



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

**FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
MONOSİT/LENFOSİT, PLATELET/LENFOSİT ORANI PROGNOZA
VE EVREYE ETKİ EDİYOR MU?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alp Yekta GÖKALP

GAZİANTEP

2022

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

**FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
MONOSİT/LENFOSİT, PLATELET/LENFOSİT ORANI PROGNOZA
VE EVREYE ETKİ EDİYOR MU?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alp Yekta GÖKALP

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin Bahadır TEKİN

GAZİANTEP

2022

TEZ ONAY SAYFASI



TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA NÖTROFİL/LENFOSİT, MONOSİT/LENFOSİT,
PLATELET/LENFOSİT ORANI PROGNOZA VE EVREYE ETKİ EDİYOR MU?
Dr. Alp Yekta GÖKALP

ARALIK 2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ
Ortopedi ve Travmatoloji A.D Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin Bahadır TEKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

ASİLLER:

- 1 - Dr. Öğr. Üyesi Sezgin Bahadır TEKİN (Tez yöneticisi)
- 2 - Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ
- 3 – Doç. Dr. Duran TOPAK

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri bilimsel yaklaşımını, cerrahi nosyonunu, sosyal ilişkilerini her zaman örnek aldığım; bana her fırsatta doğru yönü gösteren hem hoca hem de bir abi olarak gördüğüm tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sezgin Bahadır TEKİN'e, ihtisasım boyunca cerrahi bilğim, donanımına katkılarını hiçbir zaman esirgememiş; bir akademiden çok bana aile sıcaklığını hissettirmiş Ortopedi ve Travmatoloji bölümünün saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ, Prof. Dr. H. Günhan KARAKURUM, Prof. Dr. Savaş GÜNER, Doç. Dr. Volkan KILINÇOĞLU, Doç. Dr. Burçin KARSLI, ve Dr. Öğr. Üyesi Erkan SERVET'e sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımda hem iş hem sosyal yaşamımda bana desteklerini her daim hissettirmiş her birini kardeşten de öte gördüğüm doktor arkadaşlarıma; başta bölüm hemşiremiz Nadir AKIN olmak üzere ameliyathane, poliklinik, acil ve servisimizin çok kıymetli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Tıp öğrenciliğimden, uzmanlık süreci ve sonrasında her zaman her fırsatta benim yanımda olan; desteğini her şartta hissettiğim sevgili dostlarım Uzm. Dr. Oktay KOYUNCU ve Dr. Hasan MUTLU'ya

Bugünlere gelmemi sağlayan, yaşamımdaki her güzel anımın yaratıcıları, her koşulda en iyi fırsatları ve şartları bana sunmuş ve sunmaya devam eden; en değerlilerim annem Engin GÖKALP, babam A. Faik GÖKALP, kız kardeşlerim Zeynep Berfin GÖKALP ve Sevim Necla GÖKALP'e

Lise, üniversite, uzmanlık eğitimi derken hayatımdaki en kritik dönemlerin en güzel ve özel yoldaşırken artık bana hayat ve can yoldaşı olan çok kıymetli eşim Burcu ŞENOL GÖKALP'e minnet, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alp Yekta GÖKALP

Gaziantep – 2022

II. ÖZET

GÖKALP, AY., Femur Başı Avasküler Nekrozunda Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Platelet/Lenfosit Oranı Prognosa ve Evreye Etki Ediyor Mu? Tıpta Uzmanlık Tezi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, 2022

Femur başının avasküler nekrozu (FBAN) femurun proksimaline kan akışının bozulmasına neden olan travmatik veya travmatik olmayan nedenlerle gelişen iskemi ile osteositlerin ölümü nedeniyle gerçekleşen bir osteonekroz türüdür. FBAN'ın kesin patomekanizması henüz belirsizdir. FBAN'a neden olan altta yatan koşullar; vasküleriteyi etkileyen, osteosit mekanizmasını değişmesine sebep olan çevresel ya da genetik faktörleri içerir. En yaygın etyolojik faktörler olarak kortikosteroid tedavisi, alkol, kırıklar ve eklem çıkıkları olarak bilinmektedir. Tedavi edilmeyen FBAN kalça artroplastisi gerektiren sekonder kalça artritine yol açar. Bu nedenle erken evrelerde tanı ve teşhisi konservatif ya da cerrahi tedavi uygulanabilirliği açısından önemlidir. Klinikte tam kan sayımı (CBC) daha ekonomik ve ulaşılabilirliği daha pratiktir. Tam kan sayımı ile bakılan nötrofil, lenfosit, monosit, platelet miktarları ve bunlar arasındaki oranlar son zamanlarda çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan uyaranlara karşı kolay erişilebilir ve güvenilir immün yanıt belirteci olarak hemen hemen tüm tıbbi disiplinlerde kullanılmaktadır. Nötrofil/Lenfosit (NL), Monosit/Lenfosit (ML), Platelet/Lenfosit (PL) oranları genellikle malignite, romatolojik hastalıklar, KOAH ve diğer birçok otoimmün hastalıkta etkilenimleri araştırılmış olmasına rağmen literatürde femur başı avasküler nekrozu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez kapsamında amacımız, femur avasküler başı tanılı olgularda NL, ML, PL oranlarının prognosa ve evreye göre etkisini incelemektedir.

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesine 2012-2022 yılları arasında başvuran ve çalışma dahil edilme kriterlerine uyan 106 (30 kadın; 76 erkek) hasta dahil edildi. Çalışma grubu ile demografik özelliklerce eş bir sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Hastane Bilgi sistemi üzerinden hemogram değerleri, Pelvis X-ray ve MR görüntüleri alındı. Çalışma grubuna dahil olan bireyler Ficat-Arlet sınıflandırılmasına göre Evre I,II ve III olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu nötrofil, lenfosit, monosit, platelet miktarları ve NL, ML, PL oranları açısından kıyaslandı.

Gruplar arası karşılaştırılan Lenfosit, monosit, platelet ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun Nötrofil değerleri incelendiğinde ise çalışma grubunda nötrofil değeri $4,94 \pm 1,89$; kontrol grubunun ise $4,21 \pm 1,17$ olarak ölçüldü, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Nötrofil/Lenfosit Oranına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür. Nötrofil Lenfosit oranı çalışma grubunda ($2,11 \pm 0,85$), kontrol grubuna ($1,75 \pm 0,44$) göre daha yüksek bulunmuştur. NL oranı ROC analizine göre kesim değeri 2,13 olarak belirlendi (sensivite %47,17 (%95 CI (37,4-57,1)); Spesifisite=84,91 %95 GA (76,6-91,1)). Cut-off değerinin sensitivitesi ve spesifisitesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ficat-Arlet'e göre oluşturulan gruplar arasında hemogram parametreleri açısından fark yoktu.

