



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**AKONDROPLAZİK HASTALARDA KEMİK UZUNLUĞUNA BAKILMAKSIZIN
%30'UN ÜZERİNDE SEGMENT UZATMA CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Furkan Buğra DANIŞMAZ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. Hakan KINIK

ANKARA
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**AKONDROPLAZİK HASTALARDA KEMİK UZUNLUĞUNA BAKILMAKSIZIN
%30'UN ÜZERİNDE SEGMENT UZATMA CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Furkan Buğra DANIŞMAZ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. Hakan KINIK

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Akondroplazik hastalarda kemik uzunluğuna bakılmaksızın %30 üzerinde segment uzatma cerrahisi yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi” başlıklı tez bilimsel ve ahlaki değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümü ile tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasının tümü Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 17 Ekim 2024 tarihinde, İ09-686-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Tez sahibinin adı-soyadı: Dr. Furkan Buğra Danışmaz

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

AKONDROPLAZİK HASTALARDA KEMİK UZUNLUĞUNA BAKILMAKSIZIN %30'UN ÜZERİNDE SEGMENT UZATMA CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar furkan buğra danışmaz

Gönderim Tarihi: 04-Mar-2025 07:52PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2605120750

Dosya adı: turn_it_in.pdf (16.12M)

Kelime sayısı: 17365

Karakter sayısı: 101922

AKONDROPLAZİK HASTALARDA KEMİK UZUNLUĞUNA
BAKILMAKSIZIN %30'UN ÜZERİNDE SEGMENT UZATMA
CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Furkan Burak DANI MAZ	Sınav tarihi: ..06/ .03/ 2025.
Anabilim/Bilim Dalı: Ortopedi ve Travmatoloji	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Hakan KINIK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Akondroplazik Hastalarda Kemik Uzunlu ğuna Bakılmaksızın %30'un Üzerinde Segment Uzatma Cerrahisi Yapılan Hastaların Sonuçlarının De ğerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı oldu ğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar de ğerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birli ği <input type="checkbox"/> Oy çoklu ğu ile karar verilmi ŝtir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

Jüri Başkanı
Prof. Dr. H. Hakan KINIK
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Bülent A. ERDEMLİ
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. M. Bahaddin GÜZEL
Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Bu tez, uzun ve emek dolu bir sürecin sonunda ortaya çıktı. Bilimsel çalışmanın zorlukları kadar, bana kattığı deneyimler ve öğretiler de oldu. Bu süreçte yanımda olan, desteğini ve bilgisini esirgemeyen herkese içtenlikle teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle, kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik hayatım boyunca ilham kaynağım olan değerli danışmanım Prof. Dr. H. Hakan Kınık'a en derin saygılarımı sunuyorum. Onun rehberliği ve desteği olmasaydı, bu çalışmayı tamamlamak çok daha zor olurdu.

Ayrıca, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma minnettarım. Bana sadece mesleki bilgi değil, aynı zamanda hekimlik etiği, disiplin ve azim konularında çok şey kattılar.

Bu yolculukta beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevgisini ve desteğini her an hissettiren biricik dedeciğim Yakup Danışmaz'a ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Onların varlığı, bana güç ve motivasyon kaynağı oldu.

Ve en büyük teşekkürlerden biri de hayat arkadaşım, sevgili eşim Ayşenur Durdu Danışmaz'a... Sabırla, anlayışla ve sonsuz sevgisiyle bana her zaman destek oldu. Onun varlığı, bu süreci daha anlamlı ve katlanılabilir kıldı.

Bu tez, sadece akademik bir çalışmanın ürünü değil, aynı zamanda hayatımın önemli bir döneminin yansıması. Emeği geçen herkese bir kez daha içten teşekkürlerimi sunuyorum, bu çalışmanın bilim dünyasına katkı sağlamasını diliyorum.

Dr.Furkan Buğra Danışmaz

İÇİNDEKİLER

I.	Etik Beyan	ii
II.	Özgünlük Raporu	iii
III.	Kabul ve Onay	iv
IV.	Önsöz	v
V.	İçindekiler	vi
VI.	Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ix
VII.	Şekiller Dizini	x
VIII.	Tablolar Dizini	xiii

1.	ÖZET	1
2.	ABSTRACT	2
3.	GİRİŞ VE AMAÇ	3
4.	GENEL BİLGİLER	4
4.1.	Akondroplazi	4
4.1.1.	Epidemiyoloji	4
4.1.2.	Tarihçe	4
4.1.3.	Patofizyoloji ve Genetik	5
4.1.3.1.	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3 (FGFR3)	5
4.1.4.	Sınıflandırma	8
4.1.4.1.	Homozigot Akondroplazi	8
4.1.4.2.	Hipokondroplazi	8
4.1.4.3.	Çift Heterozigot	8
4.1.5.	Tanı	9
4.1.5.1.	Klinik Değerlendirme	9
4.1.5.1.1.	Kas İskelet Sistemi Bulguları	9
4.1.5.1.2.	Kas İskelet Dışı Bulgular	10
4.1.5.1.3.	Büyüme ve Gelişme	10
4.1.5.2.	Radyolojik Değerlendirme	12
4.1.5.3.	Genetik Testler	13
4.1.6.	Ayırıcı Tanı	13
4.1.7.	Tedavi	17
4.1.7.1.	Cerrahi Dışı Tedaviler	17
4.1.7.2.	Ekstremitte Uzatma Cerrahisi	17
4.1.7.2.1.	Humerus	20

4.1.7.2.2. Femur ve Tibia	21
4.2. Distraksiyon Osteogenezi	23
4.2.1. Fazlar	23
4.2.2. Moleküler ve Hücresel Mekanizmalar	25
4.2.3. Etkileyen Faktörler	25
4.2.4. İlizarov Tekniği ile Distraksiyon Osteogenezi	25
4.2.5. Diğer Yöntemler ve Karşılaştırması	28
4.2.6. Cerrahi Sonrası Takip	31
4.2.6.1. Uzatma Miktarı ve Hızı	31
4.2.6.2. Yük Verme	31
4.2.6.3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	32
4.2.6.4. Kaynama ve İmlant Çıkarma	32
4.2.7. Komplikasyonlar	32
5. GEREÇ VE YÖNTEM	34
5.1. Çalışma tipi	34
5.2. Örneklem büyüklüğü	34
5.3. Etik kurul onayı	34
5.4. Hasta seçimi	34
5.5. Arşivden veri toplama	36
5.5.1. Hasta bazlı veriler	36
5.5.2. Segment bazlı veriler	37
5.5.3. Komplikasyonlar	37
5.6. Radyolojik ölçümler	38
5.7. İstatistik ve analiz	41
6. BULGULAR	42
6.1. Hasta bazlı veriler	42
6.1.1. Demografik özellikler ve genel bilgiler	42
6.1.2. Fenotipik özellikler	43
6.1.3. Radyolojik ölçümler	43
6.1.4. ASAMI skoru	45
6.1.5. Komplikasyonlar	45
6.2. Segment bazlı veriler	47
6.3. Vaka örnekleri	51
7. TARTIŞMA	56
7.1. Bulguların özeti ve değerlendirilmesi	56

7.2. Literatür ile karşılaştırma	56
7.2.1. Uzatma miktarı	57
7.2.2. Fonksiyonel sonuçlar	58
7.2.3. Radyolojik sonuçlar	58
7.2.4. Komplikasyonlar	58
7.2.5. Heksapodal sistem (Taylor Frame) kullanımı	59
7.3. Çalışmanın güçlü yönleri ve kısıtlılıkları	59
7.3.1. Güçlü yönler	59
7.3.2. Kısıtlılıklar	60
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
9. KAYNAKLAR	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

ASAMI	Association for the Study and Application of Methods of Ilizarov
cm	Santimetre
CT	Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography)
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases)
JLCA	Eklem Hattı Açısı (Joint Line Convergence Angle)
LDFA	Lateral Distal Femoral Açısı (Lateral Distal Femoral Angle)
LRS	Limb Reconstruction System
MAD	Mekanik Eksenden Sapma (Mechanical Axis Deviation)
MA	Mekanik Aks (Mechanical Axis)
mm	Milimetre
MPTA	Medial Proksimal Tibial Açısı (Medial Proximal Tibial Angle)
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
p	İstatistiksel anlamlılık değeri
RSD	Refleks Sempatik Distrofi (Reflex Sympathetic Dystrophy)
SD	Standart Sapma (Standard Deviation)
TD	Tanatoforik Displazi (Thanatophoric Dysplasia)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ornitz ve ark yayınından alınmıştır: FGFR3 mutasyon spektrumu ve olası hastalıklar.

Şekil 2: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır. Bebeklik, çocukluk, adolesan ve erişkin dönemde akondroplazi.

Şekil 3: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır. Kar-kürme (snowplowing), baş ve ayakları kullanarak hareket etme.

Şekil 4: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır: Akondroplazili bir bebekte pelvis ve femurların anteroposterior radyografisi, tanıya özgü bazı karakteristik bulgular göstermektedir. Bu bulgular arasında kare şeklinde pelvis, yatay asetabulumlar, belirgin şekilde daralmış sakrosiyatik çentik, karakteristik proksimal femoral radyolusensi ve kısa, kalın femurlar yer almaktadır.

Şekil 5: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır: Hipokondroplazide görülen genel vücut yapısı, hafif orantısız kısa boy ile karakterizedir. Akondroplaziye kıyasla daha az belirgin rizomelik kısalık, daha hafif yüz anormallikleri ve uzun kemik oranlarında daha az belirgin farklılıklar gözlenir.

Şekil 6: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır: Tanatoforik displazinin klinik fenotipi.

Şekil 7: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır: Tanatoforik displazi Tip I'de pelvis ve femurların anteroposterior radyografisi, akondroplazide görülen anormal özelliklerle benzerlik gösterse de, bu özellikler çok daha belirgindir. Özellikle "telefon ahizesi" şeklinde kıvrılmış femurlar, dar pelvis yapısı ve belirgin metafizyal anomaliler dikkat çekicidir.

Şekil 8: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır: Sol tarafta tipik, heterozigot akondroplazili bir bebek, sağ tarafta ise homozigot akondroplazili olan ablası. Homozigot akondroplazili bireyde, çok daha belirgin uzuv kısalığı ve belirgin derecede daha küçük boy dikkat çekmektedir.

Şekil 9: Shabtai ve ark. yayınından alınan görsel: 4 segmentin aynanda uzatılması

Şekil 10: Shabtai ve ark. yayınından alınan görsel: Enine paralel yöntem ile önce bilateral femur, takiben bilateral tibia uzatılması.

Şekil 11: Monolateral eksternal fiksator ile humerus uzatmaya örnek. Mindler ve ark. yayınından alınmış olup hastada 8 cm uzatma sağlanmıştır.

Şekil 12: Femur (A), tibia (B) ve humerusta (C) osteotomiyi takiben fiksator uygulaması, erken dönem grafileri. Görsel Ko ve ark. çalışmasından alınmıştır.

Şekil 13: Mindler ve ark. yayınından alınmıştır: 11 yaşında, şiddetli diz ve ayak bileği varusu nedeniyle ağrı ve yürüme problemleri yaşayan akondroplazili bir kız hastaya, klasik Ilizarov çerçevesi kullanılarak alt bacakta ardışık bilateral bifokal eksen düzeltmesi ve toplam 7 cm uzatma (5 cm proksimal, 2 cm distal tibiada) uygulandı.

Şekil 14: Distraksiyon osteogenezi aşamaları. Cohen ve ark. çalışmasından alınmıştır. A: Osteotomi. B: Latans fazı. C: Distraksiyon fazı. D: Konsolidasyon fazı

Şekil 15: Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastalar

Şekil 16: 5 yaş erkek hasta (EÇ), ilizarov ile bilateral tibia uzatma yapılan hastanın cerrahi öncesi grafisi. *Alt ekstremitte mekanik aks sarı ile çizilmiştir. Sol bacakta mekanik eksenden sapma sarı çizgi ile gösterilmiştir. JLCA pembe çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür. LDFA ve MPTA mavi çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür.*

Şekil 17: 6 yaş kız hasta (BT), Taylor Frame ile bilateral tibia uzatma yapılan hasta. (A) Cerrahi öncesi görüntüleme. *Alt ekstremitte mekanik aks sarı ile çizilmiştir. Mekanik eksenden sapma pembe çizgi ile gösterilmiştir. JLCA yeşil çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür. LDFA ve MPTA mavi çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür.* (B) Cerrahi sonrası erken dönem görüntüleme, osteotomi hattı görünüyor. (C) Uzatma sonrası görüntüleme. 12 cm uzatma sağlanmış. (D) Taylor Frame çıkarılması sonrası görüntüleme ve ölçümler.

Şekil 18: Hastalarda opere edilen segmentlerin dağılımı

Şekil 19: Alt ekstremitede sadece femur uzatma yapılan 4 hastada 113.60 ± 34.99 mm uzama sağlandı. Sadece tibia uzatma yapılan 17 hastada 107.09 ± 15.42 mm uzama sağlandı. Sadece tibia ya da sadece femur uzatılan 21 hastada toplam uzatma miktarı 108.33 ± 19.51 mm'dir. Tibia ve femur uzatılan 3 hastada toplam uzatma 224.33 ± 10.36 mm'dir. Uzatmanın 114.73 ± 10.44 mm'si tibiadan, 109.60 ± 14.56 mm'si femurdan yapılmıştır. Tüm çalışma grubunda toplam alt ekstremitte kemik uzatma miktarı 122.83 ± 43.31 mm'dir.

Şekil 20: Hastaların ASAMI skor dağılımı.

Şekil 21: Opere edilen segmentlerin dağılımı

Şekil 22: Cerrahide kullanılan fiksator tipi

Şekil 23: Segmentlerde gelişen komplikasyonların dağılımı

Şekil 24: 5 yaş erkek hasta (AÖK). A: Cerrahi öncesi fenotip. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral femur LRS sonrası femur anteroposterior grafi. D: Bilateral femur LRS dışardan görünüm. E: LRS çıkarılması sonrası femur anteroposterior grafi. F: LRS çıkarma sonrası 1. Haftada bilateral femur şaft kırığı. G: Bilateral femur intramedüller fiksasyon cerrahi sonrası femur anteroposterior grafi. H: Bilateral intramedüller fiksasyon implant çıkarılması sonrası anteroposterior femur grafi, kaynama mevcut. I: Tedavi tamamlanması sonrası görünüm. Femur 15.9 cm uzatma sağlandı.

Şekil 25: 5 yaş kız hasta (EMED). A: Cerrahi öncesi görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral tibia İizarov uygulaması sonrası anteroposterior grafi. D: İizarov çıkarılması sonrası bacak uzunluk grafisi. Tibia 8.9 cm uzatma sağlandı. E: Cerrahi sonrası görünüm.

Şekil 26: 10 yaş kız hasta (GNA). A: Cerrahi öncesi görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral Taylor Frame uygulaması sonrası bacak uzunluk grafisi. D: Taylor Frame çıkarılması sonrası bacak uzunluk grafisi. Tibia 12.4 cm uzatma sağlandı, varus deformitesi düzeltildi.

Şekil 27: 6 yaş kız hasta (MA). A: Cerrahi öncesi fenotipik görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral tibia İizarov ile uzatma görüntüsü. D: İizarov çıkarılması sonrası görüntü. Tibia 10.8 cm uzatma sağlandı.

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Ekstremitte uzatma tekniklerinin karşılaştırılması. Ginebreda ve ark. çalışmasından özetlenmiştir.

Tablo 2: Ekstremitte uzatma tekniklerinin karşılaştırılması. Mastragostino ve ark. çalışmasından özetlenmiştir.

Tablo 3: Literatürde femur, tibia ve humerus için uzatma miktarları.

Tablo 4: ASAMI skorlaması, kemik değerlendirme kriterleri. Tablo Shahid ve ark. yayınından Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

Tablo 5: ASAMI skorlaması, fonksiyonel değerlendirme kriterleri. Tablo Shahid ve ark. yayınından Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

Tablo 6: Hastalarda bacak uzunluk grafisinde koronal plan ölçümleri özetlenmiştir. *MAD: mekanik akstan sapma, JLCA: joint line convergence angle, LDFA: lateral distal femoral açı, MPTA: medial proksimal tibial açı*

Tablo 7: Hasta bazlı verilerin cinsiyetler arasında karşılaştırması

Tablo 8: Segmentlerin cerrahi öncesi uzunlukları, uzatma ve fiksator bilgileri

Tablo 9: Segmentlerde kullanılan fiksörlerin karşılaştırması

Segment satırında yüzdeler horizontal eksende verilmiştir. (Örnek: Tibia uzatmaların yüzde kaçında İlizarov, kaçında Taylor frame kullanıldı ?) Komplikasyon satırında yüzdeler vertikal eksende verilmiştir (Örnek: İlizarov kullanılan segmentlerde yüzde kaç komplikasyon oluştu?) Komplikasyon tipleri satırında yüzdeler horizontal eksende verilmiştir. (Örnek: Kırıkların yüzde kaç İlizarov, yüzde kaç Taylor Frame ile gelişmiş?)

Tablo 10: Tibia uzatmalarda İlizarov ve Taylor Frame karşılaştırması

1. ÖZET

Giriş: Akondroplazi, en yaygın iskelet displazisi olup, fonksiyonel sonuçları ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla ekstremitte uzatma cerrahisi yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu çalışma, akondroplazik hastalarda segment uzatma işlemlerinin klinik, radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: 24 akondroplazik hastaya ait 54 uzatılmış segment üzerinde retrospektif analiz gerçekleştirilmiştir. En az %30 oranında uzatma yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Fiksasyon yöntemi, uzatma yüzdesi, eksternal fiksasyon süresi, kemik konsolidasyon süresi ve komplikasyonlar ile ilgili veriler toplanmıştır. Fonksiyonel sonuçlar ASAMI kriterlerine göre değerlendirilmiş ve farklı fiksasyon yöntemleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu 16 kadın ve 8 erkek hasta oluşturmuş olup, cerrahi esnasındaki ortalama yaş $7,3 \pm 2,9$ yıl, ortalama takip süresi ise 43 ay olarak belirlenmiştir. Ortalama uzatma oranı $\%65,86 \pm 19,59$ ($106,75 \pm 25,28$ mm) olarak hesaplanmıştır. ASAMI kriterlerine göre, hastaların $\%54,17$ 'sinde mükemmel, $\%41,67$ 'sinde ise iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Genel komplikasyon oranı $\%37$ olup, en sık görülen sorunlar kırıklar, deformiteler ve kontraktürler olmuştur. Erkek hastalarda kırık insidansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Heksapodal fiksatörler daha iyi deformite düzeltmesi sağlamış ancak daha uzun konsolidasyon süreleri gerektirmiştir.

Sonuç: Ekstremitte uzatma cerrahisi, akondroplazik hastalar için etkili bir tedavi yöntemidir; ancak komplikasyon riskleri dikkatle yönetilmelidir. Tedavi stratejilerinin optimize edilmesi ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akondroplazi, ekstremitte uzatma, eksternal fiksasyon, heksapodal sistem, komplikasyonlar

2. ABSTRACT

Aim: Achondroplasia is the most common skeletal dysplasia, and limb lengthening surgery is widely performed to enhance functional outcomes and quality of life. This study evaluates the clinical, radiological, and functional outcomes of segmental lengthening in achondroplastic patients and compares various fixation methods.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 54 lengthened segments from 24 achondroplastic patients. Patients who underwent at least 30% segmental lengthening were included. Data on fixation methods, lengthening percentage, external fixation duration, bone consolidation time, and complications were collected. Functional outcomes were assessed using ASAMI criteria, and different fixation methods were compared.

Results: The cohort included 16 females and 8 males, with a mean age at surgery of 7.3 ± 2.9 years and a mean follow-up period of 43 months. The mean lengthening percentage was $65.86 \pm 19.59\%$ (106.75 ± 25.28 mm). According to ASAMI criteria, 54.17% of patients achieved excellent functional outcomes, while 41.67% had good results. The overall complication rate was 37%, with fractures, deformities, and contractures being the most frequent issues. The incidence of fractures was significantly higher in male patients ($p=0.007$). Hexapodal fixators offered better deformity correction but necessitated longer consolidation times.

Conclusions: Limb lengthening is an effective treatment for patients with achondroplasia; however, the risks of complications must be managed carefully. Although hexapod systems provide precise deformity correction, they may extend the healing process. Additional studies are required to refine treatment strategies and enhance patient outcomes.

Keywords: Achondroplasia, limb lengthening, external fixation, hexapodal frame, complications

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akondroplazi, orantısız kısa boy ile karakterize edilen en yaygın iskelet displazilerinden biridir ve temel olarak fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) gen mutasyonu sonucu gelişmektedir. Akondroplazik bireylerde ekstremitelerdeki kısalığı, yalnızca estetik bir kaygı oluşturmakla kalmayıp, günlük yaşam aktivitelerini ve fonksiyonel bağımsızlığı da önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, ekstremiteler uzatma cerrahisi, akondroplazik hastalar için hem fonksiyonel iyileşme hem de yaşam kalitesini artırmaya yönelik önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Ekstremiteler uzatma cerrahisi, yıllar içinde gelişen tekniklerle daha güvenli ve etkili hale gelmiş olsa da, optimal cerrahi yaklaşım konusunda tartışmalar devam etmektedir. İlizarov yöntemi, tarihsel olarak en yaygın kullanılan tekniklerden biri olup, heksapodal sistemler (Taylor Frame) ve monolateral eksternal fiksasyonlar (LRS gibi) gibi alternatif sistemlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir. Farklı fiksasyon sistemlerinin komplikasyon oranları, uzatma miktarı, mekanik aks değişiklikleri ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkileri tam olarak ortaya konmamış olup, hasta bazlı değişkenlerin cerrahi sonuçlara etkisi net olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, akondroplazik hastalarda kullanılan farklı uzatma yöntemlerinin karşılaştırılması, optimal cerrahi yaklaşımın belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, akondroplazik hastalarda uygulanan segment uzatma cerrahisinin klinik, radyolojik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirilerek, farklı fiksasyon sistemlerinin başarı oranları, komplikasyon riskleri ve iyileşme süreçleri arasındaki farkların ortaya konması amaçlanmaktadır. Ayrıca, hasta bazlı faktörlerin cerrahi sonuçlar üzerindeki etkileri analiz edilerek, akondroplazik hastalar için daha güvenli ve etkili bir uzatma protokolü oluşturulmasına katkı sağlanması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Akondroplazi

Akondroplazi, orantısız kısa boy, rizomeli, makrosefali, orta yüz hipoplazisi ile karakterize genetik bir iskelet displazisidir. Alt ekstremite uzun kemik eğriliği, orta kulak disfonksiyonu, obstrüktif uyku apnesi ve daha nadir olarak servikomedüller kompresyon, hidrosefali, torakolomber kifoz ve santral uyku apnesi görülebilir.^{1,2}

4.1.1. Epidemiyoloji

Akondroplazi, orantısız kısa boy ile karakterize en yaygın iskelet displazisidir.³⁻⁷ Her 26.000 ila 28.000 canlı doğumda bir görülmektedir.^{1,8} Dünya genelinde yaklaşık 250.000 kişinin akondroplaziden etkilendiği düşünülmektedir.⁹ Herhangi bir etnik ya da cinsiyet yatkınlığı gösterilmemiştir.⁴

4.1.2. Tarihçe

Akondroplazi fenotipi, binlerce yıldır bilinmekte olup, çeşitli kültürlerle ait eserlerde bunun kanıtlarına rastlanmaktadır. "Akondroplazi" teriminin ilk olarak 19. yüzyılda kullanıldığı düşünülmektedir ve temel özellikleri kısa süre sonra tanımlanmıştır. Ancak, 20. yüzyılın ilk yarısında bu terim, kısa uzuvlu cücelik bozukluklarının genel bir tanımı olarak kullanılmıştır (kısa gövdeli veya Morquio tipi aksine). 1967 yılında akondroplazinin ayrıntılı ve spesifik radyolojik ve klinik özelliklerini Langer ve ark. tarafınca net bir şekilde tanımlamıştır.¹⁰ Yüzlerce farklı cücelik ile ilişkili iskelet displazisi arasında en iyi tanımlanmış ve en çok çalışılmış olanıdır.²

Akondroplazi, diğer kısa boyla ilişkili durumlara kıyasla çok daha yaygın olduğu için, geçmişte "cüce" terimi en çok akondroplazili bireyleri ifade etmek için kullanılmıştır. Ancak, son 50 yıl içinde geliştirilen tanı kriterleri, gerçek akondroplaziyi yüzeysel olarak benzer diğer bozukluklardan ayırt etmeyi mümkün kılmıştır.³

Shiang ve ark. 1994'te akondroplazili bireylerde fibroblast büyüme faktörü reseptör tip 3 (FGFR3) geninde belirlenebilir mutasyonlar bulunduğunu göstermiştir.¹¹ Kısa sürede yapılan diğer çalışmalar, akondroplazinin neredeyse tüm vakalarının FGFR3 mutasyonlarından kaynaklandığını ortaya koymuştur.^{12,13} Genetik İskelet Bozuklukları Nomenklatürünün 2023 revizyonunda, akondroplazi "FGFR3 ile ilişkili akondroplazi" olarak adlandırılmış ve FGFR3 kondrodisplazileri grubuna dahil edilmiştir.¹⁴

4.1.3. Patofizyoloji ve Genetik

Akondroplazi, otozomal dominant kalıtım gösterir, Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3 (FGFR3) genindeki *gain of function* mutasyonlarla ilişkilidir ve bu gen 4p16.3 kromozom lokusunda yer alıp FGFR3 proteinini kodlamaktadır.³ FGFR3'ün liganddan bağımsız aktivasyonuna ve sinyal yollarının aşırı çalışmasına neden olarak, kondrosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır.⁵ FGFR3 aktivasyonu ve buna bağlı sinyal yolları, kondrositlerin terminal hipertrofik diferansiyasyonunu engelleyerek endokondral ossifikasyonu inhibe eder.¹⁵

