygun bir metot olabilir. Bu aşamadan sonra artrografik veya MRG ile değerlendirme sonrasında örtünme tedavisi uygulanabilir. Ortez ile örtünmenin sağlanması bu yaş dönemi için uygun değildir. Cerrahi örtünme femoral ve/veya asetabular osteotomiler ile sağlanabilir. Ancak uyumlu kalça eklemine sahip olmayan hastalarda uyumu arttırıcı osteotomiler de uygun metot olarak ortaya çıkabilir.

2.2. Normal Endotel

Damar endoteli damarların lümenini kaplayan en iç yüzünü oluşturur ve kan ile damar saydam kasını ayırır. Fakat damar endoteli basit bir bariyer değil, parakrin, otokrin ve endokrin fonksiyonları olan kompleks bir organdır. Damar endoteli, kan hücreleri ve vasküler saydam kas hücreleriyle birlikte kompleks fonksiyonlar gerçekleştirir (128). Günümüzde pıhtılaşma ve fibrinoliz kavramı oldukça komplekstir. Damar endoteli karmaşık kimyasal mediyatörler sistemi yolu ile pıhtılaşma ve fibrinoliz arasında dengeği sağlayarak hemostaz sürecinin kontrolünde önemli görevleri üstlenir. Başlıca görevleri: vazodilatasyon/vazokonstriksiyon yolu ile organ kanlanması kontrolü, kan akışkanlığının korunması ve kanamanın normal fizyolojik şartlarda önlenmesi, duruma göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikler kazanabilmesi, vasküler saydam kas hücrelerinin büyüme, proliferasyon ve diferansiasyonunun kontrolünü gerçekleştirmektir (129).

Normal endotel fonksiyonları:

1. Damar tonusu kontrolü
2. Koagülasyon ve fibrinolizin düzenlenmesi
3. Dolaşan hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi

2.2.1. Damar Tonusunun Kontrolü

Önceden damar gevşemesi ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı

etkiler ile olduğu düşünülüyordu. Ancak bu görüş Robert Furchgott ve ark. tarafından tavşan aortası üzerinde yapılan deneyle dramatik şekilde değişmiştir. Bu deneyde araştırmacılar; endotelial dokusu normal olan damarlar asetilkoline (Ach) vasodilatasyonla cevap verirken, endotelial dokusu bozulmuş olan damarların asetilkoline vazokonstriksiyonla cevap verdiğini göstermişler (130). Araştırmacılar, bu deneyde saptanan farklılığı endotel dokuya bağladılar. Endotel hücrelerinin vazodilatör molekül üretmekte olduğu sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü “endothelium derived relaxing factor” (EDRF) olarak isimlendirdi. Sonralar EDRF nin Nitrik oksit (NO) olduğu ispatlandı (131). Günümüzde damar endoteli fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler salgıladığı bilinmektedir (132) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Endotel hücrelerinden salınan mediyatörler.

<p>Vasküler tonusun kontrolünde rol alan mediyatörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NO ✓ Prostaglandinler ✓ Endotelin – 1 ✓ Angiotenzin – 2 ✓ C-tip Natriuretik peptid
<p>Tromboz ve fibrinolizde rol alan mediyatörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NO ✓ Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü-1 (PAI-1) ✓ Trombomodulin ✓ Prostaglandinler ✓ Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) ✓ Doku faktörü ✓ Von Willebrand faktörü (vWF)
<p>İnflamaturar mediyatörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Monosit kemotaktik faktör-1 (MCP-1) ✓ Hücre Adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin) ✓ IL-1, IL-6, IL-18 ✓ Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa)

Endotel hücreleri vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler salgılayarak vasküler tonusun lokal kontrolünde anahtar rol oynarlar, kan basıncı ve kan akımı kontrolünde katkıda bulunurlar (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Vasküler tonusun endotel hücreleri tarafından salınan mediyatörler ile kontrolü.

Vazodilatatörler	Vazokonstriktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrik Oksit (NO) • Prostatiklin (PGI₂) • Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF) • Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF) • Adenozin • Bradikinin • Adrenomodulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Endotelin-1 (ET-1) • Anjiyotensin II • Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF) • Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) • Tromboksan A₂ • Prostoglandin H₂ • Serbest radikaller

2.2.2. Koagülasyon ve Fibrinolizin Düzenlenmesi

Endotelin fizyolojik olarak önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (133). Eğer endotele hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin antikoagulan etkileri azalır ve protrombotik bir yüzeye dönüşürler. Endotel hücre üzerine etki yapan faktörler; okside lipidler, yüzey stresi, inflamasyon, yaş ve hormonlardır. Endotel hücreleri bu faktörlere karşı homeostazi korumaya çalışır (134).

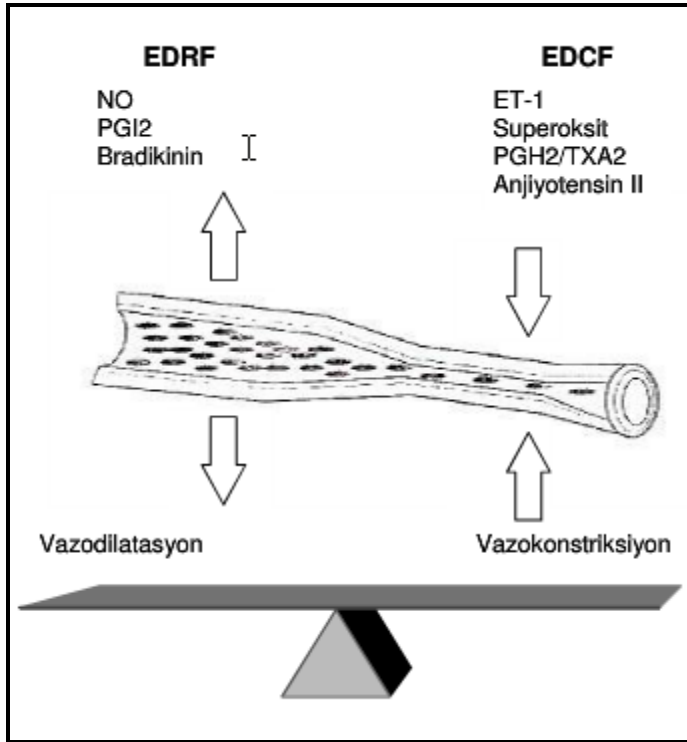
2.2.3. Dolaşan Hücre Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Sağlıklı bir damarda lökositler, trombositler ve eritrositler endotele yapışmaz ve dokulara göç etmezler. Normal fonksiyonlu bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü düzenler. Bu mekanizma bozulduğu durumlarda mikrovasküler tromboz gelişebilir.

2.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktif faktörler (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel disfonksiyonu endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin dengesizliği ile karakterize edilen endotelin sistemik patolojik durumudur (Şekil 2.4) (135). Endotel disfonksiyonunun başlıca özelliği arter ve arteriollerin NO gibi endotel kaynaklı vazodilatörlerin

etkisine yeterince dilatasyon cevabı verememesidir. Endotel disfonksiyonu endotel tarafından azalmış NO sentezi veya reaktif oksijen radikalleri tarafından NO deaktivasyonunun artması sonucu NO'nun biyoyararlanımının azalması ile ilişkilidir (136). NO biyoyararlanımında azalma endotel disfonksiyonunun en erken ve en önemli belirteçidir (137). Bunun sonucunda endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olur.



Şekil 2.4. Endotel disfonksiyonu.

Endotel disfonksiyonu tabiri NO aracılı vazodilatasyon mekanizmasının bozulmasının yanı sıra endotelin proinflamatuvar, protrombotik, proliferatif özellikler kazandığı “Endotel aktivasyonu” durumunu da kapsıyor (138). Endotel disfonksiyonu endotelin mekanik veya biyokimyasal hasarı ile oluşur. Dolayısıyla damar duvarı zedelenmesi oluşturan her hangi bir neden endotel disfonksiyonu ve tromboz oluşturabilir. Endotel disfonksiyonunda endotelin azalmış vazodilatasyona karşı cevabının değişmesi, proinflamatuvar ve protrombotik özellikler kazanması görülür. Beyaz

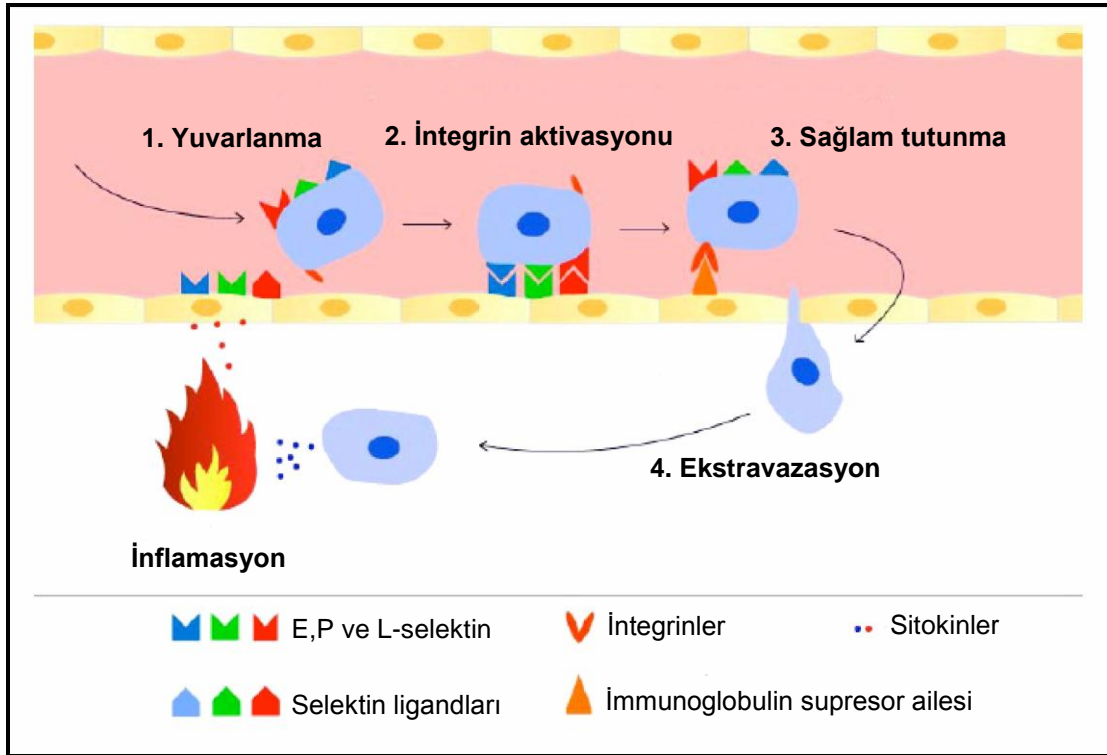
hücrelerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif radikaller endotele hasar vererek inflamasyon ile koagülasyon arasında kısır döngü oluşturuyor. Endotel hasarına yanıt olarak trombositlerde granule şekilde bulunan faktörler (vWF, P-selektin) aktive olur ve lökositlerin damar duvarından olay yerine göçüne neden olarak protrombotik ve proinflamatuvar süreci başlatır (139). Endotel hasarı ve/veya aktivasyonu ile aşırı endotel mediyatörlerinin salınımı gerçekleşir ki, bu da endotelin karşı etkilerini ortaya koyar (137). Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunun koroner arter hastalığı (140), hipertansiyon (141), diabette görülen vasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati) (142), inme, erektil disfonksiyon (143), sepsis (144) gibi hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Koroner ve periferik arter hastalarında bozulmuş endotel bağımlı dilatasyonun kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir (145). Endotel disfonksiyonu derecesi ve kardiyovasküler hastalıkların ağırlık derecesi korelasyon gösterir. Septik şok, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, Diabetes Mellitus gibi hastalıklar ve sigara kullanımı (146) gibi durumlar sonucunda endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel disfonksiyonunun ateroskleroz ve başka vasküler patolojilerin gelişiminde anahtar nokta olduğu uzun yıllardır tartışılan konudur. Bunun nedeni endotelin azalmış antikoagülan özellikler ve artmış adezyon molekülleri ekspresyonu, kemokin ve başka interlökinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin artışıdır. Adezyon moleküllerinin artmış sentezi, MCP-1 ve PAI-1 artışı inflamatuvar cevap ve protrombotik süreci başlatırlar. Endotel disfonksiyonunun kalp krizi ve inmede prognostik önemi gösterilmiştir (147). Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda endotel fonksiyon testleri yüksek prognostik değere sahiptir, fakat zor ve pahalı olduğundan rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Endotel hasarı sonucu ortaya çıkan bazı faktörler dolaşıma geçer. Endotel disfonksiyonunun tanısı için endotelden salınan hücresel ve moleküler ürün düzeylerinin ölçümünün tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Hücre adezyon molekülleri endotel hasarı ve aktivasyonunun göstergisi olarak kullanılabilir (134).