NL oranı FBAN hakkında bilgi verebilir ancak diğer parametreler yeterli immun yanıt oluşturulmanın yetersizliğinden dolayı, FBAN'da bağımsız bir belirleyici oluşturmada yetersiz olabileceği düşünülmektedir. Standart ve çok boyutlu analize izin veren yöntemlerle daha geniş örneklemli ileri çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Femur Avasküler Nekrozu, NLO, PLO, MLO, Ficat-Arlet

III. ABSTRACT

GÖKALP, AY., Does Neutrophil/Lymphocyte, Monocyte/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte ratio affect prognosis and stage in femoral head avascular necrosis? Specialty thesis in medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Gaziantep, 2022

Avascular necrosis of the femoral head (AVNFH) is a type of osteonecrosis that occurs due to ischemia and death of osteocytes due to traumatic or non-traumatic causes that cause impaired blood flow to the proximal femur. The exact pathomechanism of AVNFH is still unclear. The underlying conditions that cause AVNFH include environmental or genetic factors that cause the osteocyte mechanism to change, and these factors affect vascularization. The most common etiological factors are corticosteroid therapy, alcohol, fractures and joint dislocations. Untreated FBAN leads to secondary hip arthritis requiring hip arthroplasty. Early diagnosis is important for correct conservative or surgical treatment. Achieving a complete blood count (CBC) in the clinic is more economical and more practical. The amounts of neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets measured by complete blood count and their ratios have recently been used as an easily accessible and reliable immune response marker against various infectious and non-infectious stimuli in almost all medical disciplines. Although Neutrophil/Lymphocyte (NL), Monocyte/Lymphocyte (ML), Platelet/Lymphocyte (PL) ratios are generally investigated in malignancy, rheumatological diseases, COPD and many other autoimmune diseases, there is no study on AVNFH in the literature. In this thesis, our aim is to examine the effects of NL, ML, PL ratios according to prognosis and stage in patients with a diagnosis of AVNFH.

106 patients (30 females; 76 males) diagnosed with femoral avascular necrosis between 2012-2022 in Gaziantep University Şahinbey Practice and Research Hospital polyclinic were collected retrospectively from the hospital registry system. A healthy control group whose demographic characteristics matched the study group was formed. Laboratory findings, Pelvis X-ray and MR images were obtained from

the Gaziantep University Sahinbey Research and Practice Hospital Information system. The individuals included in the study group were divided into 3 groups as Stage I, II and III according to the Ficat-Arlet classification. The study group and the control group were compared in terms of neutrophil, lymphocyte, monocytes, platelet counts and NL, ML, PL ratios.

No significant difference was found between the mean values of lymphocytes, monocytes, and platelets compared between the groups ($p>0.05$). When the neutrophil values of the study and control groups were examined, the neutrophil value in the study group was 4.94 ± 1.89 ; In the control group, it was measured as 4.21 ± 1.17 , there was a statistically significant difference between the measurements ($p<0.05$). When the Neutrophil/Lymphocyte Ratio was examined, it was observed that there was a significant difference between the groups. Neutrophil-lymphocyte ratio was higher in the study group (2.11 ± 0.85) than in the control group (1.75 ± 0.44). The cut-off value for the NL ratio was determined as 2.13 according to the ROC analysis (sensitivity 47.17% (95% CI (37.4-57.1)); Specificity=84.91 95% CI (76.6-91.1)). The sensitivity and specificity of the cut-off value were found to be statistically significant. There was no difference between the groups formed according to Ficat-Arlet in terms of hemogram parameters.

The NL ratio can give information about AVNFB, but it is thought that other parameters may be insufficient to form an independent determinant in AVNFB due to the inability to create an adequate immune response. Further studies with larger samples should be planned with methods that allow standard and multidimensional analysis.

Keywords: Avascular necrosis of the femoral head, NLR, PLR, MLR, Ficat-Arlet

IV. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	i
II. ÖZET	ii
III. ABSTRACT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
VI. TABLOLAR	ix
VII. ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Kalça Eklemi Anatomisi	2
2.1.1 Kalça Eklemi Vasküler Anatomisi	3
2.2.Osteonekroz	5
2.2.1. Femur Başı Osteonekrozu / Femur Avasküler Nekrozu	6
2.2.1.1.Genel Bilgi	6
2.2.1.2. Etyoloji ve Patogenez	6
2.2.1.3. Femur Avasküler Nekrozda Kullanılan Sınıflandırmalar	12
2.2.1.4. Femur Başı Osteonekrozunda Klinik ve Görüntüleme	14
2.3. Hematolojik Parametreler	16
2.3.1.Lökositler	16
2.3.2.Trombositler	17
2.3.3. Nötrofil/ Lenfosit Oranı	19
2.3.4. Monosit/ Lenfosit Oranı	19
2.3.5. Platelet/ Lenfosit Oranı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21

3.1. Ficat-Arlet Sınıflandırması.....	22
3.2. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Bireylerin Tanımlayıcı Özellikleri	24
4.2. Gruplar Arası Hematolojik Parametrelerin Kıyaslanması.....	25
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35



V.SİMGELER VE KISALTMALAR

AVN	: Avasküler Nekroz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBC	: Tam Kan Sayımı
FBAN	: Femur başı avasküler nekrozu
İG	: İmmünglobulin
LCPH	: Legg-Calvé-Perthes Hastalığı
MLO	: Monosit Lenfosit Oranı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	: Birey sayısı
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
ON	: Osteonekroz
p	: İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
µm	: mikrometre

VI. TABLOLAR

Tablo 2.1: Femur başı osteonekrozu etiyojisi	10
Tablo 2.2: Ficat-Arlet Sınıflandırması	12
Tablo 2.3 Steinberg Sınıflandırması.....	13
Tablo 2.4: Association Research Classification Osseus Sınıflandırılması.....	14
Tablo 4.1: Bireylerin Demografik Özellikleri.....	24
Tablo 4.2: Çalışma Grubunun yaş grubu sınıflandırılması	25
Tablo 4.3: Çalışma grubunun Ficat-Arlet’e Göre Dağılımı	25
Tablo 4.4: Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranının Gruplar Arası Karşılaştırılması	26
Tablo 4.5: Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranının Ficat-Arlet gruplar arası karşılaştırılması	29