Akondroplazi, otozomal dominant bir kalıtım gösterdiğinden, akondroplazili bir bireyin ortalama boya sahip bir partnerle çocuk sahibi olması durumunda, her gebelikte çocuğun da etkilenme riski %50'dir. Ancak, vakaların çoğu yeni ve spontan (de novo) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, akondroplazili bebeklerin yaklaşık %80'i, etkilenmemiş ve ortalama boya sahip iki ebeveyninden doğmaktadır. De novo patojenik varyantlar, genellikle 35 yaş ve üzeri olarak tanımlanan ileri baba yaşı ile ilişkilidir.^{16,17}

Penetrans %100'dür; akondroplazi ile ilişkili FGFR3 heterozigot patojenik varyantına sahip tüm bireylerde hastalığın klinik belirtileri görülmektedir.^{3,15}

4.1.3.1. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3 (FGFR3)

FGFR3, insanlarda bulunan dört fibroblast büyüme faktörü reseptöründen biridir ve tümü hücre yüzeyinde yer alarak hücre proliferasyonu etkiler. FGFR3, üç immüoglobulin benzeri bölge içeren bir ekstrasellüler domen, bir transmembran domen ve bir intrasellüler tirozin kinaz domeninden oluşmaktadır.¹⁸

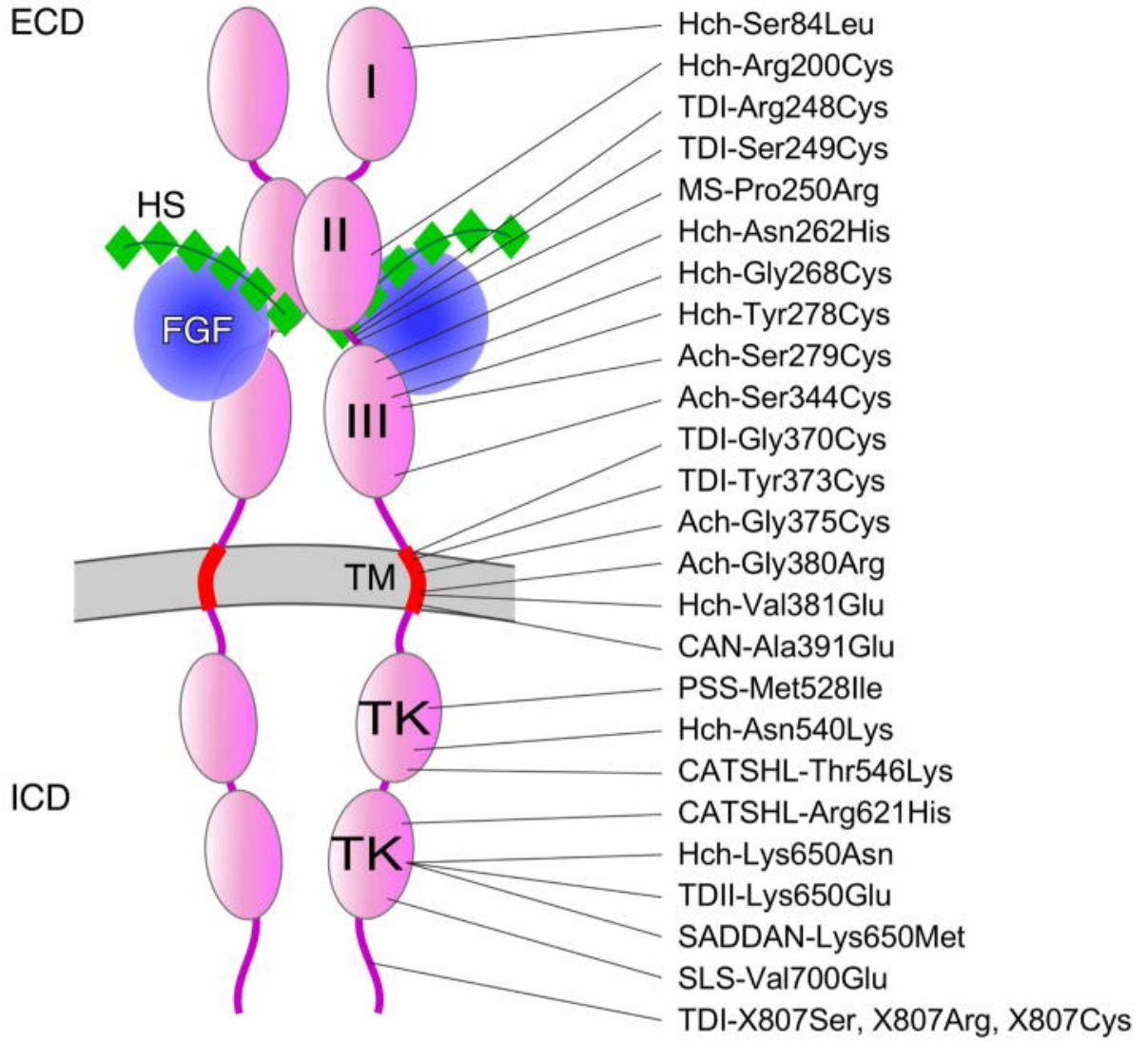
Akondroplaziye neden olan mutasyon, bir inaktivasyon mutasyonu değil, "gain-of-function" mutasyonudur. Bu mutasyon, FGFR3'ün liganddan bağımsız aktivasyonuna yol açarak inhibitör sinyalin sürekli aktif kalmasına neden olur. Başka bir ifadeyle, FGFR3 normal ligand kısıtlamalarından bağımsız olarak sürekli bir "yavaşlatıcı" sinyal üretir.¹⁹

İskelet displazileri, çoğunlukla şiddet derecelerine göre farklılık gösteren aileler içinde sınıflandırılabilir.²⁰ Akondroplazi ailesine ait diğer bozukluklar da FGFR3'teki farklı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır ve hastalığın şiddeti, FGFR3'ün aktivasyon derecesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

- Hipokondroplazi: FGFR3 patojenik varyantı kaynaklı,²¹ akondroplazi ile benzer klinik ve radyoloji
- SADDAN (*severe achondroplasia with developmental delay*) displazisi: Gelişim geriliği ve akantozis nigrikans ile seyreden ağır akondroplazi²² FGFR3 geninde Lys650Met substitüsyonuna neden olan mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır.^{23,24}

- Tanatoforik displazi (TD): Kısa uzuvlu ve genellikle perinatal dönemde letal seyreden bir iskelet displazisidir. TD Tip 1, bükük femurlar ile birlikte mikromeli ve nadiren değişen şiddette kraniyosinostoz varlığı ile karakterizedir. TD Tip 2 ise düz femurlar ile birlikte mikromeli ve her zaman mevcut olan orta-şiddetli kraniyosinostoz ile *kloveleaf* (yonca yaprağı) kafatası deformitesinin varlığı ile ayırt edilir.²⁵
- FGFR ile ilişkili kraniyosinostoz sendromları, Muenke sendromu ve akantozis nigrikans ile seyreden Crouzon sendromu
- İzole ailesel akantozis nigrikans²⁶
- CATSHL sendromu: Kamptodaktili, uzun boy, işitme kaybı. FGFR3'teki *loss-of-function* patojenik varyantların neden olduğu bir aşırı büyüme bozukluğu.





- Ach, Achondroplasia
CAN, Crouzon syndrome with Acanthosis Nigricans
CATSHL, Camptodactyly, Tall stature, and Hearing loss
Hch, Hypochondroplasia
MS, Muenke syndrome
PSS, proportional short stature
SADDAN, Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans
SLS, Spider lamb syndrome (*Ovis aries Fgfr3*)
TDI, Thanatophoric dysplasia type I
TDII, Thanatophoric dysplasia type II

Şekil 1: Ornitz ve ark yayınından alınmıştır.¹⁵ FGFR3 mutasyon spektrumu ve olası hastalıklar.

4.1.4. Sınıflandırma

4.1.4.1. Homozigot Akondroplazi

Benzer fenotipe sahip bireylerin birbiriyle eşleşme olasılığının daha yüksek olması anlamına gelen "assortatif eşleşme", cücelik ile ilişkili bozukluklara sahip bireyler arasında özellikle yaygındır.²⁷ Akondroplazi, diğer cücelik displazilerine kıyasla çok daha yaygın olduğu için, en sık görülen eşleşme iki akondroplazili birey arasında olmaktadır. Pek çok otozomal dominant hastalıkta olduğu gibi, tam dominantlık (bir veya iki anormal alelin aynı fenotipe neden olması) gözlenmez. Bunun yerine, akondroplaziye neden olan mutasyonun iki kopyasının bulunması, çok daha ağır bir klinik tabloya yol açar. Homozigot akondroplazi, neredeyse her zaman yenidoğan döneminde letaldir.²⁸

4.1.4.2. Hipokondroplazi

Hipokondroplazi, genellikle daha hafif seyreden bir kısa boy bozukluğu olup, çoğunlukla akondroplaziye neden olan mutasyonlarla aynı gende meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır. Eğer bir ebeveyn akondroplazili, diğeri hipokondroplazili ise, çocuğun her iki hastalığı birden taşıyan kompond heterozigot olma riski %25'tir. Bu durum, bilişsel yetersizlik ve ciddi tıbbi sorunları içeren ağır bir fenotipe yol açmaktadır.²⁹⁻³²

4.1.4.3. Çift Heterozigot

Çift heterozigotluk, assortatif eşleşmenin bir sonucu olarak, iki ebeveynin farklı ve non-allelık kemik displazilerine sahip olması durumunda ortaya çıkabilir.^{33,34} Bu durumlar oldukça nadirdir ve her biri kendine özgü bir fenotipe sahiptir.^{35,36}

4.1.5. Tanı

Akondroplazi tanısında, yenidoğanda kolların proksimal kısalığı, büyük baş, dar göğüs ve kısa parmaklar varlığında şüphelenilmelidir. Klinik şüphe durumunda, radyografik bulgular tanıyı doğrulayabilir.³

4.1.5.1. Klinik Değerlendirme

4.1.5.1.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

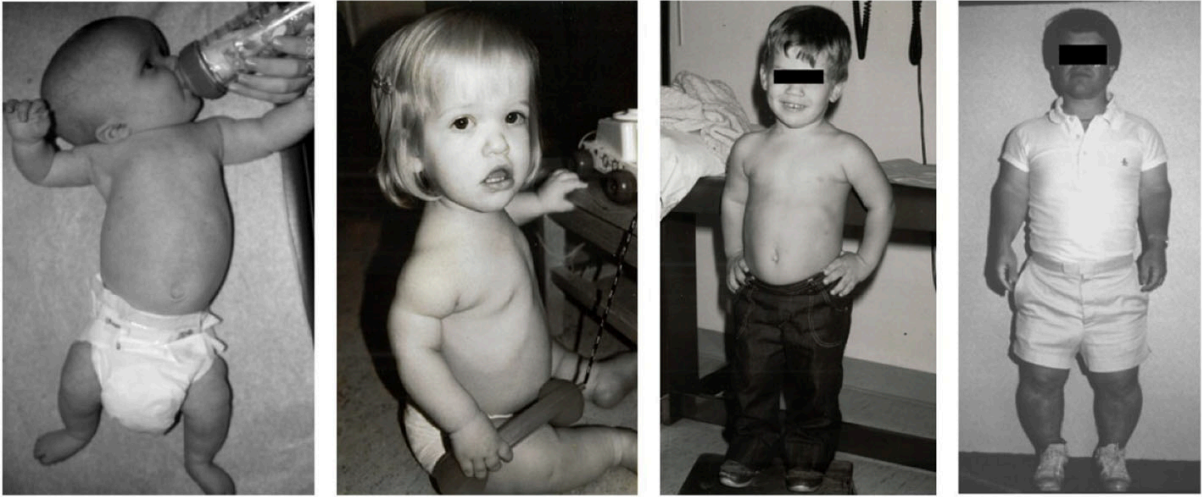
Akondroplazili bireylerde, uzuvların rizomelik kısalığına bağlı olarak gelişen kısa boy, belirgin lomber lordoz, dirsek ekstansiyonu ve rotasyonunda kısıtlılık, genu varum, brakidaktili ve ellerde trident görünümü yaygın olarak görülür. Dizler, kalçalar ve çoğu eklemde aşırı hareketlilik de sık karşılaşılan bir bulgudur.²

Üst ekstremitte deformiteleri, kısa parmaklar ve trident el konfigürasyonu gibi el anormalliklerini, orantısız uzuv yapısını ve dirsek ekstansiyonunda kısıtlılığı içerir. Alt ekstremitte deformiteleri ise eksen sapmaları (özellikle varus deformiteleri), malrotasyon, kalça fleksiyon kontraktürü, dizin hiperekstansiyonu ve bağ instabilitesini kapsamaktadır.²

Bacaklarda parantezleşme, (varus deformitesi - *bowing*), akondroplazili bireylerde son derece yaygın bir durumdur ve tedavi edilmeyen yetişkinlerin %90'ından fazlasında bir dereceye kadar eğrilik görülmektedir.³⁷ Akondroplazili çocukların üçte biri ile yarısı arasında dizlerde ve alt bacaklarda belirgin eğrilik (genu varum) görülmektedir. Bu çocukların yaklaşık %25'i, semptomatik bacak eğriliği nedeniyle cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır.^{37,38} Genu varum, "*bowing*" aslında yanıl eğrilik, internal tibial torsiyon ve dizin dinamik instabilitesinin bir kombinasyonundan kaynaklanan karmaşık bir deformitedir.^{39,40}

Torakolomber bileşke bölgesinde kifoz, akondroplazili bebeklerin %90-95'inde görülmektedir.⁴¹ Vakaların yaklaşık %10'unda bu durum kendiliğinden düzelmez ve ciddi nörolojik sekellerle sonuçlanabilir.⁴² Spinal stenoz, akondroplazili yetişkinlerde en yaygın tıbbi şikayet olup L1-L4 seviyelerini içeren semptomatik daralma şeklinde görülmektedir.⁴

Çocukluk döneminde çoğu eklem hiper mobil olup, genellikle klinik açıdan önemli sonuçlar doğurmaz; ancak bazı bireylerde diz instabilitesine yol açabilir. Rekurvatum genellikle 20° ile 70° arasında değişir ve tibial plato anormalliğine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.⁴³ Yakın zamanda tanımlanan yapısal bir anomali olan diskoid lateral menisküs, bazı bireylerde kronik diz ağrısına neden olabilmektedir.^{44,45} Öte yandan, akondroplazide FGFR-3'ün konstitutif aktivasyonunun, artrit gelişimine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.⁴⁶



Şekil 2: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır.² Bebeklik, çocukluk, adolesan ve erişkin dönemde akondroplazi.

4.1.5.1.2. Kas İskelet Dışı Bulgular

Etkilenen bireylerde boy kısalığına ek makrosefali ve alın çıkıntısı ile orta yüz geriliği gibi karakteristik yüz özellikleri görülür. Bebeklik döneminde hipotoni tipiktir ve motor gelişim basamaklarının kazanımı genellikle hem anormal bir seyir izler hem de gecikir. Zekâ ve yaşam süresi genellikle normale yakın olmakla birlikte, kraniyoservikal bileşke basısı, bebeklik döneminde ölüm riskini artırır. Ek komplikasyonlar arasında obstrüktif uyku apnesi, orta kulak disfonksiyonu yer alır.³

4.1.5.1.3. Büyüme ve Gelişme

Doğumda vücut uzunluğu normal olabilir, ancak akondroplazide lineer büyüme ciddi şekilde azalır. Akondroplazili bireylerde ortalama nihai boy uzunluğu erkeklerde yaklaşık 130 cm, kadınlarda ise 125 cm'dir.^{2-4,47}

Obezite, akondroplazide önemli bir sorundur ve aşırı kilo alımı erken çocukluk döneminde belirgin hale gelir.⁴⁸ Yetişkinlerde obezite, lomber stenoz ile ilişkili morbiditeyi artırabilir, spesifik olmayan eklem problemlerine katkıda bulunabilir ve kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı erken mortalite riskini yükseltebilir.⁴⁹

Bebeklik döneminde, hafif ila orta derecede hipotoni tipiktir. Hipotoniye ek olarak büyük baş boyutu, bebeklerin başlarını desteklemekte zorlanmalarına neden olur. Bu durum ve vücut yapısındaki farklılıklar, motor gelişimde gecikmelere ve "kar kürme" (baş ve ayakları kullanarak hareket etmeye çalışma) gibi alışılmadık motor gelişim paternlerine yol açabilir.^{50,51} Küçük eklemlerde hipermobilité ve kısa parmaklar, ince motor becerileri etkileyerek öz bakım ve kendi kendine beslenme sürecinde gecikmelere neden olabilir. Ayrıca, iletim tipi işitme kaybı, konuşma gelişiminin gecikmesine katkıda bulunabilir.⁵²



Şekil 3: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır.² Kar-kürme (snowplowing), baş ve ayakları kullanarak hareket etme.

Her yaşta görülebilecek özellikler arasında orantısız kısa boy, alın çıkıntısı ile birlikte makrosefali, orta yüz geriliği ve basık nazal köprü bulunur. Kolların rizomelik (proksimal) kısalığı ile birlikte uzuvlarda gevşek deri kıvrımları, dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık, brakidaktili ve trident konfigürasyonunda eller yaygın olarak gözlenir. Genu varum (parantez bacak deformitesi), yenidoğan döneminde belirgin torakolomber kifoz ve yürümeye başladığında gelişen belirgin lomber lordoz da akondroplazinin karakteristik bulguları arasındadır.³

Hidrocefali veya diğer merkezi sinir sistemi komplikasyonları olmadığı sürece zekâ normaldir. Ancak, bazı bireylerde üst düzey yürütücü işlevlerde sorunlar bildirilmektedir.⁵³

Akondroplazili bireylerin çoğu normal veya normale yakın bir yaşam süresine sahip olsa da, erken ölüm riski artmıştır. Bu risk, yalnızca bebeklik dönemindeki ani ve beklenmedik ölümlerle değil, aynı zamanda orta yaşlarda görülen kardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkilidir.² Genel olarak, akondroplazili bireylerin ortalama yaşam süresi, genel popülasyona kıyasla yaklaşık 10 yıl daha kısadır.⁵⁴

4.1.5.2. Radyolojik Değerlendirme

Yenidoğan dönemine ait radyografilerde kare şeklinde ilium kemikleri, yatay asetabulumlar, dar sakrosiyatik çentik, femurlarda proksimal radyolusensi, yaygın metafizyal anormallikler ve kaudale doğru daralan interpediküler mesafe görülür.^{2,3}

Diğer radyografik bulgular kısa ve kalın tübüler kemikler, kaudal omurgada interpediküler mesafenin daralması, kare şeklinde ilium kemikleri ve yatay asetabulumlar, dar sakrosiyatik çentik, femurun proksimalinde radyolusensi ve hafif, yaygın metafizyal değişikliklerdir.^{2,3}

Genellikle tanı için tam bir iskelet taraması (veya vücudun tek tarafına ait yarım tarama) yapılır. Torakolomber vertebra grafileri L1-S1 interpediküler mesafenin azalması, kısa pediküller, torakolomber kifoza sebep olan vertebral kamalaşma, horizontal sakrum ile hiperlordoz için incelenir. Pelvis ve ekstremitte grafileri “şampanya kadehi” pelvis (derin değil, geniş), dar sakroiliak çentik, kare iliak kanatlar, düz horizontal asetabulum, proksimal femur radyolusensi ve distal femur fiziste ters V için incelenir.



Şekil 4: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır:² Akondroplazili bir bebekte pelvis ve femurların anteroposterior radyografisi, tanıya özgü bazı karakteristik bulgular göstermektedir. Bu bulgular arasında kare şeklinde pelvis, yatay asetabulumlar, belirgin şekilde daralmış sakrosiyatik çentik, karakteristik proksimal femoral radyolusensi ve kısa, kalın femurlar yer almaktadır.

4.1.5.3. Genetik Testler

Akondroplazi, çoğu etkilenen bireyde karakteristik klinik ve radyografik bulgular ile teşhis edilebilir. Tanısal belirsizlik bulunan veya atipik bulgular gösteren bireylerde ise FGFR3 geninde heterozigot patojenik varyantın tespit edilmesi tanıyı kesinleştirebilir.³

Moleküler genetik test yaklaşımları, hedeflenmiş analiz ve çok genli panel kullanımı gibi yöntemleri içerebilir. Öncelikli olarak, iki yaygın patojenik varyant olan c.1138G>A (p.Gly380Arg) ve c.1138G>C (p.Gly380Arg) için hedeflenmiş analiz yapılmalıdır. Akondroplazi, *gain-of-function* mekanizmasıyla oluştuğundan, geniş intragenik delesyon veya duplikasyon bildirilmemiştir. Bu nedenle, intragenik delesyon veya duplikasyon testlerinin hastalığa neden olan bir varyantı tespit etme olasılığı düşüktür. Tanısal belirsizlik durumlarında, FGFR3 ve ayırıcı tanı kapsamında değerlendirilen diğer genleri içeren çok genli bir panel uygulanabilir. Panele dahil edilen genler ve testin tanısal duyarlılığı, kullanılan laboratuvara bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve zamanla güncellenebilir. Ayrıca, bazı çok genli paneller, bu hastalıkla ilişkili olmayan genleri de içerebileceğinden, klinisyenler belirsiz klinik öneme sahip varyantların ve fenotipi açıklamayan patojenik varyantların tespit edilmesini sınırlandıracak en uygun paneli belirlemelidir. Bazı laboratuvarlarda, özel olarak tasarlanmış paneller veya fenotip odaklı özel ekzom analizi seçenekleri bulunabilir ve klinisyen tarafından belirlenen genleri içerebilir. Panelde kullanılan yöntemler arasında dizi analizi, delesyon/duplikasyon analizi ve diğer dizileme dışı testler yer alabilir.³

4.1.6. Ayırıcı Tanı

Kısa boy ile ilişkili 450'den fazla iskelet displazisi tanımlanmış olsa da, bunların birçoğu son derece nadirdir ve neredeyse tamamı klinik ve radyografik özellikleriyle akondroplaziden kolaylıkla ayırt edilebilir.⁵⁵ Ancak, bazı durumlar akondroplazi ile karışabilir.

Hipokondroplazi: Hipokondroplazi ile akondroplazi arasındaki ayrım bazen oldukça zordur ve bu iki hastalığın radyolojik ve klinik fenotipleri arasında bazı örtüşmeler olduğu düşünülmektedir.²¹ Hipokondroplazi, sadece “hafif formda akondroplazi” olarak değerlendirilemez.⁵⁶ Temporal lob disgenezi, nöbetler ve bilişsel anormallikler akondroplaziye göre daha sık görülür. Akondroplaziye özgü karakteristik proksimal femoral radyolüseni, hipokondroplazili bireylerde nadiren görülmektedir. Akondroplazide tipik olarak gözlenen kolların rizomelik orantısızlığı, uzun kemik uzunluk oranları değerlendirildiğinde hipokondroplazide genellikle mevcut değildir.⁵⁷ Ayrıca, akondroplazide görülen orta ila belirgin yüz kemik kontur anormallikleri, hipokondroplazili bireylerde bulunmaz.



Şekil 5: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır:² Hipokondroplazide görülen genel vücut yapısı, hafif orantısız kısa boy ile karakterizedir. Akondroplaziye kıyasla daha az belirgin rizomelik kısalık, daha hafif yüz anormallikleri ve uzun kemik oranlarında daha az belirgin farklılıklar gözlenir.

Tanatorik displazi: Adının anlamına uygun olarak – “ölümcül cücelik” – tanatorik displazi genellikle letaldır ve çoğunlukla erken bebeklik döneminde ölümlü sonuçlanır. Tanatorik displazinin klinik ve radyografik özellikleri, akondroplazi ile benzerlik göstermesine rağmen çok daha ağır seyretmektedir.



Şekil 6: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır:² Tanatorik displazinin klinik fenotipi.



Şekil 7: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır:² Tanatoforik displazi Tip I'de pelvis ve femurların anteroposterior radyografisi, akondroplazide görülen anormal özelliklerle benzerlik gösterse de, bu özellikler çok daha belirgindir. Özellikle "telefon ahizesi" şeklinde kıvrılmış femurlar, dar pelvis yapısı ve belirgin metafizyal anomaliler dikkat çekicidir.

Homozigot akondroplazi: Homozigot akondroplazi, tanatoforik displazi ile oldukça benzer klinik özellikler gösterir ve yalnızca her iki ebeveynin de heterozigot akondroplazili olması durumunda ortaya çıkar.



Şekil 8: Richard M. Pauli'nin 2019'daki derlemesinden alınmıştır:² Sol tarafta tipik, heterozigot akondroplazili bir bebek, sağ tarafta ise homozigot akondroplazili olan ablası. Homozigot akondroplazili bireyde, çok daha belirgin uzuv kısalığı ve belirgin derecede daha küçük boy dikkat çekmektedir.

