



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

**LEGG-CALVE-PERTHES PATOGENEZİNDE ENDOTEL
İNFLAMASYONUNUN ROLÜ**

DR. BARLAS GÖKER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023



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

LEGG-CALVE-PERTHES PATOGENEZİNDE ENDOTEL
İNFLAMASYONUNUN ROLÜ

DR. BARLAS GÖKER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
DR. M. CEMALETTİN AKSOY

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. A. Mazhar Tokgözoğlu olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bana mesleğimi bütün incelikleriyle öğreten, üzerimde sonsuz emekleri olan Anabilim Dalımızın bütün öğretim üyelerine,

Tez danışmanım olarak bu çalışmanın planlanmasından sonlandırılmasına kadar geçen sürecin her basamağında bana destek olan, çok iyi bir yol gösterici olmanın yanında örnek bir cerrah olan Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy'a,

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde çok önemli katkıları olan ve bana değerli zamanlarını ayıran Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kemal Kösemehmetoğlu'na, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Ayvaz'a,

Çalışmamızda yardımları olan Prof. Dr. Güney Yılmaz'a,

MikroELİSA laboratuvarını kullanmamıza ve testleri uygulamamıza yardım eden Prof. Dr. Burçin Şener'e ve Yasin Kıran'a,

5 yıl boyunca beraber çalışma şansına sahip olduğum, her biri hem çok iyi birer meslektaş hem de eşsiz dost olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Sevgili annem Berna Göker'e ve sevgili babam Hakan Göker'e, çok sevdiğim değerli kardeşlerim Beste Göker ve Bilge Göker'e,

En güzel anılarımı beraber biriktirdiğim, kötü günlerimde beni anlayıp bana sonsuz destek olan, hayat arkadaşım ve sevgili eşim Uzm. Dr. Elif Tuğçe Göker'e,

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

GÖKER B. Legg-Calve-Perthes Patogenezinde Endotel İnflamasyonunun Rolü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Ankara 2023. Legg-Calve-Perthes hastalığında idiyopatik osteonekroz tablosunun neden ortaya çıktığı ve daha sonra kendiliğinden iyileştiği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler sonucu meydana gelen trombotik süreçlerin ön planda yer aldığı düşünülmekle birlikte kök sebebin ne olduğu tam olarak aydınlatılamamaktadır. Bazı görüşlere göre, altta yatan endotel patolojileri bu süreçleri tetikleyebilir. Bu tez kapsamında Legg-Calve-Perthes hastalığında, endotel disfonksiyonu ve endotelitin belirteçleri olan ICAM-1 ve E-Selektinin femur boynu çevresindeki lokal kandaki ve periferik damarlardaki seviyelerinin benzer yaş grubunda yer alan kontroller ile karşılaştırılması ve bulguların histopatolojik incelemeler ile detaylıca değerlendirilmesi hedeflendi. Her iki grup arasında ne femur boyun bölgesindeki ne de periferik damarlardaki ICAM-1 ve E-Selektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Histopatolojik incelemede hastalarda duvarı kalınlaşmış ve lümeni oblitere olmuş arteriyoller görüldü. Hastaların yarısından çoğunda farklı şiddetlerde plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonuna sahip kronik sinovit saptandı. İki hastada papiller proliferasyonların eşlik ettiği proliferatif sinovit bulguları ve bir hastada lenfoid foliküller görüldü. Bu histolojik bulgulara sahip örneklerde endotel belirteçleri de grup ortalamasının genellikle üstündeydi. Bu bulgular, endotelitin tek başına Legg-Calve-Perthes hastalığının oluşumuna sebep olduğunu düşündürmemektedir. Arteriyol harabiyeti ve kronik sinovitin ise etiyopatogenezde eşzamanlı veya farklı aşamalarda yer alabileceğine işaret eden sonuçlarımız vardır.

Anahtar Kelimeler: Legg-Calve-Perthes, ICAM-1, E-Selektin, proliferatif sinovit

ABSTRACT

GOKER B. The role of endothelial inflammation in the pathogenesis of Legg-Calve-Perthes. Hacettepe University Faculty of Medicine, Orthopedics and Traumatology Thesis, Ankara 2023. The exact cause of spontaneously healing idiopathic osteonecrosis in the Legg-Calve-Perthes disease is still uncertain. Although it is postulated that thrombotic processes that occur as a result of genetic, epigenetic and environmental factors are at the forefront, the root cause cannot be fully elucidated. According to some views, underlying endothelial pathologies may trigger these events. In this thesis, we aimed to compare the levels of ICAM-1 and E-Selectin, which are markers of endothelial dysfunction and endotheliitis, in the local blood vessels around the femoral neck and peripheral veins of Legg-Calve-Perthes patients and controls of similar age children, and to comprehensively review the findings with histopathological evaluations. There were no statistically significant differences between each group's ICAM-1 and E-Selectin levels in the femoral neck region or the peripheral vessels. Histopathological examination revealed arterioles with thickened walls and luminal obliteration. Chronic synovitis with plasma cell and lymphocyte infiltration of different severity was detected in more than half of the patients. Findings suggestive of proliferative synovitis with papillary proliferations were seen in two patients and lymphoid follicles were seen in one patient. In the samples with these histological findings, endothelial markers were also mostly above the group mean. These findings do not suggest that endotheliitis alone causes the Legg-Calve-Perthes disease. We have results indicating that arteriolar obliteration and chronic synovitis may be involved simultaneously or at different stages in the etiopathogenesis.

Keywords: Legg-Calve-Perthes, ICAM-1, E-Selectin, Proliferative synovitis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocuklarda Proksimal Femurun Özellikleri.....	2
2.1.1. Proksimal Femurun Embriyolojik Gelişimi.....	2
2.1.2. Proksimal Femurun Kan Dolaşımı.....	2
2.2. Legg-Calve-Perthes Hastalığının Özellikleri.....	3
2.2.1. Legg-Calve-Perthes'in Tanımı ve Genel Bilgiler.....	3
2.2.2. Legg-Calve-Perthes'in Etiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	4
2.2.3. Legg-Calve-Perthes'in Klinik Özellikleri.....	5
2.2.4. Legg-Calve-Perthes'in Radyografik Özellikleri.....	5
2.2.5. Legg-Calve-Perthes'in Sınıflama Sistemleri.....	6
2.2.6. .. Legg-Calve-Perthes'in Tedavi Seçenekleri.....	9
2.3. Endotel ile İlgili Genel Bilgiler	10
2.3.1. Endotel İnflamasyonunun Belirteçleri	10
2.3.2. Endotel İnflamasyonunun Morfolojik Bulguları	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Çalışma Planı	13
3.2. Klinik ve Radyolojik İnceleme	13
3.3. ..Cerrahi Teknikler.....	14
3.3.1. Üçlü Pelvik Osteotomi.....	14
3.3.2. Femoral Varus Osteotomisi.....	16
3.4. Örneklerin Elde Edilmesi.....	16
3.5. Örneklerin Endotelit Açısından İncelenmesi	17
3.6. İstatistiksel Analiz	22

4. BULGULAR.....	23
4.1. Demografik bilgiler ve klinik bulgular	23
4.2. Endotel Belirteçleri.....	27
4.3. Histopatolojik İnceleme.....	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR	48



SİMGE VE KISALTMALAR

EDTA: Etilendiamintetraasetik asid

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HLA: Human leukocyte antigen

IL-6: İnterlökin-6

JİA: Jüvenil idiyomatik artrit

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü

LCP: Legg-Calve-Perthes

LINE-1: Long interspersed nuclear element 1

NO: Nitrik oksit

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitörü

TFL: Tensor fascia lata

VCAM-1: Vasküler sellüler adezyon molekülü-1

vWF: von Willebrand Faktörü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No.
Şekil-2.1: Femur başı kan dolaşımı.....	3
Şekil-3.1: Reimer migrasyon indeksi.....	15
Şekil-3.2: Yıkama ve aspirasyon döngüleri.....	18
Şekil-3.3: ICAM-1 testi için kullanılan mikropellet kapsüller (substrat solüsyonu)...	18
Şekil-3.4: ICAM-1 testi için kullanılan mikropellet kapsüller (durdurma).....	19
Şekil-3.5: Mikroplak okuyucu.....	20
Şekil-3.6: ICAM-1 için oluşturulmuş noktadan-noktaya standart eğrisi.....	21
Şekil-3.7: E-Selektin için oluşturulmuş noktadan-noktaya standart eğrisi.....	21
Şekil-4.1: Grafiler: (#3).....	26
Şekil-4.2: Grafiler: (#5).....	27
Şekil-4.3: Periferik kan örneklerindeki E-Selektin seviyeleri.....	30
Şekil-4.4: Lokal kan örneklerindeki E-Selektin seviyeleri.....	30
Şekil-4.5: Periferik kan örneklerindeki ICAM-1 seviyeleri.....	31
Şekil-4.7: Histopatoloji: (#1).....	33
Şekil-4.8: Histopatoloji: (#2).....	34
Şekil-4.9: Histopatoloji: (#3).....	35
Şekil-4.10: Histopatoloji: (#4).....	36
Şekil-4.11: Histopatoloji: (#5).....	37
Şekil-4.12: Histopatoloji: (#6).....	38
Şekil-4.13: Histopatoloji: (#7).....	39

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No.
Tablo-2.1: Catterall sınıflaması.....	7
Tablo-2.2: Herring (Lateral kolon) sınıflaması.....	7
Tablo-2.3: Waldenström sınıflaması.....	7
Tablo-2.4: Stulberg sınıflaması.....	8
Tablo-4.1: LCP grubundaki hastaların yaşları, tarafları, semptom süreleri ve takip süreleri.....	23
Tablo-4.2: LCP grubundaki hastaların lateral kolon sınıfları, Waldenström evreleri, ve geçirdikleri cerrahi prosedürler.....	24
Tablo-4.3: LCP grubundaki hastaların Gage bulgusu, laterale subluksasyon varlığı, medial eklem aralığı mesafeleri ve Reimer indeksleri.....	25
Tablo-4.4: LCP grubundaki bireylerin periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonları.....	28
Tablo-4.5: Kontrol grubundaki bireylerin yaşları ile periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonları.....	29
Tablo-4.6: Periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonlarının ortalama farklarının karşılaştırılması.....	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Legg-Calve-Perthes (LCP) hastalığı çocukluk çağında kalça ağrılarına yol açabilen femur başı epifizlerinin idiyopatik osteonekrozudur. Hastalığın seyri süresince femur başında fragmantasyon, reossifikasyon, ve (erişkinlerde steroid gibi başka nedenlere bağlı osteonekrozların aksine) remodeling aşamaları görülmektedir.

Literatürde LCP patogenezinde herediter trombofili yatkınlığı [1], artmış trombomodulin seviyeleri ve global fibrinolitik kapasite [2], azalmış protein C ve antitrombin etkinliği [1] gibi tromboza eğilime sebep olabilecek etkenler gösterilmiştir. Son yıllarda endotel ilişkili E-selektin seviyelerinde artış [3] ve nitrik oksit (NO) sentaz gen polimorfizmleri [4] de tanımlanmıştır. Bu nedenlerden ötürü LCP'nin patogenezinde altta yatan endotelit varlığının yer alabileceği düşünülmelidir.

Damar yapılarının iç yüzeyini oluşturan endotelin inflame olması ve şişmesi endotelite işaret eder. Endotelit literatürde özellikle transplant reddi gibi durumlar için gözlenmiş ve incelenmiştir. Endotel inflamasyonunda kanda yükselen belirteçler arasında ise intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler sellüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-Selektin, P-Selektin, von Willebrand Faktörü (vWF), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve homosistein yer alır. Endotelit varlığını birtakım histopatolojik bulgular ile desteklemek de mümkündür.

Endotelitin potansiyel olarak başlatabileceği hastalık sürecinde damarlarda tromboz görülebilir ve dolaşım bozulabilir. LCP'de femur başı osteonekrozunda endotelit-tromboz ilişkisi tamamen aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı, LCP hastalığının patogenezinde tromboza yatkınlığa sebep olabilecek endotelitin varlığını incelemektir.

Bu çalışmanın amacı, LCP'de endotelit belirteçleri olan ICAM-1 ve E-Selektinin femur boynu çevresindeki lokal kandaki ve periferik damarlardaki seviyelerinin benzer yaş grubunda yer alan kontroller ile karşılaştırılması ve bulguların histopatolojik incelemeler ile detaylıca araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

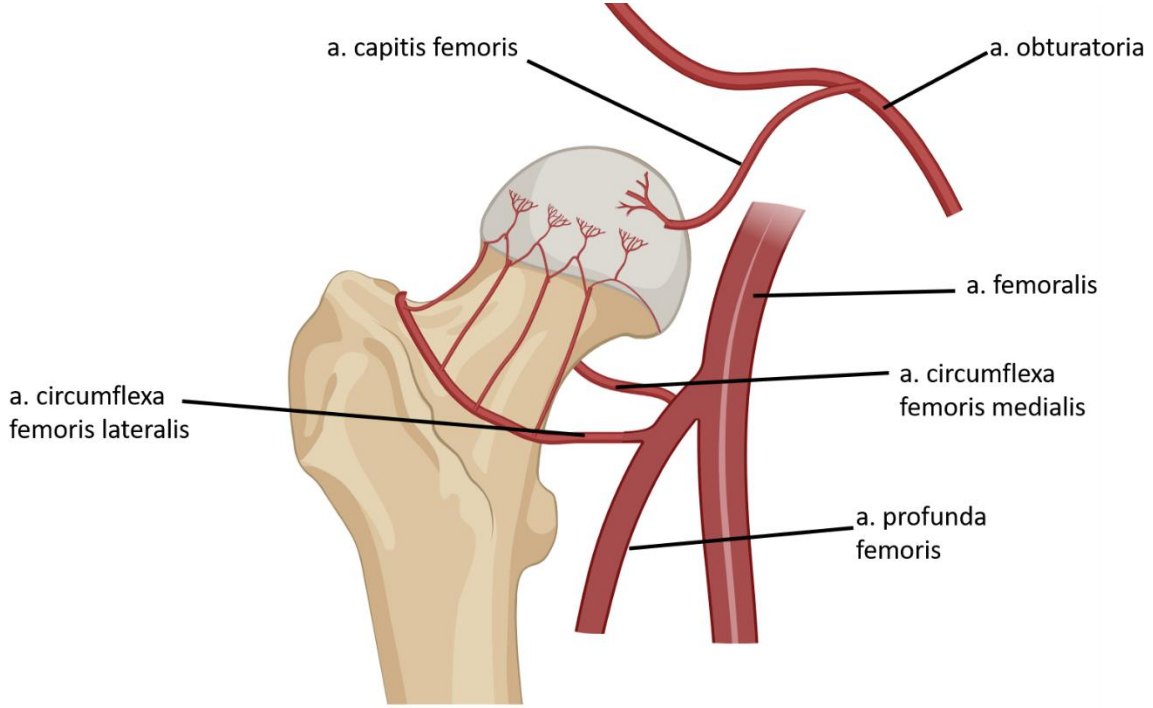
2.1. Çocuklarda Proksimal Femurun Özellikleri

2.1.1. Proksimal Femurun Embriyolojik Gelişimi

Proksimal femur anatomisinin gelişimi intraüterin dönemin 4. haftasında ventrolateral duvarın ektodermal katmanından dışarıya açılan ekstremite tomurcuklarının oluşması ile başlar.[5] Altta yatan mezoderm tabakası ile kemik, kıkırdak, kas, tendon ve sinoviyal eklemler ortaya çıkar. 7. haftada kıkırdaksı femur ile asetabulum oluşur ve aralarında kalça eklemine oluşturacak olan bir apoptoz süreci başlar. 8. haftada femur diafizinde beliren ossifikasyon merkezi zamanla proksimale ve distale doğru genişlemeye başlar. 11. haftada kalça eklemine şekli belirginleşmiş olur.[6] 12-14. haftalar arasında baziservikal bölge çevresinde bir halka şeklini alan damarlar ile femur proksimal femurun dolaşımı sağlanır. Bu damarlar daha sonra medial ve lateral sirkumfleks femoral arterlerine dönüşür. 16. haftada proksimalde trokanter minör seviyesine kadar ossifikasyon görülürken, femur başı ve asetabulum eklem yüzeyleri matür hyalen kıkırdak ile örtülmüştür.

2.1.2. Proksimal Femurun Kan Dolaşımı

Gelişen femur başlarında üç farklı arteriyel sistem ile kan dolaşımı sağlanır: foveal, kapsüler, ve intraosseöz. Foveal kan dolaşımını ligamentum teres üzerinden femur başını besleyen a. capitis femoris sağlar. Özellikle yaş ilerledikçe azalan miktarda kan akımı sağlayan bu damar, femur başını besleyebilmek için tek başına yeterli değildir. Kapsüler (retinaküler) kan akımı ise a. profunda femoris dalı olan a. circumflexa femoris medialis ve a. circumflexa femoris lateralis arterleri aracılığıyla basiservikal bölgede anastomotik ekstrakapsüler bir halkadan köken alır. Ekstrakapsüler halkadan dallanan servikal (retinaküler) dallar eklem kapsülünü delerek dört ana grup içeren asendan servikal arterleri oluşturur. Asendan servikal arterler ise subkapital bölgede subsinoviyal vasküler halka adında ikinci bir halka yapar. Subsinoiyal vasküler halkadan çıkan terminal dallar eklem kıkırdağına 2-4 mm kala subkapital bölgeyi delerek femur başına ulaşır.[7] (**Şekil-2.1**) A. circumflexa femoralis medialis'in terminal dalı olan lateral epifizyel arter'in proksimal femur epifizinin en önemli dolaşım kaynağı olduğu düşünülmektedir.[8]



Şekil-2.1: Femur başı kan dolaşımını sağlayan kapsüler ve foveal arteriyel sistemler.

2.2. Legg-Calve-Perthes Hastalığının Özellikleri

2.2.1. Legg-Calve-Perthes'in Tanımı ve Genel Bilgiler

Legg-Calve-Perthes (LCP) çocuklarda femur başı epifizinin kan dolaşımının bozulması sonucu görüldüğü düşünülen bir kalça hastalığıdır. Dolaşım bozukluğu sonucunda oluşan osteonekroz, femur başının ossifik nükleusunda büyümenin duraklamasına yol açar. Erişkinlerde görmeye alışık olduğumuz osteonekroz tablolarının aksine, LCP hastalığında nekrozu takiben iyileşme fazı görülür. Nekrozun rezorbe olmasını takiben yeni kemik oluşumu (reossifikasyon) ve yeniden şekillenme (remodeling) sonucu femur başlarında iyileşme veya deformite oluşumu gözlenebilir.[9]

Özellikle yüksek enlemlerde sıklığının daha yüksek olduğu düşünülen LCP hastalığının tarihsel olarak insidansı yıllık 5,1/100.000-21,1/100.000 aralıklarında

raporlanmıştır.[10-12]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yıllık insidans Britanya'da 2,48/100.000, Madrid'de 1,59/100.000, Güney Kaliforniya'da ise 2,84/100.000 olarak raporlanmıştır.[13-15] LCP hastalığının görülme riskinin sosyal unsurlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düşük sosyoekonomik sınıf, pasif sigara dumanı maruziyeti, işsiz ebeveynler ve yüksek kardeş sayısı bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir.[16, 17] Güncel çalışmaların görece daha az insidans bildirmelerinin sebebi olarak zamanla birlikte gelişen sosyoekonomik faktörler de düşünülebilir. Erkek/kız çocuk oranı 3,3:1-5,2:1 aralığında raporlanmıştır.[18, 19]

2.2.2. Legg-Calve-Perthes'in Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

LCP'nin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birden fazla faktörün bir araya gelmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Etiyolojide travma, genetik faktörler, koagülopati, düşük sosyoekonomik düzey, pasif sigara içiciliği, dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite bozukluğu ve düşük doğum boyu gibi pek çok durum düşünülmüştür.[12]

LCP patogeneğinde femur başında dolaşım bozukluğunun büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun yol açtığı hasar, kırıkdağ ve subkondral kemik arası bileşke bölgede endokondral ossifikasyonun durmasına yol açar. Bunun yanı sıra, kırıkdağın subkondral kemikten ayrılması, kırıkdağa vasküler invazyon ve yeni aksesuar ossifikasyon merkezlerinin oluşumu gözlenebilir.[20] Epifiz bölgesinde farklı aşamalarda, kemik iliği ve trabeküler kemiğin nekrozu, trabeküler kemikte çökme kırıkları, osteoklast rezorbsiyonu, nekrotik başın fibrovasküler granülasyon dokusu ile invazyonu, ve trabeküllerin kalınlaşması görülebilir. Metafizde ise kötü prognoz ile ilişkili olabilecek kistik yapılar oluşabilir.[21]

İmmatür domuz ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, femur boynundaki damar yapıları bağlanarak femur başı iskemisinin sonuçlarının zamansal gelişimi gösterilmiştir.[22, 23] İlk histolojik değişiklikler arasında kemik iliği boşluğunda diffüz hücre ölümü, stromada bozulma ve trabeküler kemikte sıralanmış osteoblastların kaybı vardır. Birkaç hafta içinde osteonekrozun klasik bulgusu olan boşalmış lakünalar görülebilir.[20] Kırıkdağın derin katmanlarının iskemik hasara uğraması, ikincil ossifikasyon merkezinde büyüme duraklamasına neden olur. İskemik nekrozun kemikteki kalsiyum miktarının artmasına yol açacağı da düşünülmektedir. Bunun sonucunda kemiklerin daha kırılğan olması ve yüklenme sonucu oluşan mikrohasarın artması düşünülmektedir. İmmatür domuzlarda revaskülerizasyon nekrotik kemik iliğinin fibrovasküler doku ile invazyonu şeklinde görülür.[22] Bu dokuda inflamatuvar, mezenkimal, endotelial hücreler ve osteoklastlar yer alır. Kemiğin revaskülerize bölgelerinde osteoklast aktivitesine bağlı net kemik kaybı görülür. Bunun sebebi kemik

rezorbsiyonu ve oluşumundaki dengesizliktir. Domuzlarda görülen revaskülerizasyon değişikliklerinin LCP hastalığındaki fragmantasyon evresine denk geldiği düşünülmektedir.