VII. ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Kalça eklemının eklemli yüzeylei - pelvik asetabulum ve femur başı	3
Şekil 2.2: Femur başı vaskülarizasyonu	4
Şekil 2.3: Osteonekroz muhtemel patogenezi	8
Şekil 3.1: Ficac Arlet evre 1, X-ray ve MR görüntüleri.....	22
Şekil 3.2: Ficac Arlet evre 2, X-ray ve MR görüntüleri.....	22
Şekil 3.3: Ficac Arlet evre 3, X-ray ve MR görüntüleri.....	23
Şekil 4.1: Nötrofil sayısının kesim noktasının tahmin modelinin ROC analizi altında kalan alan	27
Şekil 4.2: Nötrofil/ Lenfosit oranının kesim noktasının tahmin modelinin ROC analizi altında kalan alan.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Avasküler nekroz (AVN) veya osteonekroz, travmatik ve ya non-travmatik nedenlerle kemik dokusunun kanlanması bozulmasına bağlı kemik hücrelerinin ölümüyle sonuçlanan bir prosestir(1). Avasküler nekroz kalça eklemünde, diğer yerlere kıyasla (diz, talus vb.) daha çok görülür (2). Bu süreç Femur başında osteositlerin ölümü ve bunu takip eden süreçte femur başında ikincil olarak osteoartrit neden olan yapısal değişiklik sürecini ifade eder. Bu süreç özellikli bir patolojiye ait olmayıp mekanik ve biyolojik unsurların etkisi ile femur başındaki kan dolaşımının bozulmasıyla sonlanan çeşitli patolojilerin sonucudur. Femur başı avasküler nekrozu 3-5 yıl içerisinde çeşitli evrelere geçebilir ve önceki evrelere gerileme olmaksızın progresyon gösterme eğilimindedir(3). Genellikle 30-50 yaş arasındaki bireylerde ilerleyici karakterdedir ve doğru tedavi edilmediği sürece tüm kalça eklemünde yıkıma sebebiyet verir (4). Femur başı avasküler nekroz tanısı konulan hasların %5 ile %18'inin total kalça artroplastisi (TKA) ile cerrahi müdahaleye gittiği bilinmektedir (5). TKA sonrasında kısa dönem etkinliği bireyler için iyi olmasının yanında uygulanan protezlerin ömrünün olması nedeniyle tekrarlayan cerrahiler, rehabilitasyon ve protez maliyetlerinin sisteme getirdiği yük dikkate alınmalıdır (6). Erken tanı ilerleyişinin kontrol altına alınması ve TKA'nin uygulanmasını geciktirmektedir. Bu nedenle bu olgularda erken tanı için kullanılabilecek etkilerin incelenmesi önemlidir.

Erken tanı ve teşhis ile avasküler nekrozlu olgularda cerrahi olmayan tedaviler ile osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırıcı, dokular arası nekrozun ve hipoksinin azaltılmasına yönelik olarak uygulanmaktadır. Erken tanı ve teşhis aşamasında tam kan sayımı (CBC) ulaşılması kolay, neredeyse her sağlık kuruluşunda bulunabilen ve ucuz bir testtir. Kan sayımının içerisindeki nötrofil, lenfosit, platelet sayısı ve bu değerlerin birbirleri ile oranı klinikte inflammatuar hastalıklar, malignensi gibi geniş hastalık yelpazeleri için çalışılmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı femur avasküler nekrozlu bireylerde nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO)'nun prognoza ve evreye etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırılmasıdır.

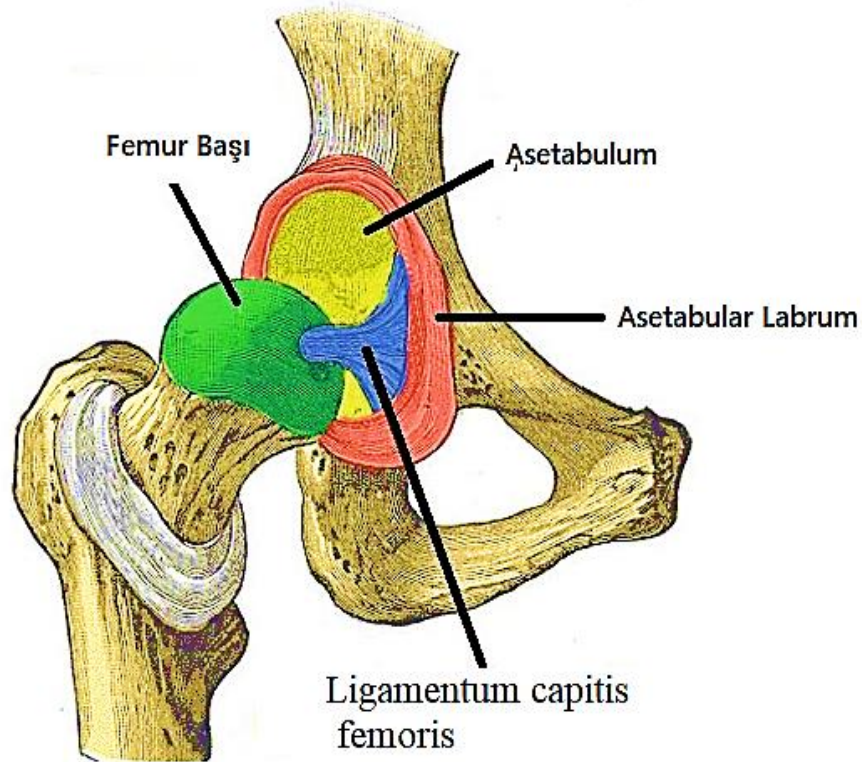
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalça Eklemi Anatomisi

Kalça eklemi, caput ossis femoris ile asetabulum arasında oluşan enartrosis sferika grubu bir eklemdir. “C” şekilde bir yapı olan Asetabulum ilium (%40), ischium (%40) ve pubis (%20) kemikleri olmak üzere üç ayrı kemikleşme merkezi tarafından oluşturulur (8).

Asetabulumun yüzeyi 51 derece lateral ve 20 derece anteriora açılmıştır (9). Asetabulumun iç yüzeyi tamamen kıkırdak ile kaplı değildir ancak eklem temeli stabilizasyonunu “facies lunata” oluşturur. Yarım ay şeklindeki bu yapının uçlarında ve ortasında kıkırdak doku yoktur. Orta kısmı “fossa asetabuli” yağ ve bağ dokusu ile kaplıdır. Bu çukur yapı femur başı ile eklem stabilizasyonunda yetersizdir ve çukurun derinliğini arttıran esas yapı labrumdur. Alt kısımdaki “incisura asetabuli” adı verilen çentik hariç tüm asetabulum çevresini labrum çevrelemiştir (10). Labrum asetabulumun hacmini artırır ve femur başı ile olan uyumunu sağlar (11). Bunun yanında; eklem içi sinoviyal sıvı dengesini korur, eklem bina yükün dağıtılmasını sağlar, eklem içi negatif basınç oluşturur ve eklem stabilizasyonuna katkı sağlar (12).

Femur üst ucu yuvarlak küre şeklinde eklem yüzeyi olan en uzun ve güçlü kemiktir. Üst yuvarlak kısma “caput femoris” ve cisime bağlayan kısma “collum femoris” denir. Femurun ortasındaki “fovea capitis femoris” eklem içi bağ ligamentum capitis femoris yapışır (Şekil 2.1). Collum femoris ve diafiz arasında inklınasyon açısı vardır ve bu açı yetişkinlerde 130 ± 7 derece arasındadır (13). Bu açı kollodiafizler açısı olarak da adlandırılır.