SADDAN sendromu (*severe achondroplasia with developmental delay*): Gelişim geriliği ve akantozis nigrikans ile seyreden ağır akondroplazi²² Akondroplazide görülenlerden daha ciddi küresel gelişim gerilikleri tespit edildiğinde, genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Psödoakondroplazi: Spondiloepifizyal displazi olup, akondroplazi ile sadece rizomelik cücelik özelliğini paylaşmaktadır. Akondroplazide görülen kraniyofasiyal özellikler bu sendromda bulunmaz ve genellikle 2. veya 3. yaşta teşhis edilir.⁵⁸



4.1.7. Tedavi

Çocukluk döneminde ortaya çıkabilecek çeşitli pediatrik, nörolojik, anesteziyolojik ve ortopedik zorluklar göz önüne alındığında, akondroplazili çocukların tedavisinde multidisipliner bir ekibin rolü kritik öneme sahiptir.⁵

4.1.7.1. Cerrahi Dışı Tedaviler

Akondroplazinin neden olduğu kısa boy için büyüme hormonu (GH) tedavisini olası bir tedavi seçeneği olarak değerlendirmiştir.^{59,60} Literatür, tedavinin başlangıcında büyüme hızında bir artış sağladığını, ancak etkinliğin zamanla azaldığını göstermektedir. Büyüme hormonu tedavisiyle erişkin boyunda yalnızca yaklaşık 3 cm'lik ek bir uzama sağlanabileceği bildirilmiştir.⁶⁰ Bazı yazarlar, hızlı ancak sürdürülemeyen lineer büyümenin, bu hastalarda skolyoz ve kifozun ilerlemesine yatkınlık oluşturabileceğini öne sürmektedir.⁵⁹

Akondroplazi tedavisi için klinik denemelerde bulunan ilaçlar, anormal FGFR3 yolunu farklı mekanizmalarla hedef almaktadır. Bu ilaçlar arasında FGF ligandlarını nötralize eden (recifercept), FGFR3 katalitik aktivitesini inhibe eden (infigratinib), RAS-ERK yolunu doğrudan inhibe eden (meclozin)⁶¹ veya dolaylı olarak inhibe eden (stabil C-natriüretik peptid (CNP) ligandları - vosoritid)¹⁵ ajanlar bulunmaktadır.⁵

4.1.7.2. Ekstremitte Uzatma Cerrahisi

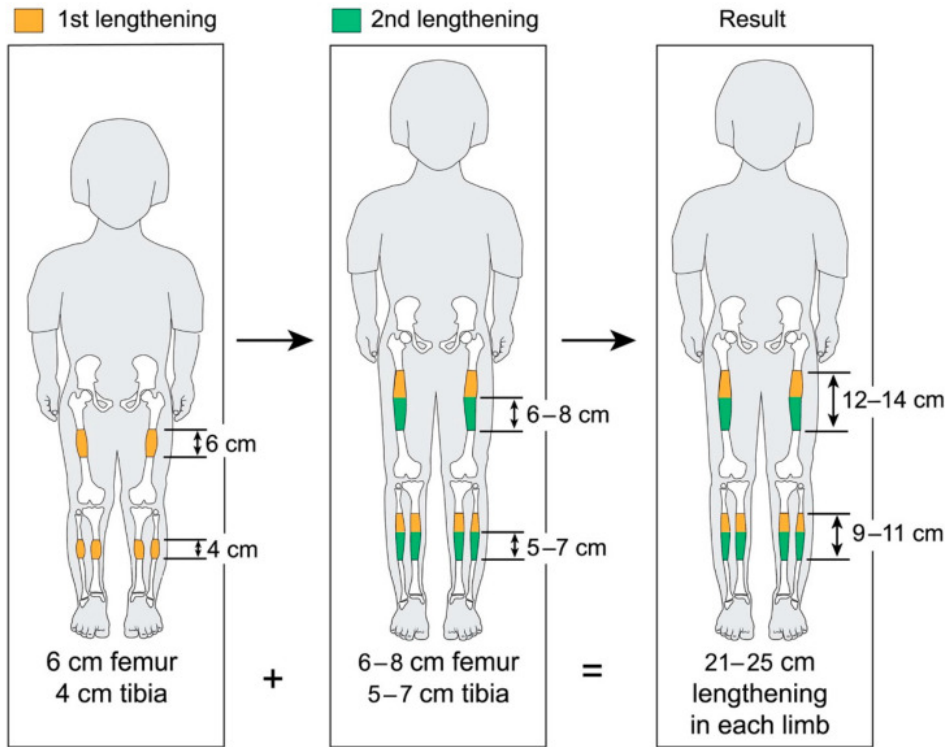
Toplum, uzun boya önem atfetmekte olup, kısa boylu bireyler dezavantajlı olma eğilimindedir.⁷ Kısa boy ile ilgil toplumsal ön yargılar özellikle adolesan dönemde psikolojik rahatsızlıklara sebep olabilir.⁶² Bu bireyler genellikle aileleri ve arkadaş çevrelerinden "farklı" hissetmekte, duygusal sıkıntılar yaşamakta ve aşağılık kompleksi geliştirme eğiliminde olmaktadır.⁶³ Günlük aktiviteler, örneğin alışveriş yapmak, toplu taşıma kullanmak ve temel banyo ile tuvalet hijyenini sağlamak zorlayıcı olabilir.^{47,63,64} Akondroplazili bireylerin ailelerine daha bağımlı olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Etkilenen bireylerde, erişkin boyunu artırmak ve daha önemlisi normal vücut oranlarını sağlamak, hayat kalitesini artırmak amacıyla kapsamlı uzuv uzatma işlemi düşünülmelidir.⁶⁶ Alt ekstremitelerde ortalama 25–30 cm'lik bir uzatma gerektirmektedir.⁶ Tedavinin amacı, standart vücut oranlarına ulaşmak için gerekli bacak ve kol uzunluğu ayarlamasını hesaplamak ve orantısızlığı mümkün olduğunca fizyolojik oranlara yaklaştırarak düzeltmektir. Bu doğrultuda, minimum 65 cm bacak uzunluğuna ulaşılması ve 140 cm kısa boy eşiğinin aşılması hedeflenmelidir.⁶⁴

Farklı teknikler kullanılarak uygulanan uzuv uzatma işlemi, bazı bireyler için bir seçenek olmaya devam etmektedir, sıralı cerrahiler ile ortalama femur ve titiba toplam 20.5 cm

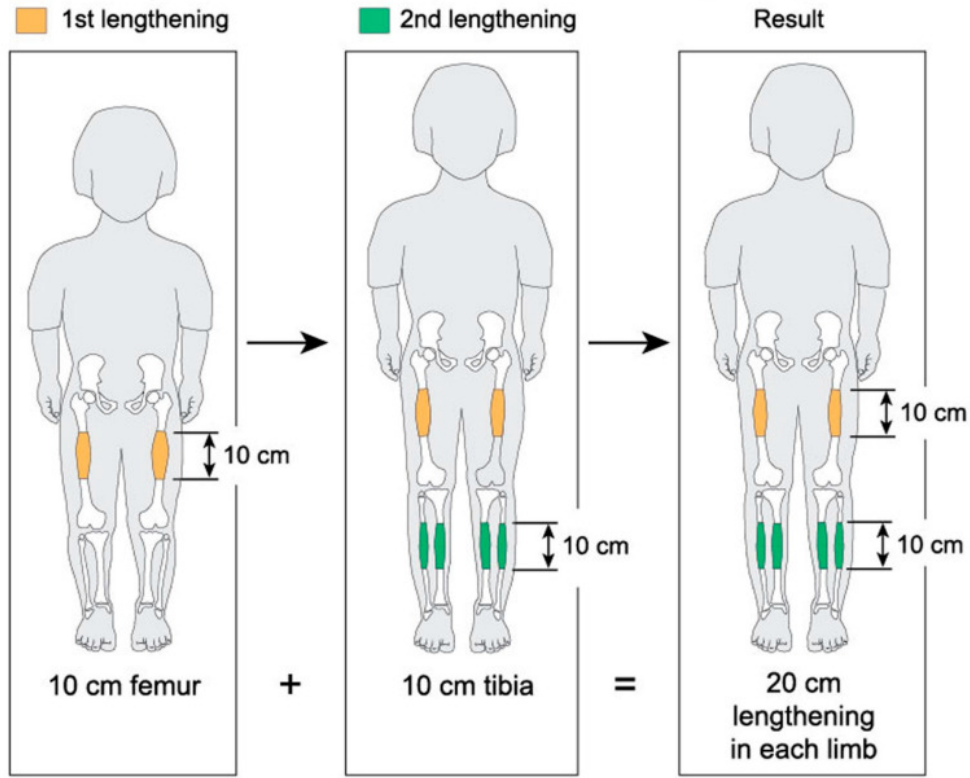
uzama sağlanmaktadır.^{7,15,67} Ancak, uzatma artıkça komplikasyonlar sık görülmekte olup ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.⁶

Akondroplazi için birçok farklı cerrahi kemik uzatma tekniği tanımlanmıştır.^{47,64} Kemik uzatma cerrahisi, deformite düzeltme ile veya bağımsız olarak uygulanabilir. Uzatma prosedürleri için monolateral fiksatörler, dairesel çerçeveler ve intramedüller çiviler kullanılabilir. Cerrahi donanımlardaki ilerlemeler (örneğin, daha küçük çiviler) hasta memnuniyeti ve konforunu artırırken, uzatma sürecinin güvenliğini de iyileştirmiştir. Ancak, simultane uzatmalarla ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Akondroplazili hastalar için aynı anda birden fazla segmentin uzatılmasına yönelik dört olası yaklaşım tanımlanmıştır;⁶⁴ literatürde herbirinin örneklerine rastlamak mümkündür.^{66,68,69}

- Tüm dört segmentin aynı anda uzatılması.
- Uzunlamasına eş zamanlı yöntem: Önce bir tarafta femur ve tibia, ardından diğer tarafta uzatma yapılması.
- Çapraz bacak (ters) yöntemi: Önce sağ femur ve sol tibianın, ardından tam tersinin uzatılması.
- Enine paralel yöntem: Önce her iki femurun, ardından her iki tibianın (veya tam tersi) benzer şekilde uzatılması.



Şekil 9: Shabtai ve ark. yayınından alınan görsel⁷⁰: 4 segmentin aynı anda uzatılması.



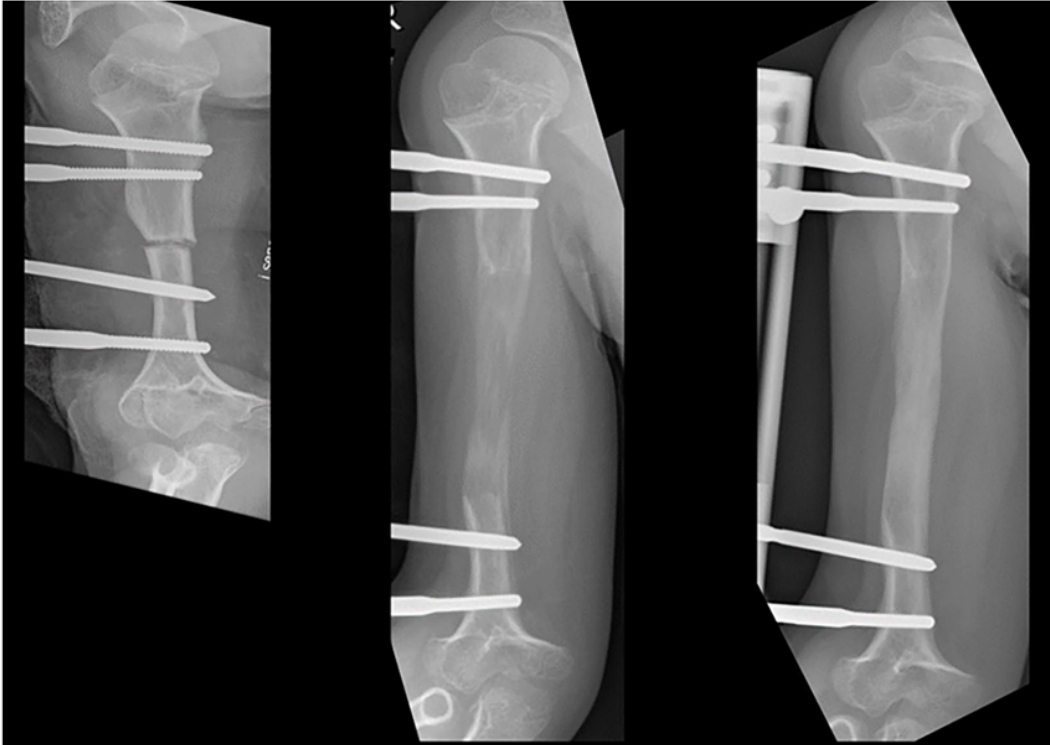
Şekil 10: Shabtai ve ark. yayınından alınan görsel⁷⁰: Enine paralel yöntem ile önce bilateral femur, takiben bilateral tibia uzatılması.

Cerrahi uzuv uzatma işleminde klasik olarak kortikal uzun kemikler osteotomi ile kesilir ve kemik uzunluğunu artırmak için kademeli olarak distraksiyon uygulanır.^{64,71} Klasik ekstremitte uzatma Ilizarov (sirküler eksternal fiksatörler) ile tanımlanmışken^{68,72-74}, günümüzde intramedüller çiviler üzerinden uzatma yapılabilmektedir.^{7,47}

4.1.7.2.1. Humerus

Üst ekstremitede cerrahi müdahale genellikle nadiren gereklidir; ancak, özellikle kişisel hijyen sırasında ulaşma sorunları yaşayan bireylerde humerus uzatma işlemi düşünülebilir.^{2,75} Humerus uzatma planlanırken, distal humerustaki fleksiyon deformitesi dikkate alınmalı ve uygun şekilde düzeltilmelidir.⁷⁶ Humerus uzatma ve rotasyonel deformite düzeltimi için monolateral veya multiaksiel eksternal fiksatorler kullanılabilir; ancak, ciddi deformitelerde sirküler fiksatorler tercih edilmektedir.^{47,77,78}

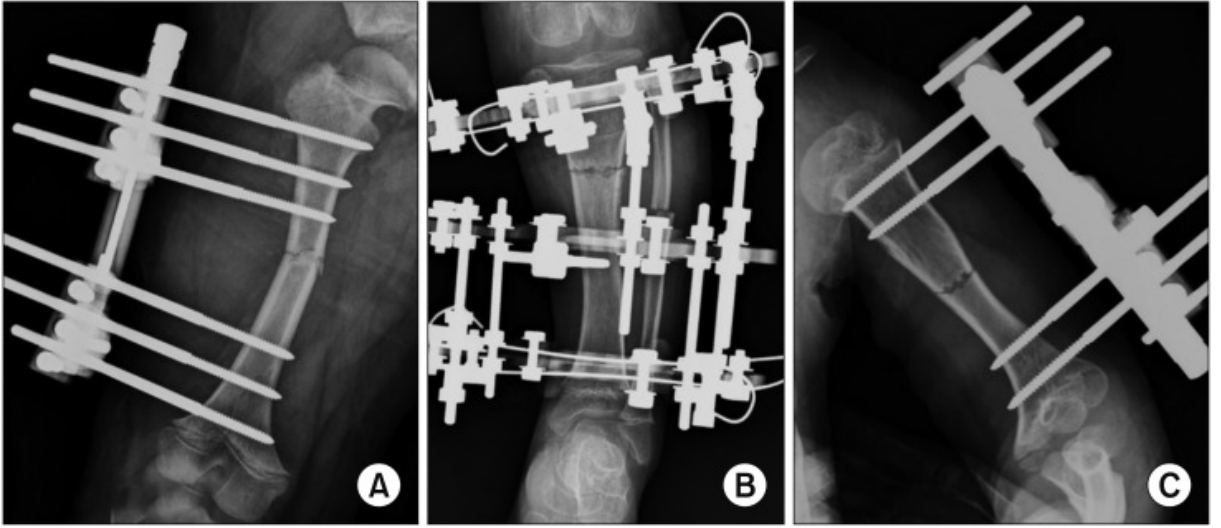
Yüksek komplikasyon oranına rağmen, bilateral humerus uzatma sonrası hasta memnuniyet yüksektir. Ginebreda ve ark. akondroplazili hastalarda bilateral humerus uzatma işlemi ile ortalama 10.3 cm uzama sağlanmış, komplikasyon oranı %23 olarak rapor edilmiş ve hastaların %89'u fonksiyonel iyileşme ve memnuniyet bildirmiştir.⁷⁵ Benzer şekilde Laufer ve ark. akondroplazili hastalarda monolateral eksternal fiksator kullanılarak yapılan bilateral humerus uzatma işlemi ile ortalama 10.8 cm uzama sağlanmış, komplikasyon oranı %37 olarak bildirilmiş ve hastaların %92'si fonksiyonel iyileşme ve memnuniyet rapor etmiştir.⁷⁹



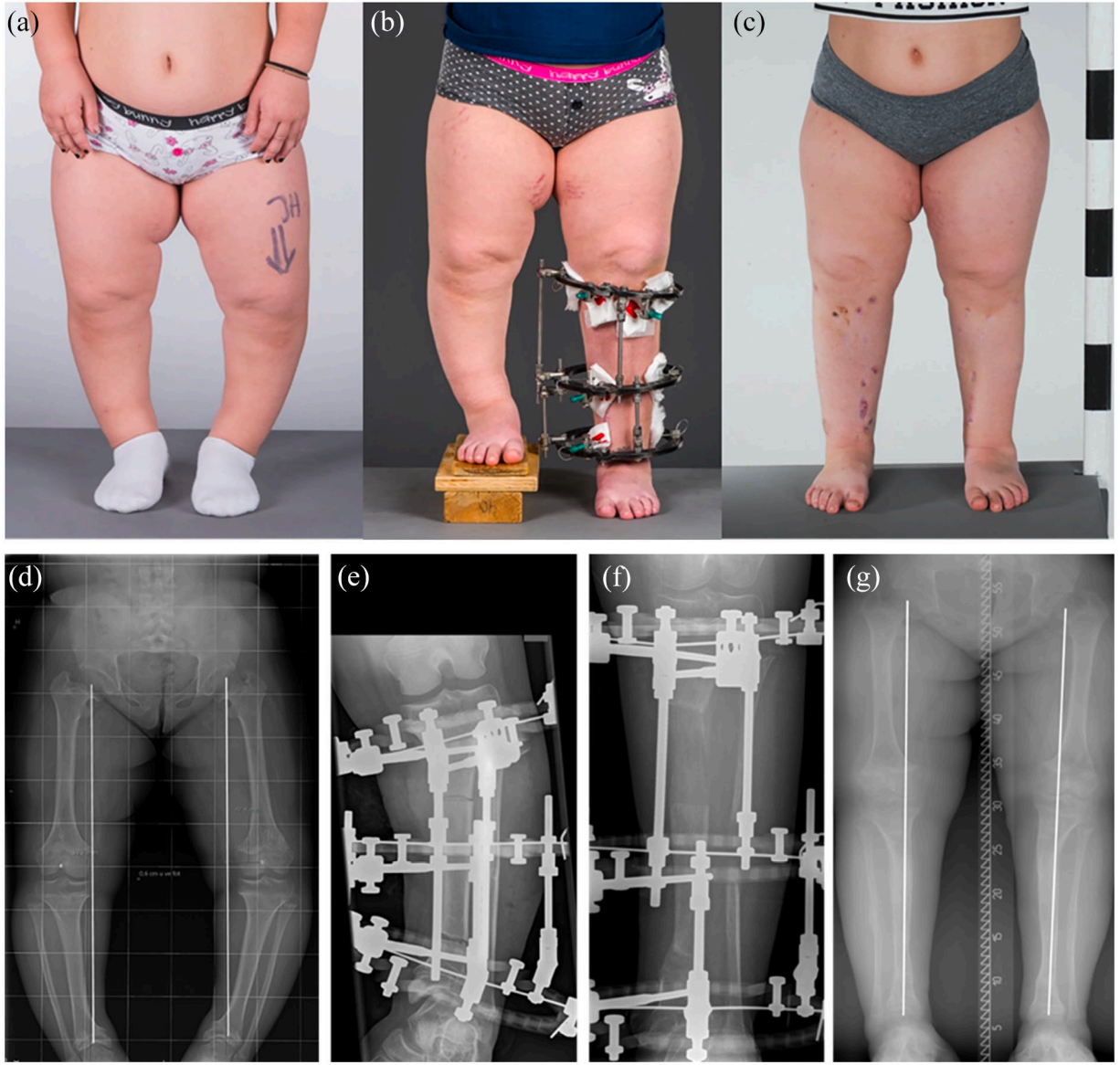
Şekil 11: Monolateral eksternal fiksator ile humerus uzatmaya örnek. Mindler ve ark. yayınından alınmış olup hastada 8 cm uzatma sağlanmıştır.⁵

4.1.7.2.2. Femur ve Tibia

Yasui ve ark. çalışmasında akondroplazi ve hipokondroplazili hastalarda yapılan alt ekstremitte uzatma işlemlerinde, ortalama uzama femur ve tibia toplam 20.3 cm olarak bildirilmiş, komplikasyon oranı %45 olup en sık görülen sorunlar gecikmiş kaynama, eklem sertliği ve pin yeri enfeksiyonları olmuştur.⁶⁹ Venkatesh ve ark. yayınında akondroplazili hastalarda femoral uzatma işlemi sonrası ortalama uzama 14.5 cm olarak rapor edilmiş, komplikasyon oranı %41 olup en sık görülen sorunlar gecikmiş kaynama, eklem sertliği ve kırıklar olmuştur. Çalışmada, kallus oluşum paternleri ile uzatma miktarı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve daha fazla uzatma yapılan hastalarda eklem sertliği ile kırık riskinin arttığı bulunmuştur.⁸⁰ Noonan ve ark. ise monolateral eksternal fiksator kullanılarak yapılan alt ekstremitte distraksiyon osteogenezi çalışmasında, 261 femur ve tibia vakasında ortalama 5.6 cm ila 8.3 cm uzama sağlanmış, komplikasyon oranı %37 olarak bildirilmiş ve en yaygın komplikasyonlar gecikmiş kaynama, pin yeri enfeksiyonları ve eklem kontraktürleri olmuştur.⁸¹



Şekil 12: Femur (A), tibia (B) ve humerusta (C) osteotomiyi takiben fiksator uygulaması, erken dönem grafileri. Görsel Ko ve ark. çalışmasından alınmıştır.⁸²



Şekil 13: Mindler ve ark. yayınından alınmıştır.⁵ 11 yaşında, şiddetli diz ve ayak bileği varusu nedeniyle ağrı ve yürüme problemleri yaşayan akondroplazili bir kız hastaya, klasik Ilizarov çerçevesi kullanılarak alt bacakta ardışık bilateral bifokal eksen düzeltmesi ve toplam 7 cm uzatma (5 cm proksimal, 2 cm distal tibiada) uygulandı.

4.2. Distraksiyon Osteogenezi

Günümüzde, uzuv uzatma için kullanılan yöntemler ve cihazlar, kemik dokusunun yeniden inşası veya uzatılması için distraksiyon osteogenezi prensibine dayanmaktadır.

Distraksiyon osteogenezi (DO), bir osteotomi (cerrahi kemik kesisi) sonrası kemik segmentlerinin mekanik olarak kademeli olarak uzaklaştırılmasıyla yeni kemik oluşumunun uyarıldığı biyolojik bir süreçtir. Bu yöntem, uzuv uzatma ve deformite düzeltme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yaygın olarak “kallotazi” olarak da bilinen, vücudun doğal kemik iyileşme sürecini kullanarak hipoplastik veya yetersiz kemikleri uzatmayı amaçlayan ortopedik bir cerrahi yöntemdir.⁸³

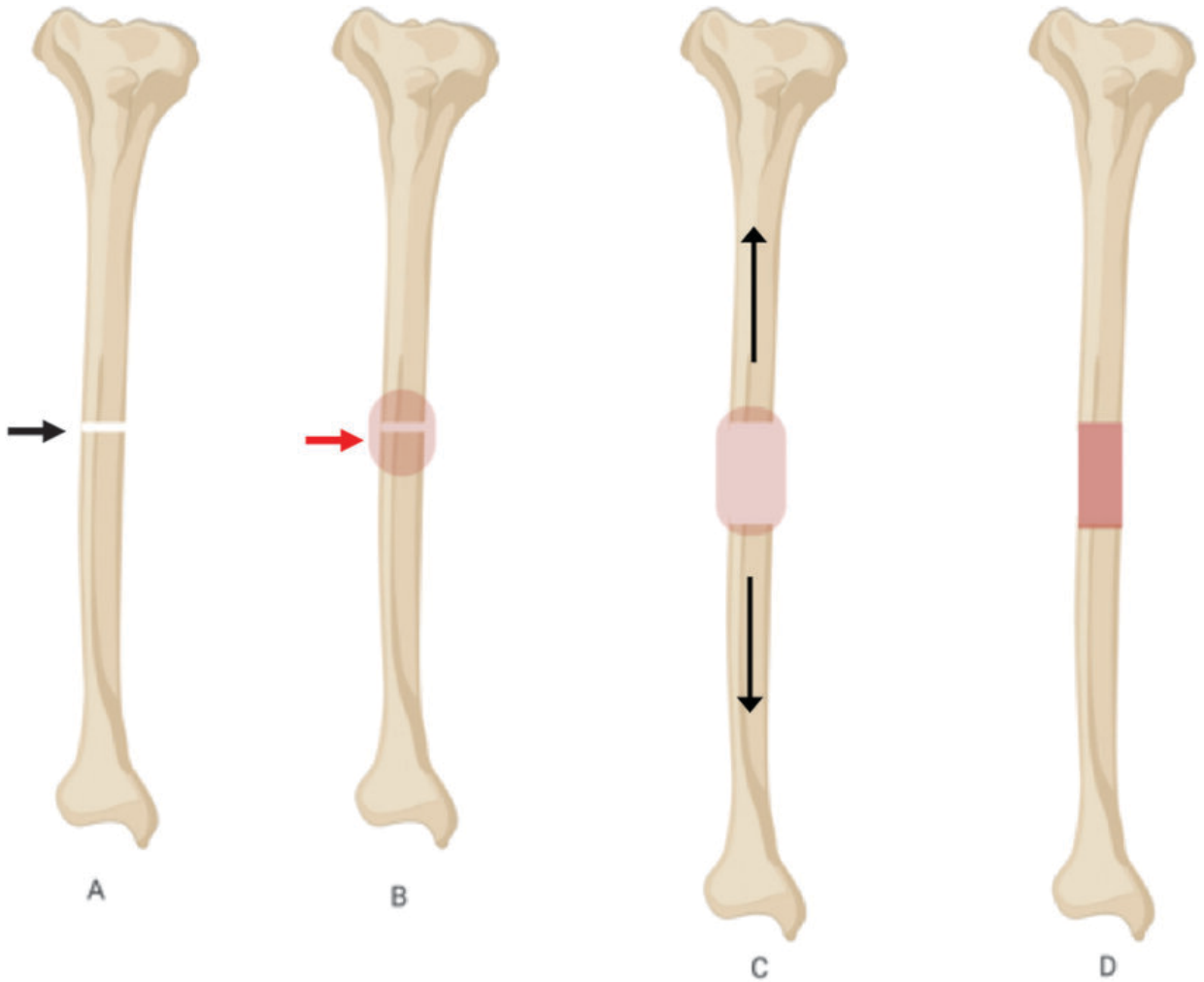
4.2.1. Fazlar

Süreç 3 fazdan oluşmaktadır.