Femur başında zayıflama ve kalçaya yüklenme deformite gelişimi ile ilişkilendirilmişken, iyileşme evresi yaşa bağlı olarak bu tabloyu tersine çevirebilir.[24] Özellikle 6 yaşın altındaki çocuklarda, 8 yaşından büyük olanlara kıyasla prognozun daha olumlu olduğu raporlanmıştır.

2.2.3. Legg-Calve-Perthes'in Klinik Özellikleri

Hastalar sıklıkla ebeveynlerin fark ettiği topallama şikayeti ile başvururlar. Buna kasık ve kalça çevresinde görülebilen ve akşamları artan ağrı da eşlik edebilir. Bazen ağrı şikayeti dizlere de yansiyabilir. Bazı hastalarda semptomların başlangıcından önce travma öyküsü olabilir. LCP hastası çocuklarda erken yaşlarda hiperaktivite benzeri hareketlilikte artış görülebilirken, 10 yaş üstü çocuklar genellikle daha sedanter bir karaktere sahip olurlar.

Muayene esnasında hastaların yürüyüş paternleri mutlaka değerlendirilmelidir. Antalgik yürüyüş, Trendelenburg yürüyüşü veya ikisinin bir kombinasyonu görülebilir. Kalça eklem hareket açıklığı hastalığın farklı evrelerine ve hastaya göre değişiklik gösterebilir. Şiddetli tutulum ve geç evrelerde özellikle abduksiyon ve iç rotasyonda ciddi kısıtlılıklar görülebilir.

2.2.4. Legg-Calve-Perthes'in Radyografik Özellikleri

Direkt grafiler LCP tanısı koymak için mutlaka istenmesi gereken tetkiklerdir. LCP hastalığının doğal seyri boyunca çeşitli bulgular karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar arasında, femur başında ossifikasyon merkezinin küçülmesi, yer yer sklerotik ve yer yer lüsent alanlar, subkondral kırıklar (Kresent bulgusu), ve sıklıkla ilk görülen radyografik değişiklik olan medial eklem aralığında genişleme olabilir. Hastalık ilerledikçe koksa magna, kısalmış femur boynu, yüksek yerleşimli trokanter majör, asetabulumda düzleşme ve son olarak dejeneratif artrit ortaya çıkabilir.[25] Son zamanlarda, hastaların uzun dönem prognozunu tayin edebilmek adına sferisite deviasyon skoru (SDS) tariflenmiştir. Bu skorlamada iyileşme fazındaki ön-arka ve yan grafilerde femur başı epifizinden geçen en büyük çember ile büyüme plakının lateral ve medial kenarlarını birleştiren çember arasındaki yarıçap farkına bakılır (yuvarlaklık hatası). Aynı zamanda ön-arka ve yan grafilerde femur başı yarıçapları arasındaki

fark da hesaplanır (elipsoid deviasyon). Bu üç verinin toplamı ile SDS değeri bulunur. SDS değeri 10 olanlarda %87 ihtimalle ileride Stulberg I veya II kalçalar beklenirken, çalışmada SDS değeri 10 üzerindeki 20 hastanın 18'i Stulberg III veya IV kalçaya sahip olmuş.[26]

Kemik sintigrafisi radyografik bulgular ortaya çıkmadan soğuk lezyon olarak LCP etkilenimini gösterebilir. MR görüntüleme de radyografiden daha sensitiftir ve erken evrelerde hastalık tutulumunu gösterebilir. Femur başındaki nekrozun uzanımı da MR ile daha keskin bir şekilde belirlenebilir ve eşlik eden labrum patolojileri de gözlenebilir.[27] Artrografi ise kalçanın farklı pozisyonlardaki örtünme kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Bu tekniğin bir başka avantajı kötü sonuç ile ilişkili olan menteşeli (hinge) abdüksiyon varlığını tespit etmektir.[28]

2.2.5. Legg-Calve-Perthes'in Sınıflama Sistemleri

Legg-Calve-Perthes hastalığında, hastalığın şiddetini belirleme, tedavi yönlendirme ve prognozu tahmin etmek amacıyla pek çok sınıflama sistemi kurulmuştur. Catterall sınıflaması, LCP tedavisinde devrim niteliğinde sayılabilecek bir sınıflama sistemidir. Hastaların radyografik bulgularına göre kişiye özel tedavi olanağı sağlayan bu sistemde, femur başında hastalık tutulum bölgesine gruplandırma yapılır (**Tablo-2.1**). [29] Catterall aynı zamanda kötü sonuçlar ile ilişkili olabilecek radyografik bulgular da tanımlamıştır: epifiz lateralinde V-şeklinde lusensi (Gage bulgusu) veya kalsifikasyon, metafizyel kist, horizontal fizis, ve lateral subluksasyon.

Günümüzde prognoz tahmini için en yaygın kullanılan sınıflamalardan biri Herring tarafından tarif edilen "Lateral kolon" (*lateral pillar*) sınıflamasıdır.[30] Bu sınıfta epifiz üç kolona ayrılır, ve lateral kolonun fragmantasyon fazındaki yüksekliğine göre hastalık evrelenir (**Tablo-2.2**). Başlangıçta üç grup olarak tanımlanan bu sınıflama (A, B, C), daha sonra B/C grubu eklenerek modifiye edilmiştir.[31]

Waldenström sınıflaması hastalığı zamana bağlı evrelerine ayırır. Bu sistem için sıklıkla direkt grafi ön-arka pelvis/kalça görüntüleri değerlendirilir. Hastaların farklı evrelerde farklı semptomları olabilir ve evrelerin süreleri kişiden kişiye değişik olabilir.[32](**Tablo-2.3**)

Stulberg ve ark. ise matür hastalarda artrit gelişimi ve fonksiyonu öngörmek amacıyla sıkça kullanılan bir sınıflama sistemi geliştirmiştir.[9] Bu sistemde, femur başı ve asetabulumun sferisiteleri ve eklem uyumları incelenerek hastalar beş farklı gruba yerleştirilir.(**Tablo-2.4**)

Sınıf	Yüzde	Bölge
I	<%25	Anterior epifize sınırlı
II	%25-50	Santral sekestrumun eşlik ettiği anterior ağırlıklı tutulum
III	%50-75	Genişlemiş boyun, epifizin tamama yakını etkilenmiş
IV	>%75	Bütün baş etkilenmiş

Tablo-2.1: Catterall sınıflaması

Grup	Lateral kolon	Prognoz
A	Yükseklik kaybı yok	İyi prognoz
B	<%50 yükseklik kaybı	Kemik yaşı 6 üstündeki hastalarda kötü prognoz
B/C	2-3 mm darlığında veya kötü ossifiye olmuş %50'den az yükseklik kaybı Orta kolona göre tam %50 yükseklik	Kemik yaşı 6 üstündeki hastalarda kötü prognoz
C	%50'den fazla yükseklik kaybı	Neredeyse tamamen kötü prognoz

Tablo-2.2: Herring (Lateral kolon) sınıflaması

Faz	Özellikler	Görülme süresi
Başlangıç	Enfarkt ile küçülmüş sklerotik epifiz, medial eklem aralığında genişleme	3-6 ay radyografik bulgu olmayabilir
Fragmantasyon	Subkondral lusensi (Kresent bulgusu) ile başlar, femur	6 ay – 2 yıl arası

	başında fragmantasyon, yama şeklinde alanlar	
Reossifikasyon	Nekrotik kemik rezorbe olurken ossifik nükleus reossifiye olur, epifizde homojen görünüm	18 aya kadar
Yeniden şekillenme	Femur başı ve asetabulumda yeniden şekillenme	İskelet matüritesine kadar

Tablo-2.3: Waldenström sınıflaması

Sınıf	Tanım	Radyoloji	Prognoz
I	Sferik uyumlu	Normal	İyi
II	Sferik uyumlu <2 mm şekil bozukluğu	Sferik baş ve en az bir eşlik eden bulgu: Koksa magna, kısalmış boyun, yüksek yerleşimli t. majör, oblik asetabulum	İyi
III	Asferik uyumlu >2 mm şekil bozukluğu	Baş sferik değil, fakat tamamen düzleşmemiş	Hafif-orta artrit
IV	Asferik uyumlu	Düz baş ve asetabulum	Kötü: Orta şiddetli artrit
V	Asferik uyumsuz	Düz baş, normal boyun ve asetabulum	Çok kötü: Şiddetli artrit

Tablo-2.4: Stulberg sınıflaması

2.2.6. Legg-Calve-Perthes'in Tedavi Seçenekleri

LCP tedavisinde zayıflamış femur başının asetabulum tarafından genişçe örtünerek (*containment*) eklem tepki kuvvetlerinin eşit dağılması amaçlanmaktadır. Tedavide hastanın yaşına ve hastalığın şiddetine göre konservatif veya cerrahi yöntemler arasında karar verilir. Tarihsel olarak LCP'de ortez kullanımı uygulanmış olsa da, günümüzde tedavide ek fayda sağladığı düşünülmemekle birlikte hasta uyumunun zorluğu ve masraflar gibi ek problemlerin varlığı nedeniyle ortez kullanımı terk edilmiştir. [33] 6 yaş altındaki hastalarda ve lateral kolon grup A hastalarda prognoz olumlu olduğundan ötürü çoğunlukla konservatif tedavi tercih edilir. Lateral kolon grup C hastalarda ise örtünmenin başarılı sonuçları sağlama ihtimali azaldığından ötürü bu grupta da konservatif tedavi de tercih edilebilir.

Cerrahi tedaviler arasında pek çok seçenek mevcuttur. Femoral varus osteotomisi lateral femur başını asetabulum içerisine doğru yeniden yönlendirerek örtünmeyi sağlar. Bu yöntem için tam eklem hareket açıklığına ve örtünmeyi yeterli kılacak bir asetabular çatıya ihtiyaç duyulmaktadır.[34, 35] Bu yöntemin olumlu sonuçları olmakla birlikte bacakta kısıtlılığın artması, implant çıkartma gereksinimi, abdükör topallama görülmesi ve varusun matürite ile azalması gibi dezavantajları bildirilmiştir. Erken dönemde yapılan varus osteotomilerinde agresif bir düzeltme yerine 10-15° düzeltmenin hedeflenmesi daha olumlu sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.[36]

Femoral osteotomilerin yanı sıra, pelvik osteotomiler de LCP tedavisinde oldukça popülerdir. Simfizis pubisten devirmenin mümkün olduğu, görece daha küçük yaş grubunda Salter innominat osteotomisi tercih edilebilir.[37] Bu yöntemin uygulanması için femur başının artrografiye ciddi deformite içermemesi ve eklem hareket açıklığının kısıtlanmamış olması gerekir. Dezavantajları arasında bacak boyunda uzama ve femur başının potansiyelde daha fazla basınca maruz kalması gösterilebilir. Pelvik osteotomiler aynı zamanda femoral osteotomiler ile kombine edilebilir, fakat tek başına uygulanmalarına kıyasla ilave fayda sağlayıp sağlamadıkları halen tartışmalıdır.[38] Yaşı Salter osteotomisi için ileri olan çocuklarda üçlü pelvik osteotomiler tercih edilebilir. Bu yöntemle Salter osteotomisine kıyasla daha başarılı örtünme sağlandığı gibi, femur varus osteotomisinde görülen kısalmış ekstremiteler ve topallama komplikasyonları görülmez.[39]

Menteşeli abduksiyonu olan LCP hastalarında, asetabulum ve femur başı arasında abduksiyon ve nötral pozisyonlarda uyum yokken addüksiyonda uyum gözleniyorsa valgus osteotomisi uygulanabilir. Bu yöntemle Harris kalça skorlarının (Harris Hip Score) ortalama 48'den 89'a çıktığı bildirilmiştir.[40]

Eğer hastalarda iyileşme fazındaki femur başı lateralize kalmaya devam ediyorsa ve hastalarda ağrıya neden oluyorsa salvaj bir yöntem olan Chiari osteotomisi uygulanabilir. Chiari osteotomisi uygulanan hastalarda erken dönemde ve uzun dönemde olumlu sonuçlar raporlanmıştır.[41, 42] Buna karşın, ameliyat öncesi benzer karakterlere sahip eşleşmeli bir çalışmaya göre Chiari osteotomisi üçlü pelvik osteotomilere göre ağrı, fonksiyon, Stulberg evresi ve asetabular indeks parametrelerinde daha olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.[43]

2.3. Endotel ile İlgili Genel Bilgiler

Kalpten kapillere bütün dolaşım sistemi boyunca damar yapılarının iç duvarını saran endotelin zamanla bu görevinin üzerine pek çok farklı işleve sahip olduğu öğrenilmiştir. Hemostaz, endokrin fonksiyonlar ve homeostazinin sağlanması gibi görevleri bulunan bu hücreler kuşkusuz insan vücudunun çoğu bölgesine ciddi katkılarda bulunabilir.

Endotel hücreleri fizyolojik koşullarda antikoagülan ve antiplatelet mekanizmalar sayesinde spontan pıhtılaşmanın önüne geçer. Genetik veya edinilmiş hastalıklar sayesinde bunların bozulması kanama veya tromboza yol açabilir. Vücudun farklı bölgelerinde o bölgeye özgü ihtiyaçlar endotel hücre fenotiplerini belirler. Bunun sonucunda gelişen endotel heterojenitesi damar sorunları sonucu ortaya çıkan patolojilerin çeşitlilik göstermesine sebep olur.[44]

Endotelin proinflamatuvar özellikler ile birlikte vazodilasyonda bozulma ve tromboza yatkınlık göstermesine endotel disfonksiyonu denir. Obezite, sigara, uyku yoksunluğu, enfeksiyonlar, diyabet ve çevre kirliliği vücuttaki serbest radikal miktarını artırabilir. Serbest radikaller sayesinde nitrik oksit (NO) dengesi bozulabilir, endotel hasarlanabilir ve endotel geçirgenliği artabilir. Bu mekanizmalar ateroskleroz, kanser anjiyogenezi, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların oluşmasında rol oynar. Örneğin, azalmış kreatinin klirensinin endotel disfonksiyonunu gösteren belirteçler ile korelasyona sahip olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.[45]

2.3.1. Endotel İnflamasyonunun Belirteçleri

İnflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunu saptayabilmek için zamanla çeşitli belirteçler tanımlanmıştır. Bu belirteçler arasında başlıca intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler sellüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-Selektin, P-Selektin, von

Willebrand Faktörü (vWF), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve homosistein yer alır.[45, 46]

ICAM-1 lökositlerin dolaşım sisteminden inflamasyon bölgelerine toplanmasını düzenleyen, immünglobülin süper ailesinden bir hücre yüzey glikoproteini ve adezyon reseptörüdür. Lökositlerde ve endotel hücrelerinde her zaman bulunan bu molekülün sitokin uyarımı sonrası konsantrasyonu yükselir. Bunun yanı sıra, hücre iskeletindeki aktin ile olan etkileşimi sayesinde hücrenin dışından içerisine sinyal iletimindeki önemli biyosensörler arasındadır.[47] Bu molekülün çözünebilir formu sICAM-1 ise inflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. sICAM-1, hayvan modellerinde ve ateroskleroz, sepsis ve kanser başta olmak üzere bazı hastalıklarda insanların serumlarında yüksek bulunmuştur.[48-50] VCAM-1 de immünglobülin süper ailesinden olmakla birlikte, ICAM-1'in aksine sadece sitokin salınımı sonrası yalnızca endotel hücrelerinden salınır.[51] VCAM-1, ICAM-1'e benzer özellikleri sayesinde inflamatuvar ve kardiyovasküler durumlar için belirteç görevi görmekle birlikte, inme için yapılmış çalışmalarda ICAM-1'e kıyasla daha başarısız sonuçlar göstermiştir.[52]

P-selektin, endotel hücrelerindeki Wiebel-Palade cisimcikleri ve trombositlerdeki α -granüllerinde depolanan bir transmembran proteindir. İnflamasyonun erken fazında salınan histamin gibi moleküllerin uyarımları sonucu endotellerin apikal membranlarına migrasyon yapar ve bu bölgede nötrofil yuvarlanması ve adezyonunda görev alır.[53] İnflamasyon sonucu bozulan veya devamlı hale gelen vasküler endotel aktivasyonu, P-selektin ekspresyonunu ve lökosit infiltrasyonunu artırıp damar yapılarına zarar verebilir. Bunun sonucunda trombosit aktivasyonu da meydana gelip daha fazla P-selektin salınmasına yol açabilir.[54]

E-selektin ise P-selektinin aksine sadece endotelde bulunan ve hücrelerde depolanmayan bir başka selektin hücre adezyon molekülüdür. E-selektinin üretimi için P-selektin ekspresyonu ile uyarım gerekir.[55] İnflamasyonda oynadıkları büyük rolden ötürü E-selektin ve P-selektin seviyelerinin yüksekliğinin inflamatuvar ve trombotik hastalıkların yanı sıra metastazlarda bile etkili olabileceği düşünülmektedir.[56] LCP hastalığında da E-selektin ve P-selektin seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğu görülmüş ve bunun hastalığın patogenezinin sorumluluğunda olabileceği öne sürülmüştür.[3]

Von Willebrand faktörü (vWF) megakaryositler ve vasküler endotel hücrelerinden köken alan ve hemostazda önemli bir rol oynayan bir koagülasyon faktörüdür. Trombosit adezyonu ve agregasyonundaki görevinin yanı sıra, faktör 8'in (FVIII) taşınma ve stabilizasyonunu da sağlar.[57] Kandaki seviyelerinin yükselmesi koroner arter hastalığı, otoimmün hastalıklar, gebelik, malignensi, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi tromboza eğilim, endotel hasarı veya inflamasyonun olduğu durumlar ile ilişkili

gösterilmiştir.[58, 59] Görece ucuz ve noninvaziv bir yöntem sayılması avantajlarına rağmen yaş, vücut ağırlığı, diyet, ABO antijen varlığı, sigara kullanımı ve etnik köken gibi parametrelerden etkilenmesi ve düşük spesifisite nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.

Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), endotel hücrelerden köken alan ve fibrinolitik sistemin inhibisyonunda görev alan bir serin proteaz inhibitörüdür. SERPINE-1 geni tarafından kodlanan PAI-1'in regülasyonunun bozulduğu ve seviyelerinin yükseldiği durumlarda, hipofibrinolizise bağlı tromboza ve ateroskleroza eğilim görülür.[60] Yaşlılık, insülin direnci ve obezite gibi durumlarda PAI-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve bunun trombotik patolojiler ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.[61]

Homosistein, metioninden sentezlenen ve sistein homoloğu olan bir non-proteinojenik α -amino asittir. Kanda homosistein seviyelerinin yükseldiği durumlarda (hiperhomosisteinemi) ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği ve kanser gibi hastalıklara olan yatkınlık artmaktadır.[62]

2.3.2. Endotelitin Morfolojik Bulguları

Endotelite dair morfolojik bulgular genellikle spesifik ve patognomonik olmamakla birlikte, literatürde özellikle transplant rejeksiyonu esnasında belgelenmiş ve bulguları sıklıkla belirtilmiştir. Hiperakut evrede inflamasyonda endotel duvarında immünglobülin ve kompleman birikimine bağlı endotel hasarı ve fibrin-platelet trombüs oluşumu, arteriyol ve kapil çevrelerinde nötrofil birikimi görülebilir. Akut evrelerde kan damarlarında şişmiş endotel hücreleri, endotel ve damar duvarı arasında yer yer lenfosit infiltrasyonu olabilir. Kronik durumlarda ise inflamasyona eşlik eden intimal kalınlaşma, natural killer (NK) hücreleri ve plazma hücrelerini de içeren mononükleer hücre infiltrasyonları gözlenebilir.[63]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.06.2021 tarihli GO 21/828 numaralı onayı üzerine gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynleri tarafından yazılı aydınlatılmış onam alındı. Hasta çocuklara da anlama yetilerinin elverdiği düzeyde bilgilendirilme yapıldı.