2.4. Hücre Adezyon Molekülleri – Selektinler

Hücre adezyon molekülleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. inflamatuvar cevap esnasında oluşan 3 temel olay, etkilenen alana kan akımının artması, kapiller geçirgenliğin artışı ve kapiller damarlardan inflamasyon veya hasarlı bölgeyi çevreleyen interstisyel alana lökosit göçüdür. inflamatuvar cevap, biyokimyasal mediyatörler ve immün sistem hücrelerini içine alan karmaşık biyolojik ve biyokimyasal süreçlerden oluşur. Hücreler arası ilişkileri sağladığı bilinen sitokinler, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler.

Bu etkileşim sayesinde, hücrelerin birbirleriyle ve çevreleriyle olan ilişkileri sağlanır. Hücrelerin özgün olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi hücre farklılaşması ve patolojik hallerde; inflamasyon, tümör metastazı, tümör invazyonu gibi olguların düzenlenmesinde de görev alırlar (148, 149). Hücre adezyon molekülleri değişik patolojik durumlarda önemli rol oynar. Adezyon sürecini düzenleyen pek çok sinyal ileti yolağı tanımlanmıştır. Selektinler, dolaşımdaki lökositlerle endotel hücreleri arasında başlangıç etkileşimleri düzenleyen multifonksiyonel adezyon molekülleridir. İlk olarak 10 yıl önce tanımlanmış olan selektinler; normal lenfosit toplanması, inflamatuvar cevap esnasında lökosit göçü, karbonhidrat ligand biyosentezi ve adezyon aracılı sinyal iletimi gibi alanlarda yeni görüşlerin ortaya çıkmasını sağlamışlardır. Endotel ve lökosit arasındaki ilişkide rol oynayan adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler. İntegrinler, selektinler, immünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Ayrıca işlevsel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri de vardır.



Şekil 2.5. İnflamasyon kaskadı.

Selektinler ve onların ligandları (esas olarak P- Selektin ligandı) vasküler duvarda lökosit yuvarlanması ve bağlanması için gereklidirler. Selektinler trombosit ve lökositlerin damar duvarına adezyonuna aracılık ederler. Üç tip selektin vardır; P, L, ve E selektin. L-selektin lökositler üzerinde, E-selektin sadece aktive endotel hücrelerinin yüzeyinde, P-selektin ise aktive trombositlerin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese olur. P ve L-selektinler primer olarak kan akımındaki lökositlerin endotele tutunmasından sorumludurlar, aynı zamanda lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanması ve takiben aktivasyonunu da desteklerler. E-selektin, özellikle P ve L-selektin tarafından endotele tutturulmuş olan lökositlerin yuvarlanmasının yavaşlatılmasında önemli rol oynar (150). Kan akımındaki aktive trombositler hızla lökositlerle ilişkiye girer ve damar duvarında beraber yuvarlanırlar (151). Selektif lökosit trafiğinde, lökositlerin inflamasyon alanında birikmesinde rol oynamaları ve lektin alanı (domain) içermelerinden dolayı bu ismi almışlardır. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein

bağlanması gibi bir gereklilik ve özellik olmasına karşın, selektinler karbonhidrata bağlanabilir; proteinler olarak etkilerini gösterirler. Ligandları, kan grubu determinantı Lewis X'in siyalil (sLex) içeren formudur. Nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünde ve damar duvarına infiltrasyonunda bu adezyon molekülleri hayati rol oynarlar (152). Hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) ve bazı integrinler damar duvarında inflamatuvar hücrelerin kararlı adezyonuna neden olurlar. Trombosit endotel adezyon molekül-1 (PECAM-1) kandan damar dışına hücrelerin ekstrasvasyonu için gereklidir. Hücre adezyon moleküllerinin çözünebilir formları ektodomain dökülmesi olarak tanımlanan orijinal membran bağımlı bölümünün ekstrasellüler bölgesinin proteolitik ayrışması ile oluşur. Bu proteolitik ayrışma basamağında metalloproteinazların ve nötrofil elastazın rol oynadığı düşünülmektedir. Pek çok inflamatuvar hastalıklarda adezyon moleküllerinin çözünebilir formların dolaşımdaki düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (153). Adezyon moleküllerinin çözünebilir formlarının artmış olması, endotelial aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (154).

Tablo 2.3. Hücre adezyon molekülleri.

Hücre Adezyon Molekülleri	Dağılımı	Fonksiyonu
İntegrinler Glikoprotein IIb/IIIa VLA-4 LFA-1 Mac-1	Trombosit Lökosit Lökosit Monosit, granülosit	Trombüs oluşumu VCAM-1'e bağlanır ICAM-1'e bağlanır ICAM-1'e bağlanır
Selektinler L-selektin E-selektin P-selektin	Lökosit Endotel Trombosit, endotel	Lökosit yuvarlanması Lökosit yuvarlanması Trombosit/endotel etkileşimi, lökosit yuvarlanması
İmmunglobulin süper ailesi ICAM-1 VCAM-1 PECAM	Endotel, lökosit, fibroblast, düz kas Endotel, düz kas hücresi Endotel, lökosit, trombosit	Lökositlerin bağlanması ve göçü Lökositlerin bağlanması Trombosit/endotel etkileşimi, lökositlerin bağlanması ve göçü

2.3.1. E-Selektin (CD62E)

E-Selektin aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Fakat LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1, TNF- α gibi sitokinlerle 1-4 saat içinde transkripsiyonel olarak oluşturulur. ICAM-1 ve VCAM-1'in aksine ekspresyonu 24 saat içinde bazal değerlerine iner (152). İn vivo olarak akut inflamasyon alanlarında geçici olarak ekspresyonu saptanmıştır. Ancak kronik inflamasyon alanlarında da E-Selektin ekspresyonu bulunur. Lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında aracılık eder (155). Bu sitokinlerin bazıları alerjik bireylerde antijenik bir uyarıyı izleyerek, mast hücrelerince salınır ve E-Selektin ekspresyonu ve inflamatuvar hücrelerin in vivo toplanmasına yol açar (geç faz yanıtı). Bu yanıt kinetiği in vitro endotel hücreleri üzerinde E-Selektin ekspresyonu oluşumuna yakından benzer. E-selektinin spesifik ligandı – ESL-1 dir. P-selektin ligandı olan PSGL-1 de E-selektin için ligand görevi görür (156). E-Selektin ve VCAM-1 düzeyleri tip 2 diyabetiklerde artmıştır. Bu artış glisemik kontrolden bağımsız bulunmuştur. Belki birlikte bulunan hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile ilişkili olabilir. Çeşitli anti-hipertansif ilaçların, hipertansif hastalarda adezyon molekülü düzeylerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Bu ilaçlardan en çok ACE inhibitörleri kullanılmıştır (157). E-selektin endotel hücre yüzeyinde eksprese edilir. Angiogeneziste rol oynadığı düşünülmektedir. Enflamasyonda endotelden salgılanan IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerle uyarılma sonrası endotel yüzeyinde eksprese edilir (152). Lökositlerin dokuya göçünde rol almaktadır (158). Bunun dışında angienez ve kapiller morfogenezle direkt ilişkilidir (159-161). E-selektinin plazmada bulunan çözünebilir şekli (soluble E-selektin – sES) ile selüler ekspresyonu korelasyon gösterir (160). sES aktive endotel hücreleri üzerinde 24 saat içinde artar ve 72 saate kadar artışı devam eder. Normal bireylerin plazmasında düşük düzeyde sES bulunur (162). E-selektin selüler stimülasyon sonrasında hızlıca eksprese olur ve böylece sistemik inflamasyonun erken belirteci olabilir. E-selektin yalnız endotel üzerinde bulunur ve endotel aktivasyonunun mükemmel bir belirteci olduğu kanıtlanmıştır (163). Romatoid artrit (161, 164), proliferatif diabetik retinopati (165, 166), premetürite retinopatisi (167) ve tümör büyümesi (168,

169) gibi vazoproliferatif hastalıklarda sES plazma seviyesinde artış görülmüştür. E-selektinin Tip 2 Diabet gelişmesi açısından tek başına önemli risk faktörüdür (170). E-selektinin kolon kanserinde tümör hücrelerinin transendotelial migrasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (171). E-selektin geni HphI polimorfizmi ile prematür koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (172). E-Selektin geni 128R allel mutasyonunda kazanılmış koroner arter hastalığı ve tip 2 DM riskinin arttığını gösteren çalışma var (173). Başka bir çalışmada sE-selektin sepsis ve kritik hastalıklarda enfeksiyon ve hemodinamik disfonksiyon ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (174). E-selektin plazma düzeylerinin Kawasaki hastalığı, Guillain-Barre sendromu, bronşial astım, Graves hastalığında artmış olduğu bulunmuştur (175). E-selektinin çözünebilir şekli olan sE-selektin endotel hasarı ve endotel aktivasyonu sonucunda dolaşıma katılır (160). Bu nedenle sE-selektin endotel aktivasyonu ve/veya hasarının belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (176). E-selektinin çözünebilir şekli olan sES endotel hasarı ve endotel aktivasyonu sonucunda dolaşıma katılır (160). Bu nedenle sES endotel aktivasyonu ve/veya hasarının belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (176).