- **Latans Fazı - İlk iyileşme**
 - Osteotomiden hemen sonra başlar ve genellikle 5-7 gün sürer.
 - Osteotomi hattında hematoma oluşur ve enflamatuar hücreler bölgeye göç eder.
 - Anjiyogenez (yeni damar oluşumu) başlar ve mezenkimal kök hücreler bölgeye göç ederek kemik onarım sürecini başlatır.
 - Fibröz bağ dokusu oluşarak iki kemik ucu arasında geçici bir köprü görevi görür.

- **Distraksiyon (Uzatma) Fazı – Yeni kemik oluşumu ve rejenerasyon**
 - Osteotomi yapılan kemik segmentleri günde 1 mm (genellikle 0.25 mm x 4 seans) hızla birbirinden uzaklaştırılır.
 - Mekanik gerilim, osteogenez sürecini uyarır ve kemik rejenerasyonu başlar.
 - Merkezde fibröz interzon (FI) adı verilen, hücre açısından zengin bir bölge oluşur.
 - Primer intramembranöz kemik oluşumu baskındır, ancak kemik uçlarında endokondral ossifikasyon da görülebilir.
 - Yeni damarlar gelişerek osteoblast aktivitesini destekler ve kemik matriksi hızla sentezlenir.

- **Konsolidasyon (Maturasyon) Fazı – Kemik sertleşmesi ve yeniden şekillenme**
 - Distraksiyon durdurulduktan sonra yeni oluşan kemiğin mineralizasyon süreci başlar.
 - Osteoblastlar tarafından yeni kemik matriksi oluşturulur, osteoklastlar ise şekillendirme sürecini yönetir.
 - Kemik yoğunluğu artar, kortikalizasyon başlar ve yeni kemik biyomekanik olarak daha güçlü hale gelir.
 - Tam yük taşıma aşamalı olarak başlatılır, kemik dokusu doğal sertliğine ulaşır.



Şekil 14: Distraksiyon osteogenezisi aşamaları. Cohen ve ark. çalışmasından alınmıştır.⁸⁴ A: Osteotomi. B: Latans fazı. C: Distraksiyon fazı. D: Konsolidasyon fazı

4.2.2. Moleküler ve Hücresel Mekanizmalar

- VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) → Yeni damar oluşumunu (anjyogenez) teşvik eder.
- BMP'ler (kemik morfogenetik proteinleri) ve TGF- β (transforming growth factor-beta) → Osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını destekler.
- Runx2 ve Osterix aktivasyonu → Osteoblastların kemik dokusuna dönüşmesini sağlar.
- MEK-ERK ve Wnt sinyal yolları → Osteoblast proliferasyonunu ve kemik mineralizasyonunu düzenler.

4.2.3. Etkileyen Faktörler⁸⁵

- Uzatma hızı: Günde 1 mm optimaldir; daha hızlı uzatma fibröz iyileşmeye, daha yavaş uzatma ise erken kaynamaya yol açabilir.
- Mekanik stabilite: Dış fiksatörler veya intramedüller çiviler kullanılarak düzgün bir çekme kuvveti uygulanmalıdır.
- Yumuşak doku uyumu: Kas, sinir ve damar yapılarının gerilmesini önlemek için fizyoterapi ve kademeli uzatma gereklidir.
- Aşamalı yük taşıma: Erken yük verme kemik matürasyonunu hızlandırırken, aşırı yüklenme kırık riskini artırabilir.

4.2.4. İlizarov Tekniği ile Distraksiyon Osteogenezi

Distraksiyon osteogenezi ile uzuv uzatma işlemi ilk olarak 1905 yılında Codivilla tarafından tanımlanmış olsa da⁸⁶, bu teknik, İlizarov'un distraksiyon osteogenezi sırasında başarılı kemik rejenerasyonunu yönlendiren fizyolojik ve mekanik faktörleri belirlemesine kadar geniş çapta kabul görmemiştir.

İlizarov 1990 yılında tansiyon-stres etkisinin klinik uygulamalarını inceleyen çalışmasında, uzuv uzatma işlemlerinde kemik rejenerasyonunun kontrollü distraksiyon ile başarılı bir şekilde sağlanabildiğini ve ortalama 15-20 cm uzama elde edilebildiğini göstermiştir.⁷⁴ Bu çalışma, modern uzuv uzatma prosedürlerinin temelini oluşturmuş ve İlizarov tekniğinin klinik uygulanabilirliğini detaylandırmıştır. Tekniğin temel prensipleri aşağıda özetlenmiştir:

- Tansiyon-Stres Prensibi:
 - Kemik ve yumuşak dokular, kontrollü mekanik distraksiyona yanıt olarak yeni kemik, damar, kas ve sinir oluşturur.
 - Yavaş ve kontrollü distraksiyon osteogenezi, kemik nekrozu oluşmadan yenilenmesini sağlar.

- Osteotomi (Kortikotomi) Tekniği
 - Düşük enerjili kortikotomi uygulanarak kemik iliği kanlanması korunur, böylece optimal kemik iyileşmesi sağlanır.
 - Periost ve endost korunarak, damarlanmış yeni kemik oluşumu desteklenir.
- Distraksiyon (Uzatma) Protokolü
 - Osteotomiden sonra 5-7 günlük bir bekleme süresi (latans dönemi) uygulanır.
 - Distraksiyon genellikle günde 1 mm olacak şekilde (0.25 mm x 4 seans) başlatılır.
 - Kemik oluşumu ve hastanın tolere edebilme durumu izlenerek hız ayarlanabilir.
- Ilizarov Eksternal Fiksator Kullanımı
 - Dairesel eksternal fiksator, osteotomi bölgesinin proksimaline ve distaline yerleştirilir.
 - Çok yönlü düzeltme imkânı sunarak eksensel, rotasyonel ve açısal deformitelerin düzeltilmesine olanak tanır.
 - Fiksatorün gerilimi hastaya özel ayarlanarak kemik stabilitesi ve yumuşak doku adaptasyonu optimize edilir.
- Konsolidasyon ve Kemik Remodelling (Şekillenme) Süreci
 - İstenilen uzunluk elde edildikten sonra konsolidasyon süreci başlar.
 - Bu aşamada fiksator yerinde kalır ve yeni kemik mineralize olarak güçlenir.
 - Tam yük taşıma kademeli olarak teşvik edilir, böylece kemik doğal olarak güçlenerek kalıcı hale gelir.
- Yumuşak Doku Adaptasyonu
 - Yavaş distraksiyon, kontraktür, sinir hasarı ve damar problemlerini önlemeye yardımcı olur.
 - Fizik tedavi, eklem hareket açıklığını ve kas gücünü korumak için kritik öneme sahiptir.
- Komplikasyon Yönetimi
 - Pin yeri enfeksiyonları, gecikmiş kaynama ve eklem sertliği gibi komplikasyonların önlenmesi için sıkı takip gereklidir.

- Distraksiyon sırasında oluşabilecek açılmal deformiteler, fiksator ayarlanarak düzeltilmelidir.

Ilizarov'un klasik tekniği yıllar içinde pek çok cerrah tarafından kullanılmış ve sonuçlar yayınlanmıştır, ancak başarı oranı farklılık göstermektedir.^{63,66,68,72,73,87,88}

- Kim ve ark. akondroplastik hastalarda bilateral femur ve tibia uzatılması sonucunda femurda ortalama 10.2 ± 2.4 cm, tibialarda ise ortalama 9.1 ± 2.0 cm uzama sağlamıştır. Toplamda 123 komplikasyon (%57 eklem, %38 kemik komplikasyonu) bildirilmiş olup, özellikle femoral uzatma sonrası hastaların %68'inde kalça fleksiyon kontraktürü gelişmiştir, ancak çoğu minör yumuşak doku gevşetme prosedürleri ve fizyoterapi ile düzeltilmiştir.⁸⁹
- Kocaoğlu ve ark. çalışmasında akondroplastik hastalarda femur ve tibianın bilateral ve eş zamanlı uzatılması sonucunda femurda ortalama 7.07 cm, tibialarda ise ortalama 6.64 cm uzama sağlanırken, toplam komplikasyon oranı %5.68 rejenere kırık, %3.4 gecikmiş matürasyon, %3.4 pin dibi enfeksiyonu, %5.7 geçici fibula felci, %1.1 geç varus deformitesi, %1.1 diz kontraktürü ve %1.1 diz çıkığına sekonder kontraktür olarak bildirilmiştir.⁹⁰
- Shabtai ve ark. yayınında akondroplastik hastalarda femur ve tibianın eş zamanlı bilateral uzatılması sonucunda, femurda ortalama 7.2 cm, tibialarda ise ortalama 5.2 cm uzama sağlanırken, hastaların %76'sında en az bir advers olay gözlenmiştir. Toplam 78 advers olayın 35'i (%45), ek cerrahi girişim gerektiren komplikasyonlar olarak sınıflandırılmıştır.⁷⁰
- Park ve ark. yayınında akondroplastik hastalarda femur ve tibianın eş zamanlı bilateral uzatılması sonucunda femurda ortalama 8.4 cm, tibialarda ise ortalama 9.8 cm uzama sağlanırken, femoral uzatmada komplikasyon oranı %67.8, tibial uzatmada ise %41.1 olarak bildirilmiştir.⁹¹
- Song ve ark. serisinde akondroplastik hastalarda femoral uzatma sonrasında ortalama 10.1 cm uzama sağlanırken, hastaların %38'inde kalıcı kalça fleksiyon kontraktürü gelişmiştir.⁹² Yine Song ve ark. bilateral tibial uzatma sonucunda ortalama 9.2 cm (%60 oranında uzama) sağlamış olup, hastaların %54'ünde tibial büyüme hızında azalma gözlemiştir.⁹³
- Saleh ve ark. akondroplazi hastalarda femur ve tibiada ortalama 15 cm uzama sağlamış, komplikasyon oranı %30 olarak rapor edilmiştir.⁶⁶

- Aldegheri ve ark. yayınında hastaların %85-95'i cerrahiden memnun kaldığını bildirirken, ortalama uzama miktarı femur ve tibia toplam 16 cm olarak rapor edilmiştir; ancak %35 oranında komplikasyon gelişmiştir.⁶⁸
- Lavini ve ark. akondroplazili hastalarda ortalama femur ve tibia toplam 15 cm uzama sağlamış, %90'ı psikolojik olarak iyileşme bildirmiş ve komplikasyon oranı %30 olarak tespit etmiştir.⁷²
- Vaidya ve ark. çalışmasında bifokal tibial osteotomi ile ortalama 12.5 cm uzama elde edilirken, majör komplikasyon oranı %38 olarak rapor edilmiştir.⁷³
- De Bastiani ve ark. alt ekstremitte uzatma işlemleri ile ortalama femur ve tibia toplam 14 cm uzama sağlamış, ancak gecikmiş kaynama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle %28'lik bir komplikasyon oranı gözlemiştir.⁸⁷
- Peretti ve ark. aşamalı uzatma yöntemiyle yapılan cerrahilerde tibia ve femurda toplam ortalama 15 cm uzama sağlamış, ancak komplikasyon oranını %40 olarak bildirmiştir.⁸⁸

4.2.5. Diğer Yöntemler ve Karşılaştırması

Ginebreda Martí ve ark.⁹⁴ çalışmasında, Ilizarov yöntemi ile monolateral eksternal fiksator kullanılan uzatma prosedürleri karşılaştırılmıştır. Çalışma, farklı hasta gruplarına göre bu iki yöntemin avantajlarını ve dezavantajlarını değerlendirmektedir, sonuçlar tabloda özetlenmiştir.⁹⁴

Mastragostino ve ark. çalışmasında, kapsamlı uzuv uzatma teknikleri karşılaştırılmış ve uzun süreli uzatma işlemlerinde yumuşak doku adaptasyonunun önemi vurgulanmıştır. Çalışmada incelenen farklı teknikler tabloda özetlenmiştir. Uzatma miktarına ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak en uygun yöntemin seçilmesi gerekir. Uzun süreli uzatma işlemlerinde yumuşak doku uyumu kritiktir. Hızlı uzatma ile eklem sertliği, sinir gerilmesi ve damar komplikasyonları riski artmaktadır. Büyük miktarda uzatma gerektiren durumlarda dairesel fiksatorler veya kombine teknikler tercih edilmelidir.⁹⁵

Kriter	Sirküler (İlizarov) fiksator	Monolateral eksternal fiksator
Uzatma kapasitesi	20-25 cm'ye kadar uzatma mümkündür. Çok büyük uzatmalarda daha güvenlidir.	Daha kısa uzatma yapılabilir (12-18 cm). Büyük uzatma planlanan hastalar için uygun olmayabilir.
Düzeltilme kapasitesi	Multiplanar düzeltme yapılabilir (açısal, rotasyonel ve eksenel düzeltmeler mümkündür).	Açısal ve rotasyonel düzeltme kapasitesi sınırlıdır. Sadece eksenel (doğrusal) uzatma için uygundur.
Komplikasyon oranı	%35-45 arasında değişmektedir. En yaygın sorunlar: eklem sertliği, kas kontraktürleri ve gecikmiş kaynama.	%25-35 arasında değişmektedir. En yaygın sorunlar: pin yeri enfeksiyonları, diz instabilitesi ve gecikmiş kaynama.
Kemik kaynama süresi	Daha uzun sürebilir (ortalama 12-18 ay). Ancak kemik kalitesi genellikle daha iyi olur.	Daha kısa sürede iyileşebilir (8-12 ay). Ancak kaynama kalitesi bazen daha düşük olabilir.
Ağrı ve hasta konforu	Hasta konforu daha düşüktür, cihazın büyüklüğü hareketleri kısıtlayabilir.	Hasta konforu daha yüksektir, hareket kabiliyeti daha iyidir.
Yük verme süreci	Cerrahi sonrası erken dönemde başlanabilir.	Cerrahi sonrası erken dönemde başlanabilir.
Fiksator süresi	Daha uzun süre fiksator kullanımı gerektirir (12-18 ay).	Daha kısa sürede fiksator çıkarılabilir (8-12 ay).
Endikasyonlar	Büyük uzatma gerektiren hastalar, açısal deformitesi olanlar, çocuk hastalar.	Daha kısa uzatma gerektiren, erişkin hastalar, sadece uzunluk farkını gidermek isteyenler.

Tablo 1: Ekstremitte uzatma tekniklerinin karşılaştırılması. Ginebreda ve ark. çalışmasından özetlenmiştir.⁹⁴

	Avantaj	Dezavantaj	Endikasyon
Monolateral eksternal fiksator ile uzatma	Daha az hacimli ve hastanın tolere edebilmesi daha kolaydır.	Açısal ve rotasyonel düzeltme yapma kapasitesi sınırlıdır, uzun süreli stabilite daha zayıftır.	Daha kısa uzatma gereksinimleri olan hastalarda kullanılır.
Sirküler (İlizarov) eksternal fiksator ile uzatma	Multiplanar (çok eksenli) düzeltmeler yapılabilir, daha sağlam fiksasyon sağlar.	Cihazın büyük olması hasta konforunu azaltabilir, uzun kullanım süresi gerekebilir.	Şiddetli açısal deformitesi olan ve büyük miktarda uzatma gerektiren hastalar için idealdir.
Kombine (Monolateral + Sirküler) teknik	Hem uzun kemik uzatması hem de açısal düzeltme yapılabilir, hasta konforu monolateral fiksatöre kıyasla daha iyidir.	Cerrahi olarak daha karmaşıktır, fiksasyon süreleri uzayabilir.	Hem uzatma hem de deformite düzeltmesi gereken karmaşık vakalar için uygundur.
İntramedüller çivi + eksternal fiksator (Hibrid teknik)	Eksternal fiksator süresini azaltır, hastanın erken yük taşımamasını sağlar.	İntramedüller çivinin erken yerleştirilmesi, enfeksiyon riskini artırabilir.	Büyük uzatma planlanan hastalar.
Aşamalı uzatma (Staged lengthening)	Daha az yumuşak doku gerilimi oluşturur, komplikasyon riskini azaltabilir.	Toplam tedavi süresi uzar, birden fazla cerrahi işlem gerektirir.	Çok büyük miktarda (>20 cm) uzatma gereken durumlar.

Tablo 2: Ekstremitte uzatma tekniklerinin karşılaştırılması. Mastragostino ve ark. çalışmasından özetlenmiştir.⁹⁵

Blondel ve ark. çocuklarda heksapodal fiksator kullanarak yapılan uzatma işlemlerinde başarılı sonuçlar elde ettiklerini, literatürdeki geleneksel Ilizarov yöntemiyle kıyasla mekanik stabilite ve hasta konforu açısından avantajlar sunduğunu belirtmiştir.⁹⁶ Literatürde heksapodal sistem kullanımını içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

4.2.6. Cerrahi Sonrası Takip

4.2.6.1. Uzatma Miktarı ve Hızı

Çoğu klinik, standart Ilizarov protokolünü takip ederek, osteotomiden 5-7 gün sonra distraksiyonun başlatılmasını önermektedir. Günlük uzatma hızı genellikle 1 mm olup, 4'e bölünerek günde 4 kez 0.25 mm'lik uzatma uygulanmaktadır.^{69,80,81}

	Femur (cm)	Tibia (cm)	Humerus (cm)
Kocaoğlu ve ark.⁹⁰	7.07	6.64	-
Yasui ve ark.⁶⁹	7.2	7.1	-
Shabtai ve ark.⁷⁰	7.2	5.2	-
Park ve ark.⁹¹	8.4	9.8	-
Song ve ark.^{92,93}	7.8	9.2	-
Kim ve ark.⁸⁹	10.2	9.1	-
Venkatesh ve ark.⁸⁰	13.2	-	-
Vaidya ve ark.⁷³	-	5.6	-
Ginebreda ve ark.⁷⁵	-	-	7.8
Laufer ve ark.⁷⁹	-	-	8

Tablo 3: Literatürde femur, tibia ve humerus için uzatma miktarları.

4.2.6.2. Yük Verme

Yük verme için kliniklerde farklı uygulamalar mevcuttur. Başlangıçta yük taşıma kısıtlayarak ve yeterli kallus oluşumu gözlemlendikten sonra kademeli olarak yük vermeye başlayan yayınlar varken ^{80,89} kliniğimizde cerrahi sonrası erken dönemde hastalar basarak mobilize olabilir.

Eğer intramedüller çivi kullanılmışsa, yük taşıma çivi üzerinden daha erken başlatılabilir.⁹⁵ Motorize çivilerde ise yük verme için kallus oluşumu beklenir. Fiksatorlerin

dinamik hale getirilmesi (dinamizasyon) uygulanarak, fiksator çıkarılmadan önce kemiğin tam yük taşımasına uyum sağlaması teşvik edilir.⁸¹

4.2.6.3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi ameliyat sonrası hemen başlatılmalı, eklem hareket açıklığı korunmalıdır.^{72,88}

Femur uzatmalarında diz ekstansiyon egzersizleri, tibia uzatmalarında ayak bileği dorsifleksiyon egzersizleri önceliklidir.^{68,80} Diz ve ayak bileği kontraktürlerini önlemek için günlük germe ve güçlendirme egzersizleri uygulanmalıdır.⁷³

Humerus uzatma yapılan hastalarda, dirsek fleksiyon kontraktürünü önlemek için aktif ve pasif hareket açıklığı egzersizleri önerilmektedir.⁷⁹

4.2.6.4. Kaynama ve İmplant Çıkarma

Kemik iyileşmesi süreci, distraksiyon aşamasında her 3-4 haftada bir ve konsolidasyon aşamasında her 6-8 haftada bir röntgen ile takip edilmelidir.^{63,81}

Kesin süre kemik iyileşme hızına bağlı olarak değişmektedir.⁶⁹ Fiksatorlerde en az 2mm kalınlıkta 4 korteks kallus dokusu görüldükten sonra dinamizasyon uygulanıp 1 ay mobilizasyon sonrası fiksator çıkarılabilir.

4.2.7. Komplikasyonlar

Literatür, uzatma işleminin yüksek maliyet ve risklerle gerçekleştirildiğini göstermektedir.⁶⁸ Çocuklarda kısa boy için yapılan uzatma işlemlerine dair birçok rapor, önemli komplikasyon oranlarını bildirmektedir. Bu komplikasyonlar arasında pin yeri enfeksiyonları, zayıf rejenerat oluşumu, gecikmiş kaynama, kaynamama, kırıldak hasarı, eklem sertliği, eklem kontraktürleri, eklem deformiteleri ve subluksasyon, nörolojik ve vasküler bozukluklar yer almaktadır.^{62,66,73,89,97-99}

Gecikmiş kaynama ve kaynamama en yaygın komplikasyonlardan biri olup, çalışmalarda %10 ila %45 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.^{69,80,81,95} Gecikmiş kaynama veya kaynamama durumlarında, kemik grefti, kemik iliği enjeksiyonu veya sıkıştırma teknikleri uygulanmaktadır.^{68,81}

Pin yeri enfeksiyonları, özellikle eksternal fiksator kullanılan vakalarda sık görülmekte olup, komplikasyon oranı %20-40 arasında değişmektedir.^{73,89,100} Pin yeri enfeksiyonları yaygın olup, düzenli lokal bakım ve oral antibiyotikler ile yönetilmektedir. Bazı

çalışmalar, enfeksiyon riskini azaltmak için profilaktik antibiyotik kullanımını önermektedir.^{80,89}

Eklemler sertliği ve kontraktürler, özellikle büyük miktarda uzatma yapılan hastalarda ortaya çıkmakta ve ortalama %25-40 oranında bildirilmektedir.^{72,80,81} Eklem kontraktürleri gelişirse, uzun süreli fizik tedavi veya ek yumuşak doku gevşetme cerrahisi gerekebilir.⁷²

Nörolojik ve vasküler komplikasyonlar, sinir gerilmesi ve dolaşım bozuklukları nedeniyle bazı vakalarda görülmüş, ancak genel olarak daha düşük oranlarda (%5-15) bildirilmiştir.^{88,95}

Kırıklar ve deformite gelişimi, uzatma sürecinde kemik mineralizasyonunun yetersiz olması nedeniyle meydana gelmiş ve bazı çalışmalarda %10-30 arasında değişen oranlarla rapor edilmiştir.^{68,80,89}

Diz instabilitesi ve açısal deformiteler, özellikle alt ekstremitelerde uzatmalarında sık görülmekte olup, vakaların %20-35'inde ek cerrahi müdahale gerektirmiştir.^{69,73,100}

Sonuç olarak, uzuv uzatma cerrahisi akondroplazili hastalarda önemli kazanımlar sağlasa da, ciddi komplikasyon riski taşımaktadır. Özellikle büyük miktarda (>15 cm) uzatma yapılan hastalarda eklem ve yumuşak doku problemleri daha sık görülmekte olup, uzatma sürecinin dikkatli planlanması ve multidisipliner takip gerekmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Tipi

Tek merkezli retrospektif çalışmada akondroplazik hastalarda kemik uzunluğuna bakılmaksızın %30'un üzerinde segment uzatma cerrahisi uygulanan hastaların sonuçları incelendi.

5.2. Örneklem Büyüklüğü

Gerekli örneklem büyüklüğü G*power 3.1 programında hesaplanmış olup alfa 0.05, güç 0.90 ve etki büyüklüğü 0.3 olmak üzere çalışma için gereken minimum örneklem büyüklüğü 23'tür.

5.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nda İ09-686-24 kabul numarası ile 17 Ekim 2024 tarihinde onaylandı.