Şekil 2.1: Kalça eklemine eklemli yüzeyleri - pelvik asetabulum ve femur başı

Basit bir eklem yapısı olmasına rağmen 20'den fazla kas ve kemik morfolojisinin 3 boyutundan dolayı kompleks bir yapı oluşur. Kalça bölgesi her iki tarafta 3 bileşenden oluşan eklem yapısı ve bunları saran kas, bağ dokuları, damar ve sinirlerden oluşur.

2.1.1 Kalça Eklemi Vasküler Anatomisi

Kalça eklemi vasküler yapısı olarak birçok kaynaktan sağlanır. Asetabulum üç ana arter tarafından kanlanır; Bunlar, obturatör, superior gluteal ve inferior gluteal arterlerdir.

Superior Gluteal Arter: A. İliaca interna'nın posterior bölümünün dallarıdır. Truncus posterior'un devamıdır. Asetabulum posterior kolonu ile aralarında 2 mm mesafe bulunur. Kemik ile arter arasında çevre yumuşak dokular bulunur.

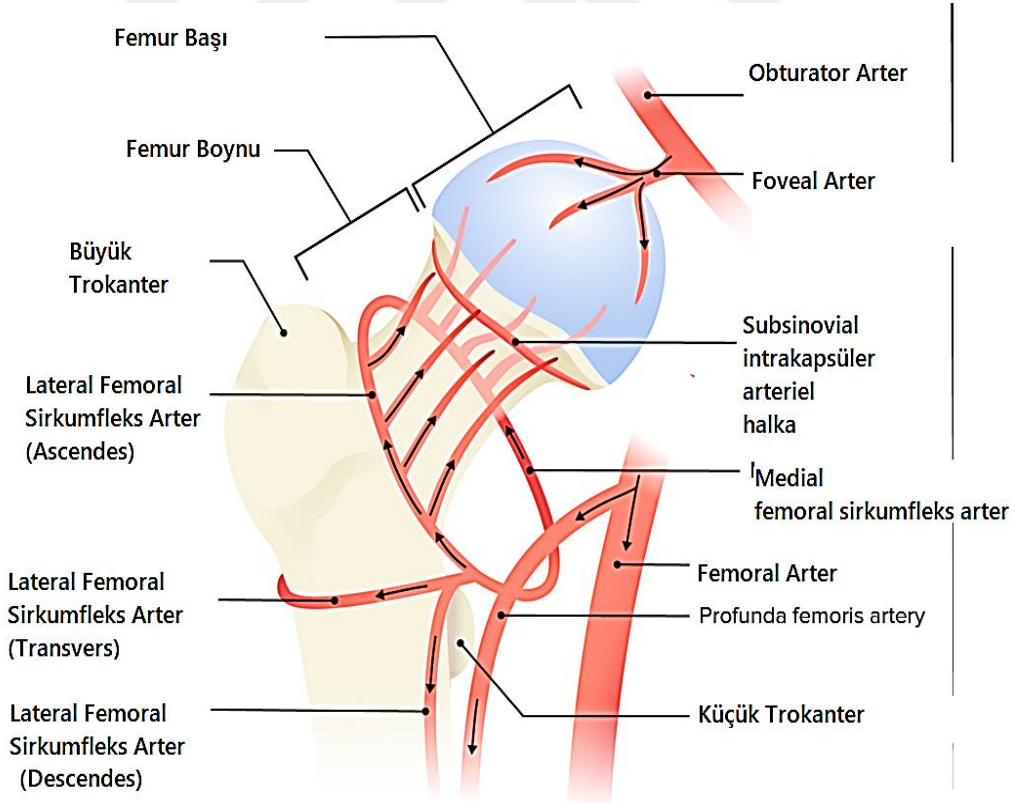
İnferior Gluteal Arter: A.iliaca interna'nın anterior dalıdır. Kalçanın ve uyluğun posteriorundaki kasları ve yapıları besler. İnfrapiriform foramen'den geçerek pelvisten ayrılır ve gluteal bölgeye gelir.

Obturatör Arter: Asetabulumun medialinde Asetabular dalı ile kas beslenmesini sağlar. Foveal arter olarak da bilinen Obturator arterin posterior kısmının küçük bir terminal dalı ligamentum teresi geçerek femur başının küçük bir alanını besler.

Kapsül ve labrum arasında oldukça gevşek ve vaskülarize bir bağ dokusu bulunur. Acetabulum'un postero-superior kısımlarını süperior gluteal arteri postero-inferior kısımlarını inferior gluteal arter beslerken, medial kısım obturator arterin acetabular dalından beslenir (14).

Femur Başı Vaskülarizasyonu: Proksimal Femurun Arteriyel beslenmesi 3 grup tarafından sağlanır.

- 1- Femur boynu etrafında bulunan ekstrakapsüler arteriyel halka,
- 2- Ekstrakapsüler arteriyel halkadan çıkan ascendes servikal dallar,
- 3- Ligamentum teres arteri



Şekil 2.2: Femur başı vaskülarizasyonu

Crock femur boynu çevresinde önde lateral femoral sirkumfleks, arkada medial femoral sirkumfleks arter dallarından oluşan ekstrakapsüler arteriyel bir halka yapısını bildirmiştir. Superior ve inferior gluteal arterler küçük bağlantılar ile bu ağa bağlanırlar. Lateral femoral sirkumfleks sartorius ve rectus femoris kaslarını altındadır. Ramus ascendes, ramus descendes ve r. Transversum denilen üç dal verir. Bu dallardan ascendes dalı önde intertrokanterik seviyede eklem kapsülüne girer, arkada ise kapsülün orbiküler lifleri arasında seyrederek. Bu dallar daha sonra femur boynunda “metafiz arter” i oluşturur. Ascendens arterler dört gruba ayrılırlar; anterior, medial, posterior ve lateral olarak adlandırılır. Bu dallardan lateral dal femur boynu ve başının beslenmesinin önemli kısmını sağlar. Ascendens arteriyel grup artiküler kırıkdağı kadar uzanır. Bu arterlere diğer bir isimle “retinaküler” arterler denir. Eklem kırıkdağı sınırında ikincil bir halka oluşur ve “subsinovial intraartiküler arteriyel halka” olarak adlandırılır. Arteriyel halka anatomik varyasyonlarına göre komplet ya da inkomplet olabilir. Subsinovyal intraartiküler arteriyel halkadan ayrılan dallar femur başına doğru girer ve “epifiz arter” olarak adlandırılır. Medial sirkumfleks arterin dalı asetabular dal, obturator arterin asetabular dalı ile birlikte femur başına lig. Teres aracılığı ile girer. Bu yapı femur başının beslenmesinde yetersizdir. Erişkinde, femur boynu sağlam olduğunda, metafiz ve epifiz damarları arasında epifiz iyileşme dokusu üzerinden iletişim vardır (15-17). Ancak bu damarların yerleri onları travmalara karşı duyarlı hale getirir (18).