2.3.2. P-Selektin (CD62P, LECAM-3)

P-Selektin trombosit ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Sentezden sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve uyarılmamış trombositlerin alfa granüllerinde depolanan hücre adezyon molekülüdür (177). İstirahat halindeki trombosit yüzeyinde bulunmamaktadır. P-selektin, histamin, bradikinin, LTC₄, trombin, substans-P, kompleman, membran atak kompleksi (MAC) gibi inflamatuvar mediyatörlerce hücre uyarılmasından sonra dakikalar içinde bu depo granülleri plazma membranına yapışırlar. P-selektin; E-selektin ile birlikte lökositlerin aktive endotel hücreleri üzerine adezyonunu sağlar (178, 179). Trombosit üzerinde eksprese edilen P-selektin trombosit kümeleri üzerine beyaz hücre toplanmasını sağlayarak trombosit-lökosit kümeleri oluşmasında rol oynar (180). Nitrik oksit trombositlerde P-selektin ekspresyonunu inhibe ederek antiagregan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (181). Uyarılmış

trombositler ve endotel hücrelerinin, P-selektin ligandı taşıyan lökositlerle iletişimini sağlar. P-selektinin spesifik bir glikoprotein ligandı lökositlerin yüzeyinde bulunan P-selektin glikoprotein ligandı-1 (PSGL-1)'dir (182). PSGL-1, aynı zamanda düşük afiniteyle E-selektin ve L-selektin için de bir ligand olup lökositlerin endotel hücreleri üzerinde yuvarlanmasına aracılık eder (183, 184). P-selektin, nötrofillerce süperoksit üretimini de inhibe eder. Bu görev nötrofillerle sık sık karşılaşan endoteli korumaya yöneliktir. P-selektin, iskemi perfüzyon incinmesi, komplemanın oluşturduğu akciğer incinmesi, romatoid artritte sinoviyal mikrovaskülarite, monosit adezyonu ve trombotik alanlarda lökositlerin birikmesi gibi bir takım trombotik ve inflamatuvar olaylarda da görev alır. Artmış soluble (çözünebilir) P-selektin (sP-selektin) endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun belirteci ve hiperkoagülasyon durumunun göstergesidir (185). P-selektin ve PSGL-1, trombüs ve inflamasyon sırasında görülen hücreler arası etkileşimde hayati rol oynarlar. Trombositlerle damar duvarı arasındaki etkileşime aracılık eden diğer trombosit reseptörü de, P-selektin için ligand olan glikoprotein Ib'dir (186). Wiebel-Palade cisimciklerinde P-selektin von Willebrand (vWF) faktörü ile birlikte toplanır. P-selektin ekspresyonunda artış von Willebrand faktör salınımı ile birlikte olur. P-selektin von Willebrand faktör multimerlerini endotel hücre yüzeyine bağlayan bir çapa görevi gördüğü öne sürülmüştür. Lökosit yüzeyinde bulunan PSGL-1 trombosit yüzeyinde bulunan P-selektin ile etkileşime girince lökosit kaynaklı mikropartiküller oluşmaya başlar. Bu mikropartiküllerin yüzeyinde yoğun miktarda doku faktörü bulunmaktadır. Bu da, koagülasyonun güçlenmesine ve fibrin oluşumunun artmasına neden olur. Aktive trombositlerden veya endotelyal hücrelerden atılan P-selektin miktarı travma derecesini yansıtır (187). Son zamanlar, P-selektinin önemli bir hastalık belirteci olduğu öne sürülmüştür. Trombotik tüketim hastalıklarında sP-selektin seviyeleri yükselmektedir (188). Hayvan çalışmalarında P-selektin monoklonal antikoları infarkt alanını küçültmüştür (189). Ayrıca arteriyal trombozda P-selektinin bloke edilmesi sonucu farmakolojik tromboliz artmıştır (190). Periferik arter hastalığı olanlarda trombositler dolaşımında hiperaktif halde bulunur (191). P-selektin derin ven

trombozunun (DVT) patofizyolojisinde de rol oynar. DVT'li hastalarda olduğu gibi tüm hiperkoagülabl hastalıklarda sP-selekin seviyeleri artmıştır (192). Bu hipotez rekombinant PSGL-1 immunglobulin kullanılarak P-selektin bloke edilmesine ve bunun sonucunda inflamasyonun ve DVT'nin azalmasının gösterilmesi ile desteklenmektedir (193). P-selektin seviyesinin artması prokoagülan mikropartiküllerin aracılığı ile trombozu hızlandırır (194). İnme sonrası ilk 7 günde ortalama P-selektin seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır. Sonuçta, P-selektin ekspresyonunun tespit edilmesi protrombotik durum olduğunu gösterir (195). Erişkin respiratuar distres sendrom, akciğer hasarı, gram negatif septik şok, romatoid artrit gibi sistemik hastalıklar da artmış P-selektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Akut akciğer hasarında plazma sP-selektin düzeyleri hasarın derecesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (175, 195). Plazmada artmış P-selektin düzeyleri endotel disfonksiyonu ve/veya trombosit aktivasyonunun belirteçidir ve hiperkoagülasyon durumunu gösterir (185, 196).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Hastalar iki grupta incelendi. Grup I Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde takip edilen 5-15 yaş arası, 7 kız ve 42 erkek toplam 55 LCPH'li hastayı içeriyordu. Grup II, 5-15 yaş arası 30 sağlam çocuk kontrol grubu olarak seçilmiştir. Kontrol grubuna genel pediatri polikliniğine dikkat eksikliği, hiperaktivite, vs. nedeniyle başvuran ve organik hastalığı olmayan çocuklar alındı. Enfeksiyon, Diabetes Mellitus, kanama bozukluğu, endokrinolojik hastalıklar dışlama kriterleri olarak belirlendi. Hem LCPH grubundaki (grup I) hem de kontrol grubundaki (grup II) hastaların ebeveynlerinden yazılı onam formu alındı. Her iki gruptaki bireylerden yaklaşık 3,6 cc periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 0,106 mol/L trisodyum sitrat içeren (mavi) tüplere (her hasta için 2 tüp olacak şekilde) alındı. Alındıktan yaklaşık 30 dakika bekledikten sonra 1000 g (3500 devir/dakika) hızda 15 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma çalışma zamanına kadar -70°C'de muhafaza edildi. Örneklerin tamamı toplandıktan sonra örneklerin tümünde sPS ve sES ölçümü ELISA yöntemi ile yapıldı (R&D systems Europe 19 Barton Lane, Oxon OX14 3NB United Kingdom). sPS ve sPE karşı spesifik monoklonal antikolar kullanılan bu analiz "quantitative sandwich immunoassay" tekniğine dayanıyor.

3.1. Deneyin Yapılışı

3.1.1. sPS Düzeyinin Ölçülmesi

1. Reaktifler, standartlar ve örnek plazmalar oda sıcaklığına getirilerek hazırlandı.
2. Plazmalar 20 kat seyreltildi.
3. Mikroplakada her biri için ayrılan bölüme 100µL hacminde standart, kontrol ve örnekler (plazma) koyuldu. Kör (blank) için bir bölme boş bırakıldı.

4. Her bir bölmeye 100µL sPS konjugatı ilave edilerek 1 saat oda sıcaklığında bekletildi (inkübasyona bırakıldı).
5. 1 saat sonrasında mikropilaka 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanıp aspire edildi.
6. 100 µL substrat (tetrametilbenzidin) her bir bölmeye eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi (inkübasyona bırakıldı).
7. Her bir bölmeye 100 µL Stop (asid) solüsyonu ilave edildi.
8. Örnekleri ve standardı içeren mikropilaka 450 nm dalga boyunda ölçümü (doğrulama dalga boyu 620 nm) yapıldı.
9. Veriler bilgisayara girildi ve sonuçlar elde edildi.

3.1.2. sES Düzeyinin Ölçülmesi

1. Reaktifler, standartlar ve örnek plazmalar oda sıcaklığına getirilerek hazırlandı.
2. Örnek plazmalar 10 kat seyreltildi.
3. Her bölmeye 100 µL sulandırıcı RD1W eklendi.
4. Mikropilakada her biri için ayrılan bölüme 100µL hacminde standart, kontrol ve örnekler (plazma) koyuldu. Kör (blank) için bir bölme boş bırakıldı.
5. 2 saat oda sıcaklığında bekletildi (inkübasyona bırakıldı).
6. 2 saat sonrasında mikropilaka 300 µl yıkama solüsyonu ile 4 kere yıkanıp aspire edildi.
7. Her bölmeye 200 µL sES konjugatı eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi (inkübasyona bırakıldı).
8. 6. adımdaki gibi aspirasyon ve yıkama işlemi tekrarlandı.
9. 200 µL substrat (tetrametilbenzidin) her bir bölmeye eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika ışıktan korunarak bekletildi (karanlıkta inkübasyona bırakıldı).
10. Her bir bölmeye 50 µL Stop (asit) solüsyonu ilave edildi.
11. Örnekleri ve standardı içeren mikropilaka 450nm dalga boyunda ölçümü (doğrulama dalga boyu 620 nm) yapıldı.
12. Veriler bilgisayara girildi ve sonuçlar elde edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirilme

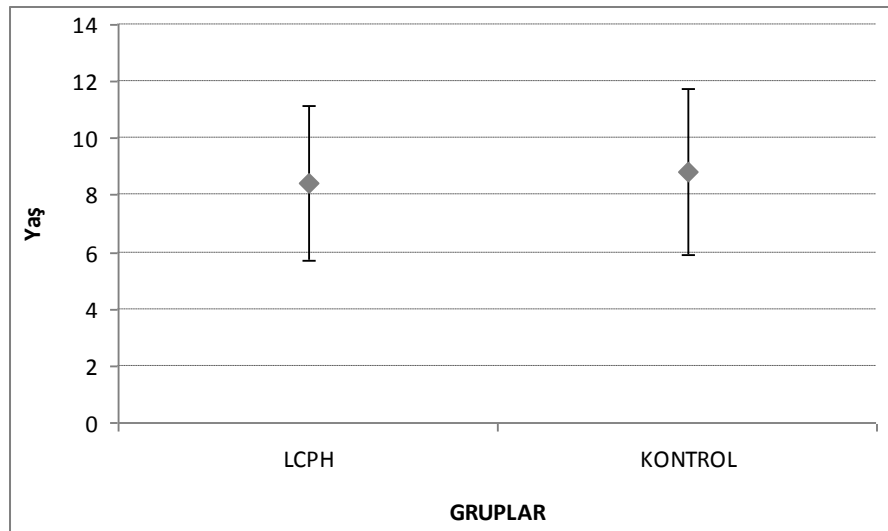
Verilerin değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. İstatistiksel analiz hasta grubu ile kontrol grubu sPS ve sES düzeylerinin ve yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p değeri $<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta grubunda radyografik alt grupların evrelere göre karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma grafiği ve çizgi grafiği ile ifade edildi.