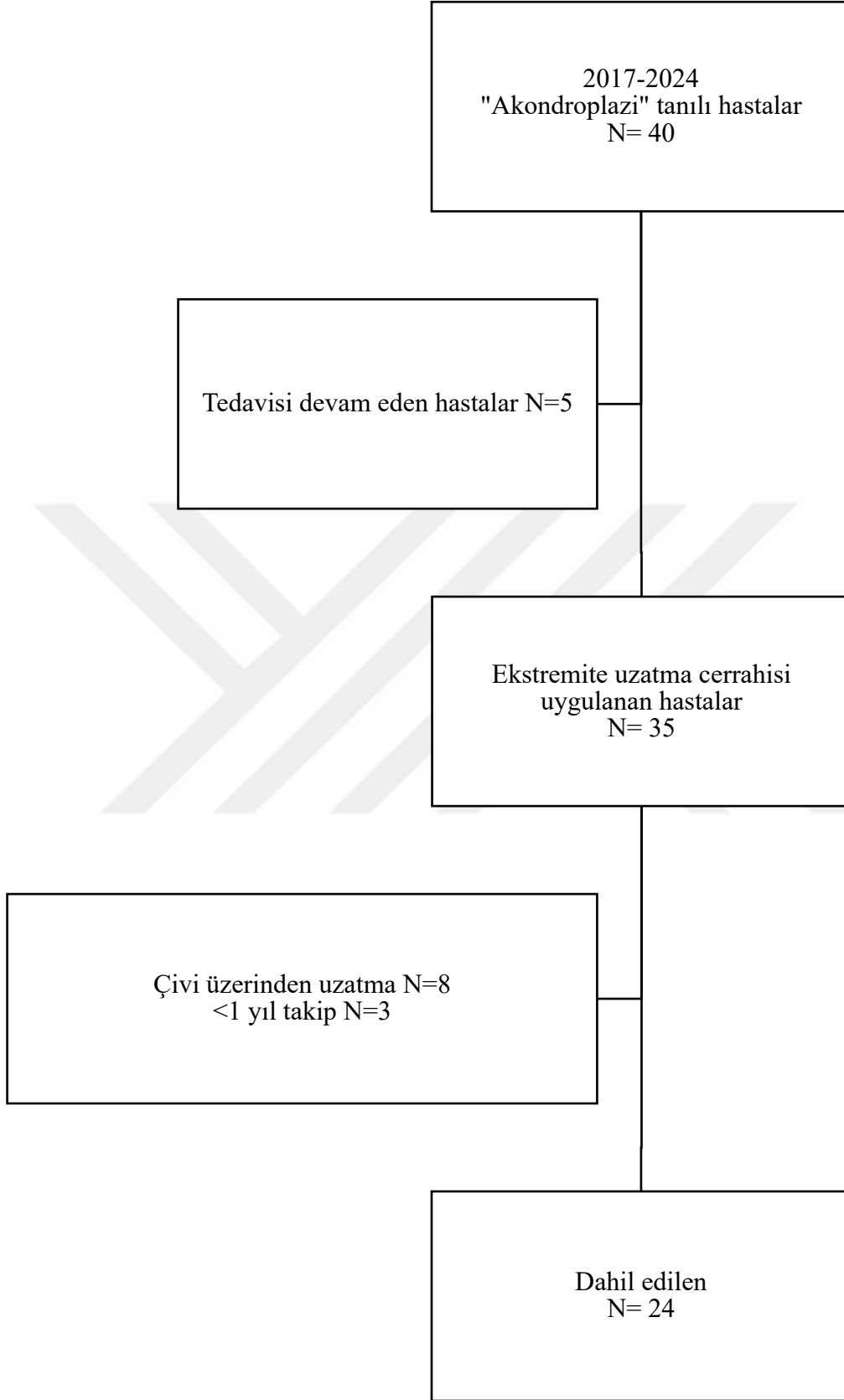
5.4. Hasta Seçimi

Etik kurul onayı alınmasını takiben "akondroplazi" ICD ile arşivden 2017-2024 yılları arasındaki hastalar tarandı. Tarama sonrası hastalar dahil edilme ve eleme kriterleri için değerlendirildi.

Dahil edilme: 2017-2024 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümünde, akondroplazi tanısı ile, ilizarov, taylor frame ya da LRS (limb reconstruction system) ile ekstremitte uzatma cerrahisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma kriterleri: Akondroplazi dışında genetik hastalığı olan, akondroplazi dışı tanımlar ile ekstremitte uzatma cerrahisi uygulanan, çivi üzerinden uzatma yapılan, ve 1 yıldan daha kısa takibi olan hastalar dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastalar Şekilde özetlenmiştir.



Şekil 15: Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastalar

5.5. Arşivden Veri Toplama

5.5.1. Hasta Bazlı Veriler

Yaş, cinsiyet, uzatılan segment sayısı ve hangi segmentler olduğu, uzatma sıralaması, aile öyküsü, dizde varus veya valgus deformitesi, başvuru bacak uzunluk boyu, toplam uzatma miktarı ve yüzdesi, eşlik eden skolyoz, lordoz, servikal instabilite, dizde bağ laksitesi, fibular *overgrowth*, torsiyonel deformiteler kaydedildi.

Hastaların kemik ve fonksiyonel durumunu değerlendirmek için ASAMI skoru kullanıldı. Ilizarov Yöntemlerini Çalışma ve Uygulama Derneği skoru (ASAMI - Association for the Study and Application of Methods of Ilizarov) ekstremitte uzatma ve rekonstrüksiyon işlemlerinin sonuçlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir sistemdir,^{101,102} kemik sonuçlar ve fonksiyonel sonuçları değerlendirir. Kemik için kaynama, deformite, uzunluk farkı ve enfeksiyon; fonksiyon için ise aktivite, aksama, sertlik, refleks sempatik distrofi (RSD) ve ağrı incelenir.¹⁰³

	Tanım
Mükemmel	Kaynama mevcut, enfeksiyon yok, deformite $< 7^{\circ}$, uzuv uzunluk farkı < 2.5 cm
İyi	Kaynama mevcut + aşağıdakilerden herhangi ikisi: enfeksiyon yok, deformite $< 7^{\circ}$, uzuv uzunluk farkı < 2.5 cm
Orta	Kaynama mevcut + aşağıdakilerden yalnızca biri: enfeksiyon yok, deformite $< 7^{\circ}$, uzuv uzunluk farkı < 2.5 cm
Kötü	Kaynamama, yeniden kırılma veya kaynama + enfeksiyon + deformite $> 7^{\circ}$ + uzuv uzunluk farkı > 2.5 cm

Tablo 4: ASAMI skorlaması, kemik değerlendirme kriterleri. Tablo Shahid ve ark.¹⁰³ yayınından Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

	Tanım
Mükemmel	Aktif, aksama yok, minimal sertlik (diz ekstansiyon kaybı < 15° / ayak bileği dorsifleksiyon kaybı < 15°), refleks sempatik distrofi (RSD) yok, önemsiz ağrı
İyi	Aktif, ancak aşağıdakilerden biri veya ikisi mevcut: aksama, sertlik, RSD, belirgin ağrı
Orta	Aktif, ancak aşağıdakilerden üçü veya tümü mevcut: aksama, sertlik, RSD, belirgin ağrı
Kötü	İnaktif (yaralanma nedeniyle işsiz veya günlük aktiviteleri gerçekleştirememesi)
Başarısız	Ampütasyon

Tablo 5: ASAMI skorlaması, fonksiyonel değerlendirme kriterleri. Tablo Shahid ve ark.¹⁰³ yayınından Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

5.5.2. Segment Bazlı Veriler

Cerrahi tarihi, taraf, segment, uzatmada kullanılan cihaz (İlizarov, Taylor Frame, LRS), toplam fiksator süresi, uzatma süresi, konsolidasyon süresi, ex-fix index kaydedildi.

5.5.3. Komplikasyonlar

Tedavi sonrası kırık varlığı ve var ise yönetimi, tedavi sonrası gelişen deformiteler veya kontraktürler ile bunların yönetimi kaydedildi. Yüzeysel pin dibi enfeksiyonları hemen her hastada görülmekle birlikte cerrahi tedavi gerektirmeden oral antibiyotik ile tedavi edilebilmesi nedeni ile komplikasyon olarak değerlendirilmedi. Cerrahi sonrası gelişen kırıklar, deformiteler, kontraktürler, debridman gerektiren enfeksiyonlar komplikasyon kabul edildi.

5.6. Radyolojik Ölçümler

Hastalar cerrahi öncesi ve sonrası ilgili segmentin 2 yönlü grafileleri ve bacak uzunluk grafisi ile değerlendirildi. Bacak uzunluk grafilelerinde bacak uzunluk ölçümünü takiben mekanik aks, mekanik akstan sapma, eklem hattı açısı, lateral distal femoral açı ve medial proksimal tibial açı değerlendirildi.

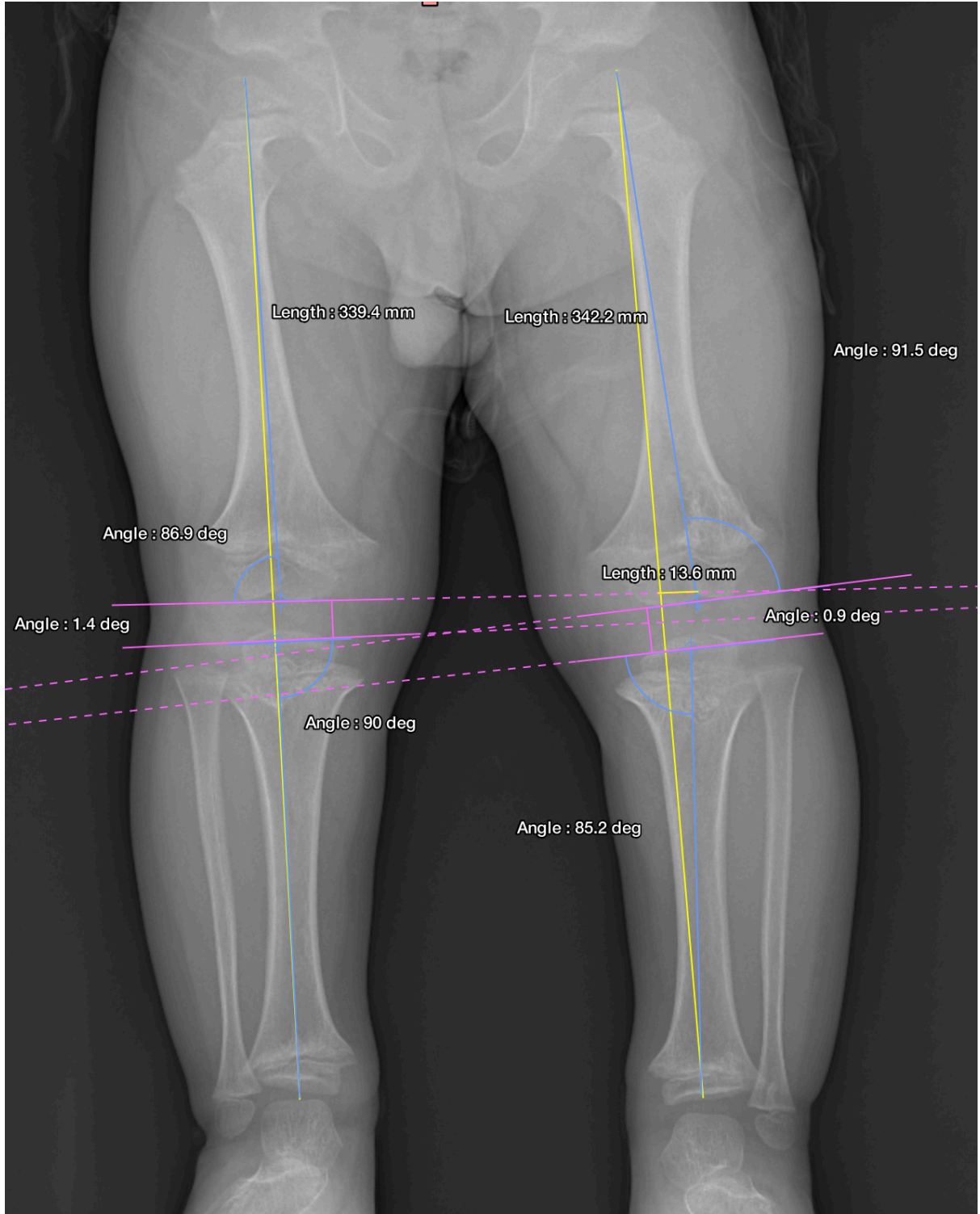
Alt ekstremite mekanik aks (MA - *Mechanical axis*): Femur başı merkezi ile ayak bileği mortisi merkezi arasındaki doğru çizildi, bacak uzunluk ölçümü de bu çizgi ile yapıldı.

Mekanik akstan sapma (MAD - *Mechanica axis deviation*): Diz eklem merkezinden alt ekstremite mekanik aks çizgisine olan uzaklık ölçüldü.

Eklem hattı açısı (JLCA - *Joint line convergence angle*): Diz ekleminin medial ve lateral eklem aralığı arasındaki açı farkı ölçüldü. Normalde 0° - 2° arasındadır. Medial JLCA artışı valgus, lateral JLCA artışı varus deformitesini gösterir.¹⁰⁴ Bu açı, kemiksel deformiteye eklemden ne kadar katkı sağlandığını ve dizde bağ laksitesini göstermektedir.

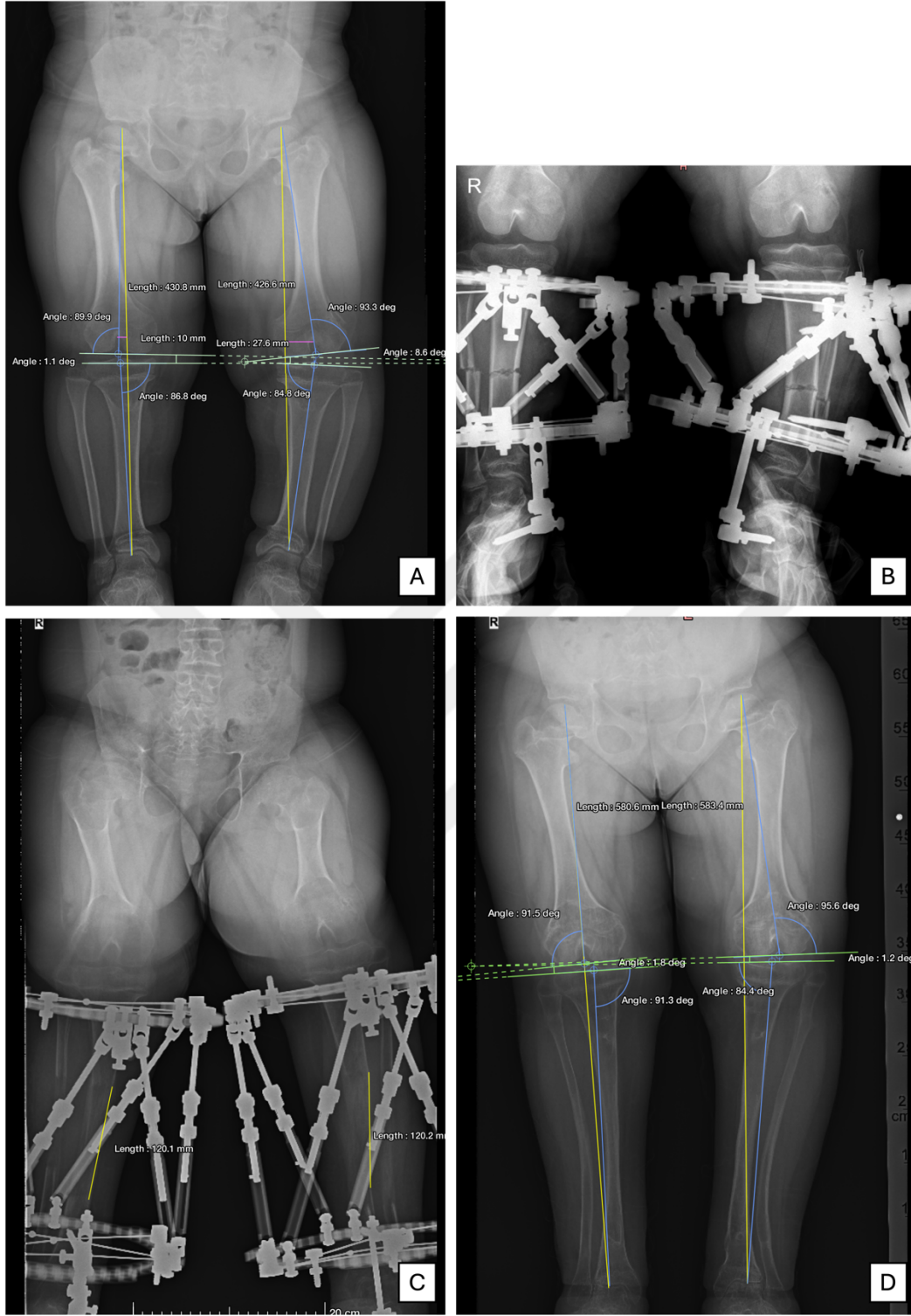
Lateral distal femoral açı (LDFA): Femur mekanik aksı ile distal femoral eklem yüzeyi arasındaki açı ölçüldü. (Normal değerler 80° - 85° arasındadır. 85° 'den büyük olması varus, 80° 'den küçük olması valgus deformitesini gösterir.)^{105,106}

Medial proksimal tibial açı (MPTA): Tibial mekanik aksı ile proksimal tibial eklem yüzeyi arasındaki açı ölçüldü. (Normal değerler 85° - 90° arasındadır. 90° 'den büyük olması valgus, 85° 'den küçük olması varus deformitesini gösterir.)^{105,106}



Şekil 16: 5 yaş erkek hasta (EÇ), ilizarov ile bilateral tibia uzatma yapılan hastanın cerrahi öncesi grafisi.

Alt ekstremite mekanik aks sarı ile çizilmiştir. Sol bacakta mekanik eksenden sapma sarı çizgi ile gösterilmiştir. JLCA pembe çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür. LDFA ve MPTA mavi çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür.



Şekil 17: 6 yaş kız hasta (BT), Taylor Frame ile bilateral tibia uzatma yapılan hasta. (A) Cerrahi öncesi görüntüleme. Alt ekstremite mekanik aks sarı ile çizilmiştir. Mekanik eksenden sapma pembe çizgi ile gösterilmiştir. JLCA yeşil çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür. LDF/A mavi çizgiler ile çizilerek ölçülmüştür. (B) Cerrahi sonrası erken dönem görüntüleme, osteotomi hattı görünüyor. (C) Uzatma sonrası görüntüleme. 12 cm uzatma sağlanmış. (D) Taylor Frame çıkarılması sonrası görüntüleme ve ölçümler.

5.7. İstatistik ve Analiz

İstatistiksel analizler, StataMP13 (StataCorp. Stata Statistical Software: Release 13) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Shapiro-Wilk testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare testi ve Fisher kesin testi tercih edildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, veriler parametrik dağılım gösterdiğinde bağımsız örneklem t-testi, non-parametrik olduğunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun analizinde, parametrik veriler için ANOVA testi, non-parametrik veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Korelasyon analizlerinde, her iki değişken de parametrik dağılım gösterdiğinde Pearson korelasyon testi, en az bir değişkenin non-parametrik olması durumunda ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Spearman Rho değerlerinin yorumlanmasında, Chan ve arkadaşlarının çalışmasına göre; 0.01-0.19 arasında ilişkisiz, 0.20-0.29 arasında zayıf, 0.30-0.39 arasında orta düzeyde, 0.40-0.69 arasında güçlü ve 0.70'in üzerinde çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.¹⁰⁷

6. BULGULAR

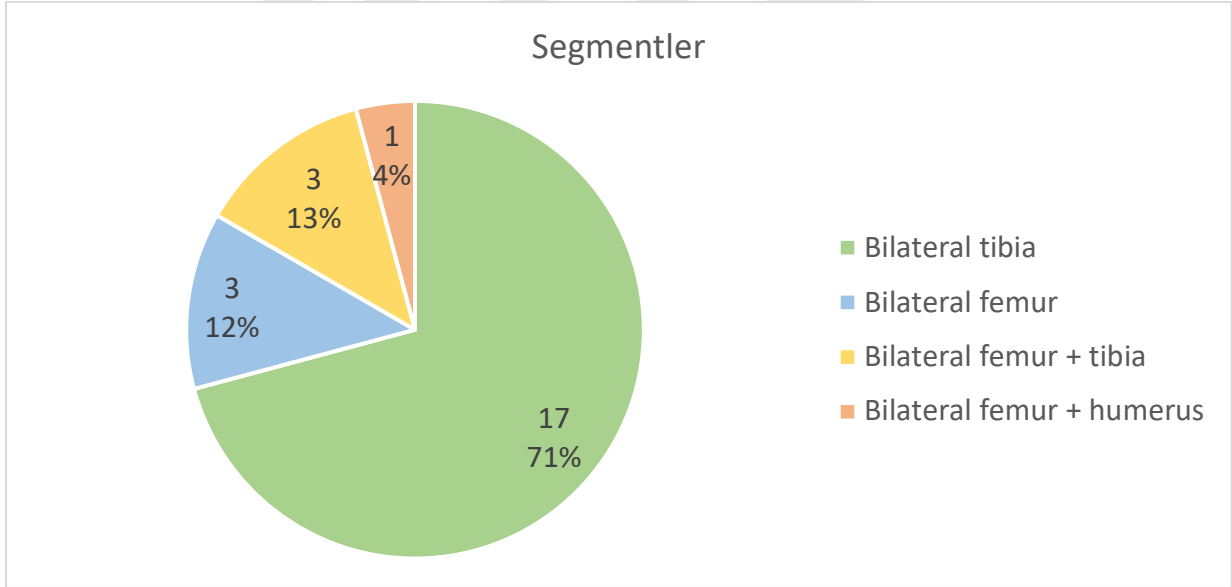
6.1. Hasta Bazlı Veriler

6.1.1. Demografik Özellikler ve Genel Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın ortalama yaşı 7.21 ± 3.16 'dır (min: 5 – maks:15). Hastaların 16'sı kız (%66.67) ve 8'i erkekti. (%33.33). Kızlarda ortalama yaş anlamlı yüksekti (8.31 ± 3.38 vs 5.00 ± 0.00 , $p=0.0033$).

Ortalama takip süresi 42.92 ± 17.28 (min: 14 – maks: 85) aydı. 20 hastada (%83.33) 2 segment, 4 hastada (%16.67) 4 segment opere edildi.

Hastaların hepsi enine paralel yöneme uygun ameliyat edildi. 17 hastada (%70.83) bilateral tibia, 3 hastada (%12.50) bilateral femur, 3 hastada (%12.50) bilateral femur + tibia ve 1 hastada (%4.17) bilateral femur + humerus uzatma yapıldı.



Şekil 18: Hastalarda opere edilen segmentlerin dağılımı

Hastaların 3'ünün (%12) akondroplazi harici ek hastalıkları vardı. 4 hastada (%16.67) akondroplazi aile öyküsü mevcuttu.

6.1.2. Fenotipik Özellikler

Hastaların 3'ünde (%12.50) lordoz, 4'ünde (%16.67) skolyoz ve 4'ünde (%16.67) dizde bağ laksitesi mevcuttu. Çalışma grubunda servikal instabilitesi olan hasta yoktu. Fibular *overgrowth* 8 hastada (%33.3) görüldü. 14 hastada (58.33%) torsiyonel deformite mevcuttu.

9 hastada (%37.50) bilateral, 4 hastada (%16.67) tek taraflı varus deformitesi mevcuttu. 12 hastada (%50.00) sağ dizde varus, 10 hastada (%41.57) sol dizde varus deformitesi vardı.

2 hastada (%8.33) bilateral, 4 hastada (%16.67) tek taraflı valgus deformitesi mevcuttu. 4 hastada (%16.67) sağ dizde valgus, 4 hastada (%16.67) sol dizde valgus deformitesi vardı.

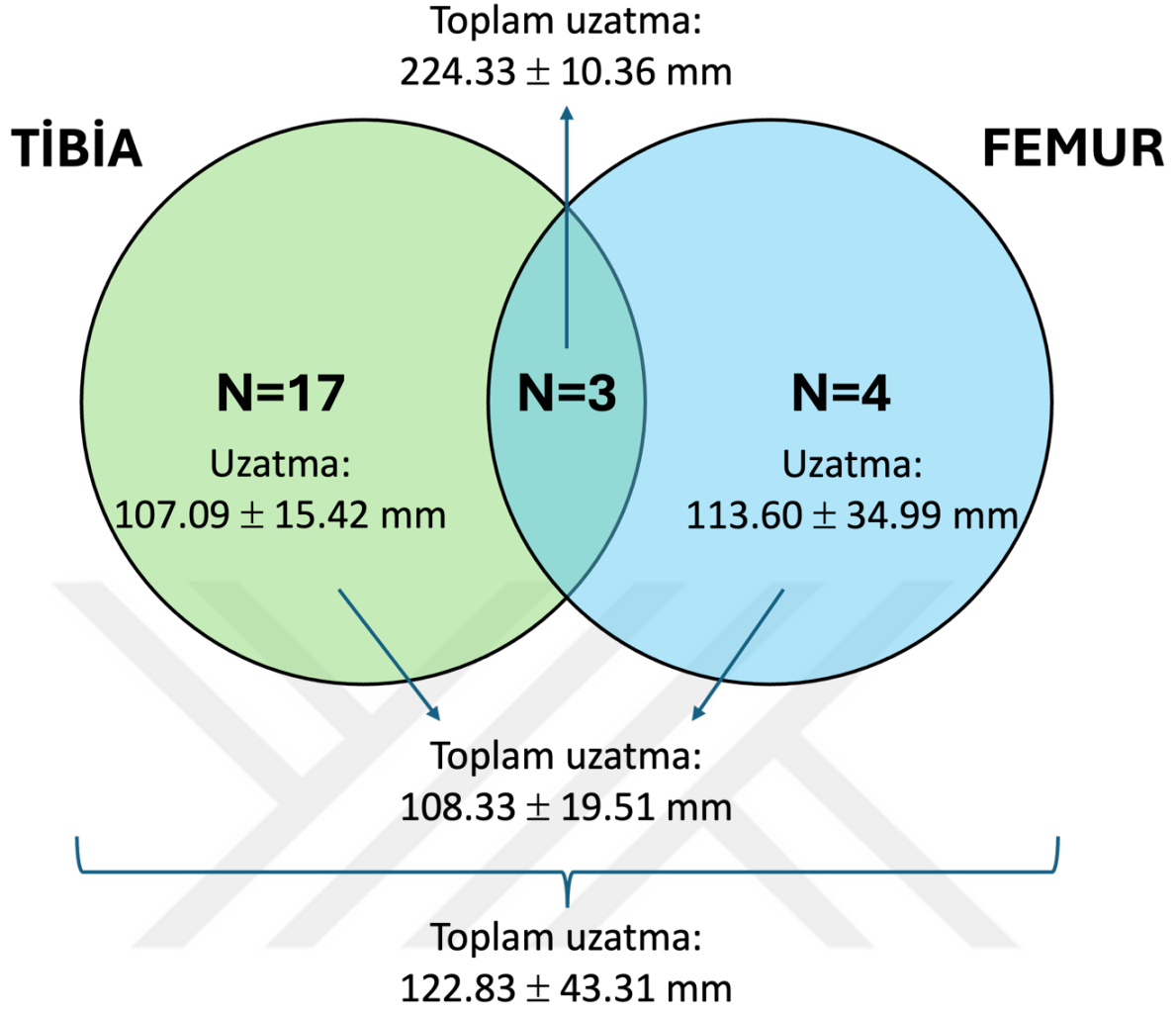
6.1.3. Radyolojik Ölçümler

Sağ dizde mekanik akstan sapma ortalama 19.69 ± 26.04 mm, sol dizde 20.75 ± 28.51 mm'dir. JLCA sağda ortalama $5.17 \pm 4.96^\circ$ ve solda $3.80 \pm 3.84^\circ$ 'dir. LDFA sağda ortalama $91.75 \pm 9.38^\circ$ ve solda $92.41 \pm 9.06^\circ$ 'dir. MPTA sağda ortalama $86.15 \pm 8.54^\circ$ ve $86.16 \pm 6.22^\circ$ 'dir.