2.2.Osteonekroz

Osteonekroz (ON) literatürde nedenine bağlı olarak avasküler nekroz, aseptik nekroz ve kemik infarktüsü gibi farklı isimlerle anılmaktadır (19). İskemi sonucu kemik iliği selüler elemanlarının ölümü anlamına gelmektedir ve kan akımının kesintiye uğraması sonucu kemikte oluşan patolojik ve radyolojik değişiklikleri tanımlar. Travmatik ya da travmatik olmayan nedenlerle olabilir. ON genellikle kalça ekleminde femur başında olur ancak diğer anatomik yapılarda da ON görülebilir (20). Farklı etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan ON kemiğin epifiz, metafiz ya da diyafizini tutabilir. Tutulumun ilerleyiciliği tutulum alanının eklem yüzeyine yakınlığı ve tutulum alanının büyüklüğü ile ilişkili olduğu bilinmektedir (21).

Avasküler nekrozun patofizyolojisinde temel nokta osteositlerin anoksisidir.

Bu nedenle kemik beslenmesini bozan her türlü vasküler neden avasküler nekroz ile sonuçlanabilir (22). Osteosit ölümü anoksiyi takiben 2-3 saat içerisinde gerçekleşir ve histolojik belirtiler 24-72 saat içerisinde ortaya çıkar. Osteosit başlangıçta çekirdek piknozisi ve kemikte yumuşama ile yansır. Daha sonra reaktif hiperemi ve kılcal damarlarda revaskülarizasyon, nekrotik bölgenin çevresinde bir noktaya kadar gelişir ve kemik rezorpsiyonu ile onarım işlemi başlar. Yeni canlı kemik ölü trabekülün üzerine gelir ve subkondral trabekülde kemik rezorpsiyonu yapının bütünlüğünü bozar ve eklem uyumsuzluğuna sebep olur. Subkondral kırığa sebep olan süreç onarımın rezorptif komponentidir ve “cutting-cone” olarak adlandırılır (22).

2.2.1. Femur Başı Osteonekrozu / Femur Avasküler Nekrozu

2.2.1.1.Genel Bilgi

Femur başını besleyen vasküler yapının travmatik ya da travmatik olmayan sebeplerden dolayı tıkanması ve femur başına yeterli kan ulaşamaması sonucunda femur başında meydana gelen osteonekroz femur başı avasküler nekrozu (FBAN) olarak adlandırılır (19).

FBAN ilk olarak Munro tarafından 1738 yılında tanımlanmıştır ancak etyoloji, patogenezi ve tedavisi Phemister tarafından 1934 yılında bugüne en yakın şekilde tanımlanmıştır (23).

Femur başındaki kan dolaşımının bozulması ve kemiğin canlı elemanlarının kaybı birçok faktöre bağlı olarak gelişir. Femur başındaki osteositlerin kaybı ile başlayan ve sonrasında progresif olan nekroz ile subkondral kırık, femur başında çökme ve dejeneratif artrite doğru ilerleyen süreçtir. Çoğunlukla bilateral olarak ortaya çıkar ve FBAN genellikle genç-orta yaş (30-40) hasta grubunda görülmektedir. Belirgin bir patoloji olmadan mekanik ve biyolojik faktörlere bağlı olarak FBAN’ın gelişme durumu söz konusu olduğu için etyolojisi net bir biçimde açıklanamamıştır. Bu nedenle etyolojik faktörler, travmatik ve travmatik olmayan iki temel grupta incelenirler.

2.2.1.2. Etiyoloji ve Patogenezi

Femur başındaki kan akımının azalmasında 3 temel mekanizma olduğu düşünülmektedir.

1-Vasküler Hasar

2-Tromboz ve embolizm

3-Ekstravasküler Bası

Bu mekanizmaların sonucunda kan akımı yavaşlar, kemik içi basıncı artar ve kan akımı durur. Sonuç olarak ise iskemi ve nekroz görülmeye başlanır (Şekil 1).

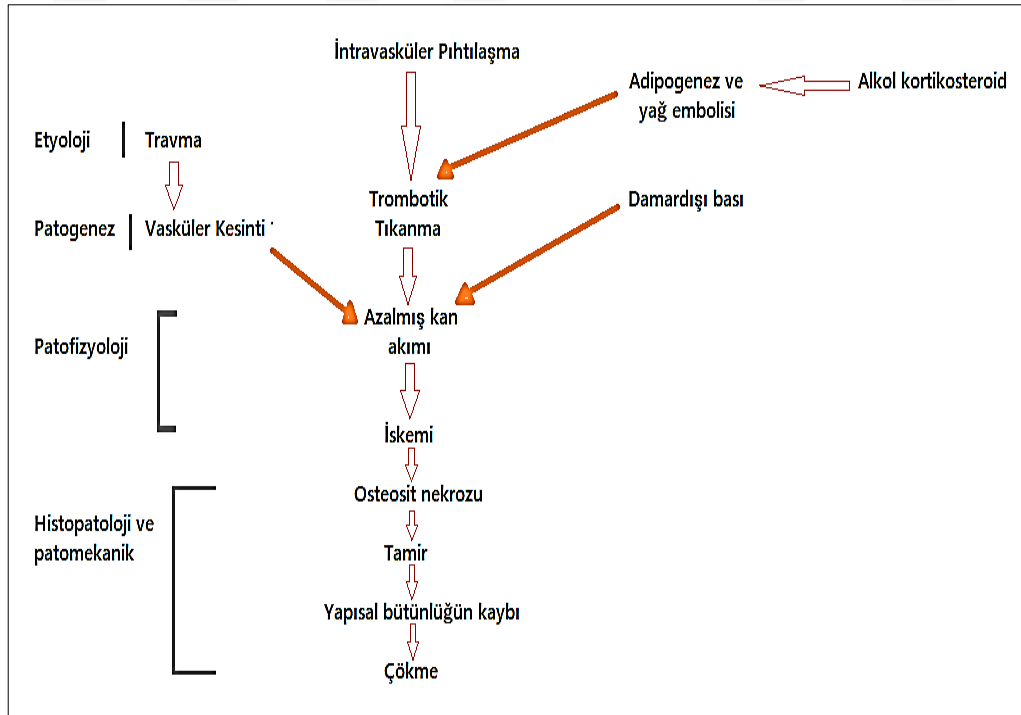
1. Vasküler Yaralanma: Kollateral dolaşımı sınırlı olan ya da bulunmayan damarlardan birinin mekanik olarak yaralanması nekroza sebebiyet verebilir. Travma sonrası vasküler yapıların zarar görmesi ile birlikte iskemi gelişir. Bu mekanizma en sık kapsül içi femur boynu kırıkları, kalça çıkıkları ve kompresyon kırıklarından kaynaklanır (24). Femur boynunun vasküler yapısı nedeniyle intrakapsüler kırıklar sonrası nekroz gelişme oranı çok yüksektir. İntertrokanterik bölgenin vasküler yapılarının uzaklığı nedeniyle ekstrakapsüler kırıklar avasküler nekroz açısından daha düşük insidansa sahiptir (25).
2. Tromboz ve embolizm: Vasküler bir yapının emboli ya da trombüs ile tıkanması sonucunda kemik dokusunda nekroz görülebilir. Osteonekroza uğramış femur başının büyük çoğunluğunda vasküler tromboz görülmektedir. Osteonekroz olgularının büyük çoğunluğunda koagülasyon probleminden söz edilebilir (26).