Çalışmanın mali desteği, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği tarafından Türk Ortopedik Araştırma Konseyi'nin 09.08.2022 tarihli 07 sayılı kararı ile sağlandı.

3.1 Çalışma Planı

Çalışmamız tanımlayıcı bir tıbbi çalışma olarak tasarlandı. Araştırmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na başvuran LCP tanısı olan ve kor dekompresyon cerrahi endikasyonu olan hastalar dahil edildi. İzole kor dekompresyon LCP tanılı hastalarda nadir bir cerrahi endikasyon olduğundan ötürü aynı seansta ek cerrahi işlemler uygulanan hastalar çalışmadan dışlanmadı. Başka ortopedik hastalıklara sahip olup benzer yaş grubundan cerrahi işlem geçiren çocuklar kontrol grubu olarak belirlendi. Ek sistemik bir rahatsızlığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

LCP grubunda kalça cerrahisi esnasında çıkartılan ve artık hale gelen kemik ve yumuşak dokular toplandı. Toplanan dokular rutin histopatolojik inceleme ile endotelial ve vasküler patolojiler açısından incelendi. Hem LCP grubu hem de kontrol grubunda periferik damar yolu kanı (periferik kan) ve cerrahi bölge kanında (lokal kan) endotel inflamasyon göstergeleri olan E-selektin ve ICAM-1 miktarları üzerinde inceleme yapıldı. Lokan kan ile periferik kan arasında endotelial berliteç seviyeleri açısından bir fark olup olmadığı mikroELISA yöntemi ile incelendi.

3.2 Klinik ve Radyolojik İnceleme

Hastaların klinik ve radyografik bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastalara dair klinik, radyolojik veriler, örneklerdeki endotel belirteçleri ve patolojik incelemelerden yararlanılarak vaka bazında inceleme yapıldı. Hastalara ait yaş, semptom süreleri ve uygulanan cerrahi prosedürler başta olmak üzere temel klinik bilgiler toplandı. Hastalara ait görüntülemelerden yararlanılarak lateral kolon sınıfı, Waldenström evresi, Gage bulgusu

varlığı, laterale subluksasyon varlığı, medial eklem aralığı ve Reimer indeksi ölçülerek hesaplandı.

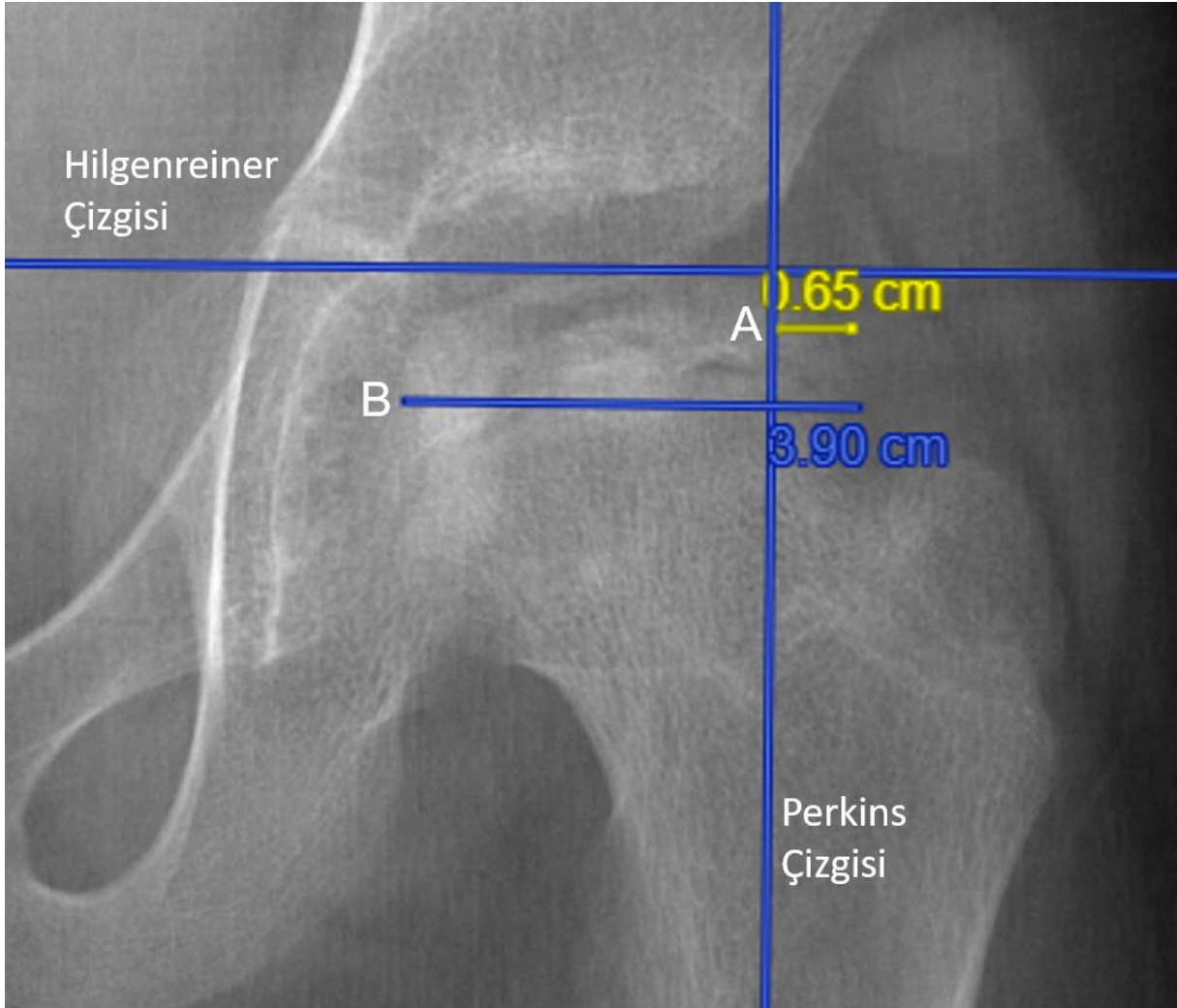
Gage bulgusu için epifiz lateralinde “V” şeklinde lusensi varlığı olup olmadığına bakıldı. Medial eklem aralığı ölçümü için ön-arka pelvis direkt grafisinde asetabulum gözyaşı damlasının en derin noktası ile femur başının mediali arasındaki horizontal mesafe ölçüldü. Reimer migrasyon indeksi, femur başının horizontal düzlemde asetabulum tarafından örtünmediği kısmının, femur başının tamamına olan oranını veren bir ölçüm yöntemidir. Bu yöntemde çizgilerin belirlendiği horizontal eksen ön-arka pelvis grafisinde asetabulumların Y-kıkırdaklarını birleştiren Hilgenreiner çizgisine paralel çizilirken, kısa çizginin sınırının ise asetabulumun lateral köşesinden geçen Perkins çizgisi ile kesilmesi gerekmektedir (**Şekil-3.1**).

3.3. Cerrahi Teknikler

3.3.1. Üçlü Pelvik Osteotomi

Hastalar kalçaları tam ekstansiyonda olacak şekilde ameliyat masasına supin yatırılır. Smith-Peterson yaklaşımı için iliak krestin ön üçte biri ve tensör fasya latanın (TFL) ön sınırı boyunca bir insizyon yapılır. Cilt, cilt altı doku ve fasya geçilir. İliak krestin ön üçte birlik kısmının apofizi açılır ve subperiosteal olarak disseke edilir. Sartorius ve TFL, proksimal rektus femoris'i ortaya çıkarmak için sırasıyla mediale ve lateral doğru ekarte edilir. Burada, lateral femoral kutanöz sinir görülmeli ve korunmalıdır. Rectus femoris'in orijini kesilir ve kalça eklemi kapsülünü açığa çıkarmak için yansıtılır. Kapsülün ön yüzüne yapışan iliak lifleri, psoas kasının tendonu açığa çıkana kadar kapsülden disseke edilir. İskial ramus, kalça kapsülünün medial tarafı, iliopsoas tendonu ve femur boynu arasındaki boşluktan açığa çıkarılır. Osteotominin seviyesini kontrol etmek için bu noktada floroskopi kullanılır. Asetabulum kenarının hemen altında ve kemiğe dik olarak komplet bir iskial osteotomi yapmak için bir Ganz osteotomu kullanılarak kemik kesisi yapılır. İskial osteotomi tamamlandıktan sonra sartorius ve iliopsoas kasları mediale ekarte edilir. Superior pubik ramus subperiosteal ekspoze edilir ve yumuşak dokular, kemiğin her iki yanına bir Hohmann retraktörü yerleştirilerek korunur. Ardından superior pubik ramus osteotomisi uygulanır. İlium osteotomisi, iliumda açılı bir kesim ile tamamlanır. Gerekli örtünme sağlandıktan sonra, osteotomiyi stabilize etmek için üç çapraz 3,5–4,5 mm kortikal veya kanüllü vidalar kullanılır. Çalışmanın cerrahları sıklıkla çelik vidaları tercih etmektedir. Son olarak, rektus ve sartorius

kaslarının kökenleri kemik yoluyla yeniden yerleştirilir. TFL ve eksternal ve internal oblik kaslar, iliak kreste yakın anatomik bir pozisyonda onarılır. Katlar anatomik şekilde kapatılır.



Şekil-3.1: Reimer migrasyon indeksi hesaplanırken çizgiler Hilgenreiner çizgisine paralel çizilir. Uzun çizgi (B) femur başının horizontal uzunluğunu gösterirken, kısa çizgi (A) Perkins çizgisinin dışına taşınan mesafeyi gösterir. (Reimer indeksi = $\%A/B = \%0,65/3,90 = \%16,6$)

3.3.2. Femoral Varus Osteotomisi

Trokanter majör'ün üst ucundan başlayan ve distal femura paralel olarak 10 ila 12 cm'lik bir mesafe boyunca uzanan düz, midlateral, longitudinal bir kesi yapılır. Cilt ve cilt altı doku geçilir. Kasın ayrılmasını önlemek için fasya lata, tensör fasya latanın posteriorundan açılmalıdır. Vastus lateralis kasının orijini, büyük trokanterin alt sınırından femurun posterolateral yüzeyine kadar ayrılır. Vastus lateralis kas lifleri, lateral intermuskuler septumdan ve gluteus maksimusun tendinöz insersiyonundan kaldırılır. Lateral femoral yüzey subperiosteal diseksiyonla açığa çıkarılır. Kalça abduksiyon ve iç rotasyona alınarak femur başı konsantrik olarak asetabulumda ortalanır ve konumu floroskopi ile kontrol edilir. Bu işlem esnasında osteotominin açısını ayarlamayı kolaylaştırmak için trokanter majör'ün apofizinin hemen distalinden, femur shaftının lateral korteksinden ameliyathanenin zeminine paralel ve hastanın orta hat düzlemine dik bir açıyla bir Steinmann pini sokulabilir. Pin, femur boyununun uzunlamasına eksenini boyunca medial olarak delinir ve femur başı fizisinin yakınında durur. Böylece, kılavuz pimin ekseninden 15 derece uzağa yerleştirilen bir osteotom, 90 derecelik bir boyun-shaft açısına 15 derece ekler ve 105 derecelik bir son açı elde edilir. Osteotom yerindeyken osteotomi kesileri yapılır. Proksimal osteotomi hesaplamalar sonrasında yapılır ve distal osteotomi femur shaftına dik şekilde kesilir. Osteotomize üçgen çıkarıldıktan sonra osteotom çıkarılır ve varus plakı yerleştirilir. Proksimal parçanın dikkatli kontrolü osteotomun yerleştirilmesini kolaylaştırır. Plakın tamamen yerleştirilmesi sonrasında vidalar ile plak sabitlenir. Plakın açısı, femur diafizinin mediale yer değiştirmesini sağlar. Distal fragmanların mediale doğru yer değiştirmemesi plağın lateral çıkıntısına ve kasıkların genişlemesine neden olur. Vastus lateralis ve fasya lata devamlı dikişlerle kapatılır. Emilebilir dikişlerle katlar anatomik olarak kapatılır.

3.4. Örneklerin Elde Edilmesi

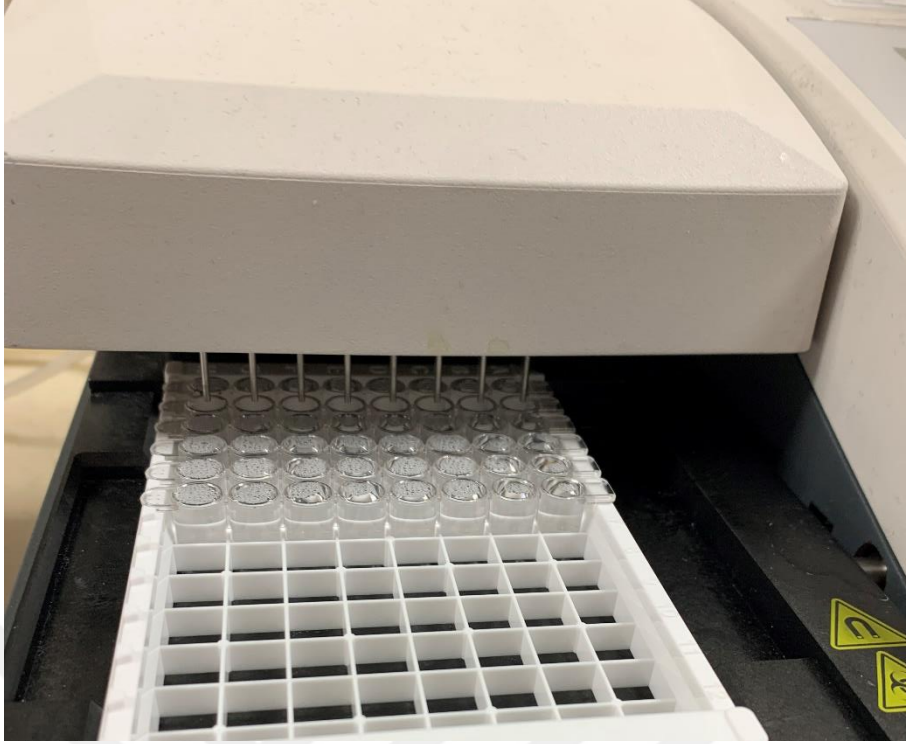
Genel anestezi altında cerrahi geçiren LCP hastalarına kor dekompresyon işleminin bir parçası olarak, lateral proksimal femur metafizinden başlayıp femur boynu geçilecek şekilde femur başına kanüllü retrograd drilleme uygulandı. Kanül içerisinde kalan dokular atılmayıp kanül içerisinden çıkartılarak steril masa üzerinde işaretlendi. Çıkartılan dokular %10 formaline konularak saklandı. Ek olarak kapsülotomi uygulanmış hastalarda

cerrahi aletlere bulaşmış olan sinoviyum dokuları da enstrümanlardan ayrıştırılarak saklanan dokular arasına ilave edildi.

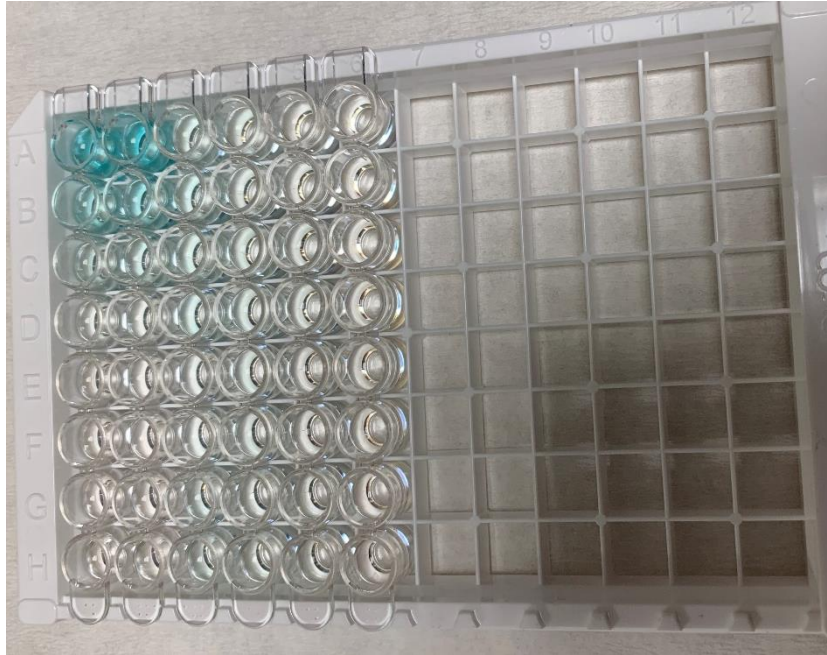
Kompresyon işlemi bitince yara yerinden sızan kandan (lokal kan) 0.5 cc örnek toplandı. Ayrıca hastalardan cerrahi monitorizasyon için el dorsumundaki damar yollarından alınmış olan periferik kan numunelerinden de 0.5 cc inceleme için ayrıldı (periferik kan). Kontrol grubundan yara yerinden sızan ve monitörizasyon için istenmiş lokal ve periferik kan örnekleri toplandı, fakat histopatolojik inceleme için doku örnekleri alınmadı.

3.5. Örneklerin Endotelit Açısından İncelenmesi

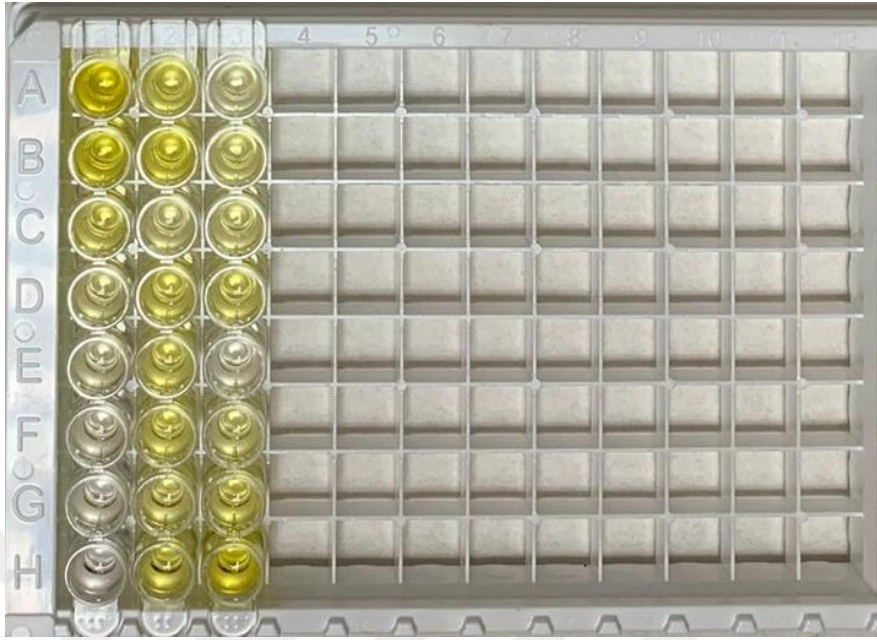
Lokal ve periferik kan örnekleri birer adet sitratlı ve EDTA'lı tüplere konuldu. 1000 x g ve 15 dakika boyunca örnekler santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıştırılarak -80°C buzdolabına yerleştirilerek saklandı. Analiz için örneklerin çözülmelerini takiben ICAM-1 için Human ICAM-1/CD54 Allele-specific Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD), ve E-Selektin için ise Human sE-Selectin/CD62E Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD) ürünlerinden yararlanılarak ELISA metodu ile belirteç tayini yapıldı. Her iki test de kantitatif sandviç enzim immünoassay tekniğini benimsemektedir. Bu tekniğe göre mikropelletlerin alt tabakaları çalışılacak antijene özgü monoklonal antikorlar ile kaplanmış olup, örnekler mikropelletlere konulduğunda immobilize antikorlar ile bağlanırlar. ICAM-1 testinde bu aşamada konjugat solüsyon katılarak hedef ICAM-1 molekülleri immobilize antikorlar ve enzime bağlı antikorlar arasında sandviçlenir (E-Selektin testinde konjugat ilk inkübasyon sürecinden sonra yıkamayı takiben eklenir). 90 dakika inkübasyon sonrası bağlanmamış maddelerin temizlenmesi amacıyla tüpler tampon solüsyonu ile yıkanır (**Şekil-3.2**). Yıkamalar yapıldıktan sonra substrat solüsyonu eklenir ve 30 dakika inkübe edilir (**Şekil-3.3**). Ardından durdurma solüsyonu eklenir ve rengin maviden sarıya dönüşmesi beklenir (**Şekil-3.4**). Renk değişiminden sonra 30 dakika içerisinde tüplerin mikropelak okuyucuya konulması gerekmektedir (**Şekil-3.5**).