	SAĞ	SOL	p
MAD (mm)	19.69 ± 26.04	20.75 ± 28.52	0.6682
JLCA	5.17 ± 4.96	3.80 ± 3.85	0.3757
LDFA	91.76 ± 9.38	92.41 ± 9.07	0.5580
MPTA	86.15 ± 8.54	86.16 ± 6.22	0.8638
Bacak uzunluk	36.88 ± 8.06	36.85 ± 7.93	0.6780

Tablo 6: Hastalarda bacak uzunluk grafisinde koronal plan ölçümleri özetlenmiştir.

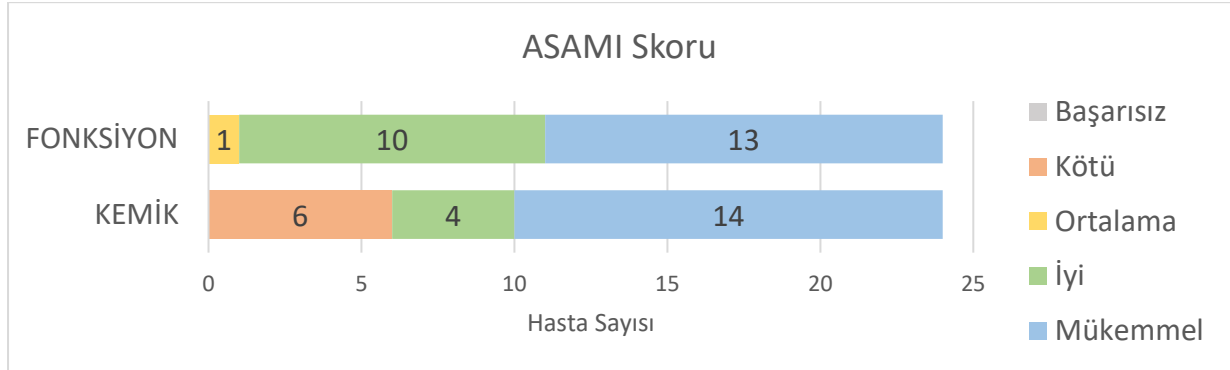
MAD: mekanik akstan sapma, JLCA: joint line convergence angle, LDFA: lateral distal femoral açı, MPTA: medial proksimal tibial açı.



Şekil 19: Alt ekstremitede sadece femur uzatma yapılan 4 hastada 113.60 ± 34.99 mm uzama sağlandı. Sadece tibia uzatma yapılan 17 hastada 107.09 ± 15.42 mm uzama sağlandı. Sadece tibia ya da sadece femur uzatılan 21 hastada toplam uzatma miktarı 108.33 ± 19.51 mm'dir. Tibia ve femur uzatılan 3 hastada toplam uzatma 224.33 ± 10.36 mm'dir. Uzatmanın 114.73 ± 10.44 mm'si tibiadan, 109.60 ± 14.56 mm'si femurdan yapılmıştır. Tüm çalışma grubunda toplam alt ekstremitte kemik uzatma miktarı 122.83 ± 43.31 mm'dir.

6.1.4. ASAMI Skoru

ASAMI skorlarına bakıldığında fonksiyonel değerlendirmede, 1 (%4.17) hasta ortalama, 10 (%41.67) hasta iyi ve 13 (%54.17) hasta mükemmeldir. Kemik değerlendirmede ise 6 (%25.00) hasta kötü, 4 (%16.67) hasta iyi ve 14 (%58.33) mükemmel durumdadır.



Şekil 20: Hastaların ASAMI skor dağılımı.

6.1.5. Komplikasyonlar

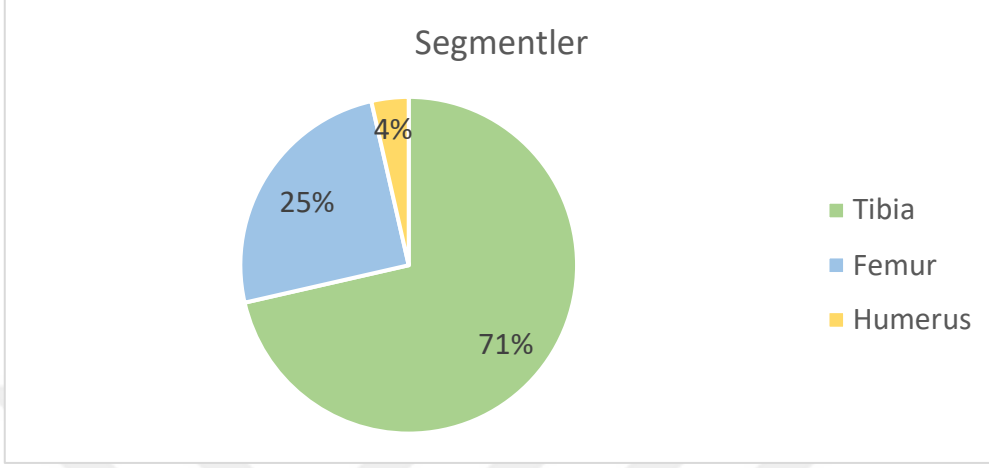
18 hastada kırık gelişmemişken, 3 hastada tek, 3 hastada 2 segmentte kırık olduğu görüldü. Kırık oluşumu erkeklerde anlamlı fazla idi (%6.25 vs %62.50, p=0.007).

	TOPLAM N=24	KADIN N=16	ERKEK N=8	p
Yaş	7.21 ± 3.16	8.31 ± 3.38	5.00 ± 0.00	0.0033
Takip süresi	42.92 ± 17.28	43.75 ± 19.83	41.25 ± 11.56	0.7464
Aile öyküsü	4 (16.67)	4 (25.00)	0 (0.00)	0.121
Ek bulgular				
Lordoz	3 (12.50)	2 (12.50)	1 (12.50)	1.000
Skolyoz	4 (16.67)	3 (18.75)	1 (12.50)	0.593
Diz laksite	4 (16.67)	2 (12.50)	2 (25.00)	0.407
Fibular overgrowth	8 (33.33)	5 (31.25)	3 (37.50)	0.759
Torsiyonel deformite	14 (58.33)	8 (50.00)	6 (75.00)	0.272
Varus				
Bilateral	9 (37.50)	6 (37.50)	3 (37.50)	0.918
Tek taraflı	4 (16.67)	3 (18.75)	1 (12.50)	
Sağ	12 (50.00)	8 (50.00)	4 (50.00)	0.667
Sol	10 (41.67)	8 (50.00)	2 (25.00)	0.234
Valgus				
Bilateral	2 (8.33)	2 (12.50)	-	0.472
Tek taraflı	4 (16.67)	2 (12.50)	2 (25.00)	
Sağ	4 (16.67)	2 (12.50)	2 (25.00)	0.407
Sol	4 (16.67)	3 (18.75)	1 (12.50)	0.593
Mekanik aks sapması				
Sağ	19.69 ± 26.04	21.89 ± 31.31	15.28 ± 9.70	0.5403
Sol	20.75 ± 28.52	23.74 ± 33.87	14.75 ± 12.36	0.7828
JLCA				
Sağ	5.17 ± 4.96	5.79 ± 5.11	3.94 ± 4.73	0.5000
Sol	3.80 ± 3.85	4.50 ± 4.35	2.41 ± 2.20	0.1980
L DFA				
Sağ	91.76 ± 9.38	90.36 ± 10.38	94.56 ± 6.73	0.3111
Sol	92.41 ± 9.07	92.70 ± 10.66	91.84 ± 5.11	0.8303
MPTA				
Sağ	86.15 ± 8.54	85.74 ± 10.04	86.98 ± 4.74	0.8541
Sol	86.16 ± 6.22	85.83 ± 6.96	86.83 ± 4.75	0.8065
Bacak uzunluk				
Sağ	36.88 ± 8.06	35.31 ± 5.00	40.00 ± 11.95	0.5815
Sol	36.85 ± 7.93	35.39 ± 4.94	39.78 ± 11.81	0.6680
Uzatma				
Toplam uzatma	122.83 ± 43.31	125.01 ± 47.44	121.74 ± 42.69	0.8783
İlk uzatma	109.13 ± 18.58	109.38 ± 22.39	109.01 ± 17.19	0.9652
İkinci uzatma	105.98 ± 13.93	125.1	99.60 ± 6.86	-
Süreler				
Uzatma	121.17 ± 21.81	117.69 ± 20.79	128.13 ± 23.53	0.2786
Konsolidasyon	246.54 ± 71.20	245.88 ± 70.08	247.88 ± 81.25	0.9507
Toplam fiksator	367.71 ± 81.59	363.56 ± 81.84	376.00 ± 86.04	0.7332
Kırık	6 (25.00)	4 (25.00)	2 (25.00)	1.000
ASAMI Fonksiyon				
Kötü	-	-	-	0.691
Ortalama	1 (4.17)	1 (6.25)	-	
İyi	10 (41.67)	6 (37.50)	4 (50.00)	
Mükemmel	13 (54.17)	9 (56.25)	4 (50.00)	
ASAMI Kemik				
Kötü	6 (25.00)	4 (62.50)	2 (25.00)	0.725
Ortalama	-	-	-	
İyi	4 (16.67)	2 (12.50)	2 (25.00)	
Mükemmel	14 (58.33)	10 (62.50)	4 (25.00)	

Tablo 7: Hasta bazlı verilerin cinsiyetler arasında karşılaştırması

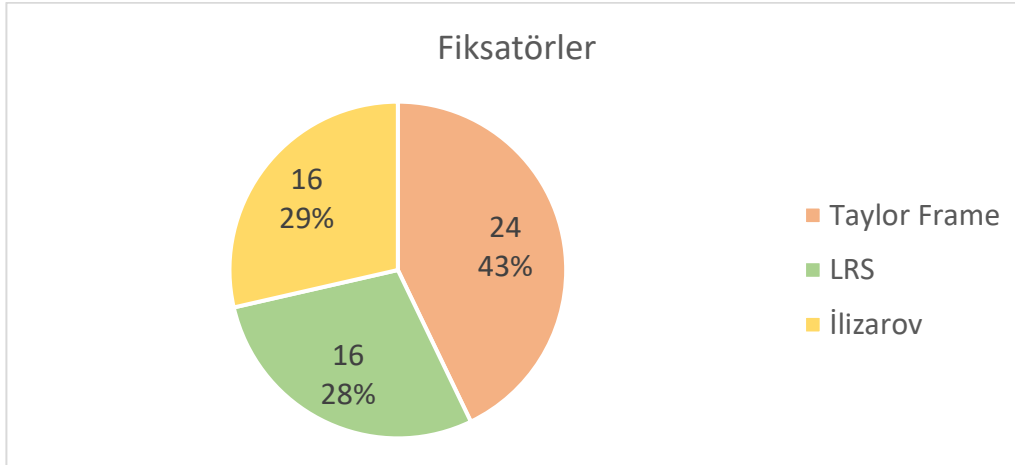
6.2. Segment Bazlı Veriler

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın toplam 56 segmenti opere edilmiştir. 56 segmentin 40'ı (%71.43) tibia, 14'ü (%25.00) femur ve 2'si (%3.57) humerustur. 28 (%50) sağ ve 28 (%50) sol segment opere edilmiştir (tüm hastalar bilateral opere edilmiştir).



Şekil 21: Opere edilen segmentlerin dağılımı

24 segment (%42.86) için Taylor Frame, 16 segment (%28.57) için İlizarov ve 16 segment (%28.57) için LRS kullanılmıştır. Tüm humerus ve femurlarda LRS kullanılırken, tibiaların 16'sında (%40) İlizarov, 24'ünde (%60) Taylor Frame kullanılmıştır.



Şekil 22: Cerrahide kullanılan fiksator tipi

Segmentlerin cerrahi öncesi uzunluklarına bakıldığında, tibialar 159.45 ± 32.82 mm, femurlar 195.52 ± 53.67 mm ve humeruslar 199.3 ± 0 mm 'dir. Tüm segmentlerde ortalama uzatma $\%67.78 \pm 20.06$ ve 108.68 ± 17.64 mm yapıldı. Segmentler için uzatma yüzde ve miktarları **tabloda** verilmiştir.

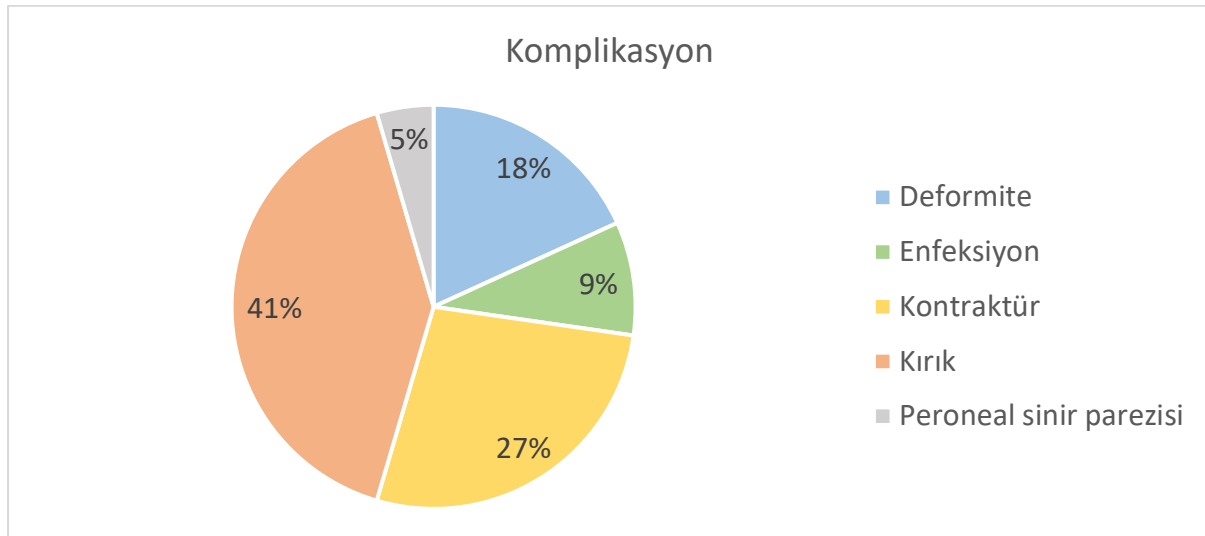
Tüm segmentlerde ortalama toplam fiksator süresi 364.10 ± 77.17 gün olup, bunun 118.67 ± 21.70 günü uzatma ve 245.42 ± 67.46 günü konsolidasyon idi. 14 femur segmenti uzatılan hastalarda toplam fiksator süresi 316.14 ± 75.74 gün iken uzatma süresi 107.00 ± 30.55 gün, konsolidasyon süresi ise 209.14 ± 67.79 gün idi. 40 tibia segmenti uzatılan hastalarda toplam fiksator süresi 381.1 ± 73.23 gün iken uzatma süresi 122.70 ± 16.94 gün, konsolidasyon süresi ise 258.40 ± 65.10 gün idi. 2 humerus segmenti uzatılan hastalarda toplam fiksator süresi 360 gün iken uzatma süresi 120 gün, konsolidasyon süresi ise 240 gün idi. Tüm segmentlerde ortalama eksternal fiksator indeksi 0.30 ± 0.07 mm/gün, 14 femur segmenti için eksternal fiksator indeksi 0.34 ± 0.10 mm/gün, 40 tibia segmenti için eksternal fiksator indeksi 0.29 ± 0.06 mm/gün, 2 humerus için eksternal fiksator indeksi 0.26 mm/gündür. Segmentler için toplam fiksator süreleri, uzatma süreleri ve konsolidasyon süreleri **tabloda** verilmiştir.

	Tüm segmentler N=56	Femur N=14	Tibia N=40	Humerus N=2
Cerrahi öncesi uzunluk (mm)	-	195.52 ± 53.67	159.45 ± 32.82	199.3
Uzatma (mm)	108.68 ± 17.64	111.89 ± 25.19	108.24 ± 14.63	95.1
Uzatma (%)	67.78 ± 20.06	63.60 ± 29.46	70.24 ± 15.65	47.7
Uzatma süresi (gün)	118.67 ± 21.70	107.00 ± 30.55	122.70 ± 16.94	120
Konsolidasyon süresi (gün)	245.42 ± 67.46	209.14 ± 67.79	258.40 ± 65.10	240
Toplam fiksator süresi (gün)	364.10 ± 77.17	316.14 ± 75.74	381.10 ± 73.23	360
Ex- fix index (mm/gün)	0.30 ± 0.07	0.34 ± 0.10	0.29 ± 0.06	0.26

Tablo 8: Segmentlerin cerrahi öncesi uzunlukları, uzatma ve fiksator bilgileri

9 segmentte (%16.67) kırık gelişti ve bunların 8'i (%88.89) cerrahi tedavi gerektirdi. Toplam 22 segmentte (%40.00) komplikasyon görüldü. 1 segmentte peroneal sinir perezisi görüldü ve konservatif takipte düzeldi. 4 hastada cerrahi sonrası deformite gelişti. 2 hastada enfeksiyon gelişti ve 6 hastada kontraktür görüldü. Peroneal sinir perezisi ve 1 kırık hariç tüm komplikasyonlar için cerrahi gerekti.

Uzatma miktarı ya da yüzdesiyle ile komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0.8906$, $p=0.2411$).



Şekil 23: Segmentlerde gelişen komplikasyonların dağılımı

Tabloda segmentlere göre kullanılan fiksatorlerin karşılaştırılması sunulmaktadır. Çalışmada üç farklı fiksator yöntemi değerlendirilmiştir. Femur ve humerusta LRS tercih edildiği, tibia da ise %40 İlizarov ve %60 Taylor Frame kullanıldığı görülmüştür. Fiksatorler arası uzatma karşılaştırması yapıldığında en fazla uzatma İlizarov ile (114.66 ± 11.57 mm, $\%82.3 \pm 11.11$) elde edilmiştir. LRS fiksatoründe ortalama uzatma miktarı 109.79 ± 24.14 mm olup, yüzdesel olarak uzama oranı $\%61.61 \pm 27.96$ 'dır. Taylor Frame ile yapılan uzatmada ise ortalama 103.96 ± 15.09 mm uzatma sağlanmış ve bu uzamanın yüzdesel oranı $\%62.20 \pm 12.88$ olarak bulunmuştur.

Süreler açısından bakıldığında, uzatma süresi İlizarov ile en uzun (82.30 ± 11.11 gün) olarak ölçülürken, LRS'de 61.61 ± 27.96 gün ve Taylor Frame'de 62.20 ± 12.88 gün olarak belirlenmiştir. Konsolidasyon süresi açısından İlizarov (213.00 ± 34.83 gün) ve LRS (213.00 ± 63.99 gün) benzer bulunurken, Taylor Frame ile konsolidasyon süresi daha uzun (288.67 ± 63.29 gün) tespit edilmiştir. Toplam fiksator kullanım süresi en kısa İlizarov ile (334.63 ± 40.76

gün), ardından LRS ile (321.63 ± 72.08 gün) ve en uzun süre ise Taylor Frame (412.08 ± 74.20 gün) ile gözlemlenmiştir.

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, en fazla komplikasyon oranı LRS (%68.75) ile tespit edilmiş olup, bunu Taylor Frame (%29.17) ve İizarov (%25.25) takip etmiştir. Komplikasyon türlerine bakıldığında, kırık en sık İizarov (%33.33), LRS (%55.56) ve Taylor Frame (%11.11) uygulamalarında gözlenmiştir. Deformite komplikasyonu yalnızca Taylor Frame grubunda (%100) görülmüştür. Kontraktür en fazla LRS (%66.67) grubunda olup Taylor Frame uygulamalarında daha az oranda görülmüştür (%33.33). Enfeksiyon ise sadece LRS (%12.5) grubunda saptanmıştır. Peroneal sinir parezisi ise tek bir olguda (%100) İizarov grubunda meydana gelmiştir.

	İizarov N=16	LRS N=16	Taylor Frame N=24
Segment			
Tibia	16 (40.00)	-	24 (60.00)
Femur	-	14 (100)	-
Humerus	-	2 (100)	-
Uzatma			
mm	114.66 ± 11.57	109.79 ± 24.14	103.96 ± 15.09
%	82.3 ± 11.11	61.61 ± 27.96	62.20 ± 12.88
Süreler			
Uzatma	82.30 ± 11.11	61.61 ± 27.96	62.20 ± 12.88
Konsolidasyon	213.00 ± 34.83	213.00 ± 63.99	288.67 ± 63.29
Toplam fiksator	334.63 ± 40.76	321.63 ± 72.08	412.08 ± 74.20
Komplikasyon	4 (25.25)	11 (68.75)	7 (29.17)
Komplikasyonlar			
Kırık	3 (33.33)	5 (55.56)	1 (11.11)
Deformite	-	-	4 (100)
Kontraktür	-	4 (66.67)	2 (33.33)
Enfeksiyon	-	2 (100)	-
Peroneal sinir parezisi	1 (100)	-	-

Tablo 9: Segmentlerde kullanılan fiksatorların karşılaştırması

Segment satırında yüzdeler horizontal ekseninde verilmiştir. (Örnek: Tibia uzatmaların yüzde kaçında İizarov, kaçında Taylor frame kullanıldı ?)

Komplikasyon satırında yüzdeler vertikal ekseninde verilmiştir (Örnek: İizarov kullanılan segmentlerde yüzde kaç komplikasyon oluştu?)

Komplikasyon tipleri satırında yüzdeler horizontal ekseninde verilmiştir. (Örnek: Kırıkların yüzde kaç İizarov, yüzde kaç Taylor Frame ile gelişmiş?)

Çalışma grubunda LRS sadece femur ve humerusta kullanıldığı için , tibia uzatmalarında İizarov ve Taylor frame karşılaştırması daha anlamlıdır.

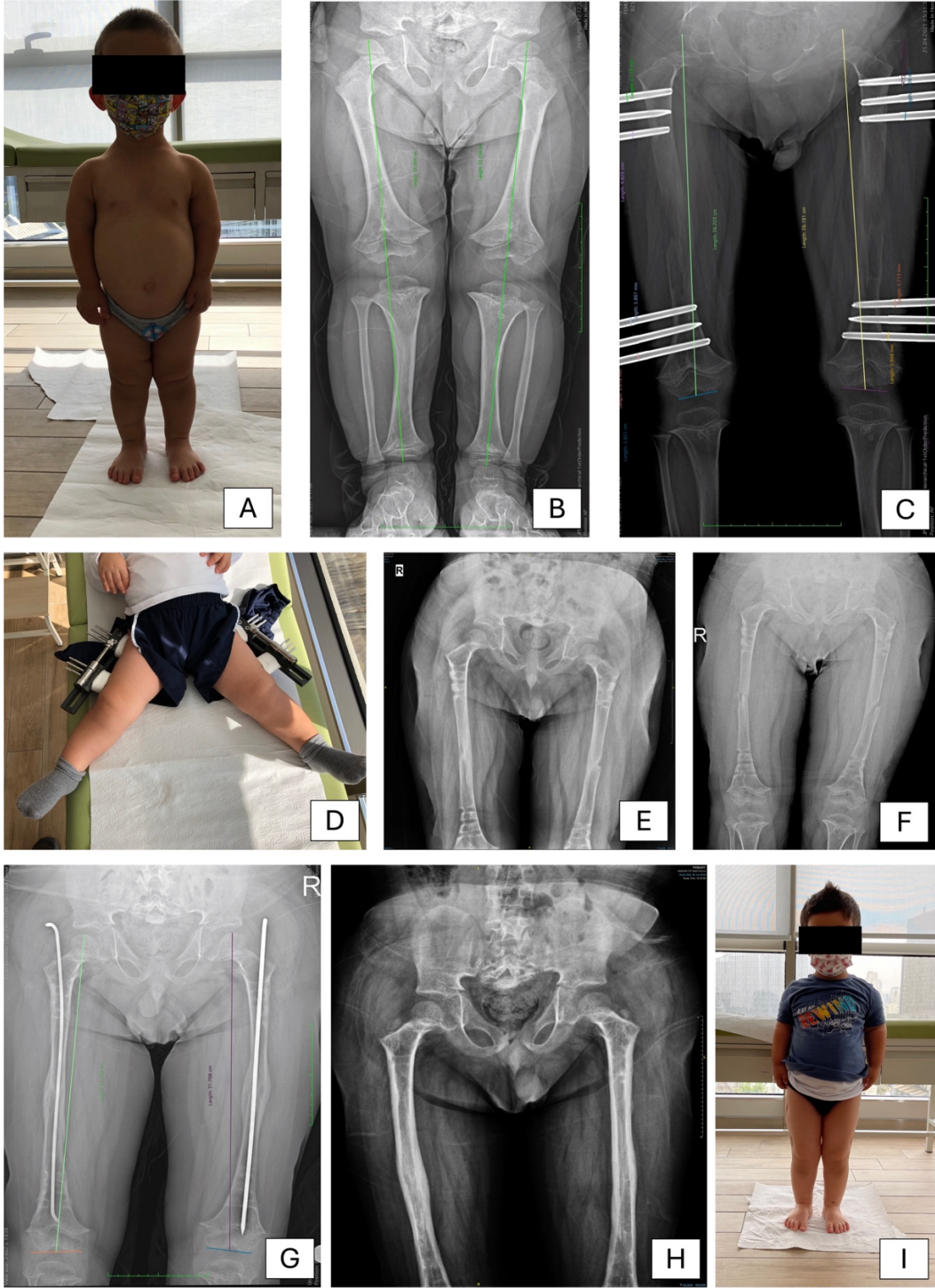
Uzatma parametreleri incelendiğinde, İizarov ile elde edilen uzatma miktarı anlamlı olarak daha fazladır (114.66 ± 11.57 mm vs. 103.96 ± 15.09 mm; $p=0.0000$). Benzer şekilde, uzama yüzdesi de İizarov grubunda anlamlı daha yüksektir (82.30 ± 11.11 vs. 62.20 ± 12.89 , $p=0.0128$). Süreler açısından değerlendirildiğinde, uzatma süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, konsolidasyon süresi ve buna bağlı olarak toplam fiksator süresi de Taylor Frame ile anlamlı olarak daha uzundur. Komplikasyon oranları açısından iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Tibia uzatmalarında İizarov ve Taylor Frame karşılaştırması Tablo’da verilmiştir.