Yağ embolisi sonucu ile de bu tür tıkanmalar meydana gelebilmektedir. Dalış yapanlarda yüksek basınç etkisi ile uzun süren maruziyetlerden sonra hızlı dekompresyon kanda nitrojen baloncuklarının oluşmasına neden olur. Nitrojendeki bu değişim damar lümeninin tıkanması ile birlikte tromboz geliştirir. Bu durum *Caisson* hastalığı olarak bilinir ve nitrojen embolilerin birleşmesi ile lümen tıkanarak osteonekroz gelişir. Orak hücreli anemi hastaları da aynı şekilde osteonekroza sebep olabilir (27).

3. Ekstravasküler bası: Bu etyolojide intraosseöz ekstravasküler boşluk içindeki basıncın yükselmesi ile içinden geçen küçük damarlarda kan akışı azalır. Genellikle kortikosteroid veya alkol alımı ile ilişkili olarak, ekstravasküler basınçtaki artışın venöz çıkış ve arteriyal giriş için kısıtlama yarattığı ve femur

başındaki kemik iliği elemanları ve osteositlerin iskemisine yol açtığı bilinmektedir (22).

Kemiğin medüller kavitesi içerisindeki kemik iliği elemanları, yağ ve bu dokuyu çevreleyen kortekste basınç artışı damarın tıkanmasına ve nekroza sebep olur. Medüller kavite içerisindeki elementler kapalı bir kompartmanın içine yerleşmişlerdir. Kortikal kabuk kemik iliği elemanlarını, trabeküler kemiği ve yağı çevreleyen sert bir kabuk oluşturur. Bu yapıların herhangi birinin artması ile birlikte kemik içi basıncının orantısız artmasına neden olur. Basınç artışı ile birlikte tıkanmaya yatkın damarlar etkilenir ve nekroza yol açar. Kortikosteroid kullanımı ve hemofili sonrası femur başı osteonekrozu görülmesi, Gaucher hastalığı gibi durumlardaki patolojiyi açıklamaktadır. Örneğin Gaucher hastalığında serebrozid metabolizmasında bozukluk izlenir. Hastalık ile birlikte retiküloendotelial hücrelerde lipid birikimi olur. Lipid yüklü hücreler ve makrofajlar tarafından kemik içindeki sinüzoidler baskılanır. Erkeklerde intertrokanterik alandaki yağ içeriği daha fazladır buna bağlı olarak osteonekroz görülme sıklığının daha fazla olmasının ilişkili bir neden olabileceği ileri sürülmüştür (28).



Şekil 2.3: Osteonekroz muhtemel patogenezi

FBAN'da altta yatan nedenin genellikle travma olduğu bilinmektedir. Femur başı çıkığı ve femur boyun kırığı sonucunda direkt arteriyel yaralanma ile birlikte FBAN oluşmaktadır. Yaralanma alanı ve asetabulumun kırığa katılıp katılmadığına bağlı olarak insidans %10-25 arasında gözlenmektedir. Acil müdahale ile redüksiyonun erken yapılması durumunda kalça çıkıklarında FBAN oranının %50'lerden %22'ye düştüğü rapor edilmiştir (29). Travma dışındaki nedenlerde hastalığın patogenezi net olarak tanımlanmamıştır (Tablo 1) (30, 31). Kortikosteroidlerin avasküler nekroz oluşturmaları venöz dolaşımın bozulması, intraosseöz basınç artışı ve lipid hipertrofisi ile açıklanabilir. Avasküler nekrozun birincil sebebi kortikosteroid olmamasına karşın uzun süreli kullanımlarda kemik kök hücrelerindeki adipogenez ve sistemik lipid değişiklikleri ile sekonder olarak nekroza neden olur. Şiddetli akut solunum sendromu olan ve farklı tipte steroid tedavisi alan 539 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerin %39.5'i ve kadınların %19.3'ü FBAN tanısı almıştır(32). FBAN ve doz, uygulama yolu ve tedavi süresi arasındaki ilişki çelişkilidir ancak çalışmalar kümülatif kortikosteroid dozunun FBAN'da en belirleyici faktör olduğunu göstermektedir (33).

Alkol tüketimi ile femur başı subkondral bölgelerde yağ hücresi hipertrofisi ve proliferasyonu gözlenir. Etanol, kemik mezenkimal kök hücrelerinin (hBMSC'ler) proliferasyonunu bozarak bunların adipositlere farklılaşmasına sebep olur ve bu da kemik kaybına ve yapısal hasara yol açar (34). Yağ embolisi, damar duvar hasarı ve kemik iliğindeki basınç ile nekroz süreci gerçekleşir. Alkol ve glikoz diyeti ile beslenen sıçanlarda, kontrol deneklerine kıyasla daha düşük kemik mineral içeriği ve yoğunluğu tespit edildi. Hamsterlerde alkol, femurun distal kısmındaki trabeküllerin incelmeye neden oldu. İnsanlarda alkol, plazma kalsiyum düzeylerinin artmasına, osteokalsin ve dolaşımdaki paratiroid hormon düzeylerinin düşmesine, serum kalsitriolünün azalmasına, kemik hacminin azalmasına ve osteoklast sayısının artmasına neden olur(35). Osteonekroz gelişme riski alkol kullanma süresi ve miktarı ile doğru oranda artmaktadır. FBAN'lı hastaların %20-30'unda alkol tüketiminin fazla olduğu bildirilmektedir (36).

Orak hücreli anemi mikrotromboza yol açarak osteonekroz ve bazen de osteomyelite neden olabilir. Hücrelerdeki anormal yapılanma nedeniyle lokal kan

akışındaki kısıtlamalar iskemiğe sebep olur. Daha şiddetli vakalarda hemiliz, artan kan hücresi aktivitesi ve kemik iliği boşluğunun gelişmesine yol açabilir. HIV (Human Immunodeficiency Virus) 'li hastalarda femur başı nekrozu hiperlipidemi ve ilaç tedavisi ile ilişkilidir. Matos ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada proteaz inhibitörlerinin hiperlipidemiye neden olabileceği ve nihayetinde osteonekroza sebep olacağı gösterilmiştir (31).