Şekil-3.2: Solüsyonların içinde hedef moleküle bağlanmış antikorlar haricinde yer alan maddelerin kaldırılması için tekrarlayan yıkama ve aspirasyon döngülerinin uygulanması önemlidir.



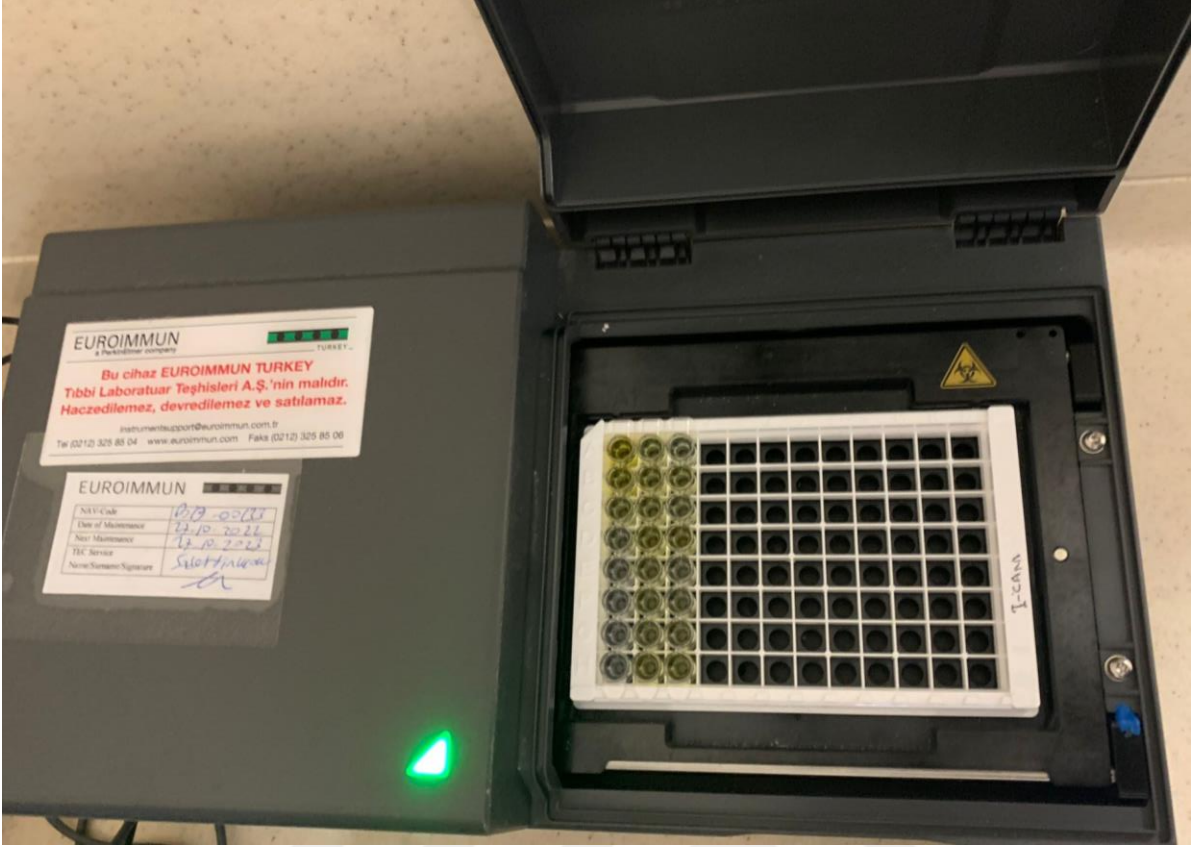
Şekil-3.3: ICAM-1 testi için kullanılan mikropellet kapsüller. Resimde 8x6 düzende yerleştirilmiş olup, 1. ve 2. sütunlar standart solüsyonlarını, 3-6. sütunlar ise hasta örneklerini içermektedir. Mavi renk sübstrat solüsyonu eklenmesi ile ortaya çıkar.



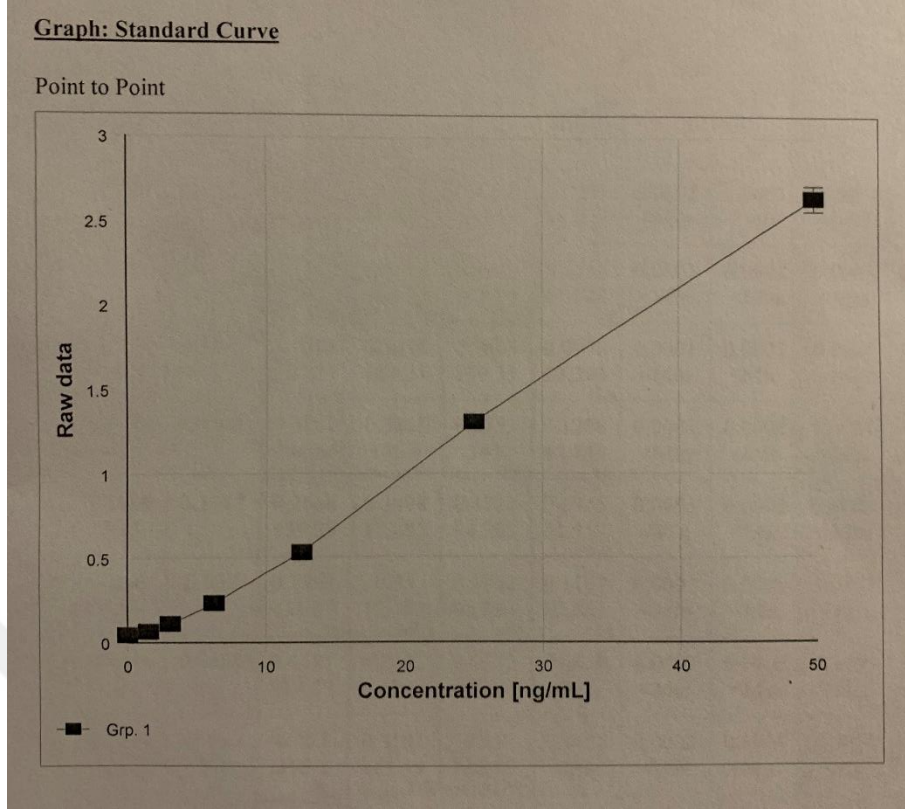
Şekil-3.4: ICAM-1 testi için kullanılan mikropellet kapsüller. Resimde 8x6 düzende yerleştirilmiş olup, 1. ve 2. sütunlar standart solüsyonlarını, 3-6. sütunlar ise hasta örneklerini içermektedir. Durdurma solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengin sarıya dönüştüğü görülür.

Uygun bilgisayar yazılımı sayesinde standart solüsyonlarının farklı konsantrasyonlardaki optik dansite ölçümleri ile noktadan-noktaya grafik oluşturulur (**Şekil-3.6 ve Şekil-3.7**). Örneklerin optik dansitelerinin karşılık bulduğu konsantrasyonlar (ng/ml) oluşturulan eğri referans alınarak hesaplanır.

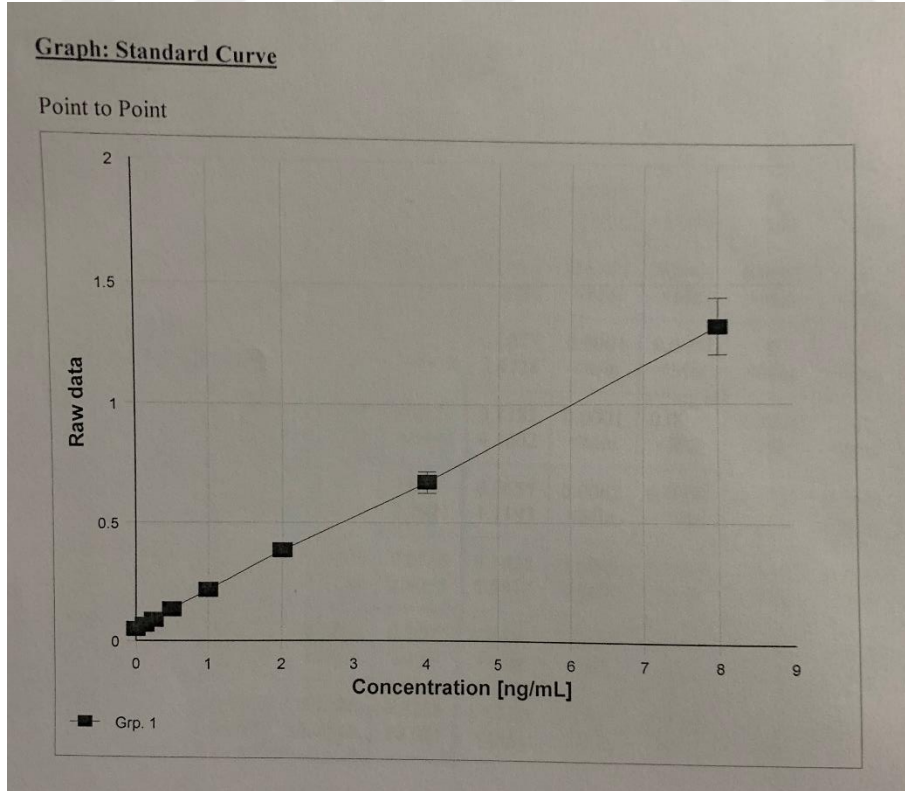
Histopatolojik inceleme için toplanan doku örnekleri cerrahi esnasında alındıkları anatomik bölgelerinin yazılı olduğu farklı saklama kutularına (eklem kıkırdağı-epifiz arası, epifiz-metafiz arası, sinovyum) yerleştirildi. Örnekler formaldehit fiksasyonu ve dekalsifikasyon işlemine tabi tutulduktan sonra 4 mikron kalınlığındaki kesitler rutin Hematoksilen ve Eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. İnceleme esnasında hastaların E-Selektin ve ICAM-1 seviyelerinin histopatolojik bulgular ile korelasyon gösterip göstermediğine bakıldı.



Şekil-3.5: ICAM-1 testi için kullanılan mikropellet kapsüller rengin sarıya dönüşmesi sonrasında mikropelak okuyucuya yerleştirilir. Mikropelak okuyucu solüsyonların optik dansitelerini standart solüsyonlar ile karşılaştırır.



Şekil-3.6: ICAM-1 için oluşturulmuş noktadan-noktaya standart eğrisi.



Şekil-3.7: E-Selektin için oluşturulmuş noktadan-noktaya standart eğrisi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS® Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY) uygulamasından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılarak değişkenlerin ortalama değerleri ve değer aralıkları hesaplandı. LCP ve kontrol grubunun E-Selektin ve ICAM-1 ortalamaları arasındaki istatistiksel anlamlı fark varlığı bağımsız örneklem t-testi kullanılarak araştırıldı. Bütün p-değerleri iki kuyruklu olup, $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma sahip olduğu görüldü.



4. BULGULAR

4.1. Demografik bilgiler ve klinik bulgular

Toplam 7 hasta çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayarak hasta grubuna eklendi. Benzer yaş aralığında LCP tanısı olmayıp benzer cerrahi prosedürlerden geçen 7 hasta ise kontrol grubuna yerleştirildi. LCP hasta grubunda 7/7 hasta (%100) erkek cinsiyete sahipti. 3 çocuğun hastalığı sol kalçaya, 4 çocuğun ise sağ kalçaya yerleşmişti. LCP grubunda ortalama yaş 9.42 (8-11) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ortalama yaş 9.14 (5-14) ölçüldü.

LCP grubundaki etkilenmelerin hepsinin unilateral tutulum (%100) ile başvurduğu gözlemlendi. Bunlardan 3 vaka sol taraf (%42,8) iken, 4 hastanın etkilenimi sağ kalçadaydı (%57,1). Cerrahi öncesi başvuruda ortalama semptom süresi 16,14 (12-36) ay hesaplandı. Cerrahi sonrası takip süresi ise 10 (2-18) ay ölçüldü (**Tablo-4.1**).

Hasta	Yaş	Taraf	Semptom Süresi (Ay)	Takip Süresi (Ay)
#1	8	Sol	12	18
#2	10	Sol	12	16
#3	10	Sol	15	12
#4	10	Sağ	36	9
#5	11	Sağ	12	8
#6	9	Sağ	12	4
#7	8	Sağ	14	2

Tablo-4.1: LCP grubundaki hastaların yaşları, tarafları, semptom süreleri ve takip süreleri.

Beş hasta lateral kolon grup C (%71,4) olarak değerlendirildi. Bir hasta lateral kolon grup B (%14,2), bir hasta ise grup B/C (%14,2) saptandı. Waldenström evrelemesine göre en sık 5 hasta ile Evre 2 (%71,4) hastalar grupta yer aldı. Bunu birer hasta ile Evre 1 (%14,2) ve Evre 3 (%14,2) takip etti (**Tablo-4.2**).

Üç hastaya medial kalça kapsülotomisi uygulandı (%42,8). Dört hasta iliopeas tenotomi ve addüktör tenotomi (%57,1) yapıldı. Üç hasta üçlü pelvik osteotomi ile (%42,8) (**Şekil-4.1**), bir hasta ise femoral varus osteotomisi (%14,2) ile kapsama sağladı (**Şekil-4.2**). Çalışmaya dahil edilen bütün LCP ve kontrol grupları hastalarına kor dekompresyon işlemi uygulandı (%100).

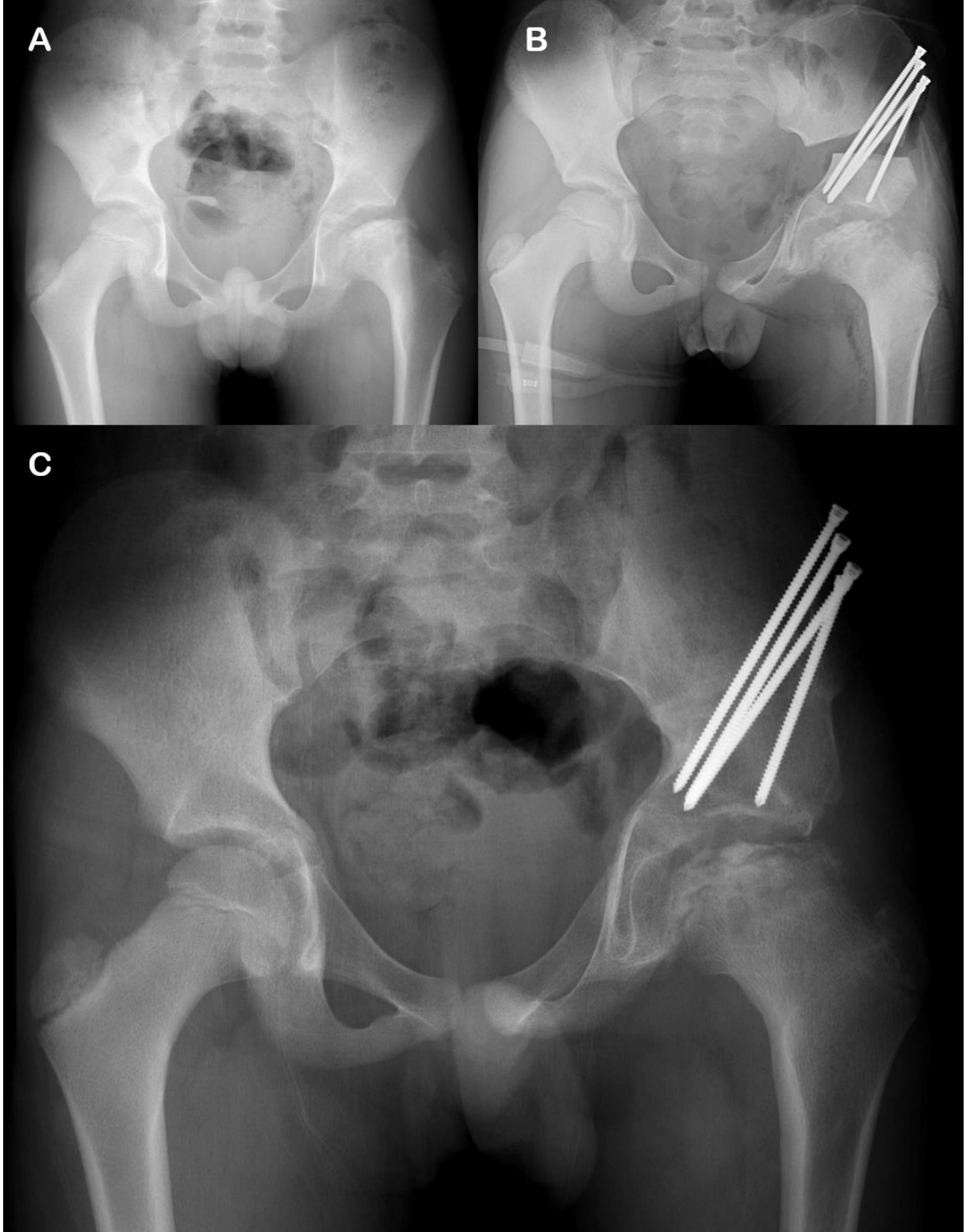
Hasta	Lateral Kolon Sınıfı	Waldenström Evresi	Cerrahi
#1	B	2	Medial Kapsülotomi + İliopsoas Tenotomi + Addüktör Tenotomi + KD
#2	C	2	Medial Kapsülotomi + İliopsoas Tenotomi + Addüktör Tenotomi + KD
#3	C	2	Üçlü Pelvik Osteotomi + KD
#4	C	3	Medial Kapsülotomi + İliopsoas Tenotomi + Addüktör Tenotomi + KD
#5	C	1	Addüktör Tenotomi + İliopsoas Tenotomi + Femoral Varus Osteotomisi + KD
#6	C	2	Üçlü Pelvik Osteotomi + KD
#7	B/C	2	Üçlü Pelvik Osteotomi + KD

Tablo-4.2: LCP grubundaki hastaların lateral kolon sınıfları, Waldenström evreleri, ve geçirdikleri cerrahi prosedürler. (KD = kor dekompresyon)

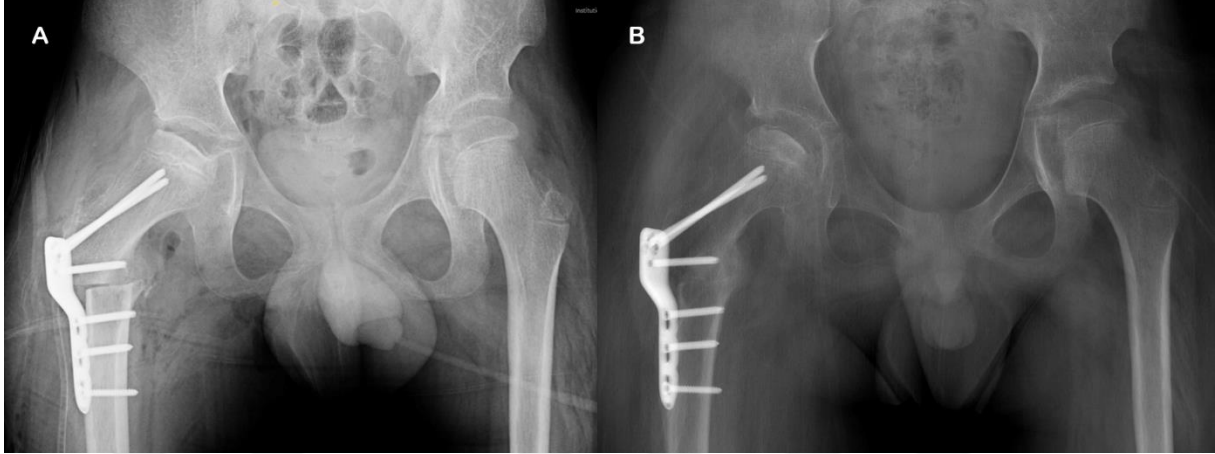
Olası kötü prognoz göstergeleri açısından değerlendirilen LCP grubundan 3 hastada (%42,8) Gage bulgusu pozitif saptandı. İki hastada metafizyel kist varlığı saptandı (%28,5) ve farklı iki hastada fizisin horizontal yerleşimli (%28,5) olduğu görüldü. Bütün (%100) hastalarda kalçanın laterale sublukse olduğu görüldü. Medial eklem aralığı LCP grubunda ortalama 11,86 ölçüldü. Reimer indeksi ise ortalama %32,57 olarak hesaplandı (**Tablo-4.3**).

Hasta	Gage Bulgusu	Metafizyel Kist	Horizontal Fizis	Lateral Subluksasyon	Medial Eklem Aralığı	Reimer İndeksi (%)
#1	-	-	-	+	13,2	16
#2	+	+	-	+	10,7	22
#3	+	+	-	+	11,1	29
#4	-	-	+	+	9,3	48
#5	-	-	+	+	13,5	38
#6	-	-	-	+	9,6	41
#7	+	-	-	+	15,6	34

Tablo-4.3: LCP grubundaki hastaların Gage bulgusu, laterale subluksasyon varlığı, medial eklem aralığı mesafeleri ve Reimer indeksleri.