	İizarov N=16	Taylor Frame N=24	p
Uzatma			
mm	114.66 ± 11.57	103.96 ± 15.09	0.0000
%	82.30 ± 11.11	62.20 ± 12.89	0.0128
Süreler			
Uzatma	121.63 ± 11.24	123.42 ± 20.08	0.8238
Konsolidasyon	213.00 ± 34.83	288.67 ± 63.29	0.0001
Toplam fiksator	334.63 ± 40.76	412.08 ± 74.20	0.0003
Komplikasyon	4 (25.00)	7 (29.17)	0.772
Komplikasyonlar			0.051
Kırık	3 (75.00)	1 (25.00)	
Deformite	-	4 (100)	
Kontraktür	-	2 (100)	

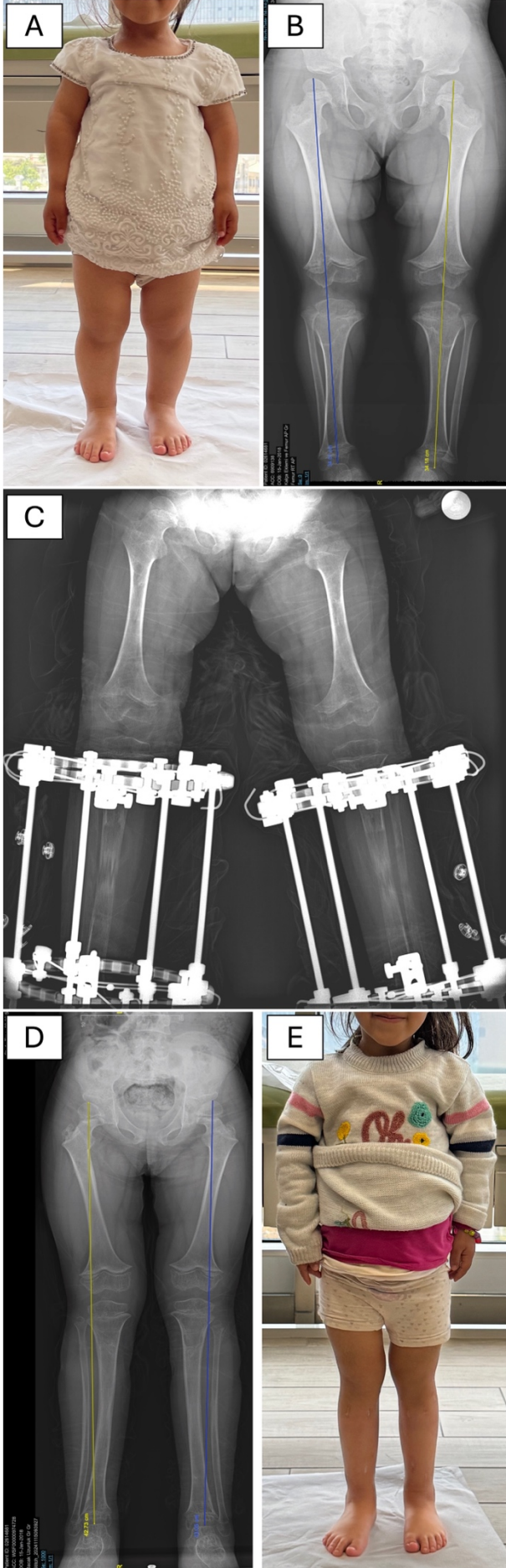
Tablo 10: Tibia uzatmalarda İizarov ve Taylor Frame karşılaştırması

6.3. Vaka Örnekleri

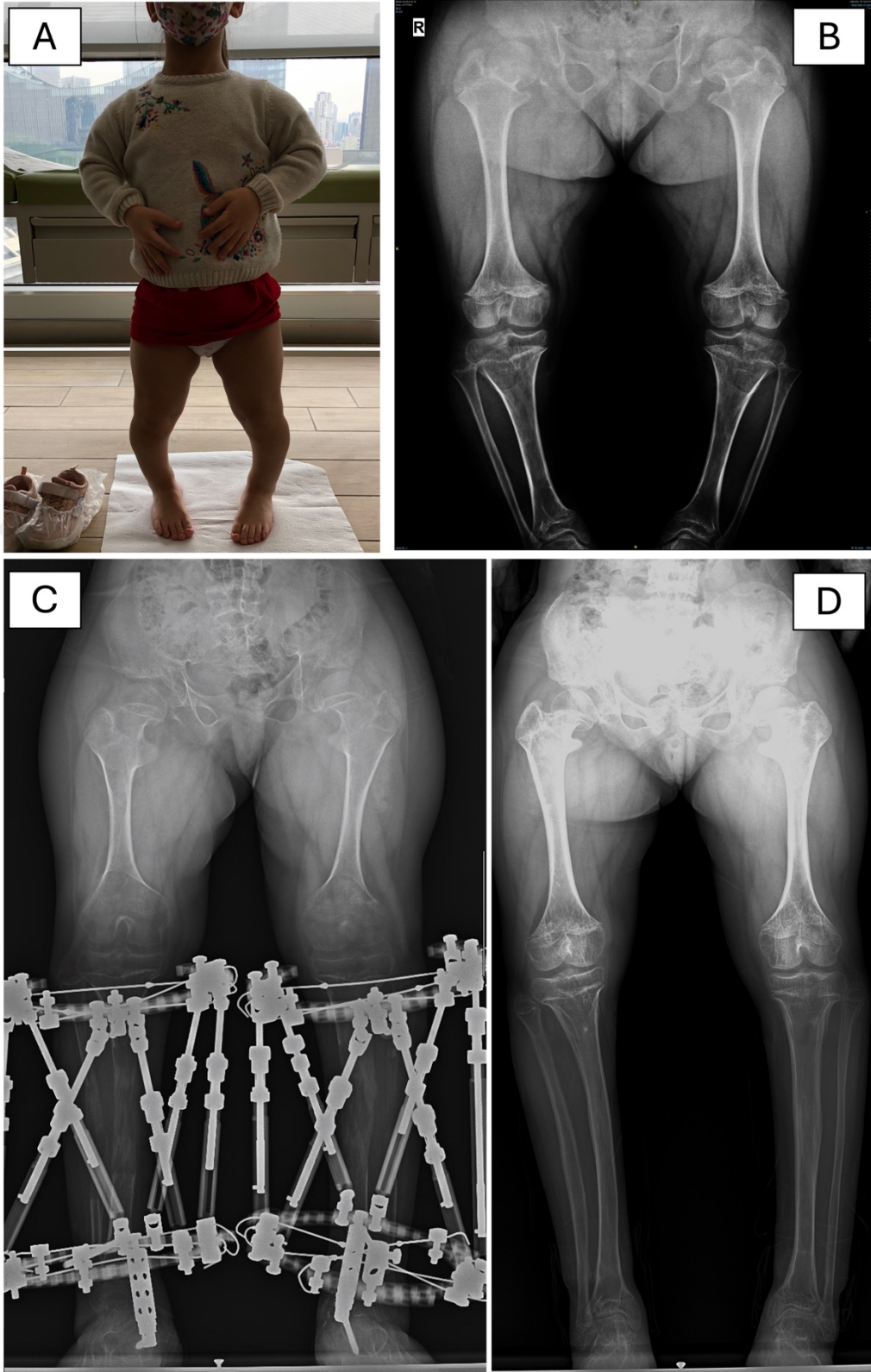
Kliniğimizden vaka örnekleri Şekil 24-27’de verilmiştir.



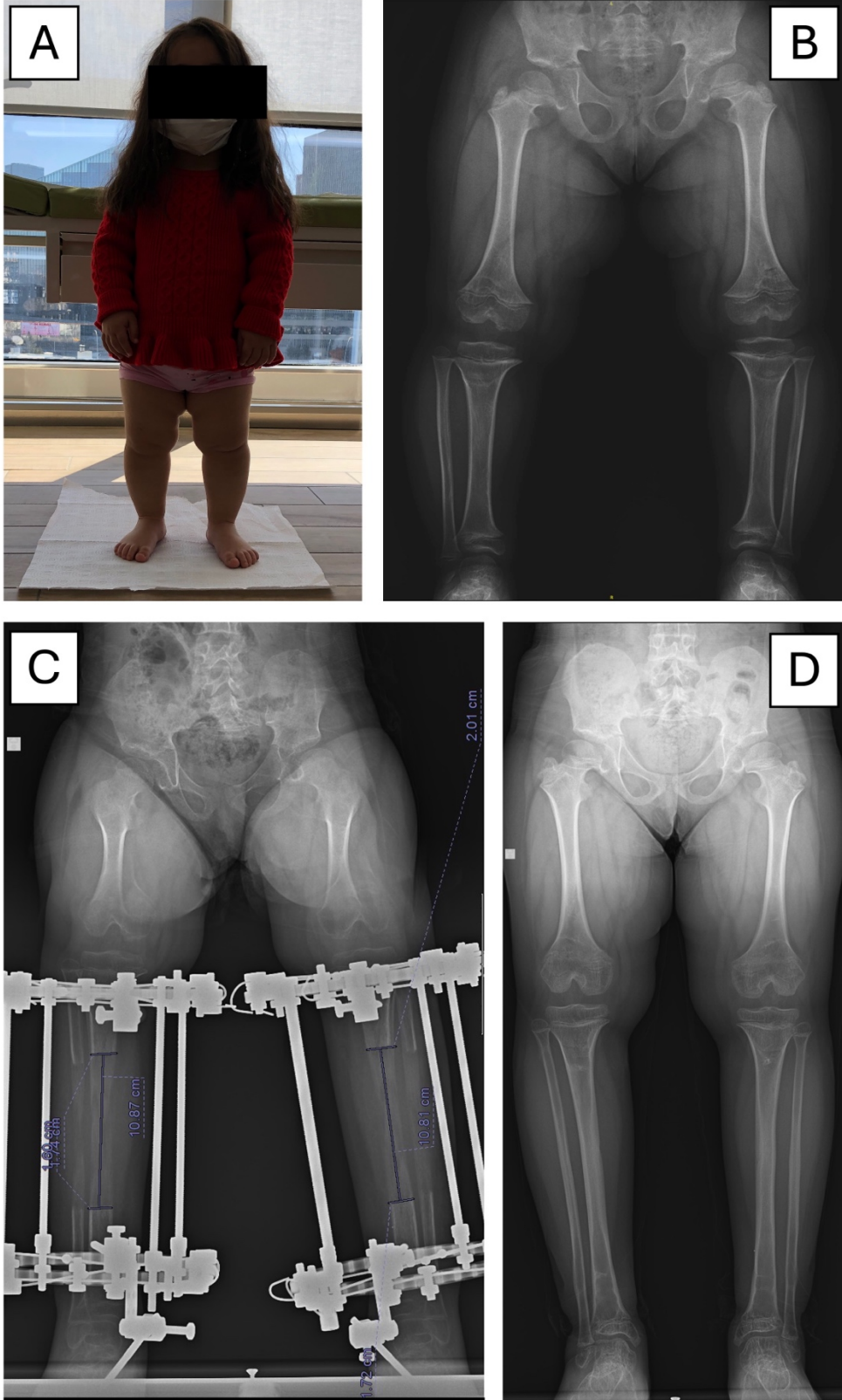
Şekil 24: 5 yaş erkek hasta (AÖK). A: Cerrahi öncesi fenotip. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral femur LRS sonrası femur anteroposterior grafi. D: Bilateral femur LRS dışardan görünüm. E: LRS çıkarılması sonrası femur anteroposterior grafi. F: LRS çıkarma sonrası 1. Haftada bilateral femur şaft kırığı. G: Bilateral femur intramedüller fiksasyon cerrahi sonrası femur anteroposterior grafi. H: Bilateral intramedüller fiksasyon implant çıkarılması sonrası anteroposterior femur grafi, kaynama mevcut. I: Tedavi tamamlanması sonrası görünüm. Femur 15.9 cm uzatma sağlandı.



Şekil 25: 5 yaş kız hasta (EMED). A: Cerrahi öncesi görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral tibia İlizarov uygulaması sonrası anteroposterior grafi. D: İlizarov çıkarılması sonrası bacak uzunluk grafisi. Tibia 8.9 cm uzatma sağlandı. E: Cerrahi sonrası görünüm.



Şekil 26: 10 yaş kız hasta (GNA). A: Cerrahi öncesi görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral Taylor Frame uygulaması sonrası bacak uzunluk grafisi. D: Taylor Frame çıkarılması sonrası bacak uzunluk grafisi. Tibia 12.4 cm uzatma sağlandı, varus deformitesi düzeltildi.



Şekil 27: 6 yaş kız hasta (MA). A: Cerrahi öncesi fenotipik görünüm. B: Cerrahi öncesi bacak uzunluk grafisi. C: Bilateral tibia İlizarov ile uzatma görüntüsü. D: İlizarov çıkarılması sonrası görüntü. Tibia 10.8 cm uzatma sağlandı.

7. TARTIŞMA

7.1. Bulguların Özeti ve Değerlendirilmesi

Çalışmada 24 akondroplazik hastanın 56 segmentinde %30'un üzerinde segment uzatma ile klinik ve radyolojik sonuçlar değerlendirildi. Ortalama takip süresi 43 ay olan hasta grubunda, segment uzatma cerrahisinin uzun vadeli fonksiyonel ve radyolojik sonuçları incelendi. Bulgular, uzatma cerrahisinin başarılı sonuçlar verebileceğini ortaya koyarken, hasta bazlı ve segment bazlı farklılıkların klinik sonuçlar üzerindeki etkileri de değerlendirildi.

Demografik analizlerde, hasta grubunun büyük çoğunluğunun kızlardan oluştuğu ve kız hastaların ortalama yaşının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (8.31 ± 3.38 vs. 5.00 ± 0.00 , $p=0.0033$). Bu fark, klinik olarak daha büyük yaşta uzatma cerrahisine yönlendirilme eğilimi veya biyolojik gelişim sürecine bağlı olarak değerlendirilebilir. Hastaların %83.33'ünde iki segment, %16.67'sinde ise dört segmentin opere edildiği belirlendi.

Fonksiyonel ve kemik iyileşme sonuçları ASAMI skorlaması ile değerlendirildiğinde, fonksiyonel sonuçların %54.17 oranında mükemmel, %41.67 oranında iyi olduğu saptandı. Kemik iyileşme açısından ise hastaların %58.33'ünde sonuçlar mükemmel, %16.67'sinde iyi ve %25'inde kötü olarak sınıflandırıldı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde, toplam 6 hastada kırık gelişmiş olup 3'ünde 2 segment kırığı olmak üzere toplam 9 kırık görüldü. Bu kırıkların 8'ine cerrahi müdahale gerekti. Vaka serisinde toplam komplikasyon oranı %40 olup uzatma miktarı veya yüzdesiyle ilişki görülmedi.

Segment bazlı analizlerde, farklı fiksator tipleri arasında belirgin süre farklılıkları tespit edilmiştir. Taylor Frame kullanılan olgularda ise konsolidasyon süresinin ve dolayısı ile toplam fiksator süresinin anlamlı ölçüde daha uzun olduğu gözlemlendi.

7.2. Literatür ile Karşılaştırma

Akondroplazi hastalarında uzatma cerrahisiyle ilgili literatürde çeşitli teknikler değerlendirilmiş olup, kullanılan fiksator sistemleri, uzatma miktarı, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar ile komplikasyon oranları açısından farklılıklar bildirilmektedir. Mevcut çalışmada elde edilen bulgular, literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında genel olarak benzer eğilimler gösterirken, kullanılan fiksator sistemine bağlı olarak bazı farklılıklar içermektedir.

7.2.1. Uzatma Miktarı

Mevcut çalışmada ortalama segment uzatma oranı $\%67.78 \pm 20.06$ olup, segment uzatma miktarı ortalama 108.68 ± 17.64 mm olarak belirlendi.

Literatürde bildirilen uzatma miktarları incelendiğinde, Saleh ve ark.⁶⁶ ortalama femur ve tibia toplam 15 cm, Aldegheri ve ark.⁶⁸ ortalama toplam femur ve tibia 16 cm, Lavini ve ark. ise femur ve tibia toplam 15 cm uzatma sağlandığını bildirmiştir. Peretti ve ark.⁸⁸ aşamalı uzatma yöntemiyle ortalama femur ve tibia toplam 15 cm, Kim ve ark.⁸⁹ ise bilateral uzatma sonrası femur ve tibia toplam 13.9 cm uzama elde edildiğini rapor etmiştir. Mevcut çalışmada elde edilen toplam uzatma miktarının literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüşken, mevcut çalışmalardan farkı tibia ve femur uzatmak yerine, uzatmanın çoğu hastada sadece tibia ya da femur üzerinden yapılmış olmasıdır.

Kocaoğlu ve ark. akondroplastik hastalarda femur ve tibianın bilateral ve eş zamanlı uzatılması sonucunda femurda ortalama 7.07 cm, tibialarda ise ortalama 6.64 cm uzama sağlanırken, toplam komplikasyon oranı $\%5.68$ rejenere kırık, $\%3.4$ gecikmiş matürasyon, $\%3.4$ pin dibi enfeksiyonu, $\%5.7$ geçici fibula felci, $\%1.1$ geç varus deformitesi, $\%1.1$ diz kontraktürü ve $\%1.1$ diz çıkığına sekonder kontraktür olarak bildirilmiştir.⁹⁰ Shabtai ve ark. akondroplastik hastalarda femur ve tibianın eş zamanlı bilateral uzatılması sonucunda, femurda ortalama 7.2 cm, tibialarda ise ortalama 5.2 cm uzama sağlanırken, hastaların $\%76$ 'sında en az bir advers olay gözlenmiştir. Toplam 78 advers olayın 35'i ($\%45$), ek cerrahi girişim gerektiren komplikasyonlar olarak sınıflandırılmıştır.⁷⁰ Park ve ark. akondroplastik hastalarda femur ve tibianın eş zamanlı bilateral uzatılması sonucunda femurda ortalama 8.4 cm, tibialarda ise ortalama 9.8 cm uzama sağlanırken, femoral uzatmada komplikasyon oranı $\%67.8$, tibial uzatmada ise $\%41.1$ olarak bildirilmiştir.⁹¹ Song ve ark. akondroplastik hastalarda femoral uzatma sonrasında ortalama 10.1 cm uzama sağlanırken, hastaların $\%38$ 'inde kalıcı kalça fleksiyon kontraktürü gelişmiştir.⁹² Yine Song ve ark bilateral tibial uzatma sonucunda ortalama 9.2 cm ($\%60$ oranında uzama) sağlanmış olup, hastaların $\%54$ 'ünde tibial büyüme hızında azalma gözlenmiştir.⁹³ Akondroplastik hastalarda bilateral femur ve tibia uzatılması sonucunda femurda ortalama 10.2 ± 2.4 cm, tibialarda ise ortalama 9.1 ± 2.0 cm uzama sağlanmıştır. Toplamda 123 komplikasyon ($\%57$ eklem, $\%38$ kemik komplikasyonu) bildirilmiş olup, özellikle femoral uzatma sonrası hastaların $\%68$ 'inde kalça fleksiyon kontraktürü gelişmiştir, ancak çoğu minör yumuşak doku gevşetme prosedürleri ve fizyoterapi ile düzeltilmiştir.⁸⁹ Literatürdeki tibia ve femurda uzatma yapan yayınların aksine, çalışmada

çoğunlukla sadece tibia ya da sadece femur uzatma ile segment bazında %30'dan fazla uzatma sağlanmış ve literatüre kıyasla komplikasyonlarda artış görülmemiştir.

7.2.2. Fonksiyonel Sonuçlar

Fonksiyonel sonuçlar açısından mevcut çalışmada ASAMI fonksiyonel skoru değerlendirilmiş ve hastaların %54.17'sinde mükemmel, %41.67'sinde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Aldegheri ve ark.⁶⁸ hastaların %85-95'inin cerrahiden memnun kaldığını, Kim ve ark.⁸⁹ ise hastaların %91'inin prosedür sonrası yaşam kalitesinde iyileşme bildirdiğini rapor etmiştir. Lavini ve ark.⁷² ise hastaların %90'ının psikolojik olarak iyileşme yaşadığını belirtmiştir. Mevcut çalışmada bildirilen yüksek ASAMI skorları, fonksiyonel kazanımların literatürle tutarlı olduğunu göstermektedir.

7.2.3. Radyolojik Sonuçlar

Radyolojik değerlendirmelerde, mekanik aks değişiklikleri ve eklem açıları açısından doğrudan karşılaştırılabilecek sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Nahm ve ark.¹⁰⁸ uzun dönemli takip çalışmalarında deformite gelişimi ve mekanik aks değişikliklerini analiz etmiş, ancak çalışmada değerlendirilen MAD, JLCA, LDFA ve MPTA gibi spesifik parametrelerle doğrudan karşılaştırma yapabilecek yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, mevcut çalışmada elde edilen LDFA ve MPTA değerleri, tibial uzatma sonrası femoral ve tibial eklem açılarını koruma açısından önceki bulgularla uyumludur.

7.2.4. Komplikasyonlar

Literatürde bildirilen komplikasyon oranları kullanılan cerrahi tekniklere ve hasta özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Saleh ve ark.⁶⁶ %30, Aldegheri ve ark.⁶⁸ %35, Lavini ve ark.⁷² %30, Peretti ve ark.⁸⁸ %40, Kim ve ark.⁸⁹ ise %42 olarak rapor etmiştir. Mevcut çalışmada 22 segmentte (%40) komplikasyon gelişmiş olup, oran literatür ile benzerdir.

Venkatesh ve ark.⁸⁰, femoral uzatma sonrası kırık gelişiminin uzatma miktarı ve kallus formasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak mevcut çalışmada da uzatma miktarı ya da yüzdesiyle komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. %30 ve üzeri uzatma yapılmasına rağmen komplikasyon oranları literatürden daha yüksek olmayıp, daha büyük hasta gruplu prospektif çalışmalar gerekmele birlikte tek segmentten %30 ve üzeri uzatmanın da güvenli olduğu düşünülebilir.

Song ve ark. akondroplastik hastalarda femoral uzatma sonrasında ortalama 10.1 cm uzama sağlanırken, hastaların %38'inde kalıcı kalça fleksiyon kontraktürü gelişmiştir. Kontraktür gelişimi, aşırı femoral uzatma (>%40 uzama) ve preoperatif sagittal vertikal aks öne eğilimi ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.⁹² Yine Song ve ark. bilateral tibial uzatma sonucunda ortalama 9.2 cm (%60 oranında uzama) sağlanmış olup, hastaların %54'ünde tibial büyüme hızında azalma gözlenmiştir. Özellikle anterolateral proksimal tibial fizikte erken kapanma meydana gelmiş, ancak distal fizikte belirgin bir etkilenme saptanmamıştır.⁹³

Shabtai ve ark. çalışmasında tek segmentte aşırı (>10 cm) uzatmanın yumuşak doku travmasını artırabileceği ve komplikasyon riskini artırdığı ifade edilmiştir. Bu nedenle, daha önce tek segmentte geniş çaplı (örn. 10 cm ve üzeri) uzatmalardan kaçınmak amacıyla, bilateral femoral ve tibial orta düzeyde uzatma yöntemi önerilmektedir.⁷⁰ Mevcut çalışmada hastaların çoğunda bilateral sadece tibia uzatma ile söz edilen uzatma sağlanmış ve komplikasyonlarda artış görülmemiştir.