Sigara kullanımının da birçok hastalığın prognozuna katkı sağladığı gibi FBAN'da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında sistemik lupus eritematozusu, Gaucher hastalığı, pankreatit risk faktörleri ve lösemi gibi hastalıklar (Tablo 2.1) FBAN için risk faktörü oluşturmaktadır (37).

Tablo 2.1: Femur başı osteonekrozu etiyolojisi

A.Travmatik
1. Femur boyun kırığı
2. Kalça çıkığı
3. Kalçanın crush yaralanması
4. Vasküler yaralanma
5. Kalça cerrahisi
6. Kalça manipülasyonu
B. Travmatik olmayan
1. Sistemik steroid kullanımı
2. Aşırı alkol kullanımı
3. Kontraseptif ilaç kullanımı
4. Gebelik
5. Hiperlipidemi
6. Caisson hastalığı
7. Dekompresyon hastalığı
8. Yüksek rakıma maruz kalmak
9. Koagülasyon sorunları ve hematolojik hastalıklar
a. Antitrombin III eksikliği
b. Protein C ve S eksikliği

- c. Plasminojen aktivatör eksikliği
- d. Hemofili
- e. Polistemi
- f. Orak hücreli anemi
- 10. Organ transplantasyonu
- 11. Metabolik hastalıklar
 - a. Hiperparatroidizm
 - b. Gut Hastalığı
 - c. Cushing hastalığı
- 12. Sigara kullanımı
- 13. Radyasyona maruz kalma
- 14. Gastrointestinal sistem hastalıkları
 - a. Pankreatit
 - b. Kron hastalığı
 - c. Ülseratif kolit
- 15. COVID-19
- C.İdiopatik

Klinik ve patolojik değişiklikler etyolojiyi takiben aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilirken, metabolik ve histolojik değişiklikler kısa süre içerisinde ortaya çıkar. Vasküler olarak değişimden hemen sonra hücreler canlılıklarını kaybeder. Radyolojik olarak değişikliklerin görülmesi 2 aya kadar sürer. İlk haftalardan itibaren femur başında fibröz doku değişiklikleri oluşmaya başlar ancak radyolojik olarak anormallik gözlenmez. Klinik olarak hasta tek taraflı ağrıdan bahseder, normal eklem hareket aralığı olağandır ve femur başı eklem kıkırdağı sinovyal olarak beslendiği için patolojik değişikliklerden etkilenmez (38).

İlerleyen evrelerde ise tamir fibröz dokunun ilerlemesi sona ermiştir ve bu dokunun duvarları avaskülerdir. Subkondral bölgedeki kemik oluşumu nekroze kemikten daha yavaş geliştiği için net kemik kaybı, çökme ve subkondral kırıkla sonuçlanır. Femur başındaki bu çökme ve eklem yüzeyindeki bozukluk tamir aşamasındaki kemik rezorbsiyonundan kaynaklanır (19, 38).

2.2.1.3. Femur Avasküler Nekrozda Kullanılan Sınıflandırmalar

FBAN’da sınıflandırma diğer bütün hastalıklarda olduğu gibi osteonekrozun evrelendirilmesi ve sınıflandırılması uygun tedavi yöntemi için önemlidir. Nekroz alanını belirlerken FBAN’ın evrelerini haritalayan sınıflamalar arasında “Ficat ve Arlet” ve “Steinberg”, Association Research Classification Osseus (ARCO) ve Ohzono sınıflaması yer alır. Günümüzde en çok kullanılan sınıflandırma “Ficat ve Arlet” evrelemesidir.

Ficat-Arlet sınıflaması ilk olarak 3 evreleme olarak oluşturulmuş, sonra 4 ve daha sonra modifikasyonlarla 6 evrede FBAN sınıflaması yapılmaktadır (Tablo 2.2). Ancak klinikte en çok kullanılanı 4’lü olan sınıflama sistemidir (39)

Tablo 2.2: Ficat-Arlet Sınıflandırması

Ficat-Arlet Sınıflandırması	Görüntü bulguları
0	Normal bulgular (sessiz kalça)
I	Minör değişiklikler (hafif yamalı osteoporoz, trabeküler yapının bulanıklaşması, berraklığın kaybolması)
II a	Yaygın/fokal radyolojik değişiklikler (osteoporoz, skleroz, kist)
II b	Subkondral çökme (hilal bulgusu), femur başının bölgesel düzleşmesi
III	Femur başında kırılmış kontur, kemik sekestrem, eklem aralığı normal
IV	Femur başının düzleşmiş konturu, daralmış eklem aralığı, femur başının çökmesi, asetabuler osteoartritik değişiklikler

Nekrozun boyutunu ve lokalizasyonunu belirtmez Steinberg; Ficat- Arlet'e kemik sintigrafisi ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını da dahil ederek genişletmiştir. Steinberg sistemi tutulumun derecesini 3 alt gruba ayırmıştır: hafif (<%15 eklem yüzeyi veya başı etkilenir), orta (%15-30) ve şiddetli (>%30) (Tablo 2.3) (20).

Tablo 2.3 Steinberg Sınıflandırması

Evre	Bulgular	
0	Normal veya tanısal olmayan radyografi, manyetik rezonans veya sintigrafisi	
I	Normal radyografi. Anormal sintigrafisi ve/veya MRG	
II	Anormal radyografi: Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler	
III	'Hilal bulgusu' oluşturan subkondral çökme	
IV	Femur başında düzleşme	
V	Asetabuler komponentin eşlik eden veya etmeyen eklem aralığı daralması	
VI	İleri dejeneratif değişiklikler	
Evre	Derece	Bulgular
I ve II	A	Radyografi ve MRG'de baş tutulum <%15
	B	%15-30
	C	>%30
III	A	Eklem yüzeyinin <%15 kadar subkondral çökme ('Hilal')
	B	%15-30
	C	>%30
IV	A	Yüzeyin %15'i çökmüş ve <2mm çökme
	B	%15-30'a çökme veya 2-4 mm çökme
	C	>%30 çökme veya >4 mm çökme
V	A,B veya C	Asetabuler tutulum

ARCO sınıflandırılması ilk olarak 1994 yılında oluşturulmuş ve 2019 yılında revize edilmiştir (37) . Steinberg sınıflamasını esas almasının yanı sıra sınıflamaya lokalizasyonu da dahil etmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Association Research Classification Osseus Sınıflandırılması

ARCO Sınıflandırması	Görüntü bulguları
I	Röntgen: normal MRG: T1 ağırlıklı MRI'da düşük sinyal bandı
II	Röntgen: anormal MRG: anormal
III	X-ışını veya BT'de subkondral kırık
IIIA (erken)	Femur başı çöküntüsü ≤ 2 mm
IIIB (geç)	Femur başı depresyonu > 2 mm
IV	Röntgen: osteoartrit