Şekil-4.1: 10 yaş erkek çocuk (#3) 15 ay önce başlayan sol kalça ağrısı ile başvurdu (A). Hastanın sol kalçasındaki tutulumun LCP'ye bağlı olduğunun düşünülmesi üzerine hastaya üçlü pelvik osteotomi ve kor dekompresyon işlemleri uygulandı (B). Uygulanan üçlü pelvik osteotomi ile femur başının yeterli miktarda kapsandığı görülmektedir. Cerrahiden 12 ay sonra osteotomi hattında kaynama dikkat çekmekte (C).



Şekil-4.2: 11 yaş erkek çocuk (#5) 12 ay önce başlayan sağ kalça ağrısı ile başvuruyor. Hastaya addüktör ve iliopsoas tenotomileri, femoral varus osteotomisi ve kor dekompresyon işlemi uygulanıyor (A). Cerrahiden 8 ay sonra osteotomi hattının kaynadığı görülmekte (B).

4.2. Endotel Belirteçleri

LCP grubunda hastaların tamamında periferik kan örneklerinde ölçülen E-Selektin değerleri, lokal kan örneklerinde ölçülen değerlerin üzerinde çıktı. Periferik E-Selektin konsantrasyonlarının ortalaması LCP grubunda 28,004 ng/ml olarak hesaplandı. En düşük periferik E-Selektin değeri 7,933 ng/ml bulunurken, en yüksek değer ise 48,975 ng/ml olarak gözlemlendi. Lokal E-Selektin seviyeleri ise ortalama 11,423 ng/ml hesaplandı. En düşük lokal E-Selektin değeri 2,405 ng/ml iken, en yüksek lokal E-Selektin değeri ise 27,738 ng/ml bulundu (**Tablo-4.4**).

Benzer bir biçimde, LCP grubundaki bütün bireylerde periferik kan örneklerinin ICAM-1 konsantrasyonları da lokal kan örneklerindeki göre daha yüksek ölçüldü. Periferik ICAM-1 seviyelerinin ortalaması LCP grubunda 211,306 ng/ml olarak hesaplandı. En düşük periferik ICAM-1 konsantrasyonu 151,69 ng/ml, en yüksek periferik ICAM-1 değeri ise 254,2 ng/ml olarak gözlemlendi. Lokal ICAM-1 seviyelerinin ortalaması 144,088 ng/ml hesaplandı. En düşük lokal ICAM-1 değeri 95,331 ng/ml görülürken, en yüksek lokal ICAM-1 konsantrasyonu 195,517 ng/ml ölçüldü.

Hasta	Periferik E-Selektin	Lokal E-Selektin	Periferik ICAM-1	Lokal ICAM-1
#1	42,482	27,738	254,2	173,94
#2	14,878	8,644	216,6	143
#3	7,933	2,405	176,25	95,331
#4	33,8	10,684	186,9	132,52
#5	16,265	5,111	151,69	107,17
#6	48,975	4,734	244,64	161,14
#7	31,697	20,645	248,866	195,517

Tablo-4.4: LCP grubundaki bireylerin periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonları (ng/ml).

Kontrol grubunda da LCP grubundakine benzer şekilde hastaların tamamında periferik kan örneklerinde ölçülen E-Selektin değerleri, lokal kan örneklerinde ölçülen değerlerin üzerinde çıktı. Periferik E-Selektin konsantrasyonlarının ortalaması kontrol grubunda 23,151 ng/ml olarak hesaplandı. En düşük periferik E-Selektin değeri 12,793 ng/ml bulunurken, en yüksek değer ise 49,236 ng/ml olarak gözlemlendi. Lokal E-Selektin seviyeleri ise ortalama 11,423 ng/ml hesaplandı. En düşük lokal E-Selektin değeri 2,513 ng/ml iken, en yüksek lokal E-Selektin değeri ise 19,702 ng/ml bulundu (**Tablo-4.5**).

Öbür örneklemelerin aksine, kontrol grubundaki bir bireyde periferik kan örneklerinin ICAM-1 konsantrasyonu lokal kan örneğine göre daha düşük ölçüldü (%14,2). Bunun haricindeki hastalarda periferik ICAM-1 konsantrasyonları lokal örneklere göre yüksek bulundu (%85,7). Periferik ICAM-1 seviyelerinin ortalaması 210,552 ng/ml olarak hesaplandı. En düşük periferik ICAM-1 konsantrasyonu 123,254 ng/ml, en yüksek periferik ICAM-1 değeri ise 276,302 ng/ml olarak gözlemlendi. Lokal ICAM-1 seviyelerinin ortalaması 149,402 ng/ml hesaplandı. En düşük lokal ICAM-1 değeri 94,093 ng/ml görülürken, en yüksek lokal ICAM-1 konsantrasyonu 205,058 ng/ml ölçüldü.

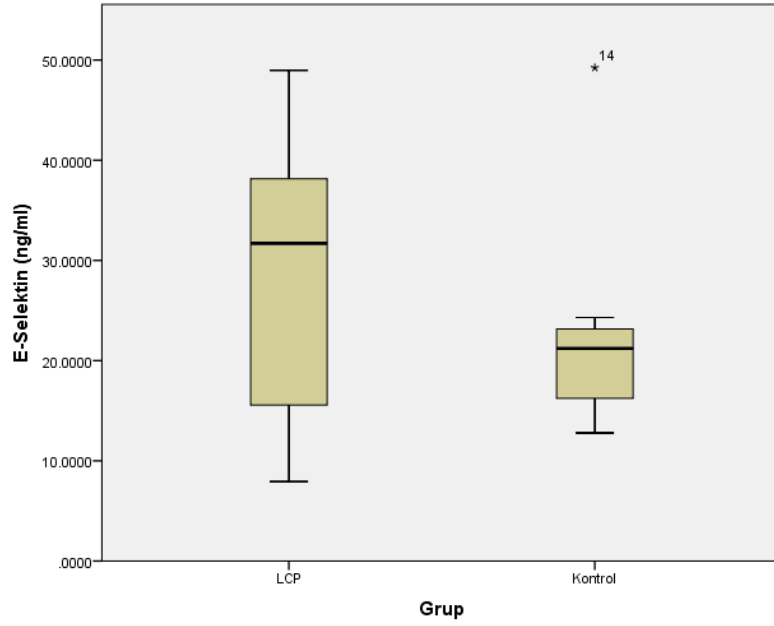
Hasta	Yaş	Periferik E-Selektin	Lokal E-Selektin	Periferik ICAM-1	Lokal ICAM-1
#1	5	24,309	15,625	221,778	155,341
#2	14	12,793	2,513	123,254	94,093
#3	10	18,829	12,622	250,274	138,203
#4	7	22,007	9,748	276,302	205,058
#5	9	21,225	19,009	165,776	189,754
#6	7	13,661	6,041	222,838	113,469
#7	12	49,236	19,702	213,640	149,899

Tablo-4.5: Kontrol grubundaki bireylerin yaşları ile periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonları (ng/ml).

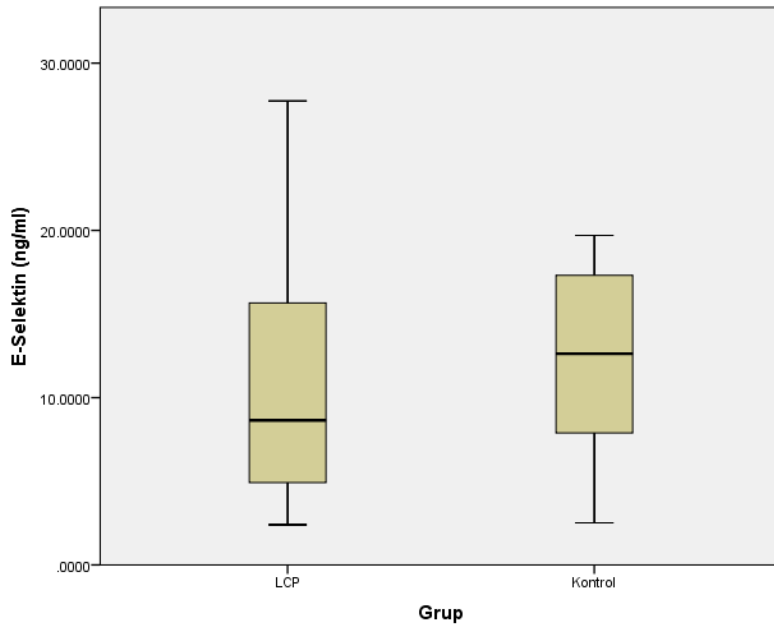
LCP ve kontrol grupları arasında periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonlarının (ng/ml) ortalama farkları bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi (**Tablo-4.6**). Periferik E-Selektin seviyelerinin ortalaması LCP grubunda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı çıkmadı ($p>0,05$) (**Şekil-4.3**). Benzer şekilde, lokal E-Selektin ve periferik ile lokal ICAM-1 konsantrasyonları arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmedi (**Şekil-4.4-4.6**).

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	%95 Güven aralığı		p
				Alt	Üst	
Periferik E-Selektin	LCP	28,004	15,327	-11,313	21,019	0,525
	Kontrol	23,151	12,266	-11,400	21,106	
Lokal E-Selektin	LCP	11,423	9,357	-10,132	8,618	0,863
	Kontrol	12,180	6,484	-10,262	8,748	
Periferik ICAM-1	LCP	211,306	40,349	-53,018	54,526	0,976
	Kontrol	210,552	51,337	-53,352	54,861	
Lokal ICAM-1	LCP	144,088	35,828	-49,070	38,441	0,796
	Kontrol	149,402	39,236	-49,110	38,481	

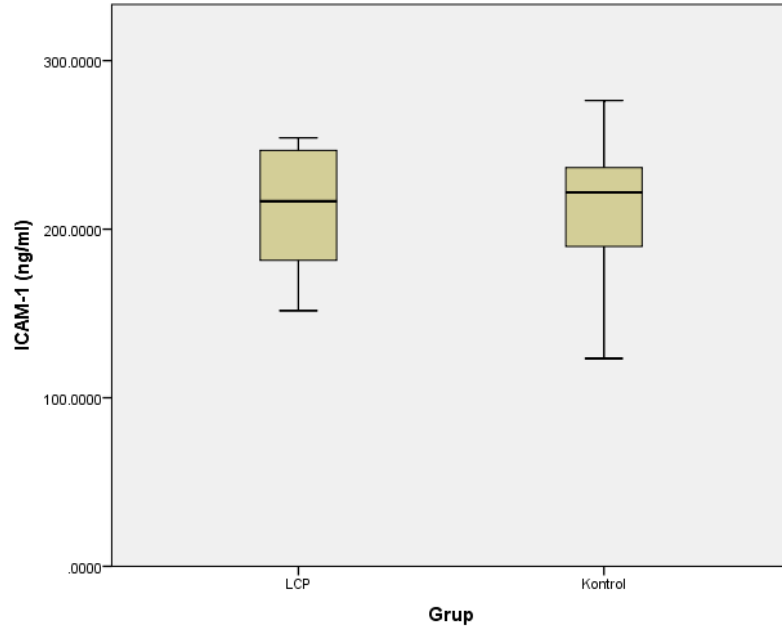
Tablo-4.6: Periferik ve lokal kan örneklerindeki E-Selektin ve ICAM-1 konsantrasyonlarının (ng/ml) ortalama farklarının karşılaştırılması.



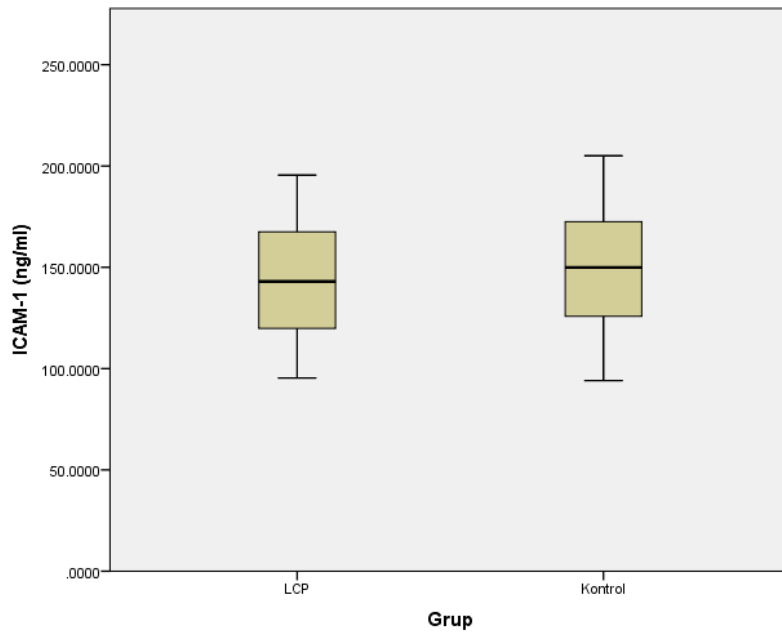
Şekil-4.3: Periferik kan örneklerindeki E-Selektin seviyeleri



Şekil-4.4: Lokal kan örneklerindeki E-Selektin seviyeleri



Şekil-4.5: Periferik kan örneklerindeki ICAM-1 seviyeleri



Şekil-4.6: Lokal kan örneklerindeki ICAM-1 seviyeleri

4.3. Histopatolojik İnceleme

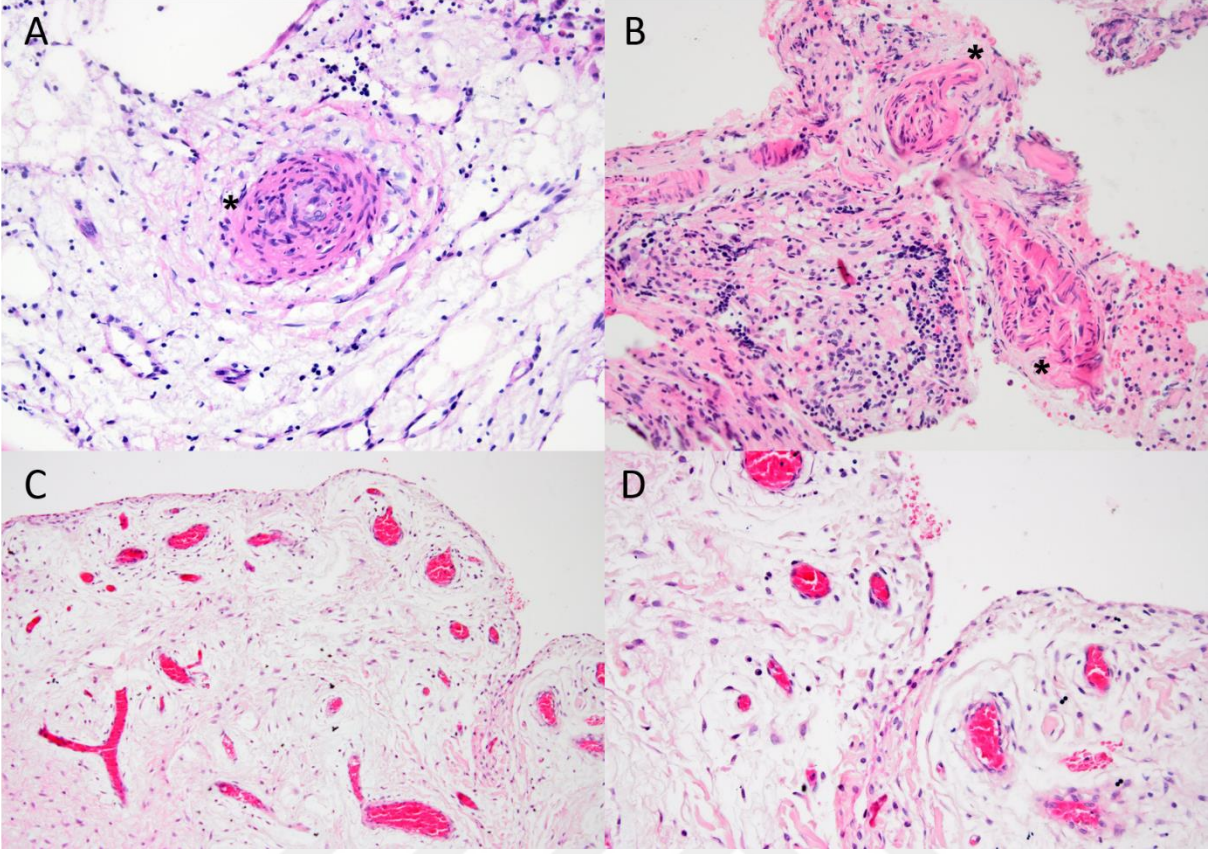
LCP grubundaki hastalardan elde edilen dokular hematoloksilen ve eozin ile boyanıp histopatolojik inceleme için mikroskop altında değerlendirildi. Toplam 7 örneğe farklı anatomik bölgeleri ve histolojik yapıları dahil edecek şekilde detaylıca bakıldı.

Bir hastada damar duvarında luminal obliterasyona sebep olan soğan zarı görünümü ile karakterize medial hiperplazi (#1) ve diğer bir hastada arteriol duvarında kalınlaşma (#2) görüldü (%28,5). Kronik damar hasarına işaret edebilecek olan bu bulgunun görüldüğü her iki hastada da sinovit görülmedi. Hiçbir hastada endotelit görülmedi.

İki hastanın (%28,5) epifizinde (#4, #5) ve iki hastanın metafizinde (#4, #6) olmak üzere toplam 3 hastada (%42,8) osteonekroz görüldü. Ayrıca, bir hastada (#5) metafizyel kemik iliğinde medüller nekroz bulgusuna rastlandı (%14,3). Diğer hastalarda bir kemik patolojisi görülmedi ve bulgular normosellüler kemik iliği ile uyumluydu. Bir hastanın (#7) femur başı kırıkdağında dejeneratif artrit bulguları görüldü (%14,3).

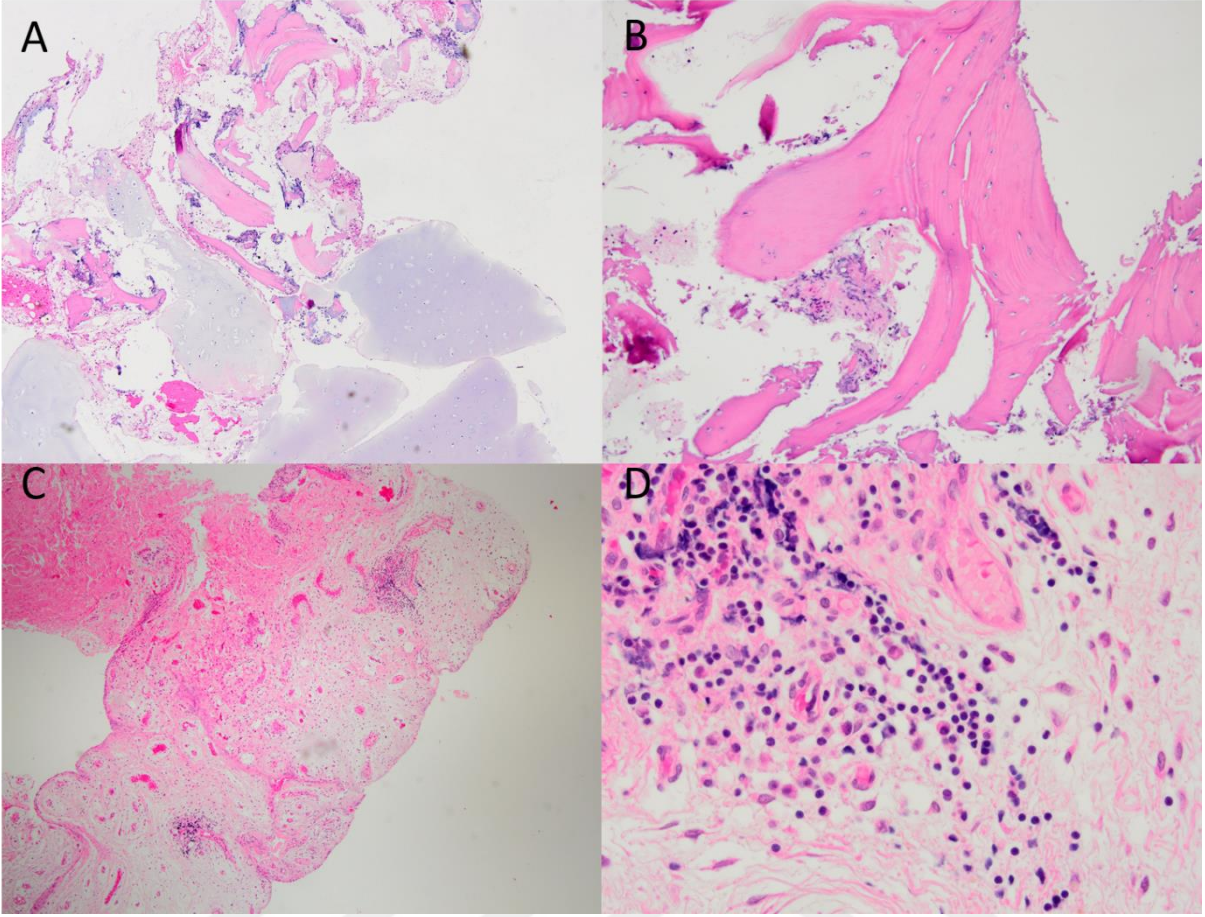
Toplam 4 hastada plazma hücreleri ve lenfositten zengin kronik sinovit ile uyumlu histoloji görüldü (%57,1). Sinovit bulgularının en şiddetli olduğu hastada (#7) lenfoid foliküllerin oluşumu belirgindi (%14,3). İki hastada (#6, #7) papiller sinoviyal proliferasyonun eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit tablosu görüldü (%28,5). Bir hastada (#4) kronik sinovitin üzerine nötrofil infiltrasyonunun yer aldığı aktif kronik sinovit tablosu görüldü (%14,3).