7.2.5. Heksapodal Sistem (Taylor Frame) Kullanımı

Mevcut çalışmada hastaların %43'ünde Taylor Frame (heksapodal sistem) kullanılmış olup, literatürde Ilizarov yöntemine dayalı çalışmaların ağırlıkta olduğu görülmektedir. Literatürde heksapodal sistem kullanımını içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Blondel ve ark.⁹⁶ çocuklarda heksapodal fiksator kullanarak yapılan uzatma işlemlerinde başarılı sonuçlar elde ettiklerini, literatürdeki geleneksel Ilizarov yöntemiyle kıyasla mekanik stabilite ve hasta konforu açısından avantajlar sunduğunu belirtmiştir.

7.3. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

7.3.1. Güçlü Yönler

Bu çalışma, akondroplastik hastalarda %30'un üzerinde segment uzatma cerrahisi uygulanan olgularda uzun dönem fonksiyonel ve radyolojik sonuçları değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. Çalışmanın güçlü yönleri arasında; geniş bir hasta kohortu, segment bazlı detaylı analizler ve farklı fiksator sistemlerinin doğrudan karşılaştırılmasına olanak sağlayan metodolojisi öne çıkmaktadır.

Özellikle, Taylor Frame (heksapodal sistem) kullanılan olguların Ilizarov ve LRS ile kıyaslanması, literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunan bir alan için yeni veriler sunmaktadır. Heksapodal sistemin mekanik stabilitesi, deformite düzeltme kapasitesi ve konsolidasyon

sürecine etkisi değerlendirilmiş olup, bu veriler gelecekte yapılacak çalışmalara referans sağlayabilecek niteliktedir.

Bunun yanı sıra, çalışmada kullanılan ASAMI skoru, hem fonksiyonel hem de kemik iyileşme sonuçlarının standart bir ölçümle değerlendirilmesine olanak sağlamış ve farklı hasta grupları arasında objektif karşılaştırmalar yapılmasını mümkün kılmıştır. Ayrıca, hastaların ortalama 43 aylık uzun dönem takibi, uzatma sonrası komplikasyonların ve fonksiyonel kazanımların güvenilir şekilde analiz edilmesine imkan tanımaktadır.

Segment bazlı değerlendirmelerin yapılmış olması, farklı uzatma bölgeleri (femur, tibia, humerus) arasındaki iyileşme süreleri, komplikasyon oranları ve mekanik aks değişiklikleri açısından önemli veriler sağlamaktadır.

Bu yönleriyle çalışma, akondroplaziye bağlı ekstremitte uzatma cerrahilerinin planlanması ve yönetimi açısından literatüre önemli katkılar sunmaktadır.

7.3.2. Kısıtlılıklar

Çalışmanın retrospektif tasarımı, hasta seçiminde bias riskini artırmakta ve belirli değişkenlerin prospektif olarak kontrol edilmesini engellemektedir. Çalışma dahil edilme kriterleri titizlikle belirlenmiş olsa da, bazı hasta verilerinin retrospektif tarama nedeniyle eksik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı segmentlerde kullanılan fiksator tipleri arasında doğrudan karşılaştırma yapılırken, LRS'nin yalnızca humerus ve femur segmentlerinde kullanılmış olması, fiksator bazlı süre farklılıklarının değerlendirilmesinde metodolojik bir kısıtlılık yaratmaktadır. Tibial uzatmalarda sadece Taylor Frame ve Ilizarov kullanıldığı için, fiksator süresi farklılıklarının yalnızca cihaz tipine mi yoksa uygulandığı segmentlere mi bağlı olduğu konusunda kesin bir yargıya varmak güçtür.

Bunun yanı sıra, çalışma grubundaki hasta sayısı nispeten sınırlıdır (n=24), bu da özellikle fiksator tipine ve cinsiyetler arası farklılıklara yönelik alt grup analizlerinde istatistiksel gücü sınırlayabilir. Prospektif, daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada komplikasyon oranları detaylı olarak analiz edilmiş olsa da, postoperatif rehabilitasyon sürecinin bireysel farklılıkları ve hasta uyumunun uzun dönem fonksiyonel sonuçlara etkisi yeterince değerlendirilememiştir. Özellikle kırık gelişimi gibi komplikasyonların, hastaların fiziksel aktivite düzeyi ve rehabilitasyon sürecine katılımı ile ilişkisi daha ayrıntılı incelenmelidir.

Son olarak, çalışmada intramedüller çivi ile uzatma yapılan hastalar dışlanmıştır, dolayısıyla bu yöntemin uzun dönem sonuçları ile eksternal fiksator bazlı tekniklerin doğrudan

karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Gelecekteki çalışmalarda, intramedüller uzatma sistemleri ile heksapodal ve klasik eksternal fiksator yöntemlerinin prospektif olarak karşılaştırılması, hasta konforu, komplikasyon oranları ve fonksiyonel sonuçlar açısından daha kapsamlı bir analiz sağlayacaktır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, akondroplazik hastalarda segment uzatma cerrahisinin fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmiş ve farklı fiksator sistemlerinin etkilerini analiz etmiştir. Uzatma cerrahisinin genel olarak başarılı sonuçlar sağladığı, ancak komplikasyon risklerinin hasta bazlı ve segment bazlı değişkenler göz önünde bulundurularak dikkatle yönetilmesi gerektiği görülmüştür. Özellikle kullanılan fiksator sistemleri arasındaki farklılıkların iyileşme süreci ve mekanik aks değişiklikleri üzerindeki etkileri gelecekte daha kapsamlı araştırılmalıdır. Ayrıca, hasta eğitimi ve postoperatif rehabilitasyon sürecine verilen önemin artırılması, komplikasyon risklerini azaltmada etkili olabilir. Uzun vadeli ve çok merkezli çalışmalar ile farklı cerrahi tekniklerin karşılaştırılması, akondroplazi hastalarında uzatma cerrahisinin daha güvenli ve etkili hale getirilmesine katkı sağlayacaktır.



9. KAYNAKLAR

1. Coi A, Santoro M, Garne E, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A*. Sep 2019;179(9):1791-1798.
doi:10.1002/ajmg.a.61289
2. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. Jan 3 2019;14(1):1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
3. Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
4. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. Jun 2020;145(6)doi:10.1542/peds.2020-1010
5. Mindler GT, Stauffer A, Chiari C, Mladenov K, Horn J. Achondroplasia current concept of orthopaedic management. *J Child Orthop*. Oct 2024;18(5):461-476.
doi:10.1177/18632521241269340
6. Chilbule SK, Dutt V, Madhuri V. Limb lengthening in achondroplasia. *Indian J Orthop*. Jul-Aug 2016;50(4):397-405. doi:10.4103/0019-5413.185604
7. Donaldson J, Aftab S, Bradish C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. *J Orthop*. Mar 2015;12(1):31-4.
doi:10.1016/j.jor.2015.01.001
8. Waller DK, Correa A, Vo TM, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. Sep 15 2008;146a(18):2385-9. doi:10.1002/ajmg.a.32485
9. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117-25. doi:10.2147/tacg.S51485
10. Langer LO, Jr., Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. May 1967;100(1):12-26. doi:10.2214/ajr.100.1.12
11. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. Jul 29 1994;78(2):335-42. doi:10.1016/0092-8674(94)90302-6

12. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. Sep 15 1994;371(6494):252-4. doi:10.1038/371252a0
13. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. Feb 1995;56(2):368-73.
14. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. May 2023;191(5):1164-1209. doi:10.1002/ajmg.a.63132
15. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. Apr 2017;246(4):291-309. doi:10.1002/dvdy.24479
16. Stoll C, Roth MP, Bigel P. A reexamination on parental age effect on the occurrence of new mutations for achondroplasia. *Prog Clin Biol Res*. 1982;104:419-26.
17. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. Nov 6 1995;59(2):209-17. doi:10.1002/ajmg.1320590218
18. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. Apr 2005;16(2):139-49. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.01.001
19. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *Embo j*. Feb 1 1996;15(3):520-7.
20. Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. *Prog Clin Biol Res*. 1985;200:315-42.
21. Almeida MR, Campos-Xavier AB, Medeira A, et al. Clinical and molecular diagnosis of the skeletal dysplasias associated with mutations in the gene encoding Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) in Portugal. *Clin Genet*. Feb 2009;75(2):150-6. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01123.x
22. Smid CJ, Modaff P, Alade A, Legare JM, Pauli RM. Acanthosis nigricans in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. Dec 2018;176(12):2630-2636. doi:10.1002/ajmg.a.40506
23. Tavormina PL, Bellus GA, Webster MK, et al. A novel skeletal dysplasia with developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys650Met mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *Am J Hum Genet*. Mar 1999;64(3):722-31. doi:10.1086/302275
24. Bellus GA, Bamshad MJ, Przylepa KA, et al. Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN): phenotypic analysis of a new

skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3. *Am J Med Genet.* Jul 2 1999;85(1):53-65.

25. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

26. Fukuchi K, Tatsuno K, Matsushita K, Kubo A, Ito T, Tokura Y. Familial acanthosis nigricans with p.K650T FGFR3 mutation. *J Dermatol.* Feb 2018;45(2):207-210.

doi:10.1111/1346-8138.14107

27. Pauli RM. Dominance and homozygosity in man. *Am J Med Genet.* Dec 1983;16(4):455-8. doi:10.1002/ajmg.1320160403

28. Pauli RM, Conroy MM, Langer LO, Jr., et al. Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy. *Am J Med Genet.* Dec 1983;16(4):459-73.

doi:10.1002/ajmg.1320160404

29. McKusick VA, Kelly TE, Dorst JP. Observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes. *J Med Genet.* Mar 1973;10(1):11-6.

doi:10.1136/jmg.10.1.11

30. Bober MB, Taylor M, Heinle R, Mackenzie W. Achondroplasia-hypochondroplasia complex and abnormal pulmonary anatomy. *Am J Med Genet A.* Sep 2012;158a(9):2336-41.

doi:10.1002/ajmg.a.35530

31. Huggins MJ, Smith JR, Chun K, Ray PN, Shah JK, Whelan DT. Achondroplasia-hypochondroplasia complex in a newborn infant. *Am J Med Genet.* Jun 11 1999;84(5):396-400.

32. Sommer A, Young-Wee T, Frye T. Achondroplasia-hypochondroplasia complex. *Am J Med Genet.* Apr 1987;26(4):949-57. doi:10.1002/ajmg.1320260426

33. Flynn MA, Pauli RM. Double heterozygosity in bone growth disorders: four new observations and review. *Am J Med Genet A.* Sep 1 2003;121a(3):193-208.

doi:10.1002/ajmg.a.20143

34. Gomes MES, Kanazawa TY, Riba FR, et al. Novel and Recurrent Mutations in the FGFR3 Gene and Double Heterozygosity Cases in a Cohort of Brazilian Patients with Skeletal Dysplasia. *Mol Syndromol.* Feb 2018;9(2):92-99. doi:10.1159/000486697

35. Langer LO, Jr., Schaefer GB, Wadsworth DT. Patient with double heterozygosity for achondroplasia and pseudoachondroplasia, with comments on these conditions and the relationship between pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, Fairbank type. *Am J Med Genet*. Oct 1 1993;47(5):772-81. doi:10.1002/ajmg.1320470535
36. Ross JL, Bellus G, Scott CI, Jr., Abboudi J, Grigelioniene G, Zinn AR. Mesomelic and rhizomelic short stature: The phenotype of combined Leri-Weill dyschondrosteosis and achondroplasia or hypochondroplasia. *Am J Med Genet A*. Jan 1 2003;116a(1):61-5. doi:10.1002/ajmg.a.10807
37. Kopits SE. Orthopedic aspects of achondroplasia in children. *Basic Life Sci*. 1988;48:189-97. doi:10.1007/978-1-4684-8712-1_28
38. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. Sep 1998;35(9):705-12. doi:10.1136/jmg.35.9.705
39. Inan M, Thacker M, Church C, Miller F, Mackenzie WG, Conklin D. Dynamic lower extremity alignment in children with achondroplasia. *J Pediatr Orthop*. Jul-Aug 2006;26(4):526-9. doi:10.1097/01.bpo.0000217712.42115.e6
40. Stanley G, McLoughlin S, Beals RK. Observations on the cause of bowlegs in achondroplasia. *J Pediatr Orthop*. Jan-Feb 2002;22(1):112-6.
41. Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop*. Nov-Dec 1997;17(6):726-33.
42. Kopits SE. Thoracolumbar kyphosis and lumbosacral hyperlordosis in achondroplastic children. *Basic Life Sci*. 1988;48:241-55. doi:10.1007/978-1-4684-8712-1_34
43. Brooks JT, Bernholt DL, Tran KV, Ain MC. The Tibial Slope in Patients With Achondroplasia: Its Characterization and Possible Role in Genu Recurvatum Development. *J Pediatr Orthop*. Jun 2016;36(4):349-54. doi:10.1097/bpo.0000000000000458
44. Hoernschemeyer DG, Atanda A, Jr., Dean-Davis E, Gupta SK. Discoid Meniscus Associated With Achondroplasia. *Orthopedics*. May 1 2016;39(3):e498-503. doi:10.3928/01477447-20160427-06
45. Akyol Y, Averill LW, Atanda A, Kecskemethy HH, Bober MB, Mackenzie WG. Magnetic resonance evaluation of the knee in children and adolescents with achondroplasia. *Pediatr Radiol*. Jun 2015;45(6):888-95. doi:10.1007/s00247-014-3228-1

46. Tang J, Su N, Zhou S, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Inhibits Osteoarthritis Progression in the Knee Joints of Adult Mice. *Arthritis Rheumatol*. Oct 2016;68(10):2432-43. doi:10.1002/art.39739
47. Mindler GT, Stauffer A, Ganger R. Leg lengthening and deformity correction in rare bone diseases: a multidisciplinary approach. *Wien Med Wochenschr*. Apr 2021;171(5-6):126-132. Beinverlängerung und Deformitätenkorrektur bei seltenen Knochenerkrankungen: ein multidisziplinärer Ansatz. doi:10.1007/s10354-020-00805-7
48. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet*. Nov 1988;31(3):597-602. doi:10.1002/ajmg.1320310314
49. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. Nov 1 2007;143a(21):2502-11. doi:10.1002/ajmg.a.31919
50. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, et al. Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr*. Jan 2010;31(1):41-7. doi:10.1097/DBP.0b013e3181c72052
51. Fowler ES, Glinski LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Biophysical bases for delayed and aberrant motor development in young children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr*. Jun 1997;18(3):143-50. doi:10.1097/00004703-199706000-00001
52. Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. Jun 2012;54(6):532-7. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x
53. Wigg K, Tofts L, Benson S, Porter M. The neuropsychological function of children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. Nov 2016;170(11):2882-2888. doi:10.1002/ajmg.a.37779
54. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet*. Sep 1987;41(3):454-64.
55. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. Dec 2019;179(12):2393-2419. doi:10.1002/ajmg.a.61366
56. Kant SG, Cervenkova I, Balek L, et al. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. *Eur J Endocrinol*. Jun 2015;172(6):763-70. doi:10.1530/eje-14-0945

57. Robinow M, Chumlea WC. Standards for limb bone length ratios in children. *Radiology*. May 1982;143(2):433-6. doi:10.1148/radiology.143.2.7071345
58. Hall JG. Pseudoachondroplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(6):187-202.
59. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(1):27-34. doi:10.1159/000446958
60. Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. Jul 2017;176(7):873-879. doi:10.1007/s00431-017-2923-y
61. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, et al. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology*. Feb 2015;156(2):548-54. doi:10.1210/en.2014-1914
62. Catagni MA, Lovisetti L, Guerreschi F, Combi A, Ottaviani G. Cosmetic bilateral leg lengthening: experience of 54 cases. *J Bone Joint Surg Br*. Oct 2005;87(10):1402-5. doi:10.1302/0301-620x.87b10.16468
63. Cattaneo R, Villa A, Catagni M, Tentori L. Limb lengthening in achondroplasia by Ilizarov's method. *Int Orthop*. 1988;12(3):173-9. doi:10.1007/bf00547160
64. Schiedel F, Rödl R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil*. 2012;34(12):982-7. doi:10.3109/09638288.2011.631677
65. Ireland PJ, McGill J, Zankl A, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*. Oct 2011;53(10):944-50. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04050.x
66. Saleh M, Burton M. Leg lengthening: patient selection and management in achondroplasia. *Orthop Clin North Am*. Oct 1991;22(4):589-99.
67. Kim SJ, Pierce W, Sabharwal S. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop*. Apr 2014;85(2):181-6. doi:10.3109/17453674.2014.899856
68. Aldegheri R, Dall'Oca C. Limb lengthening in short stature patients. *J Pediatr Orthop B*. Jul 2001;10(3):238-47.
69. Yasui N, Kawabata H, Kojimoto H, et al. Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Clin Orthop Relat Res*. Nov 1997;(344):298-306.

70. Shabtai L, Jauregui JJ, Herzenberg JE, Gesheff MG, Standard SC, McClure PK. Simultaneous Bilateral Femoral and Tibial Lengthening in Achondroplasia. *Children (Basel)*. Aug 30 2021;8(9)doi:10.3390/children8090749
71. Paley D. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop*. Jan-Feb 1988;8(1):73-92. doi:10.1097/01241398-198801000-00018
72. Lavini F, Renzi-Brivio L, de Bastiani G. Psychologic, vascular, and physiologic aspects of lower limb lengthening in achondroplastics. *Clin Orthop Relat Res*. Jan 1990;(250):138-42.
73. Vaidya SV, Song HR, Lee SH, Suh SW, Keny SM, Telang SS. Bifocal tibial corrective osteotomy with lengthening in achondroplasia: an analysis of results and complications. *J Pediatr Orthop*. Nov-Dec 2006;26(6):788-93. doi:10.1097/01.bpo.0000242429.83866.97
74. Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res*. Jan 1990;(250):8-26.
75. Ginebreda I, Campillo-Recio D, Cárdenas C, Tapiolas J, Rovira P, Isart A. Surgical technique and outcomes for bilateral humeral lengthening for achondroplasia: 26-year experience. *Musculoskelet Surg*. Dec 2019;103(3):257-262. doi:10.1007/s12306-018-0583-3
76. Kitoh H, Kitakoji T, Kurita K, Katoh M, Takamine Y. Deformities of the elbow in achondroplasia. *J Bone Joint Surg Br*. Jul 2002;84(5):680-3. doi:10.1302/0301-620x.84b5.13107
77. Hosny GA. Humeral lengthening and deformity correction. *J Child Orthop*. Dec 2016;10(6):585-592. doi:10.1007/s11832-016-0789-6
78. Malot R, Park KW, Song SH, Kwon HN, Song HR. Role of hybrid monolateral fixators in managing humeral length and deformity correction. *Acta Orthop*. Jun 2013;84(3):280-5. doi:10.3109/17453674.2013.786636
79. Laufer A, Rölfing JD, Gosheger G, et al. What Are the Risks and Functional Outcomes Associated With Bilateral Humeral Lengthening Using a Monolateral External Fixator in Patients With Achondroplasia? *Clin Orthop Relat Res*. Sep 1 2022;480(9):1779-1789. doi:10.1097/corr.0000000000002209
80. Venkatesh KP, Modi HN, Devmurari K, Yoon JY, Anupama BR, Song HR. Femoral lengthening in achondroplasia: magnitude of lengthening in relation to patterns of callus, stiffness of adjacent joints and fracture. *J Bone Joint Surg Br*. Dec 2009;91(12):1612-7. doi:10.1302/0301-620x.91b12.22418
81. Noonan KJ, Leyes M, Forriol F, Cañadell J. Distraction osteogenesis of the lower extremity with use of monolateral external fixation. A study of two hundred and sixty-one

- femora and tibiae. *J Bone Joint Surg Am*. Jun 1998;80(6):793-806. doi:10.2106/00004623-199806000-00003
82. Ko KR, Shim JS, Chung CH, Kim JH. Surgical Results of Limb Lengthening at the Femur, Tibia, and Humerus in Patients with Achondroplasia. *Clin Orthop Surg*. Jun 2019;11(2):226-232. doi:10.4055/cios.2019.11.2.226
83. Sailhan F. Bone lengthening (distraction osteogenesis): a literature review. *Osteoporos Int*. Jun 2011;22(6):2011-5. doi:10.1007/s00198-011-1613-2
84. Cohen SR, Burstein FD, Williams JK. The role of distraction osteogenesis in the management of craniofacial disorders. *Ann Acad Med Singap*. Sep 1999;28(5):728-38.
85. Koczewski P, Shadi M. Factors influencing bone regenerate healing in distraction osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil*. Nov-Dec 2013;15(6):591-9. doi:10.5604/15093492.1091515
86. Codivilla A. The classic: On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1905. *Clin Orthop Relat Res*. Dec 2008;466(12):2903-9. doi:10.1007/s11999-008-0518-7
87. De Bastiani G, Aldegheri R, Trivella G, Renzi-Brivio L, Agostini S, Lavini F. Lengthening of the lower limbs in achondroplastics. *Basic Life Sci*. 1988;48:353-5. doi:10.1007/978-1-4684-8712-1_46
88. Peretti G, Memeo A, Paronzini A, Marzorati S. Staged lengthening in the prevention of dwarfism in achondroplastic children: a preliminary report. *J Pediatr Orthop B*. 1995;4(1):58-64. doi:10.1097/01202412-199504010-00009
89. Kim SJ, Balce GC, Agashe MV, Song SH, Song HR. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life. *Clin Orthop Relat Res*. Feb 2012;470(2):616-21. doi:10.1007/s11999-011-1983-y
90. Kocaoğlu M, Bilen F, Dikmen G, Balcı H, Erkal L. Akondroplastik hastalarda femur ve tibianın bilateral ve eş zamanlı uzatılması. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2014;48(2):157-163.
91. Park KW, Garcia RA, Rejuso CA, Choi JW, Song HR. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Med J*. Nov 2015;56(6):1656-62. doi:10.3349/ymj.2015.56.6.1656
92. Song MH, Lee TJ, Song JH, Song HR. Sustained hip flexion contracture after femoral lengthening in patients with achondroplasia. *BMC Musculoskelet Disord*. Nov 29 2018;19(1):417. doi:10.1186/s12891-018-2344-8

93. Song SH, Agashe MV, Huh YJ, Hwang SY, Song HR. Physeal growth arrest after tibial lengthening in achondroplasia: 23 children followed to skeletal maturity. *Acta Orthop*. Jun 2012;83(3):282-7. doi:10.3109/17453674.2012.678802
94. Ginebreda Martí I, Gairi Tahull JM, Vicens Calvet E, Vilarrubias Guillamet JM. [Surgical possibilities for treatment of short stature]. *An Esp Pediatr*. Jun 1992;36 Suppl 50:135-53. Posibilidades quirúrgicas en el tratamiento de la talla baja.
95. Mastragostino S, Bagliani GP, Boero S, Origo C. Techniques and results in extensive limb lengthening. *Basic Life Sci*. 1988;48:333-51. doi:10.1007/978-1-4684-8712-1_45
96. Blondel B, Launay F, Glard Y, Jacopin S, Jouve J, Bollini G. Limb lengthening and deformity correction in children using hexapodal external fixation: preliminary results for 36 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. Oct 2009;95(6):425-30. doi:10.1016/j.otsr.2009.05.005
97. Paley D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop Relat Res*. Jan 1990;(250):81-104.
98. Dahl MT, Gulli B, Berg T. Complications of limb lengthening. A learning curve. *Clin Orthop Relat Res*. Apr 1994;(301):10-8.
99. Watts J. China's cosmetic surgery craze. Leg-lengthening operations to fight height prejudice can leave patients crippled. *Lancet (London, England)*. Mar 20 2004;363(9413):958. doi:10.1016/s0140-6736(04)15832-7
100. Ganel A, Horoszowski H. Limb lengthening in children with achondroplasia. Differences based on gender. *Clin Orthop Relat Res*. Nov 1996;(332):179-83. doi:10.1097/00003086-199611000-00024
101. Shahid H, Muhammad I, Muhammad A, Muhammad S, Israr A. LIMB LENGTH DISCREPANCY IN LOWER LIMB MANAGEMENT WITH UNILATERAL EXTERNAL FIXATOR. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 2008;22(4)
102. Muhammad S, Muhammad A, Abdul S. DISTRACTION OSTEOGENESIS IN SEGMENTAL BONE DEFECTS IN TIBIA BY MONOAXIAL EXTERNAL FIXATOR. 2010;24(2)
103. Shahid M, Hussain A, Bridgeman P, Bose D. Clinical outcomes of the Ilizarov method after an infected tibial non union. *Arch Trauma Res*. Aug 2013;2(2):71-5. doi:10.5812/atr.11300
104. Mabrouk A, An JS, Glauco L, et al. The joint line convergence angle (JLCA) correlates with intra-articular arthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Dec 2023;31(12):5673-5680. doi:10.1007/s00167-023-07616-4

105. Rodríguez AO, Jagota I, Baré J, Shimmin A. Impact of changes in native coronal plane alignment of the knee (CPAK) on patient-reported outcome measures (PROMS). A bilateral single implant study. *J Orthop*. Jul 2025;65:64-70. doi:10.1016/j.jor.2024.12.002
106. Saffarini M, Canetti R, Henry J, Michalewska K, Müller JH, Hirschmann MT. Sparse and inconsistent reporting of pre- and post-operative radiographic angles of total knee arthroplasty using true unrestricted kinematic alignment: An umbrella review and secondary meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Mar 2025;33(3):997-1014. doi:10.1002/ksa.12494
107. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J*. Dec 2003;44(12):614-9.
108. Nahm NJ, Mackenzie WGS, Mackenzie WG, et al. Achondroplasia natural history study (CLARITY): 60-year experience in orthopedic surgery from four skeletal dysplasia centers. *Orphanet J Rare Dis*. Jun 6 2023;18(1):139. doi:10.1186/s13023-023-02738-x