4. BULGULAR

Sonuçlar SPSS 17 programı kullanılarak değerlendirildi. Grup I'de ortalama yaş $8,42 \pm 2,72$ (5-15) yaş, grup II'de $8,83 \pm 2,92$ (5-14) yaş idi. T-testi kullanılarak gruplar arasındaki yaş farkına bakıldı. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,514$). Gruplar arasında E-selektin ve P-selektin değerlerinin farkına T-testi ile bakıldı. E-Selektin grup I'de $54,92 \pm 18,84$ ng/ml, grup II'de $45,64 \pm 15,31$ ng/ml olarak bulundu ($p=0,022$). P-Selektin grup I'de $46,40 \pm 20,35$ ng/ml ve grup II'de $36,92 \pm 9,84$ ng/ml ($p=0,023$). Grup I'de hem E-selektin hem de P-selektin değerleri grup II'ye göre anlamlı olarak yüksekti. LCPH radyografik alt grupları (başlangıç, fragmentasyon, iyileşme) arasında E-selektin ve P-selektin değerlerinin karşılaştırılmasına Kruskal-Wallis testi ile bakıldı. E-selektin ve P-selektin plazma düzeyleri LCPH grubunun (grup I) radyografik alt grupları arasında anlamlı fark göstermedi ($p=0,915$ ve $p=0,712$ uygun olarak).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması.

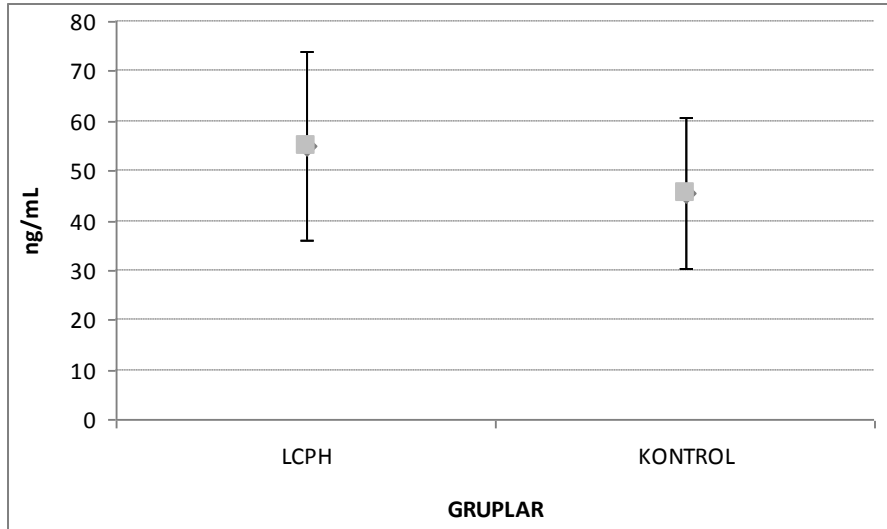
	Grup I (LCPH)	Grup II (Kontrol)	P değeri
Yaş	$8,42 \pm 2,72$	$8,83 \pm 2,92$	0,514



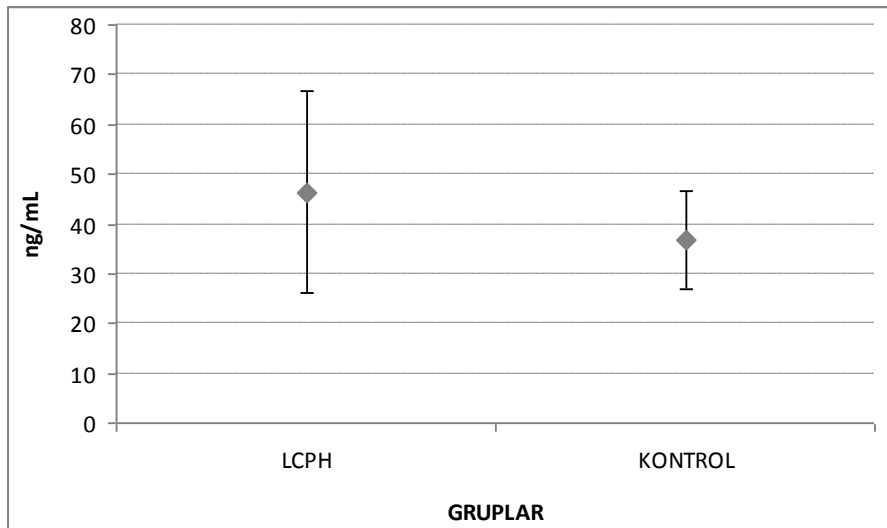
Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması.

Tablo 4.2. İki grup arasında P-selektin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

	Grup I (LCPH)	Grup II (Kontrol)	P değeri
E-selektin	54,92±18,84	45,64±15,31	0,022
P-selektin	46,40±20,35	36,92±9,84	0,023



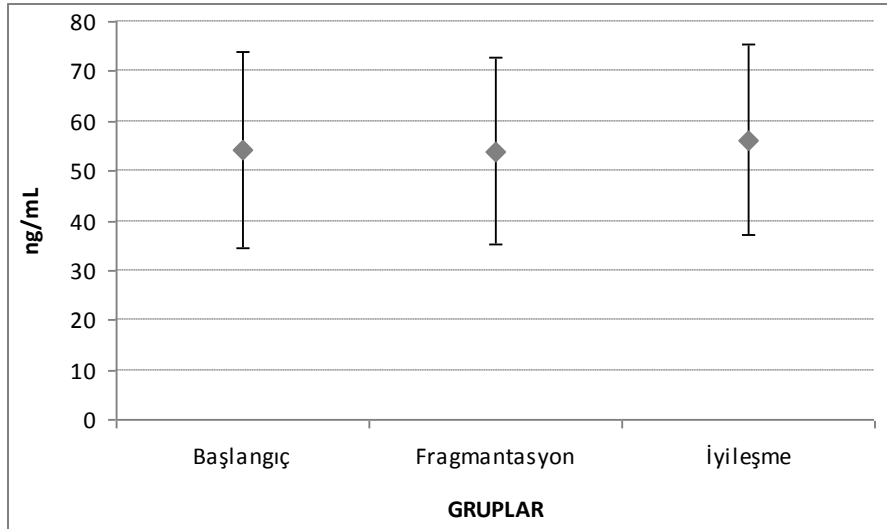
Şekil 4.2. Gruplar arasında E-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.



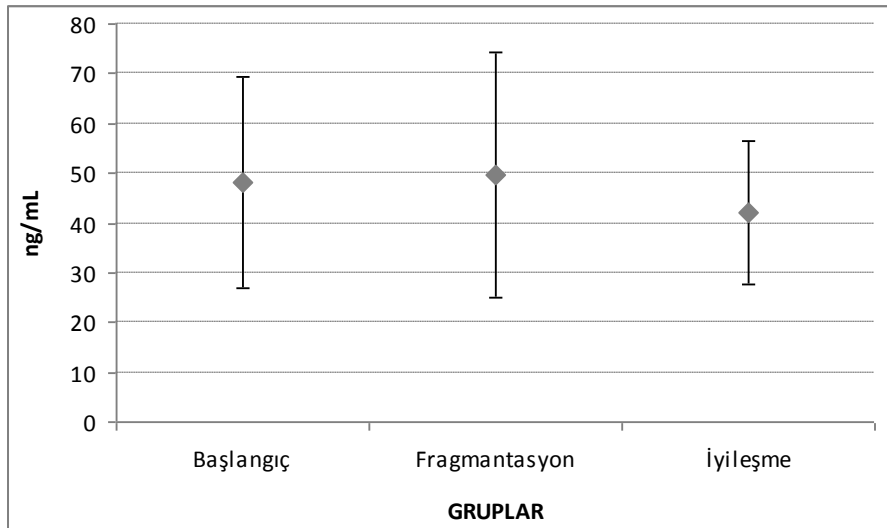
Şekil 4.3. Gruplar arasında P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 4.3. Hastalığın radyolojik evreleri arasında E-selektin ve P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Başlangıç	Fragmantasyon	İyileşmiş	p değeri
E-selektin	54,31±19,64	53,92±18,74	56,29±19,30	0,915
P-selektin	48,15±21,06	49,73±24,72	41,97±14,38	0,712



Şekil 4.4. Hastalığın radyolojik evreleri arasında E-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.