Numaralanmış örneklerle ait resimler altlarında açıklamaları ile birlikte aşağıdadır **(Şekil 4.7-4.13)**:

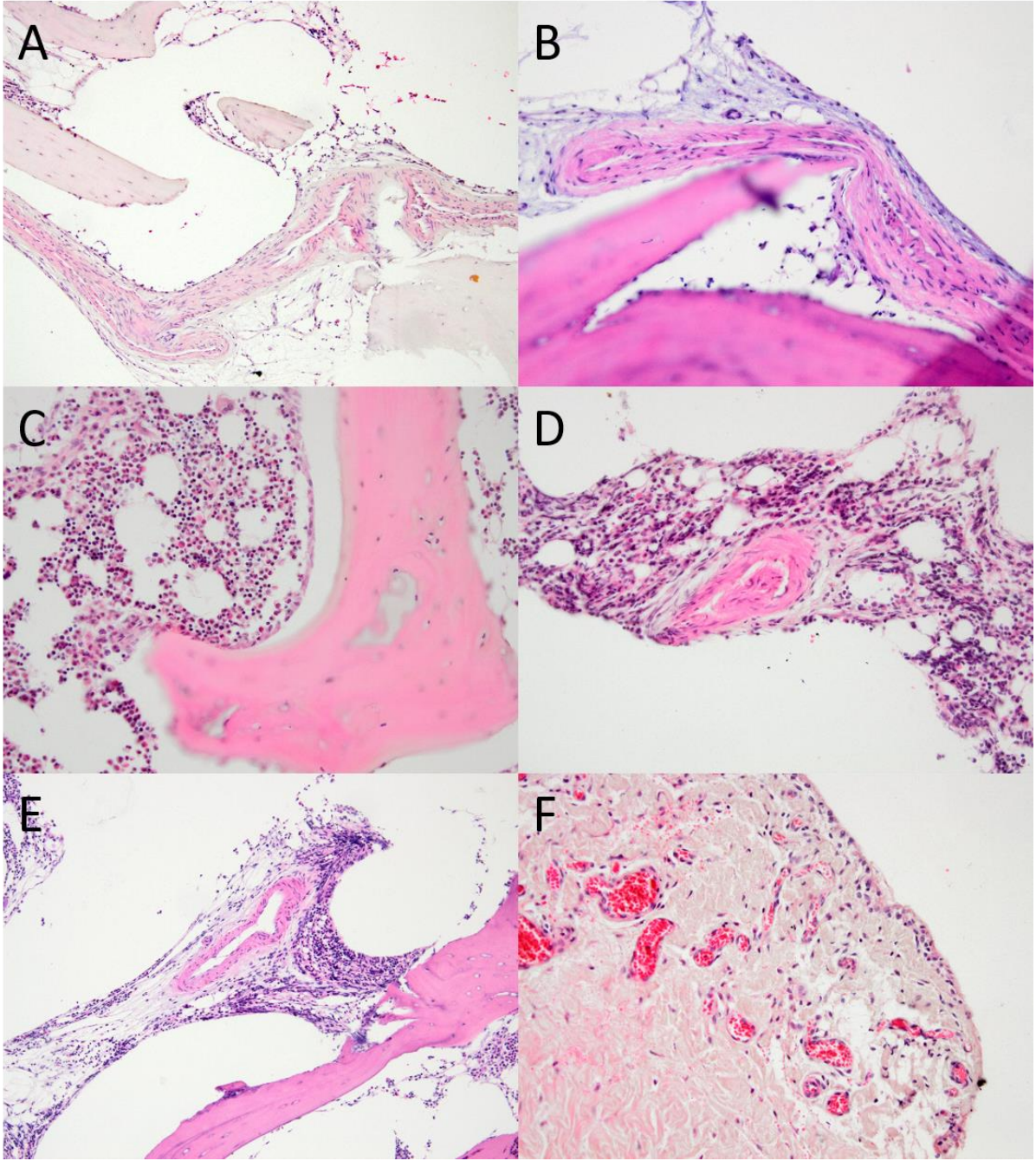


Şekil-4.7: (#1) Epifiz bölgesinde soğan zarı görünümüne sahip arteriyol duvarlarında medial hiperplazi ve luminal obliterasyon olduğu görülmekte (A). Metafiz bölgesinde de benzer bulgulara sahip multifokal yerleşimli oblitere arteriyollerin varlığı dikkat çekmektedir (B). Sinoviyumda minimal ödem ve konjesyon mevcut olmasına rağmen ön planda sinovit ile uyumlu düşünülmedi (C, D)

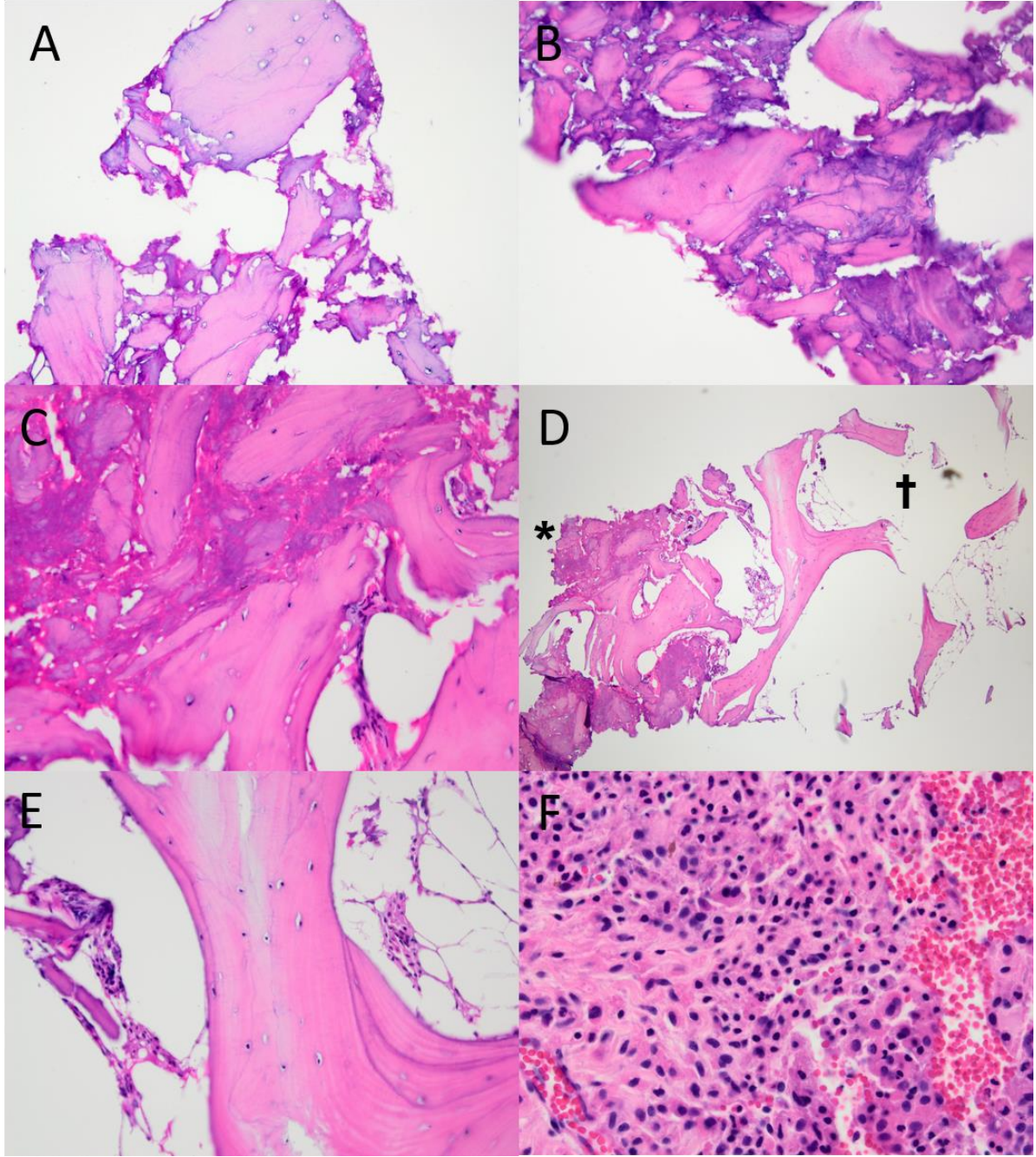
*: Arteriyol



Şekil-4.8: (#2): Epifiz (A) ve metafiz (B) normal görünümde ve endotelite dair ek bulgu görülmemekte. Sinoviyal ödem ve konjesyonun yanı sıra plazma hücrelerin eşlik ettiği inflamasyon kronik sinovit ile uyumlu (C, D).



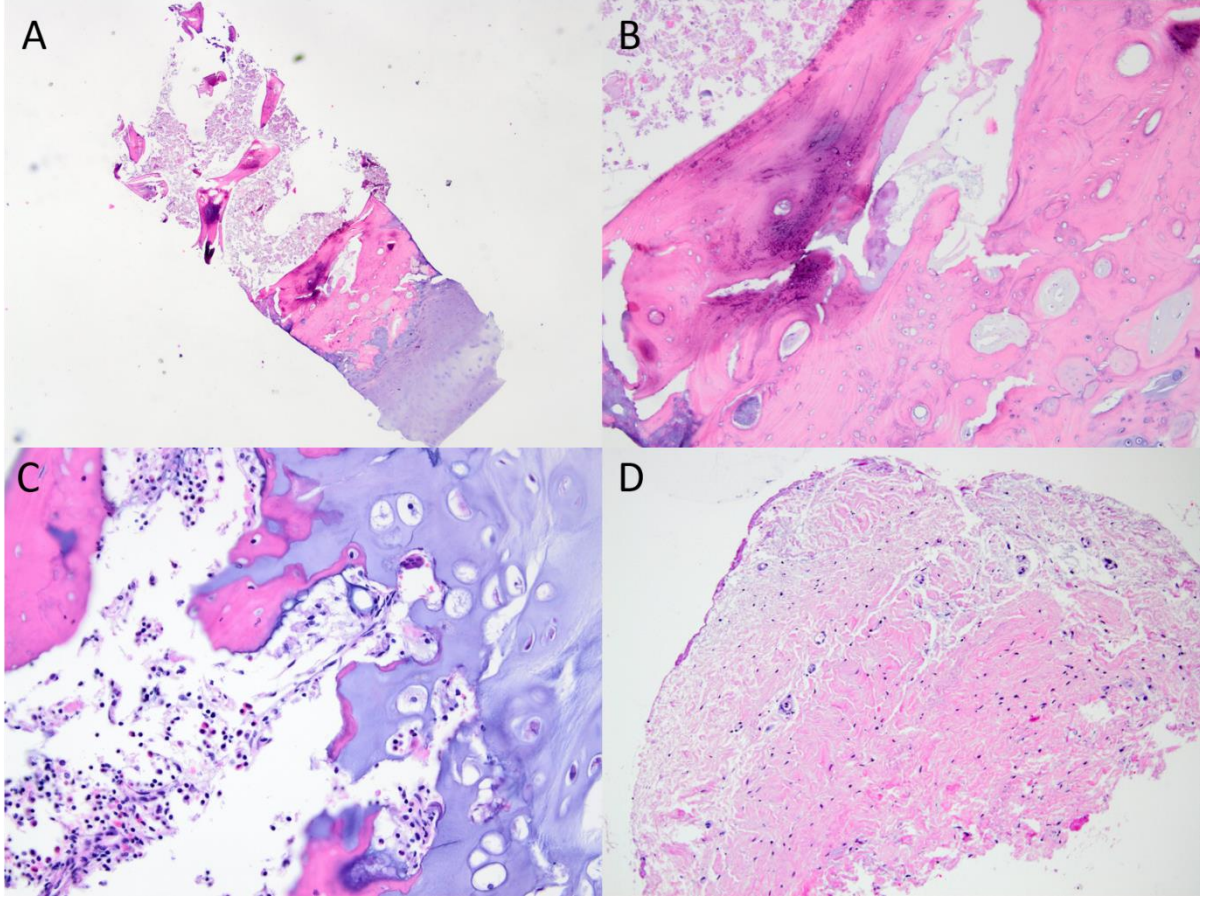
Şekil-4.9: (#3): Subkondral kemik (A), epifiz (B, C), ve metafizyel (D, E) dokuların içerilerinde kalın duvarlı arteriyoller ve normosellüler kemik iliği görülmekte. Sinoviyal ödem ve konjesyona sinovit eşlik etmiyor (F).



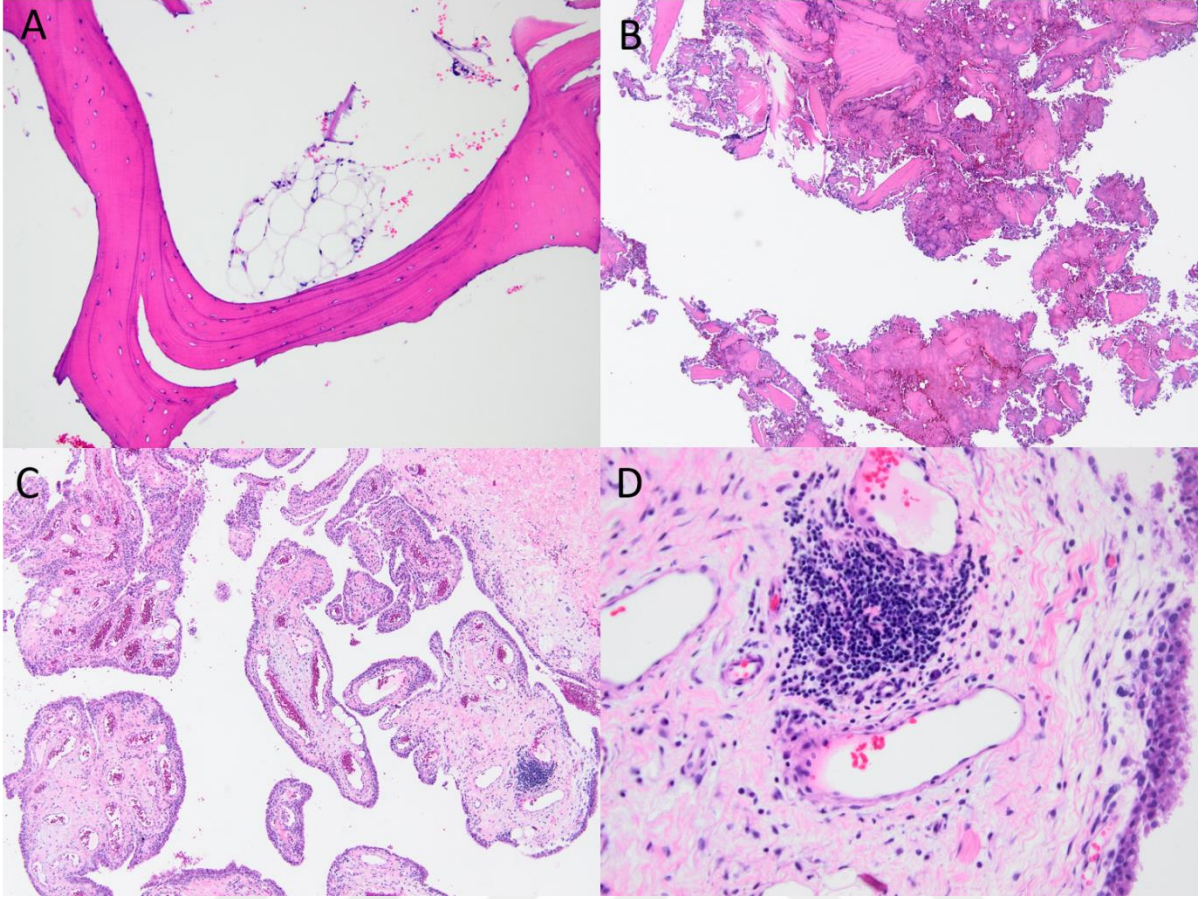
Şekil-4.10: (#4): Bu spesimde epifizyel bölgede osteonekroz dikkat çekmekte (A, B). Metafizyel bölgede ise osteonekroz ve normal kemik yapılar arasındaki geçiş bölgesi görülmektedir (C, D, E). Lenfosit ve plazma hücreleri içeren kronik sinovit tablosu üzerine nötrofil infiltrasyonunun ilave olması ile kronik aktif sinovit ile uyumlu görünüm (E).

*: Osteonekroz

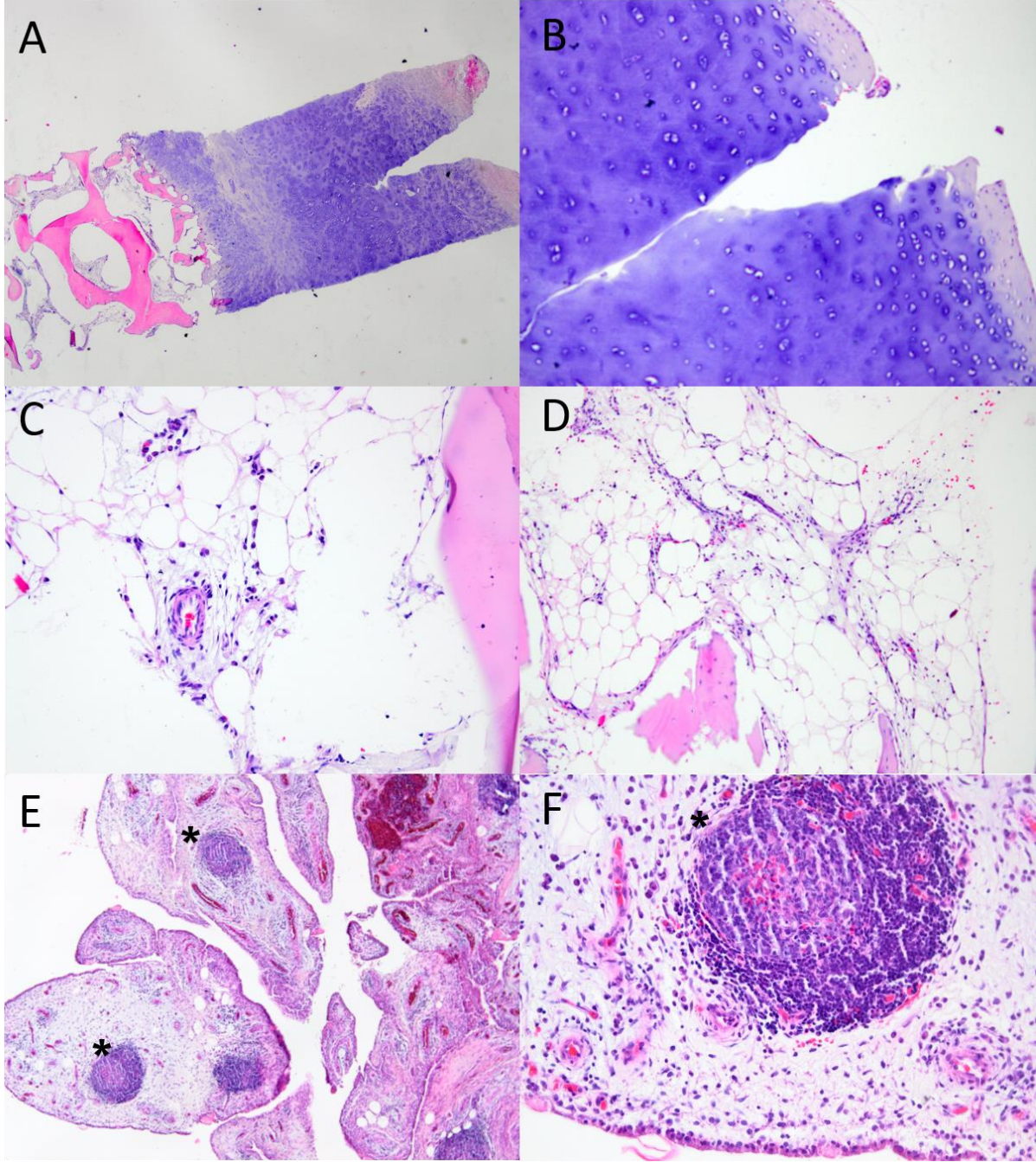
†: Normal kemik



Şekil-4.11: (#5): Epifiz bölgesinde (A, B) osteonekroz görülen hastanın metafizyel kemik iliğinde de medüller nekroz saptandı (C). Sinoviyal dokularında ise patoloji gözlenmedi (D).