Şekil 4.5. Hastalığın radyolojik evreleri arasında P-selektin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

LCPH etiyolojisinin tam olarak bilinmemesine rağmen klinik ve deneysel kanıtlar ana patolojik olayın femur başı kan dolaşımının bozulması olduğunu destekliyor. LCPH kemik nekrozuna neden olan, esasen, mikrovasküler oklüzyon hastalığıdır. LCPH'nin erken evresinde superior kapsüler arterin obstrüksiyonu ve epifizin devaskülarizasyonu, hastalığın sonraki evrelerinde epifizin revaskülarize olduğu anjiyografik olarak gösterilmiştir (30). Hayvan modelinde femur başının venöz drenajının tıkanması femur başında LCPH benzeri değişikliklere neden olmuştur (42). LCPH'de kardiyovasküler hastalıkların rikinde artış olduğu saptanmıştır (197). Maternal sigara içiminin LCPH riskinde artışa neden olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (47). Bu çalışmalar LCPH etiyolojisinde femur başının dolaşım bozukluğu teorisini destekliyor. Hiperkoagülasyonun ve hipofibrinolizin rol oynadığı damarsal oklüzyon muhtemel etiyolojik nedendir (25). Glueck ve ark. hastaların %75'inde koagülasyon bozukluğu olduğunu ve böylelikle LCPH etiyolojisinde hiperkoagülasyonun rol oynayabileceğini gösterdiler (14). Daha sonra hiperkoagülasyon parametreleri ile LCPH'yi ilişkilendiren seri çalışmalar bu teoriyi destekledi. Glueck ve ark. sonuçlarından daha az oranda olmakla birlikte başka çalışmalarda da LCPH'de koagülasyon anormallikleri rapor edilmiştir (15-18). Sonraki çalışmalarda hasta ve kontrol grubu arasında Protein C, Protein S, Antitrombin III eksikliği ve Faktör V Leiden mutasyonu açısından fark bulunamamıştır (19-23). Başka bir çalışmada LCPH hastalarında Protein C, Protein S seviyelerinin artmadığı ve Antitrombin III eksikliğinin olmadığı fakat Faktör V Leiden ve Antikardiyolipin antikorlarının LCPH grubunda yüksek olduğu gösterilmiştir (24). En son çalışmada LCPH'li hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin G20210A mutasyonu kontrol gruba göre daha sık görülmüştür. Bu çalışmada atmış Faktör VIII düzeyi ve Protein S defisitinin de armış LCPH riski ile ilişkili olduğu saptanırken, Fibrinojen ve Protein C düzeylerinin LCPH ile ilişkisi saptanmamıştır. Yazarlar bunu çocuklarda Protein C'nin erişkin düzeylere geç ergenlik döneminde ulaşması

ile ilişkilendirmişlerdir (16 yaş civarında). Aynı çalışmada koagülasyon bozukluklarının sayısı arttıkça, özellikle erkek bireylerde, LCPH riskte de artış olduğu bildirilmiştir (25). Buna karşın diğer çalışmada LCPH’de Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansının kontrol gruba göre artmış olmadığı gösterilmiştir (13). Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) önemli doğal antikoagulan moleküldür ve eksikliği protrombotik durumlara götürür (26). Daha önce kliniğimizde yapılmış olan çalışmada TFPI plazma düzeylerinin LCPH’de kontrol gruba göre artmış olduğu gösterilmiştir. TFPI artışının LCPH’de lokal mikrovasküler oklüzyon ve revaskülarizasyona karşı oluşan savunma mekanizması sonucunda olabileceği düşünülmüştür (27). Kliniğimizde yapılmış olan diğer çalışmada LCPH’de Global Fibrinolitik Kapasite (GFK) ve Trombomodulin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (28). GFK trombotik hastalıklarda net fibrinolitik yanıtın, Trombomodulin endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun göstergesidir. Bu çalışma da LCPH etiopatogenezinde endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun önemli nokta olabileceğini düşündürmüştür. Günümüzde LCPH etiopatogenezinde hiperkoagülasyon ve hipofibrinin rolü güncel tartışma konusudur.

LCPH’nin diğer önemli bir özelliği epifizyal nekroza sekonder olarak gelişen (veya öncüllük eden) belirgin sinovitin olmasıdır (54). LCPH’de sinovyal dokunun histopatolojik ve elektron mikroskopu ile inceleme sonucunda perivasküler alanda lenfosit ve plazma hücrelerinin birikimi görülmüştür (198). İnflamatuar değişiklikler özellikle fragmantasyon evresinde görülür. inflamasyonun kemik oluşumu üzerinde inhibe edici etkisi Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda görülmektedir (199). İnflamatuar sitokinlerin mezenkimal kök hücrelerden osteoblast oluşumunu inhibe ettiği düşünülmektedir (200). Patofizyolojik mekanizmanın aynı olduğu düşünülürse, LCPH’de inflamasyon kontrolü yeni kemik oluşumuna ve kemik rezorpsiyonunun azalmasına yol açarak hastalık sürecinin sınırlanmasına neden olacağı tahmin edilebilir. İnflamasyon aynı zamanda potent protrombotik uyarıcıdır; başlatılmış inflamasyon kaskadı prokoagulan faktörlerin artmasına, doğal antikoagulan faktörlerin azalmasına ve fibrinolitik aktivitenin inhibisyonuna neden oluyor (201). Damar endotelinin mekanik

veya kimyasal hasarı ve endotel aktivasyonu inflamasyon kaskadını başlatır. Endotelin proinflamatuvar ve protrombotik özellikler kazandığı bu durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunun koroner arter hastalığı (140), hipertansiyon (141), diabette görülen vasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati) (142), inme, erektil disfonksiyon (143), sepsis (144) gibi trombozla seyreden hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. E-selektin ve P-selektin endotel disfonksiyonunun belirteçleridirler ve artışı endotel ve trombosit aktivasyonu ve/veya hasarı olduğunu gösterdikleri yapılmış çalışmalarda kanıtlanmıştır (163, 185). Endotel hücreleri hastalığın patogenezinde inflamasyon ve/veya tromboz yolu ile önemli rol oynamaktadır (202). E-selektin yalnız aktive endotelde eksprese edildiğinden endotel aktivasyonu ve hasarının önemli göstergisi olduğu tespit edilmiştir (203). E-selektin TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlere yanıt olarak endotel hücrelerinde eksprese olur ve beyaz hücre-endotel ilişkisinde mediyatör görevi alır (204). sE-selektin hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, tümör metastazları, ateroskleroz gibi hastalıklarda yüksek bulunmuştur (176). Trombositler tromboz ve hemostazda önemli rol oynamalarının yanı sıra düşük dereceli sistemik inflamasyona da katkıda bulunurlar. Endotel disfonksiyonu trombosit aktivasyonu ve damar duvarına adezyonu kaskadını başlatır (205). P-selektin proaterojenik ve protrombotik özelliklere sahiptir. Dolaşımda aktive trombositlerin varlığı endotelial P-selektin ve sP-selektin (çözünebilir P-selektin) etkileşimi sonucunda P-selektin aracılı beyaz hücre yuvarlanmasını stimule ederek mikrovasküler trombozu tetikliyor. Vasküler inflamasyon ve trombozda trombosit aracılı kompleman aktivasyonu da gerçekleşiyor olabilir (206). Biz bu çalışmada iki önemli endotel ve trombosit belirteçi olan sE-selektin ve sP-selektin plazma değerlerini LCPH'de artmış olarak bulduk. Bizim çalışmamızda artmış bulunan sE-selektin ve sP-selektin endotel aktivasyonu ve/veya hasarını gösteriyor ve hastalığın birçok özelliklerini açıklıyor. LCPH'de mikrovasküler tromboz ve azalmış kan akımı immünolojik veya inflamatuvar hasara bağlı olarak endotel işlevlerinin bozulmasına neden olabilir veya primer olarak endotel disfonksiyonu mikrovasküler dolaşımı bozarak hastalığın başlatır. Biz

bu çalışmada LCPH'de endotel aktivasyonunu ilk kez gösterdik. sES düzeylerinde tespit edilen yükselme LCPH'de primer endotel hasarının predomınan faktör olabileceğini açıklıyor. Sonuçlarımız, P-selektin ve E-selektin düzeylerinin tespit edilen yükselmelerinin gösterdiği gibi, aktive olmuş trombositler ve muhtemel de endotel aktivasyonu LCPH'de mikrovasküler tromboz ve/veya inflamasyona yol açtığını düşündürüyor. Bizim çalışmaya aldığımız hastalar farklı radyolojik evrelerde olan hastalardı. Bu çalışmada hastalığın radyolojik evreleri (başlangıcı fragmantasyon, iyileşme) arasında sE-selektin ve sP-selektin arasında fark bulunamaması hastalık sürecinin tüm evrelerinde devam eden endotel ve trombosit aktivasyonunu durumunu gösteriyor olabilir. Sonuçlarımız LCPH patogeneğinde trombotik komponentin olduğu fikrini destekliyor. Endotel disfonksiyonu mekanizmasının anlaşılması endotelin normal fonksiyonlarının geri döndürülmesine yönelik yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Selektinlerin bloke edilmesi patogeneğinde endotel disfonksiyonunun rol aldığı birçok hastalıkların tedavisinde ümit verici gözüküyor (207, 208). Legg-Calvé-Perthes hastalığının günümüzdeki tedavi yöntemleri yukarıda da bahsedildiği gibi, etiopatogeneze yönelik değildir. Gelecekte LCPH tedavisi biyolojik ve farmakolojik ajanlar yönünde olacağı düşünülmektedir (78). Koagülasyon bozuklukları ile giden erişkin kalça osteonekrozunda antikoagülan tedavisinin osteonekrozu yavaşlattığı ve durdurduğu bilinmektedir (209). LCPH etiolojisinde trombotik komponentin olduğu düşünülürse, hastalığın erken evresinde antikoagülan tedavisinin hastalık sürecini kısaltabileceği ve geri döndürebileceği tahmin edilebilir. Fakat LCPH tanısı genellikle geç evrelerde konulur ve uygulanacak antikoagülan tedavisinin kanama riskleri de göz önünde bulundurulursa ne kadar etkili olacağı hakkında fikir yürütmek zor olacaktır. Aynı patofiziyojijiyi paylaşan diğer hastalıklarda endotel disfonksiyonuna yönelik farmakolojik tedavi yöntemleri (ACE inhibitörleri, Ksantin oksidaz inhibitörleri, TNF- α inhibitörleri, COX-2 inhibitörleri, TxA2 inhibitörleri, Protein Kinaz C inhibitörleri, Vitamin C, antioksidanlar, L-arjinin, Tetrahidrobiopterin, Folat) araştırma aşamasındadır ve gelecekte LCPH'nin konservatif tedavisi ile

ilişkilendirilebilir (132). “Proliferator-activated receptor- γ ” aktivatörleri (glitazonlar) ve “Proliferator-activated receptor- α ” aktivatörleri (fibratlar) endotel disfonksiyonunu düzelttiği bulunmuştur (210, 211). Yenilerde endotel progenitör hücrelerin endotel disfonksiyonu tedavisinde rolü araştırılmaya başlamıştır. Bunlar endotel hücrelerine diferansiye olma kapasitesinde olan primitif kemik iliği hücreleridir ve endotelyal lezyonların tamirinde fizyolojik görev alırlar. Kanda dolaşan endotel progenitör hücreler endotel disfonksiyonu ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (212, 213). Statinlerin endotel progenitör hücre sayısını arttırdığı bildirilmiştir (214). Eritropoetin kemik iliğinden endotel progenitör hücrelerin dolaşıma geçmesini stimule eder (215). Endotel progenitör hücre transferi endotel disfonksiyonu tedavisinde yeni yaklaşım olabilir. Bu yöntemle periferik iskemik hastalıklarda ve miyokard iskemisinde başarılı sonuçlar elde etmek mümkün olmuştur (212). Gelecekte LCPH’de selektinlerin rolünü kesinleştirmek için in vivo modeller üzerinde çalışılabilir. LCPH tedavisinde endotel disfonksiyonunu hedefleyen tedavi yöntemleri gelecekte araştırılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

LCPH'nin etiopatogenezi ve hastalık sürecinde devam eden inflamatuvar, immünolojik ve hemostatik değişiklikler günümüzde tam olarak açıklanmamıştır. Biz bu çalışmada LCPH'de endotel aktivasyonu ve/veya zedelenmesini gösterebilmek amacıyla dolaşımdaki sE-selektin ve sP-selektinlerin hasta ve kontrol grubunda plazma değerlerini ölçtük. Çalışmamızın sonucuna göre iki önemli endotel ve trombosit markeri olan sE-selektin ve sP-selektin plazma düzeyleri LCPH grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Aktive olmuş trombositler ve trombosit-endotel ilişkisi LCPH patobiyolojisinde rol oynuyor olabilir. Dolaşımdaki aktive olmuş trombositler trombosit-P-selektin ve endotel-P-selektin ilişkisi sonucunda P-selektin aracılı beyaz hücre yuvarlanmasını stimüle ederek mikrovasküler tromboza neden oluyor. Sonuçlarımız P-selektin ve E-selektin artışına neden olan trombosit aktivasyonunun ve mümkündür ki, endotel aktivasyonunun LCPH'de mikrovasküler tromboz ve/veya inflamasyona yol açtığını düşündürüyor. Endotel disfonksiyonu Legg-Calvé-Perthes hastalığının patogenezinde önemli rol oynayabilir. LCPH'de mikrovasküler tromboz ve azalmış kan akımı immünolojik veya inflamatuvar hasara bağlı olarak endotel işlevlerinin bozulmasına neden olabilir. Belki de primer olarak endotel disfonksiyonu inflamasyon kaskadını başlatarak mikrovasküler dolaşımın bozulmasına ve hastalığın başlanmasına neden oluyordur. sE-selektin ve sP-selektin plazma düzeylerinin LCPH grubunda radyolojik alt gruplar arasında anlamlı fark göstermemesi endotel ve trombosit aktivasyonunun hastalık süreci boyunca devam ettiğini düşündürüyor. Günümüzde LCPH tedavisi etiyojjiye yönelik değildir. LCPH etiyojjisinde endotel disfonksiyonunun rolünün aydınlaştırılması gelecekte yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Gelecekte LCPH'de endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun hastalığın mikrovasküler koagülasyondaki rolünün araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Legg A. An obscure affection of the hip-joint. *Boston Med and Surg J* 1910,162:202-204.
2. Calvé J. Sur une forme particulière de pseudo-coxalgie greffée sur des déformations caractéristiques de l'extrémité supérieure du fémur. *Rev Chir* 1910,42:54-84.
3. Perthes GC. Über arthritis deformans juvenilis. *Deutsche Zeitschr Chir* 1910,107:111-159.
4. Nevelos AB. Perthes' disease. The family tree. *Clin Orthop Relat Res* 1986:13-22.
5. Purry NA. The incidence of Perthes' disease in three population groups in the Eastern Cape region of South Africa. *J Bone Joint Surg Br* 1982,64:286-288.
6. Kim WC, Hiroshima K, Imaeda T. Multicenter study for Legg-Calve-Perthes disease in Japan. *J Orthop Sci* 2006,11:333-341.
7. Rowe SM, Jung ST, Lee KB, Bae BH, Cheon SY, Kang KD. The incidence of Perthes' disease in Korea: a focus on differences among races. *J Bone Joint Surg Br* 2005,87:1666-1668.
8. Molloy MK, MacMahon B. Incidence of Legg-Perthes disease (osteochondritis deformans). *N Engl J Med* 1966,275:988-990.
9. Fisher RL. An epidemiological study of Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 1972,54:769-778.
10. Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease: etiology, pathogenesis, and biology. *J Pediatr Orthop* 2011,31:S141-146.

11. Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calve-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis Rheum* 2008,58:1701-1706.
12. Miyamoto Y MT, Kitoh H. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calvé-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet* 2007,121:625-629.
13. Kenet G, Ezra E, Wientroub S, Steinberg DM, Rosenberg N, Waldman D. Perthes' disease and the search for genetic associations: collagen mutations, Gaucher's disease and thrombophilia. *J Bone Joint Surg Br* 2008,90:1507-1511.
14. Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D, Freiberg R, Kahn A, Hamer T. Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. *Pediatr Res* 1994,35:383-388.
15. Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, Oliveira GB, Pagnano RG, Volpon JB. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999,19:84-87.
16. Eldridge J, Dilley A, Austin H, M EL-J, Wolstein L, Doris J. The role of protein C, protein S, and resistance to activated protein C in Legg-Perthes disease. *Pediatrics* 2001,107:1329-1334.
17. Gruppo R, Glueck CJ, Wall E, Roy D, Wang P. Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation. *J Pediatr* 1998,132:885-888.
18. Szepesi K, Posan E, Harsfalvi J, Ajzner E, Szucs G, Gaspar L. The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation. *J Bone Joint Surg Br* 2004,86:426-429.

19. Hayek S, Kenet G, Lubetsky A, Rosenberg N, Gitel S, Wientroub S. Does thrombophilia play an aetiological role in Legg-Calve-Perthes disease? *J Bone Joint Surg Br* 1999,81:686-690.
20. Kealey WD, Mayne EE, McDonald W, Murray P, Cosgrove AP. The role of coagulation abnormalities in the development of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 2000,82:744-746.
21. Lopez-Franco M, Gonzalez-Moran G, De Lucas JC, Jr., Llamas P, de Velasco JF, Vivancos JC, . Legg-perthes disease and heritable thrombophilia. *J Pediatr Orthop* 2005,25:456-459.
22. Sirvent N, Fisher F, el Hayek T, Appert A, Giudicelli H, Griffet J. Absence of congenital prethrombotic disorders in children with Legg-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 2000,9:24-27.
23. Hresko MT, McDougall PA, Gorlin JB, Vamvakas EC, Kasser JR, Neufeld EJ. Prospective reevaluation of the association between thrombotic diathesis and legg-perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 2002,84-A:1613-1618.
24. Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ, Wang P, Roy DR, Wall EJ. Legg-Calve-Perthes disease and thrombophilia. *J Bone Joint Surg Am* 2004,86-A:2642-2647.
25. Vosmaer A, Pereira RR, Koenderman JS, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Coagulation abnormalities in Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 2010,92:121-128.
26. Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003,101:4387-4392.
27. Aksoy MC, Aksoy DY, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Kirazli S, Alpaslan M. Enhanced tissue factor pathway inhibitor response as a defense mechanism against ongoing local microvascular events of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2005,22:391-399.

28. Aksoy MC, Aksoy DY, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Kirazli S, Alpaslan M. Thrombomodulin and GFC levels in Legg-Calve-Perthes disease. *Hematology* 2008,13:324-328.
29. Chung SM. The arterial supply of the developing proximal end of the human femur. *J Bone Joint Surg Am* 1976,58:961-970.
30. Theron J. Angiography in Legg-Calve-Perthes disease. *Radiology* 1980,135:81-92.
31. de Camargo FP, de Godoy RM, Jr., Tovo R. Angiography in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res* 1984:216-220.
32. Atsumi T, Yamano K, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T. The blood supply of the lateral epiphyseal arteries in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 2000,82:392-398.
33. O'Hara JP, 3rd, Dommissse GF. Extraosseous blood supply to the neonatal femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1983:293-297.
34. Inoue A, Freeman MA, Vernon-Roberts B, Mizuno S. The pathogenesis of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1976,58-B:453-461.
35. Langenskiold A. Changes in the capital growth plate and the proximal femoral metaphysis in Legg-Calve-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res* 1980:110-114.
36. Lemoine A. Vascular changes after interference with the blood flow of the femoral head of the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 1957,39-B:763-777.
37. Sanchis M, Zahir A, Freeman MA. The experimental simulation of Perthes disease by consecutive interruptions of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy. *J Bone Joint Surg Am* 1973,55:335-342.
38. Freeman MA, England JP. Experimental infarction of the immature canine femoral head. *Proc R Soc Med* 1969,62:431-433.

39. Catterall A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemp HB, Dolman CL, . A review of the morphology of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1982,64:269-275.
40. Suramo I, Vuoria P. Cineangiographic study of the venous drainage of the femoral neck in children. *Ann Clin Res* 1976,8:8-14.
41. Heikkinen E, Lanning P, Suramo I, Puranen J. The venous drainage of the femoral neck as a prognostic sign in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand* 1980,51:501-503.
42. Liu SL, Ho TC. The role of venous hypertension in the pathogenesis of Legg-Perthes disease. A clinical and experimental study. *J Bone Joint Surg Am* 1991,73:194-200.
43. Burwell RG, Dangerfield PH, Hall DJ, Vernon CL, Harrison MH. Perthes' disease. An anthropometric study revealing impaired and disproportionate growth. *J Bone Joint Surg Br* 1978,60-B:461-477.
44. Hall AJ, Barker DJ, Dangerfield PH, Osmond C, Taylor JF. Small feet and Perthes' disease. A survey in Liverpool. *J Bone Joint Surg Br* 1988,70:611-613.
45. Wynne-Davies R, Gormley J. The aetiology of Perthes' disease. Genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburgh and Glasgow patients. *J Bone Joint Surg Br* 1978,60:6-14.
46. Molloy MK, Macmahon B. Birth weight and Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 1967,49:498-506.
47. Bahmanyar S, Montgomery SM, Weiss RJ, Ekblom A. Maternal smoking during pregnancy, other prenatal and perinatal factors, and the risk of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatrics* 2008,122:e459-464.
48. Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S, Lie SA. The epidemiology and aetiology of Perthes' disease in Norway. A nationwide study of 425 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2006,88:1217-1223.