Şekil-4.12: #6: Hastanın epifizinde belirgin bir patolojik bulgu olmamasına rağmen (A), metafiz bölgesinde osteonekroz görülmekte (B). Sinoviyal dokularında plazma hücreleri ve lenfositlerden zengin olan, papiller sinoviyal proliferasyonun eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit dikkat çekiyor (C, D).



Şekil-4.13: #7: Hastanın femur başı kıkırdağında dejeneratif artrit bulgularının ortaya çıktığı görülmekte (A, B). Epifizde (C) ve metafizde (D) herhangi bir patoloji saptanmayan hastanın sinoviyal dokularında plazma hücreler ve lenfositten zengin olan, papiller sinoviyal proliferasyonun ve lenfoid foliküllerin eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit (E, F).

*: Lenfoid foliküller

5. TARTIŞMA

Legg-Calve-Perthes hastalığının patofizyolojik temelini incelediği bu çalışmanın bulguları arasında endotel inflamasyonunun rolüne dair bazı ipuçları görülmüş olsa da elde edilen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkartılamamıştır. Buna rağmen, hasta çocuklara ait radyografik, histopatolojik ve moleküler verilerin birlikte incelenmesi sayesinde özgün bir çalışma olarak literatüre önemli katkı sağlayabilir.

Koagülasyon bozukluklarının LCP'deki rolüne dair literatürde bol miktarda kanıt vardır. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonları, artmış faktör VIII düzeyleri ve protein S eksikliği bu hastalık ile ilişkili gösterilmiştir.[64] Tromboz kan akımındaki değişimler, damar duvarında kopuklar ve yükselen koagülasyon faktörlerine bağlı ortaya çıkabilir. Bunların haricinde endotele dair fonksiyonel değişiklikler de tromboz sebebi olabilir.[65, 66] İnflamatuar süreçler de endotel disfonksiyonuna sebep olduğundan ötürü tromboza yol açabilir.

Bu çalışmada, endotel disfonksiyonu ve inflamasyonunu gösterebilmek adına belirteç moleküller olan E-Selektin ve ICAM-1, LCP hastalarında ve benzer yaş grubuna sahip vasküler patolojisi olmayan kontrollerde araştırıldı. Gruplar arasında periferik kandan ve femur başını besleyen bölgedeki kandan alınan örneklerde bu iki belirteç karşılaştırılarak arada fark olup olmadığına bakıldı. LCP ve kontrol grubu arasında E-Selektin ve ICAM-1 ne lokal ne de periferik kanda istatistiksel olarak anlamlı farka sahip değildi. E-Selektin seviyeleri LCP grubundaki periferik kanda 28,004 ng/ml iken kontrol grubunda 23,151 ng/ml saptandı (p=0,525). Periferik kandaki E-Selektin düzeylerinin LCP ve kontroller arasında karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirteç LCP grubunda 54,92±18,84 pg/mL bulunurken kontrol grubunda 45,54±15,31 bulunmuş (p=0,02).[3] Bizim çalışmamızda periferik kandaki ortalama LCP'de daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark görülmemesinin sebebi hasta sayısını yetersiz olması olabilir.

Belirteç seviyelerinde anlamlı ortalama farklar görmemiş olsak da histopatolojik bulgular arasında geçirilmiş bir endotel inflamasyonunu düşündürebilecek ipuçlarına rastladık. Bir hastada (#1) görülen soğan zarı görünümlü arteriyol ve başka bir hastada görülen (#3) kalın duvarlı arteriyoller endotel inflamasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir. Benzer okluziv arteriopatı durumlarının erişkinlerde seronegatif antifosfolipid sendromu benzeri bir tabloya yol açabileceği öne sürülmüş[67]. İnmeye yatkın spontan hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada taramalı elektron mikroskopunda femur başını besleyen arteriyollerin

lümenlerinde daralma ve boğumlanma saptanmış.[68] Ayrıca, geçirimli elektron mikroskobu ile inceleme ile azalmış düz kas hücreleri, artmış kollajen lifleri ve damar duvarında hipertrofi ile arterioloskleroz benzeri değişiklikler gözlenmiş. Bildiğimiz kadarıyla LCP hastalarında literatürde bu bulguya dair bir rapor yoktur. Özellikle soğan zarı görünümüne yol açabilen luminal obliterasyonlar ciddi vasküler hasara sebep olabilir. Benzer şekilde, endotelitin altında yatan sebep olan lenfositlerin endotele tutunması sonucunda da endotel proliferasyonu damar lümenini büyük ölçüde daraltabilir. Bu bulgular açısından en şiddetli vaka olan #1 numaralı hastanın periferik ve lokal E-Selektin düzeyleri LCP grubuna göre ortalamanın üzerindeydi.

Endotel inflamasyonun gelişiminde önemli bir rol oynadığından ötürü sinovit patogenezinde de endotelin rolü ön plana çıkmaktadır.[69] Kronik sinovitin LCP’de oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen arada bir ilişki olduğu düşünülmektedir ve LCP hastalarının pek çoğunda kronik sinovit görülmektedir.[70, 71] Bir zamanlar, çocuklarda görülen kalçanın geçici (transient) sinovitinin de LCP ile ilişkisi olabileceği ve LCP’ye etiyolojik bir zemin hazırlayabileceğini öne süren yayınlar da raporlanmış olmasına karşın prospektif serilerde ve hayvan çalışmalarında geçici sinovitin femur başı iskemisi için yeterli olmayacağı düşünülmüş.[72, 73] Yine de kronik sinovit durumlarında uzun süreli yüksek intraartiküler basıncın femur başına tamponad etkisi yapabileceği göz ardı edilmemelidir.[74] Bu etki hastalığın gelişimindeki kök neden olmasa bile şiddetini artırabilir ve olası bir pozitif geri besleme mekanizması sayesinde femur başı iskemisi sonucu fragmantasyona yol açabilir. Bu serideki hastaların %57’sinde eşlik eden kronik sinovit tablosu lehine histopatolojik kanıt mevcuttu. Bunlardan iki tanesinde papiller sinoviyal proliferasyonun eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit (#6, #7), birinde ilave olarak lenfoid folikül oluşumu (#7) gözlemlendi. Kronik proliferatif sinovit tablosu görülen iki hastanın belirteç seviyeleri de geri kalan grup ortalamalarının genellikle üstündeydi (#6’nın lokal E-Selektin seviyeleri hariç bütün belirteçler). Şiddetli sinoviyal inflamasyonun da endotel belirteçlerinin yüksek olduğu hastalarda görülmesi akla endotelitin aynı zamanda sinoviti tetikleyebileceği ihtimalini de getirmelidir. Her ne kadar istatistiksel bir analiz için yeterince hastamız olmasa da bu bulgunun önemli olduğu göz ardı edilmemelidir. Endotelitin aynı zamanda kronik karaciğer hastalıklarında lenfosit infiltrasyonu ve “spotty” nekroz ile bulgu verdiği öne sürülmüştür.[75] Bir hastada nötrofil ve lenfositlerden zengin aktif kronik sinovit ve osteonekroz (#4) görülmesi bu açıdan endotel inflamasyonu ve LCP hastalığına dair birlikteliklerin lehine de yorumlanabilir.

Proliferatif sinovit inflamatuvar süreçler sonrasında stromal proliferasyonun ve papiller yapıların oluşmasıdır.[76] Proliferatif sinovit, neoplastik bir süreç olan pigmente

villonodüler sinovite (diffüz tip tenositovyal dev hücreli tümör) benzer görünüm sergileyebilir ancak tamamen ayrı antitelendir. Romatoid artrit hastalarında görülen pannus bir proliferatif sinovit örneği sayılabilir. Sinoviyal hipertrofiye yol açan ekstrem proliferatif sinovit eşlik eden romatoid artrit olgularına yapılan ultrasonlar sonucunda yüksek sinoviyal damar dansitesi ile ilişkili bulunmuş.[77] Ratlarda yapılan bir çalışmada proliferatif sinovitin erken aşamalarında sinoviyal anjiogenezi inhibe etmek sinovit tablosunun ilerlemesini ve kronikleşmesini azaltabilir.[78] Romatoid artrit hastalarında da benzer mekanizmaların hastalık ilerleyişini yavaşlatabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, proliferatif sinoviti olan romatoid artrit hastalarına paklitaksel, anti-integrin alfa(V)beta3 antikoru, LM-609 gibi ilaçlar denenmektedir.[79, 80] Hastalık modifiye edici ilaçların (Disease modifying antirheumatic drugs – DMARD) da romatoid artrit hastalarında sinoviyal anjiogenezi etkileyebileceği düşünülmektedir.[81]

LCP hastaları için güncel ve kapsamlı histopatoloji çalışmalarının olmamasından ötürü bildiğimiz kadarıyla günümüze kadar raporlanmış lenfoid foliküllerin eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit olgusu yoktur. Joseph ve ark.'ın dört LCP hastasına yaptıkları histolojik incelemede de perivasküler plazma hücresi ve lenfosit birikimleri görülmüş, fakat papiller proliferasyon ve lenfoid folikül oluşumları raporlanmamış.[82] Ayrıca, literatürde raporlanmış bir 14 yaşındaki LCP vakasında tanıdan 6 yıl sonra gelişen sinoviyal kondromatozisin proliferatif sinovit kaynaklı olduğu ön planda düşünülmüş fakat histopatolojik olarak kanıt gösterilememiştir.[83] Bu çalışmadaki bulgumuzun LCP hastaları için en büyük önemi medikal tedavi geliştirilebilmesi olacaktır. LCP'nin sistemik bir hastalık olduğuna dair pek çok gösterge vardır. Endotel disfonksiyonu ile endotelite bağlı gelişebilecek sinovit ve ekstraskeletal bulguların bunun yalnızca bir kalça hastalığı olmadığını akla getirmesi gerekir. Günümüzde, LCP halen sıklıkla ya cerrahi olarak tedavi edilmekte ya da hastalar izlenerek takip edilmektedir. Ne yazık ki cerrahi tedavi bu hastalarda kesin ve tamamen başarılı sonuçlara yol açmamaktadır. Anti-anjiyogenik tedaviler sayesinde LCP hastalarının hem kalça eklemlerindeki şikayetleri hem de dikkat dağınıklığı gibi ekstraskeletal sorunları eşzamanlı olarak çözülebilir.

Endotelit belirteçlerinin sinovitin eşlik ettiği romatoid artrit olgularında osteoartrit hastalarından daha yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[84] Romatoid artrit kendi içerisinde de vaskülit eşlik eden hastaların komplike olmayan hastalara göre daha yüksek endotel belirteçlerine sahip olduğuna dair veriler de raporlanmıştır.[85] Bunlara göre, endotel disfonksiyonu ile ilişkili vaskülit benzeri durumların sinovit bulgularına neden olabileceğine işaret edebilir. Endotel disfonksiyonu ve sinovit arasındaki ilişki spondiloartropatilerin

tedavisinde de ön plana çıkmaktadır. Plasebo kontrollü bir klinik çalışmaya göre anti-TNF- α ilaç grubundan olan infliksimab tedavisi sonucunda E-Selektin seviyelerinde düşme gözlemlenebilir.[86] Bir başka çalışmada ise diyabetik olmayan ankilozan spondilit hastalarına tek doz infliksimab uygulanması durumunda bile E-Selektin ve VCAM-1 düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır.[87] Ayrıca, ankilozan spondilit hastalarında ICAM-1 düzeyleri CRP, ESR ve IL-6 ile pozitif korelasyona sahip görülmüştür.[88] Bu bilgiler ışığında LCP ve spondiloartropatiler arasında benzer bazı etkenlerin olduğu görülse bile LCP'nin genetik predispozisyonunun HLA antijenleri ile bağlantılı olmamasından ötürü spondiloartropatiler ile ortak olmadığını akılda tutmak gerekir.[89]

Spondiloartropatiler, Behçet, Crohn ve çocuklarda juvenil idiyomatik artrit (JIA) hastalarında ekstra-artiküler bulguların arasında yer alan üveit ile endotelit arasında bir ilişki olabileceği de literatürde raporlanmıştır. Martin ve ark. bu çalışmaya benzer bir metodolojiye sahip bir çalışmada gözdeki aköz humordeki ICAM-1 düzeylerinin periferik kandakinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.[90] Onların çalışmasında gruplar 23 kişiden oluştuğu için çalışmanın gücü istatistiksel bir analiz için daha yüksek olarak değerlendirilebilir. Bir başka sebep olarak periferik kan ve aköz humorün doğal olarak farklı sıvılar olması da düşünülebilir. Biz çalışmamızda iki grup arasında ICAM-1 düzeylerinde fark gösterememiş olsak da şiddetli sinovitin eşlik ettiği hastalarda periferik ve lokal ICAM-1 düzeylerini görece daha yüksek bulduk. Buna rağmen, ICAM-1 düzeylerinin LCP hastalarında artmış olduğu çıkarımını mevcut verilerin ışığında yapamayız. Akılda tutulması gereken bir başka nokta ise ICAM-1 ve E-Selektin'in hastalarda zamansal olarak takip edilmediğidir. Bu yüzden hastalığın erken aşamalarında yükselmiş olabilecek endotel belirteçleri de tespit edilemeyebilir.

Arteriyol duvarında kalınlaşma gördüğümüz hastaların semptom süreleri gruptaki öbür hastalara göre uzamış değildi. Proliferatif sinovit bulgularına rastlanan hastalar da benzer semptom sürelerine sahipti. En uzun semptom süresi olan hastada kronik sinovit ve epifiz ile metafizde osteonekroz görülmesi dikkat çekici bulgulardan biriydi.

Legg-Calve-Perthes hastalarında histopatolojik incelemeler sonucu kalça eklem kapsülündeki kollajen ve elastin liflerinin düzensiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[91] Bunun etiyojideki rolü olup olmadığına dair henüz bir kanıt yoktur ve azalmış kalça hareketinin zamanla böyle bir tabloya yol açma ihtimalini de akılda tutmak gerekir. Çalışmamızda sadece hematoksilen ve eozin ile boyanan hastalarda kapsül dokularında bir bozukluk saptanmadı.

Serimizdeki hastalardan birinde (#7) dejeneratif artrit sürecine işaret eden kırıkarak hasarı görüldü. Joseph ve ark. kondrolizisin 10 yaş üzerinde olan, epifizin tamamen avasküler

hale geldiği ve fragmentasyon fazına geçmiş LCP olgularında görülebileceğini belirtmiş.[82] Serimizdeki hasta 8 yaşındaydı ve Waldenström Evre 2 kategorisinde fragmentasyon ile başvurdu. Başka bir çalışmada 270 LCP olgusundan 12 çocukta (%4,5) radyografik olarak kondrolizis ile uyumlu olabilecek bulgular görülmüş.[92] Radyografik bulgular sırasıyla başlangıçta periaritküler osteoporoz ve subkondral kortikal düzensizlikler, ardından eklem aralığında daralma, büyüme kıkırdağında erken kapanma ve son olarak dejeneratif artrit gelişimi olarak belirtilmiş. Abril ve ark. LCP benzeri radyografik görünüme sahip olan ve kondrolizisin eşlik ettiği bir pediatrik kalça eklem hastalığı tanımlamıştır.[93] Serilerindeki hastalarda LCP'den farklı olarak fragmentasyon ile reossifikasyon fazları görülmemiş ve histopatolojik incelemede atrofik sinoviyal villi yapılarının yanı sıra lenfosit ile plazma hücreleri infiltrasyonunun yokluğu raporlanmıştır.

Üç hastamızda örtünme için üçlü pelvik osteotomileri tercih ederken, bir hastamızda femoral varus osteotomisinden yararlandık. Örtünme tedavilerinin yeri ve etkinliği LCP literatüründe uzmanları ikiye bölen bir tartışma konusudur. Klasik bilgi cerrahiden en çok fayda gören hastaların 8 yaş üzerinde lateral kolon B ve B/C grubu hastalar olduğu yönündedir. Yaşı ilerlemiş olan lateral kolon C grubuna dahil hastalar için bile örtünmenin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.[94] Buna karşın, en ideal zamanlamanın erken aşamalar olduğunu ve örtünme cerrahisinin mümkünse femur başı ekstrüde olmadan erken fragmentasyon evresinde yapılması gerektiğini düşünenler de vardır.[95] Fragmentasyon evresinin başında femoral varus osteotomisi uygulanmış hastalarda “bypass fenomeni” olarak tanımlanan ve fragmentasyon evresinin atlandığı bir durum meydana gelebilir.[96, 97] “Bypass fenomeni” iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve bu vakalarda lateral kolon çökmesinin daha az olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada ise Mishima ve ark. Salter innominat osteotomisi sonrasında da hastaların %28’inde “inkomplet bypass” olduğunu raporlamış ve bu durumun daha olumlu radyografik prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.[98]

Legg-Calve-Perthes hastalığının genetik kökeni uzun zamandır tıp literatüründe tartışmalara neden olan konular arasındadır. MTHFR, faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen polimorfizmleri ve mutasyonları LCP'nin genetik bir temele sahip olabileceğine dair kanı oluşturmuştur.[64, 99] Yakın zamanda, plazma ekzomlarının mikroRNA'lar üzerinden endotel disfonksiyonu ve osteoklastogenezi tetikleyerek LCP gelişimine neden olabileceğini gösteren bir çalışma yayınlanmıştır.[100] Endotel disfonksiyonu ve tromboza eğilimi artıran genetik yatkınlıkların etiyojide yer aldığını gösteren pek çok işaret olmasına rağmen bunların tamamen kalıtsal olmadığını ispat eden aksi yönde kanıtlar da mevcuttur. Danimarka'nın ikiz

kayıt sistemi üzerinden bakılan 81 LCP olgusunun monozigot dahil ikizlerde bile ortalama konkordansının sadece 0,09 olduğu görülmüş.[101] Bu tutarsızlık epigenetik mekanizmalar ve çevresel faktörlerden kaynaklı olabilir. Global DNA metilasyonunun bir belirteci olan “long interspersed nuclear element 1” (LINE-1)’in metilasyon düzeyleri erkek LCP hastalarında erkek kontrollerden daha düşük bulunmuş.[102] Bu bilgilerin ışığında LCP’nin multifaktöriyal bir kökene sahip olduğu düşünmek yanlış olmaz. Örneklerimizde rastladığımız arteriyoller obliterasyon ve kronik proliferatif sinovit gibi bulguların bireylere özgü oluşu, bütün hastalara ortak olan genellenebilir patognomonik özelliklerin yokluğu bize farklı sorunların bağımsız veya sinerjistik bir biçimde bu çocuklarda idiyopatik bir osteonekroza yol açtığını gösteriyor. Öte yandan, sonuçlarımızda ICAM-1 ve E-Selektin gibi endotel belirteçlerinin hastalarda lokal ve periferik kanda yüksek çıkmamış olması endotelitin tek başına sebep olması ihtimalini bizce düşürmektedir. Literatür verileri ile çalışma sonuçlarımızı bir arada değerlendirdiğimizde endotel disfonksiyonu, arteriyol harabiyeti ve proliferatif kronik sinovit gibi durumların bir arada var olması hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırladığı çıkarımını yapabiliriz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle, görece az olan hasta sayısı istatistiksel analizin gücünü düşürüp olası bir farkı göstermek için yetersiz kalmış olabilir. Hastaların farklı evrelerde değerlendirilmiş olmaları ve farklı cerrahiler uygulanırken örneklerin toplanmış olması da sonuçları etkileyebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları da mevcuttur. Bireylerin tek tek detaylıca incelenmesi klinik, radyolojik, moleküler ve histopatolojik verilerin bir arada incelemeye dahil edilmiş olması avantajını sağladı. Literatürde buradaki metodolojiye sahip olan başka bir çalışma bulunmaması bu tezin sonuçlarının orijinal ve önemli olmasına katkıda bulundu. LCP hastalığında özellikle tanı aşamasında histopatolojiden rutinde yararlanılmaması, bilimsel araştırmalarda bu yöntemin göz ardı edilmesine yol açmış olabilir. Bu tezin güçlü yönleri arasında 7 farklı hastanın farklı anatomik bölgelerden alınan örneklerinin histopatolojik verilerinin paylaşılmış olması da değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Legg-Calve-Perthes hastalığı, çocukluk çağında ciddi ağrı ve fonksiyon kaybına yol açabilen bir hastalıktır. İdiyopatik osteonekroz tablosunun neden ortaya çıktığı ve daha sonra kendiliğinden iyileştiği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu durum çocuklarda tedavi başarısının mükemmel olmaması ile sonuçlanmakta ve erişkin çağda sekel oluşumunu tetiklemektedir. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler sonucu meydana gelen trombotik süreçlerin ön planda yer aldığı düşünülmeyle birlikte kök sebebin ne olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde, hasta bireylerden alınan örneklerden yararlanılarak klinik, radyografik, moleküler ve histolojik verilerin kapsamlı ve çokyönlü bir metodoloji ile incelenerek Legg-Calve-Perthes hastalığının etiyolojik kökeninin incelendiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Endotel disfonksiyonu ile endotelitin kök sebepler arasında yer alabileceğini düşündüğümüz hipotezimizden yola çıkarak, lokal ve periferik kandaki belirteç düzeylerini inceledik. Legg-Calve-Perthes hastaları ve kontrol grubu çocuklarda proksimal femurdan ve periferik damarlardan alınan kanlarda iki grubun ICAM-1 ve E-Selektin seviyeleri benzer bulundu. Hastalarda endotel belirteçleri farklı zaman aralıklarında görülmediği için çalışma sonuçlarımız erken evrelerde veya ara sıra yükselebilecek ICAM-1 ve E-Selektin seviyeleri hakkında yorum yapmaya yeterli değildir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda hastalardan endotel belirteçlerinin belirli aralıklar ile alınmasını öneririz.