49. Kristmundsdottir F, Burwell RG, Harrison MH. Delayed skeletal maturation in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand* 1987,58:277-279.
50. Weiner DS, O'Dell HW. Legg-Calve-Perthes disease. Observations on skeletal maturation. *Clin Orthop Relat Res* 1970,68:44-49.
51. Douglas G, Rang M. The role of trauma in the pathogenesis of the osteochondroses. *Clin Orthop Relat Res* 1981:28-32.
52. Loder RT, Schwartz EM, Hensinger RN. Behavioral characteristics of children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1993,13:598-601.
53. Hall AJ, Barker DJ, Lawton D. The social origins of Perthes' disease of the hip. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990,4:64-70.
54. Wingstrand H. Significance of synovitis in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 1999,8:156-160.
55. Tanaka H, Tamura K, Takano K, Inoue N, Yoshioka H, Odera K. Serum somatomedin A in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand* 1984,55:135-140.
56. Kitsugi T, Kasahara Y, Seto Y, Komai S. Normal somatomedin-C activity measured by radioimmunoassay in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res* 1989:217-221.
57. Motokawa S. (Effect of serum factors on skeletal growth in Perthes' disease). *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990,64:790-797.
58. Neidel J, Zander D, Hackenbroch MH. No physiologic age-related increase of circulating somatomedin-C during early stage of Perthes' disease: a longitudinal study in 21 boys. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992,111:171-173.
59. Neidel J, Boddenberg B, Zander D, Schicha H, Rutt J, Hackenbroch MH. Thyroid function in Legg-Calve-Perthes disease: cross-sectional and longitudinal study. *J Pediatr Orthop* 1993,13:592-597.

60. Rayner PH, Schwalbe SL, Hall DJ. An assessment of endocrine function in boys with Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res* 1986;124:124-128.
61. Kealey WD, Lappin KJ, Leslie H, Sheridan B, Cosgrove AP. Endocrine profile and physical stature of children with Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2004;24:161-166.
62. Neidel J, Zander D, Hackenbroch MH. Low plasma levels of insulin-like growth factor I in Perthes' disease. A controlled study of 59 consecutive children. *Acta Orthop Scand* 1992;63:393-398.
63. Matsumoto T, Enomoto H, Takahashi K, Motokawa S. Decreased levels of IGF binding protein-3 in serum from children with Perthes' disease. *Acta Orthop Scand* 1998;69:125-128.
64. Neidel J, Schonau E, Zander D, Rutt J, Hackenbroch MH. Normal plasma levels of IGF binding protein in Perthes' disease. Follow-up of previous report. *Acta Orthop Scand* 1993;64:540-542.
65. Garcia Mata S, Ardanaz Aicua E, Hidalgo Ovejero A, Martinez Grande M. Legg-Calve-Perthes disease and passive smoking. *J Pediatr Orthop* 2000;20:326-330.
66. Gordon JE, Schoenecker PL, Osland JD, Dobbs MB, Szymanski DA, Luhmann SJ. Smoking and socio-economic status in the etiology and severity of Legg-Calve-Perthes' disease. *J Pediatr Orthop B* 2004;13:367-370.
67. Catterall A, Roberts GC, Wynne-Davies R. Association of Perthes' disease with congenital anomalies of genitourinary tract and inguinal region. *Lancet* 1971;1:996-997.
68. Harper PS, Brotherton BJ, Cochlin D. Genetic risks in Perthes' disease. *Clin Genet* 1976;10:178-182.

69. Hall DJ, Harrison MH, Burwell RG. Congenital abnormalities and Perthes' disease. Clinical evidence that children with Perthes' disease may have a major congenital defect. *J Bone Joint Surg Br* 1979,61:18-25.
70. Hall AJ, Margetts BM, Barker DJ, Walsh HP, Redfern TR, Taylor JF. Low blood manganese levels in Liverpool children with Perthes' disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989,3:131-135.
71. Perry CA, Taylor JF, Nunn A, Dangerfield PH, Delves H. Perthes' disease and blood manganese levels. *Arch Dis Child* 2000,82:428.
72. Conway JJ. A scintigraphic classification of Legg-Calve-Perthes disease. *Semin Nucl Med* 1993,23:274-295.
73. Lamer S, Dorgeret S, Khairouni A, Mazda K, Brillet PY, Bacheville E. Femoral head vascularisation in Legg-Calve-Perthes disease: comparison of dynamic gadolinium-enhanced subtraction MRI with bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2002,32:580-585.
74. Jonsater S. Coxa plana; a histo-pathologic and arthrographic study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1953,12:5-98.
75. Pringle D, Koob TJ, Kim HK. Indentation properties of growing femoral head following ischemic necrosis. *J Orthop Res* 2004,22:122-130.
76. Kim HK, Su PH. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J Bone Joint Surg Am* 2002,84-A:1329-1334.
77. Hofstaetter JG, Roschger P, Klaushofer K, Kim HK. Increased matrix mineralization in the immature femoral head following ischemic osteonecrosis. *Bone* 2010,46:379-385.
78. Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Bauss F, Kim HK. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res* 2007,22:93-100.

79. Kim HK, Randall TS, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am* 2005,87:550-557.
80. Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech* 2001,34:859-871.
81. Rosenfeld SB, Herring JA, Chao JC. Legg-calve-perthes disease: a review of cases with onset before six years of age. *J Bone Joint Surg Am* 2007,89:2712-2722.
82. Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2010,18:676-686.
83. Dimeglio A, Canavese F. Imaging in Legg-Calve-Perthes disease. *Orthop Clin North Am* 2011,42:297-302, v.
84. Kamegaya M, Moriya H, Tsuchiya K, Akita T, Ogata S, Someya M. Arthrography of early Perthes' disease. Swelling of the ligamentum teres as a cause of subluxation. *J Bone Joint Surg Br* 1989,71:413-417.
85. de Sanctis N, Rega AN, Rondinella F. Prognostic evaluation of Legg-Calve-Perthes disease by MRI. Part I: the role of physeal involvement. *J Pediatr Orthop* 2000,20:455-462.
86. Bos CF, Bloem JL, Bloem RM. Sequential magnetic resonance imaging in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1991,73:219-224.
87. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME,. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology* 1987,162:709-715.
88. Lecuire F. The long-term outcome of primary osteochondritis of the hip (Legg-Calve-Perthes' disease). *J Bone Joint Surg Br* 2002,84:636-640.

89. Zilkens C, Holstein A, Bittersohl B, Jager M, Haamberg T, Miese F. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in the long-term follow-up after Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2010,30:147-153.
90. Pienkowski D, Resig J, Talwalkar V, Tylkowski C. Novel three-dimensional MRI technique for study of cartilaginous hip surfaces in Legg-Calve-Perthes disease. *J Orthop Res* 2009,27:981-988.
91. Jaramillo D. What is the optimal imaging of osteonecrosis, Perthes, and bone infarcts? *Pediatr Radiol* 2009,39 Suppl 2:S216-219.
92. Catterall A. The natural history of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1971,53:37-53.
93. Catterall A. Legg-Calve-Perthes syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1981:41-52.
94. Ecklund K, Jaramillo D. Imaging of growth disturbance in children. *Radiol Clin North Am* 2001,39:823-841.
95. Herring JA, Neustadt JB, Williams JJ, Early JS, Browne RH. The lateral pillar classification of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1992,12:143-150.
96. Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease. Part I: Classification of radiographs with use of the modified lateral pillar and Stulberg classifications. *J Bone Joint Surg Am* 2004,86-A:2103-2120.
97. Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease. Part II: Prospective multicenter study of the effect of treatment on outcome. *J Bone Joint Surg Am* 2004,86-A:2121-2134.
98. Akgun R, Yazici M, Aksoy MC, Cil A, Alpaslan AM, Tumer Y. The accuracy and reliability of estimation of lateral pillar height in determining the herring grade in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2004,24:651-653.

99. Ritterbusch JF, Shantharam SS, Gelinas C. Comparison of lateral pillar classification and Catterall classification of Legg-Calve-Perthes' disease. *J Pediatr Orthop* 1993,13:200-202.
100. Lappin K, Kealey D, Cosgrove A. Herring classification: how useful is the initial radiograph? *J Pediatr Orthop* 2002,22:479-482.
101. Joseph B, Mulpuri K, Varghese G. Perthes' disease in the adolescent. *J Bone Joint Surg Br* 2001,83:715-720.
102. Salter RB, Thompson GH. Legg-Calve-Perthes disease. The prognostic significance of the subchondral fracture and a two-group classification of the femoral head involvement. *J Bone Joint Surg Am* 1984,66:479-489.
103. Van Campenhout A, Moens P, Fabry G. Serial bone scintigraphy in Legg-Calve-Perthes disease: correlation with the Catterall and Herring classification. *J Pediatr Orthop B* 2006,15:6-10.
104. McAndrew MP, Weinstein SL. A long-term follow-up of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 1984,66:860-869.
105. Stulberg SD, Cooperman DR, Wallensten R. The natural history of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* 1981,63:1095-1108.
106. Sanders JA, MacEwen GD. A long-term follow-up on coxa plana at the Alfred I. DuPont Institute. *South Med J* 1969,62:1042-1047.
107. Gower WE, Johnston RC. Legg-Perthes disease. Long-term follow-up of thirty-six patients. *J Bone Joint Surg Am* 1971,53:759-768.
108. Brotherton BJ, McKibbin B. Perthes' disease treated by prolonged recumbency and femoral head containment: a long-term appraisal. *J Bone Joint Surg Br* 1977,59:8-14.
109. Nelson D, Zenios M, Ward K, Ramachandran M, Little DG. The deformity index as a predictor of final radiological outcome in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 2007,89:1369-1374.

110. Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S. Prognostic factors and outcome of treatment in Perthes' disease: a prospective study of 368 patients with five-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2008,90:1364-1371.
111. Ippolito E, Tudisco C, Farsetti P. Long-term prognosis of Legg-Calve-Perthes disease developing during adolescence. *J Pediatr Orthop* 1985,5:652-656.
112. Weinstein SL. Natural history and treatment outcomes of childhood hip disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1997:227-242.
113. Herring JA, Williams JJ, Neustadt JN, Early JS. Evolution of femoral head deformity during the healing phase of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1993,13:41-45.
114. Forster MC, Kumar S, Rajan RA, Atherton WG, Asirvatham R, Thava VR. Head-at-risk signs in Legg-Calve-Perthes disease: poor inter- and intra-observer reliability. *Acta Orthop* 2006,77:413-417.
115. Song HR, Dhar S, Na JB, Cho SH, Ahn BW, Ko SM. Classification of metaphyseal change with magnetic resonance imaging in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2000,20:557-561.
116. Katz JF, Siffert RS. Capital necrosis, metaphyseal cyst and subluxation in coxa plana. *Clin Orthop Relat Res* 1975:75-85.
117. de Sanctis N, Rondinella F. Prognostic evaluation of Legg-Calve-Perthes disease by MRI. Part II: pathomorphogenesis and new classification. *J Pediatr Orthop* 2000,20:463-470.
118. Mukherjee A, Fabry G. Evaluation of the prognostic indices in Legg-Calve-Perthes disease: statistical analysis of 116 hips. *J Pediatr Orthop* 1990,10:153-158.
119. Yazici M, Aydingoz U, Aksoy MC, Akgun RC. Bipositional MR imaging vs arthrography for the evaluation of femoral head sphericity and containment in Legg-Calve-Perthes disease. *Clin Imaging* 2002,26:342-346.