Histopatolojik incelemede hastalarda duvarı kalınlaşmış ve lümeni oblitere olmuş arteriyoller görüldü. Soğan zarı görünümüne sahip arteriyolleri saptadığımız hastanın endotel hasarı belirteçleri de grup ortalamasına göre yüksekti. Ayrıca, hastaların yarısından çoğunda farklı şiddetlerde plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonuna sahip kronik sinovit saptandı. Bunlardan en çok dikkat çekenler lenfoid foliküller ve papiller proliferasyonların eşlik ettiği proliferatif sinovit bulguları oldu. Özellikle romatoid artrit ve spondiloartropatiler başta olmak üzere otoimmün ve otoinflamatuvar sinovitlerde rastlanan bu bulgular Legg-Calve-Perthes'te immün bir zeminin de hastalık oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Romatoid artrit ve spondiloartropatilerin de endotel bozukluğu ile ilişkili olduğuna dair literatürde var olan kanıtlar da akılda tutulmalıdır. Bu bulgular endotel disfonksiyonu ve endotelitin tamamen dışlanmasının önüne geçmektedir.

Çalışma bulgularımız ile literatürde yer alan veriler bir arada değerlendirildiğinde, arteriyol harabiyeti ve kronik sinovitin Legg-Calve-Perthes hastalığının oluşumunda eşzamanlı

veya farklı aşamalarda bir arada rol oynadığı sonucuna varabiliriz. Legg-Calve-Perthes hastalığının tedavisinde bu oluşumları hedefleyen ajanların kullanılması ileride daha başarılı sonuçlara ve daha az sekel oluşumuna yol açabilir.



7. KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. Yilmaz, D., et al., *Evaluation of anticoagulant system in Turkish children with Perthes disease*. *Pediatr Int*, 2005. **47**(1): p. 43-8.
2. Aksoy, M.C., et al., *Thrombomodulin and GFC levels in Legg-Calve-Perthes disease*. *Hematology*, 2008. **13**(6): p. 324-8.
3. Ismayilov, V., et al., *Increased soluble selectins as a reflection of activated platelets and endothelium in Legg-Calve-Perthes disease*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014. **36**(7): p. e410-1.
4. Zhao, Y., et al., *Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with Legg-Calvé-Perthes disease*. *Exp Ther Med*, 2016. **11**(5): p. 1913-1917.
5. Strayer, L.M., *Embryology of the human hip joint*. *Clin Orthop*, 1971. **74**.
6. Watanabe, R.S., *Embryology of the human hip*. *Clin Orthop Relat Res*, 1974. **98**.
7. Gautier, E., et al., *Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications*. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2000. **82-B**.
8. Chung, S.M., *The arterial supply of the developing proximal end of the human femur*. *J Bone Joint Surg Am*, 1976. **58**(7): p. 961-70.
9. Stulberg, S.D., D.R. Cooperman, and R. Wallensten, *The natural history of Legg-Calvé-Perthes disease*. *J Bone Joint Surg Am*, 1981. **63**(7): p. 1095-108.
10. Barker, D.J. and A.J. Hall, *The epidemiology of Perthes' disease*. *Clin Orthop Relat Res*, 1986(209): p. 89-94.
11. Molloy, M.K. and B. MacMahon, *Incidence of Legg-Perthes disease (osteochondritis deformans)*. *N Engl J Med*, 1966. **275**(18): p. 988-90.
12. Perry, D.C. and A.J. Hall, *The epidemiology and etiology of Perthes disease*. *Orthop Clin North Am*, 2011. **42**(3): p. 279-83, v.
13. Kessler, J.I. and P.C. Cannamela, *What are the Demographics and Epidemiology of Legg-Calvé-Perthes Disease in a Large Southern California Integrated Health System?* *Clin Orthop Relat Res*, 2018. **476**(12): p. 2344-2350.
14. Montero Díaz, M., J.C. Abril, and M.C. Rubio Álvaro, *Impact of Legg-Calve-Perthes disease in a Mediterranean health area*. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 2022. **66**(3): p. 170-175.

15. Perry, D.C., et al., *The British Orthopaedic Surgery Surveillance study: Perthes' disease: the epidemiology and two-year outcomes from a prospective cohort in Great Britain*. Bone Joint J, 2022. **104-b**(4): p. 510-518.
16. Hall, A.J., D.J. Barker, and D. Lawton, *The social origins of Perthes' disease of the hip*. Paediatr Perinat Epidemiol, 1990. **4**(1): p. 64-70.
17. García Mata, S., et al., *Legg-Calvé-Perthes disease and passive smoking*. J Pediatr Orthop, 2000. **20**(3): p. 326-30.
18. Gray, I.M., R.B. Lowry, and D.H. Renwick, *Incidence and genetics of Legg-Perthes disease (osteochondritis deformans) in British Columbia: evidence of polygenic determination*. J Med Genet, 1972. **9**(2): p. 197-202.
19. Wiig, O., et al., *The epidemiology and aetiology of Perthes' disease in Norway. A nationwide study of 425 patients*. J Bone Joint Surg Br, 2006. **88**(9): p. 1217-23.
20. Kim, H.K. and J.A. Herring, *Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease*. Orthop Clin North Am, 2011. **42**(3): p. 285-95, v.
21. Katz, J.F. and R.S. Siffert, *Capital necrosis, metaphyseal cyst and subluxation in coxa plana*. Clin Orthop Relat Res, 1975(106): p. 75-85.
22. Kim, H.K. and P.H. Su, *Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model*. J Bone Joint Surg Am, 2002. **84**(8): p. 1329-34.
23. Alpaslan, A.M., M.C. Aksoy, and M. Yazici, *Interruption of the blood supply of femoral head: an experimental study on the pathogenesis of Legg-Calve-Perthes Disease*. Arch Orthop Trauma Surg, 2007. **127**(6): p. 485-91.
24. Rosenfeld, S.B., J.A. Herring, and J.C. Chao, *Legg-calve-perthes disease: a review of cases with onset before six years of age*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(12): p. 2712-22.
25. Nevelös, A.B., et al., *Perthes' disease. A study of radiological features*. Acta Orthop Scand, 1977. **48**(4): p. 411-21.
26. Siddesh, N.D., et al., *The sphericity deviation score: a quantitative radiologic outcome measure of Legg-Calvé Perthes disease applicable at the stage of healing and at skeletal maturity*. J Pediatr Orthop, 2014. **34**(5): p. 522-8.
27. Maranhão, D.A., et al., *MRI abnormalities of the acetabular labrum and articular cartilage are common in healed Legg-Calvé-Perthes disease with residual deformities of the hip*. J Bone Joint Surg Am, 2013. **95**(3): p. 256-65.

28. Quain, S. and A. Catterall, *Hinge abduction of the hip. Diagnosis and treatment.* J Bone Joint Surg Br, 1986. **68**(1): p. 61-4.
29. Catterall, A., *The natural history of Perthes' disease.* J Bone Joint Surg Br, 1971. **53**(1): p. 37-53.
30. Herring, J.A., et al., *The lateral pillar classification of Legg-Calvé-Perthes disease.* J Pediatr Orthop, 1992. **12**(2): p. 143-50.
31. Herring, J.A., H.T. Kim, and R. Browne, *Legg-Calve-Perthes disease. Part I: Classification of radiographs with use of the modified lateral pillar and Stulberg classifications.* J Bone Joint Surg Am, 2004. **86**(10): p. 2103-20.
32. H, W., *The definite form of the coxa plana.* Acta Radiol 1922. **12**(384).
33. Aksoy, M.C., et al., *Comparison between braced and non-braced Legg-Calvé-Perthes-disease patients: a radiological outcome study.* J Pediatr Orthop B, 2004. **13**(3): p. 153-7.
34. Lloyd-Roberts, G.C., A. Catterall, and P.B. Salamon, *A controlled study of the indications for and the results of femoral osteotomy in Perthes' disease.* J Bone Joint Surg Br, 1976. **58**(1): p. 31-6.
35. Coates, C.J., et al., *Femoral osteotomy in Perthes' disease. Results at maturity.* J Bone Joint Surg Br, 1990. **72**(4): p. 581-5.
36. Kim, H.K., et al., *How much varus is optimal with proximal femoral osteotomy to preserve the femoral head in Legg-Calvé-Perthes disease?* J Bone Joint Surg Am, 2011. **93**(4): p. 341-7.
37. Thompson, G.H., *Salter osteotomy in Legg-Calvé-Perthes disease.* J Pediatr Orthop, 2011. **31**(2 Suppl): p. S192-7.
38. Mosow, N., et al., *Outcome After Combined Pelvic and Femoral Osteotomies in Patients with Legg-Calvé-Perthes Disease.* J Bone Joint Surg Am, 2017. **99**(3): p. 207-213.
39. Wenger, D.R., et al., *Advanced containment methods for Legg-Calvé-Perthes disease: results of triple pelvic osteotomy.* J Pediatr Orthop, 2010. **30**(8): p. 749-57.
40. Myers, G.J., K. Mathur, and J. O'Hara, *Valgus osteotomy: a solution for late presentation of hinge abduction in Legg-Calvé-Perthes disease.* J Pediatr Orthop, 2008. **28**(2): p. 169-72.
41. Bennett, J.T., R.T. Mazurek, and J.D. Cash, *Chiari's osteotomy in the treatment of Perthes' disease.* J Bone Joint Surg Br, 1991. **73**(2): p. 225-8.

42. Dammerer, D., et al., *Long-term clinical and radiological outcome in patients with severe Legg-Calvé-Perthes disease after Chiari pelvic osteotomy: a mean of 14 years follow-up*. Hip Int, 2021: p. 1120700020988150.
43. Rosello, O., et al., *Advanced containment methods for Legg-Calvé-Perthes disease: triple pelvic osteotomy versus Chiari osteotomy*. Hip Int, 2018. **28**(3): p. 297-301.
44. Rajendran, P., et al., *The vascular endothelium and human diseases*. Int J Biol Sci, 2013. **9**(10): p. 1057-69.
45. Stam, F., et al., *Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(5): p. 892-8.
46. Piccardi, B., et al., *Blood markers of inflammation and endothelial dysfunction in cardioembolic stroke: systematic review and meta-analysis*. Biomarkers, 2017. **22**(3-4): p. 200-209.
47. Bui, T.M., H.L. Wiesolek, and R. Sumagin, *ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis*. J Leukoc Biol, 2020. **108**(3): p. 787-799.
48. Zonneveld, R., et al., *Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults*. Crit Care, 2014. **18**(2): p. 204.
49. Gu, X., et al., *Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review*. Transl Lung Cancer Res, 2012. **1**(1): p. 36-44.
50. Gross, M.D., et al., *Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. Clin Chem, 2012. **58**(2): p. 411-20.
51. Cybulsky, M.I., et al., *A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis*. J Clin Invest, 2001. **107**(10): p. 1255-62.
52. Wiseman, S., et al., *Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis*. Cerebrovasc Dis, 2014. **37**(1): p. 64-75.
53. Setiadi, H., et al., *Endothelial signaling by neutrophil-released oncostatin M enhances P-selectin-dependent inflammation and thrombosis*. Blood Adv, 2019. **3**(2): p. 168-183.
54. Thomas, M.R. and R.F. Storey, *The role of platelets in inflammation*. Thromb Haemost, 2015. **114**(3): p. 449-58.

55. Leeuwenberg, J.F., et al., *E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro*. Immunology, 1992. **77**(4): p. 543-9.
56. McEver, R.P., *Selectin-carbohydrate interactions during inflammation and metastasis*. Glycoconj J, 1997. **14**(5): p. 585-91.
57. Lelas, A., et al., *Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 676756.
58. Folsom, A.R., et al., *Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. Circulation, 1999. **100**(7): p. 736-42.
59. Conlan, M.G., et al., *Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Thromb Haemost, 1993. **70**(3): p. 380-5.
60. Yamamoto, K., et al., *Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly*. Cardiovasc Res, 2005. **66**(2): p. 276-85.
61. Juhan-Vague, I., M.C. Alessi, and P.E. Morange, *Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity*. Ann Med, 2000. **32 Suppl 1**: p. 78-84.
62. Kim, J., et al., *Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance*. Arch Pharm Res, 2018. **41**(4): p. 372-383.
63. Wood, K.J., & Goto, R. , *Mechanisms of rejection: current perspectives*. . Transplantation, 2012. **93**(1): p. 1-10.
64. Vosmaer, A., et al., *Coagulation abnormalities in Legg-Calvé-Perthes disease*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92**(1): p. 121-8.
65. Gross, P.L. and W.C. Aird, *The endothelium and thrombosis*. Semin Thromb Hemost, 2000. **26**(5): p. 463-78.
66. Lugo-Gavidia, L.M., et al., *Role of Microparticles in Cardiovascular Disease: Implications for Endothelial Dysfunction, Thrombosis, and Inflammation*. Hypertension, 2021. **77**(6): p. 1825-1844.
67. Duval, A., et al., *Livedo, dementia, thrombocytopenia, and endotheliitis without antiphospholipid antibodies: seronegative antiphospholipid-like syndrome*. J Am Acad Dermatol, 2009. **61**(6): p. 1076-8.

68. Amemiya, M., et al., *Scanning and transmission electron microscopic observation of femoral head feeding vessels in stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. *Med Mol Morphol*, 2011. **44**(3): p. 139-45.
69. Kaul, A., D.R. Blake, and J.D. Pearson, *Vascular endothelium, cytokines, and the pathogenesis of inflammatory synovitis*. *Ann Rheum Dis*, 1991. **50**(11): p. 828-32.
70. Kamiya, N., et al., *Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid*. *J Bone Miner Res*, 2015. **30**(6): p. 1009-13.
71. Wingstrand, H., *Significance of synovitis in Legg-Calvé-Perthes disease*. *J Pediatr Orthop B*, 1999. **8**(3): p. 156-60.
72. Kallio, P., S. Ryöppy, and I. Kunnamo, *Transient synovitis and Perthes' disease. Is there an aetiological connection?* *J Bone Joint Surg Br*, 1986. **68**(5): p. 808-11.
73. Gershuni, D.H., et al., *The questionable significance of hip joint tamponade in producing osteonecrosis in Legg-Calvé-Perthes syndrome*. *J Pediatr Orthop*, 1983. **3**(3): p. 280-6.
74. Vegter, J., *The influence of joint posture on intra-articular pressure. A study of transient synovitis and Perthes' disease*. *J Bone Joint Surg Br*, 1987. **69**(1): p. 71-4.
75. Nonomura, A., et al., *Clinicopathological study of lymphocyte attachment to endothelial cells (endothelialitis) in various liver diseases*. *Liver*, 1991. **11**(2): p. 78-88.
76. Tyler, W.K., et al., *Pigmented villonodular synovitis*. *J Am Acad Orthop Surg*, 2006. **14**(6): p. 376-85.
77. Ramírez, J., et al., *Proliferative synovitis, an ultrasound pattern associated with ACPA-positive patients and erosive disease in rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2022. **40**(5): p. 960-966.
78. Ashraf, S., P.I. Mapp, and D.A. Walsh, *Angiogenesis and the persistence of inflammation in a rat model of proliferative synovitis*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(7): p. 1890-8.
79. Lainer-Carr, D. and E. Brahn, *Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007. **3**(8): p. 434-42.
80. Lainer, D.T. and E. Brahn, *New antiangiogenic strategies for the treatment of proliferative synovitis*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005. **14**(1): p. 1-17.
81. Leblond, A., Y. Allanore, and J. Avouac, *Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2017. **16**(6): p. 594-601.

82. Joseph, B. and R.K. Pydisetty, *Chondrolysis and the stiff hip in Perthes' disease: an immunological study*. J Pediatr Orthop, 1996. **16**(1): p. 15-9.
83. Shapira-Zaltsberg, G. and K. Highmore, *Synovial osteochondromatosis in a 14-year-old boy with a history of Legg-Calve-Perthes disease*. Radiol Case Rep, 2017. **12**(2): p. 405-408.
84. Klimiuk, P.A., et al., *Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(9): p. 804-9.
85. Kuryliszyn-Moskal, A., K. Bernacka, and P.A. Klimiuk, *Circulating intercellular adhesion molecule 1 in rheumatoid arthritis--relationship to systemic vasculitis and microvascular injury in nailfold capillary microscopy*. Clin Rheumatol, 1996. **15**(4): p. 367-73.
86. Kruithof, E., et al., *Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(4): p. 529-36.
87. Genre, F., et al., *Anti-TNF- α therapy reduces endothelial cell activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients*. Rheumatol Int, 2015. **35**(12): p. 2069-78.
88. Przepiera-Będzak, H., K. Fischer, and M. Brzosko, *Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(8).
89. Thompson, S.K. and J.C. Woodrow, *HLA antigens in Perthes' disease*. J Bone Joint Surg Br, 1981. **63-b**(2): p. 278-9.
90. Martin, C.M., et al., *Levels of soluble ICAM-1 and soluble IL-2R in the serum and aqueous humor of uveitis patients*. Curr Eye Res, 2000. **20**(4): p. 287-92.
91. Bicimoglu A, G.U., Sayin N, et al., *Histopathological examination of hip joint capsule in Perthes disease*. Acta Orthop Traumatol Turc, 1991. **25**: p. 160-164.
92. Dominguez, R., et al., *Acute chondrolysis complicating Legg-Calvé-Perthes disease*. Skeletal Radiol, 1987. **16**(5): p. 377-82.
93. Abril, J.C., et al., *An intraarticular hip process with chondrolysis simulating Perthes disease: a report of five cases*. J Pediatr Orthop, 2000. **20**(6): p. 729-35.
94. Stepanovich, M., et al., *Advanced Containment With Triple Innominate Osteotomy in Legg-Calve-Perthes Disease: A Viable Option Even in Severe Cases*. J Pediatr Orthop, 2017. **37**(8): p. 563-569.

95. Millis, M.B. and I. Zaltz, *Current perspectives on the pediatric hip: selected topics in hip dysplasia, Perthes disease, and chondrolysis: synopsis of the hip subspecialty session at the POSNA Annual Meeting, May 1, 2013, Toronto*. J Pediatr Orthop, 2014. **34 Suppl 1**: p. S36-43.
96. Joseph, B., et al., *How does a femoral varus osteotomy alter the natural evolution of Perthes' disease?* J Pediatr Orthop B, 2005. **14**(1): p. 10-5.
97. Kim, S., et al., *Results of Early Proximal Femoral Osteotomy at Skeletal Maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease: Implication for the Bypass of Fragmentation Stage*. J Pediatr Orthop, 2021. **41**(9): p. e768-e773.
98. Mishima, K., et al., *Bypass of Epiphyseal Fragmentation Following Early Salter Innominate Osteotomy and Its Clinical Relevance in Legg-Calvé-Perthes Disease*. J Pediatr Orthop, 2022. **42**(5): p. 239-245.
99. Buendía-Pazarán, J.G., et al., *Association of MTHFR rs1801133 and homocysteine with Legg-Calvé-Perthes disease in Mexican patients*. Orphanet J Rare Dis, 2022. **17**(1): p. 123.
100. Huang, Q., et al., *MicroRNA sequence analysis of plasma exosomes in early Legg-Calvé-Perthes disease*. Cell Signal, 2022. **91**: p. 110184.
101. Metcalfe, D., et al., *A Twin Study of Perthes Disease*. Pediatrics, 2016. **137**(3): p. e20153542.
102. Zheng, P., et al., *Epigenetics in Legg-Calvé-Perthes disease: A study of global DNA methylation*. J Int Med Res, 2015. **43**(6): p. 758-64.