120. Aksoy MC, Caglar O, Yazici M, Alpaslan AM. Comparison between braced and non-braced Legg-Calve-Perthes-disease patients: a radiological outcome study. *J Pediatr Orthop B* 2004,13:153-157.
121. Lloyd-Roberts GC, Catterall A, Salamon PB. A controlled study of the indications for and the results of femoral osteotomy in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1976,58:31-36.
122. Aksoy MC, Cankus MC, Alanay A, Yazici M, Caglar O, Alpaslan AM. Radiological outcome of proximal femoral varus osteotomy for the treatment of lateral pillar group-C Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 2005,14:88-91.
123. Salter RB. Legg-Perthes disease: the scientific basis for the methods of treatment and their indications. *Clin Orthop Relat Res* 1980:8-11.
124. Kocaoglu M, Kilicoglu OI, Goksan SB, Cakmak M. Ilizarov fixator for treatment of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 1999,8:276-281.
125. Maxwell SL, Lappin KJ, Kealey WD, McDowell BC, Cosgrove AP. Arthrodiastasis in Perthes' disease. Preliminary results. *J Bone Joint Surg Br* 2004,86:244-250.
126. Eijer H, Podeszwa DA, Ganz R, Leunig M. Evaluation and treatment of young adults with femoro-acetabular impingement secondary to Perthes' disease. *Hip Int* 2006,16:273-280.
127. Canavese F, Dimeglio A. Perthes' disease: prognosis in children under six years of age. *J Bone Joint Surg Br* 2008,90:940-945.
128. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995,35:679-705.
129. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997,39:325-342.

130. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980,288:373-376.
131. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987,327:524-526.
132. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003,42:1149-1160.
133. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998,91:3527-3561.
134. Muller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000,38:77-85.
135. Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001,12:485-491.
136. Lerman A, Burnett JC, Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992,86:III12-19.
137. Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, Carratu MR, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem* 2009,16:94-112.
138. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999,34:631-638.
139. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC, Guglielmini G. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007,92:812-818.
140. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000,101:948-954.

141. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997,20:II-26-33.
142. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005,109:143-159.
143. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003,44:360-364; discussion 364-365.
144. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008,83:536-545.
145. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, Jr., Richardson DM, Ritman EL. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 2001,51:762-766.
146. Karatzis EN. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2005,46:232-239.
147. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001,104:2673-2678.
148. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part 1. *N Engl J Med* 1996,334:1526-1529.
149. Lyons AJ, Jones J. Cell adhesion molecules, the extracellular matrix and oral squamous carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007,36:671-679.

150. Ley K, Allietta M, Bullard DC, Morgan S. Importance of E-selectin for firm leukocyte adhesion in vivo. *Circ Res* 1998,83:287-294.
151. Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995,92:7450-7454.
152. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Jr., Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989,243:1160-1165.
153. Lemaire LC, de Kruif MD, Giebelen IA, van Zoelen MA, van't Veer C, van der Poll T. Differential dose-dependent effects of prednisolone on shedding of endothelial adhesion molecules during human endotoxemia. *Immunol Lett* 2008,121:93-96.
154. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH. Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem* 2003,278:37459-37464.
155. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002,23:1569-1574.
156. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003,170:191-203.
157. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001,173:35-43.
158. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007,7:678-689.
159. Nguyen M, Strubel NA, Bischoff J. A role for sialyl Lewis-X/A glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature* 1993,365:267-269.

160. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992,187:584-589.
161. Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003,62 Suppl 2:ii60-67.
162. Newman W, Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993,150:644-654.
163. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994,84:2068-2101.
164. Yildirim K, Senel K, Karatay S, Sisecioglu M, Kiziltunc A, Ugur M. Serum E-selectin and erythrocyte membrane Na⁺K⁺ ATPase levels in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2005,23:285-289.
165. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Bek T, Ledet T, Mogensen CE. E-selectin-inducing activity in plasma from type 2 diabetic patients with maculopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003,284:E1-6.
166. Limb GA, Hickman-Casey J, Hollifield RD, Chignell AH. Vascular adhesion molecules in vitreous from eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999,40:2453-2457.
167. Pieh C, Kruger M, Lagreze WA, Gimpel C, Buschbeck C, Zirrgiebel U. Plasma sE-selectin in Premature Infants: A Possible Surrogate Marker of Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2010,51:3709-3713.
168. Hebbar M, Peyrat JP. Significance of soluble endothelial molecule E-selectin in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000,15:15-21.

169. Benekli M, Gullu IH, Tekuzman G, Savas MC, Hayran M, Hascelik G. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin levels in gastric cancer. *Br J Cancer* 1998,78:267-271.
170. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003,26:1745-1751.
171. Alessandro R, Seidita G, Flugy AM, Damiani F, Russo A, Corrado C. Role of S128R polymorphism of E-selectin in colon metastasis formation. *Int J Cancer* 2007,121:528-535.
172. Zheng F, Chevalier JA, Zhang LQ, Virgil D, Ye SQ, Kwiterovich PO. An HphI polymorphism in the E-selectin gene is associated with premature coronary artery disease. *Clin Genet* 2001,59:58-64.
173. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, Dzimiri N. E-selectin S128R polymorphism and severe coronary artery disease in Arabs. *BMC Med Genet* 2006,7:52.
174. Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, Fisher BJ, Best AM, Fowler AA, 3rd. Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997,156:431-437.
175. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004,56:527-549.
176. Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2003,90:1007-1020.
177. McEver RP, Martin MN. A monoclonal antibody to a membrane glycoprotein binds only to activated platelets. *J Biol Chem* 1984,259:9799-9804.
178. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2001,86:746-756.

179. Ley K, Bullard DC, Arbones ML, Bosse R, Vestweber D, Tedder TF. Sequential contribution of L- and P-selectin to leukocyte rolling in vivo. *J Exp Med* 1995,181:669-675.
180. Chung AW, Radomski A, Alonso-Escolano D, Jurasz P, Stewart MW, Malinski T. Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. *Br J Pharmacol* 2004,143:845-855.
181. Michelson AD, Benoit SE, Furman MI, Breckwoldt WL, Rohrer MJ, Barnard MR. Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996,270:H1640-1648.
182. Moore KL, Stults NL, Diaz S, Smith DF, Cummings RD, Varki A. Identification of a specific glycoprotein ligand for P-selectin (CD62) on myeloid cells. *J Cell Biol* 1992,118:445-456.
183. Moore KL, Patel KD, Bruehl RE, Li F, Johnson DA, Lichenstein HS. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P-selectin. *J Cell Biol* 1995,128:661-671.
184. Norman KE, Moore KL, McEver RP, Ley K. Leukocyte rolling in vivo is mediated by P-selectin glycoprotein ligand-1. *Blood* 1995,86:4417-4421.
185. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994,91:8767-8771.
186. Romo GM, Dong JF, Schade AJ, Gardiner EE, Kansas GS, Li CQ. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J Exp Med* 1999,190:803-814.
187. Berger G, Hartwell DW, Wagner DD. P-Selectin and platelet clearance. *Blood* 1998,92:4446-4452.
188. Chong BH, Murray B, Berndt MC, Dunlop LC, Brighton T, Chesterman CN. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood* 1994,83:1535-1541.

189. Weyrich AS, Ma XY, Lefer DJ, Albertine KH, Lefer AM. In vivo neutralization of P-selectin protects feline heart and endothelium in myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Clin Invest* 1993,91:2620-2629.
190. Toombs CF, DeGraaf GL, Martin JP, Geng JG, Anderson DC, Shebuski RJ. Pretreatment with a blocking monoclonal antibody to P-selectin accelerates pharmacological thrombolysis in a primate model of arterial thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995,275:941-949.
191. Robless PA, Okonko D, Lintott P, Mansfield AO, Mikhailidis DP, Stansby GP. Increased platelet aggregation and activation in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003,25:16-22.
192. Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *Br J Haematol* 2000,108:191-193.
193. Myers DD, Jr., Schaub R, Wroblewski SK, Londy FJ, 3rd, Fex BA, Chapman AM. P-selectin antagonism causes dose-dependent venous thrombosis inhibition. *Thromb Haemost* 2001,85:423-429.
194. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg* 2003,38:1075-1089.
195. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, Thom J, Baker RI, McQuillan A. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003,34:2132-2137.
196. Baldassarre D, Porta B, Camera M, Amato M, Arquati M, Brusoni B. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009,19:481-490.
197. Hailer YD, Montgomery SM, Ekblom A, Nilsson OS, Bahmanyar S. Legg-Calve-Perthes disease and risks for cardiovascular diseases and blood diseases. *Pediatrics* 2010,125:e1308-1315.

198. Joseph B, Pydisetty RK. Chondrolysis and the stiff hip in Perthes' disease: an immunological study. *J Pediatr Orthop* 1996,16:15-19.
199. Choi Y, Arron JR, Townsend MJ. Promising bone-related therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009,5:543-548.
200. Lacey DC, Simmons PJ, Graves SE, Hamilton JA. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2009,17:735-742.
201. Vincent JL. Infection/inflammation and hemostasis. *Curr Hematol Rep* 2003,2:407-410.
202. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004,9:1118-1135.
203. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997,14:423-432.
204. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004,19:688-692.
205. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Demosthenous M, Marinou K, Stefanadis C. Platelet activation in atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010,9:334-345.
206. Peerschke EI, Andemariam B, Yin W, Bussel JB. Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010,148:638-645.
207. Chase SD, Magnani JL, Simon SI. E-selectin ligands as mechanosensitive receptors on neutrophils in health and disease. *Ann Biomed Eng* 2012,40:849-859.

208. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J, Barratt G. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *J Control Release* 2012,158:194-206.
209. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2005:164-170.
210. Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 2003,42:664-668.
211. Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie MF, Diep QN, Schiffrin EL. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003,23:45-51.
212. Szmitko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation* 2003,107:3093-3100.
213. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003,348:593-600.
214. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001,103:2885-2890.
215. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003,102:1340-1346.