2.2.1.4. Femur Başı Osteonekrozunda Klinik ve Görüntüleme

Osteonekroz tanısı genellikle öykü ile konur, çünkü birçok hasta kalça ağrısı gelişene kadar gelmeyebilir. Hasta klinik olarak semptomatik olduğunda, hastalık oldukça ilerlemiş olabilir. Bu nedenle oral veya parenteral steroid alan tüm hastalar için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. Aşağıdaki bilgiler ortaya çıkarılmalıdır: herhangi bir travma öyküsü; altta yatan hastalık, alkol kullanımı, tütün kullanımı; mevcut ilaçlar; geçmiş ilaçlar; eklem anomalilerinin tarihi; ağrının varlığı veya hareket kısıtlılığı; spora katılım, özellikle yüksek etkili sporlar; mesleki geçmiş; gebelik öyküsü; ve karaciğer hastalığı veya lipid anormalliklerinin varlığı.

Fizik muayene, hassasiyet için kalçanın lateral yüzünün palpe edilmesini ve topallığın, bacak boyu farklılığının, kitlelerin varlığının, anormal yürüyüşün, kas kuvvetinin ve hareket açıklığının belirlenmesini içerir(35).

Osteonekrozdan klinik olarak şüphelenildiğinde, görüntüleme teşhis için en doğru sonucu verir. Osteonekrozun erken evrelerinde düz radyografiler tamamen normal görülebilir. Osteonekrozun en erken radyografik işareti, femur başı konturu boyunca radyolüsent hilal şeklinde bir kenarın varlığıdır. Radyografilerdeki bu görünüm, subkondral trabeküler kemiğin nekrotik segmentinin yapısal çökmesinin sonucudur. Bu aşamada, hastalık zaten geri döndürülemez hale gelmiştir. Daha sonra radyografiler sklerotik değişiklikler göstermeye başlar ve yoğunluğun ortaya çıkması, cansız kemiğin mikro kırıklığından sonra kemik trabeküllerinin sıkışmasına, iliğin kalsifikasyonuna ve yeni kemiğin birikmesiyle nekrotik alanın onarımına ikincildir. Kemiğin eklem yüzeyinin düzleşmesi, daha fazla kemik çökmesinin bir işaretidir. Femur başındaki osteonekrozun radyografik görünümünü en iyi şekilde göstermek ve nekrotik lezyonun boyutunu daha iyi görselleştirmek için kalçanın ön-arka ve kurbağa bacağı lateral grafileri alınmalıdır (35, 40).

Şu anda, MRG osteonekrozun görüntülenmesi için altın standarttır. Osteonekroz için evreleme sistemlerinin çoğu artık MRG görünümüne dayanmaktadır. MRG, FBAN için yüksek derecede duyarlı (%99) ve özgül (%98) olduğu için tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (41). Osteonekrozun MRG'si değişiklikleri geleneksel radyografi veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) 'den daha erken gösterebilir. Ayrıca, bazen osteonekrozun erken evrelerinde görülen ve geleneksel radyografi veya BT'de görünmeyen bir özellik olan kemik iliği ödemi de saptayabilir (35, 40).

Osteonekrozdaki tipik MRG bulguları, T1 ağırlıklı görüntülerde orta veya düşük sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı ve diğer sıvıya duyarlı dizilerde yüksek sinyal yoğunluğudur. Hastalık ilerledikçe subkondral nekrotik lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal hattı ile çevrilidir ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal hattının merkezinde yüksek sinyal hattı görülür ve “çift hat” işareti oluşturur. İleri osteonekrozlarda, nekrotik segment hem T1 ağırlıklı hem de T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu sergiler. MRG sagittal, koronal ve aksiyel düzlemlerde yapılır ve T1 ve T2 ağırlıklı dizileri içerir. Histolojik bulgular ile MRG görünümü arasında mükemmel bir korelasyon olmasına rağmen, çoğu durumda nekrotik alan, yaşa bağlı olarak, kan ve ödem alanlarıyla karışık fibröz ve nekroz

alanları dahil olmak üzere çeşitli dokulardan oluşur. Bu nedenle nekrotik alanın MRG sinyali genellikle çok heterojendir ve sonuç olarak, bu sınıflandırma çok az klinik değere sahiptir (35, 42).

Tc-99 metilen-difosfonat kemik sintigrafisi ise FBAN değerlendirmesinde kullanışlı bir yöntemdir. Sintigrafinin FBAN tanısında duyarlılığı %78-83, özgünlüğü %75-83 olarak bildirilmiştir. Genel olarak geç tanı ve görüntülemeye infarkt alanı etrafındaki reaktif kemikte tutulum artmış olarak gözlenir. Bu da ölü ve reaktif kemik birleşimindeki artmış turnovera bağlı radyonüklit toplanmasını gösterir. Bilateral osteonekroz olgularında ise ya da erken evre osteonekrozun tanımlanmasında düşük sensitiviteye sahiptir (43).

2.3. Hematolojik Parametreler

2.3.1. Lökositler

Bağışıklık sistemi içerisinde bizleri enfeksiyona karşı koruyan kan hücreleridir. Hücreler şekillerine, boyutlarına, renklerine ve sitoplazma çekirdek oranlarına göre 5 ana kategoriye ayrılır. Bunlar monosit, lenfosit, nötrofil, bazofil ve eozonofil olarak bilinmektedir. Kanın yapısında bu 5 hücreden en fazla lenfosit ve nötrofil hücreleri görünmektedir. Günümüzde lökositlerin doğru ve keskin teşhis koyabilmek için farklı hücre sayma ve tanıma teknikleri vardır. Tipik olarak kan yayma tekniği ile mikroskop yardımı ile hücreler gözlenir ve analiz edilebilirler. Nötrofiller kanda yaklaşık olarak %50-60 oranında bulunur. Lenfositlerin “T” ve “B” lenfosit olarak tanımlanan özelleşmiş hücreleri bulunmaktadır. Nötrofil hücrelerinin mikroorganizmalara ve patojenlere karşı savunmada önemli rol oynaması ve lenfosit hücrelerinin de bağışıklık sistemini desteklemelerinin yanında virüslere karşı etkin savunma rolünde olmasından dolayı miktarları fazladır. Bu hücrelerinin sayısındaki artış ile vücuttaki inflamasyon veya enfeksiyon durumunda bir artıştan bahsedilebilir (44). Nötrofiller, bazofiller ve diğer granülositler doğumdan sonra bağışıklık üzerinde aktif rol oynar ancak lenfositlerin bağışıklık oluşturacağı hedef molekülü ya da patojeni tanıması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş molekülleri sentezlemesi gerekir. Vücudun savunma sisteminde en baskın olan doğumsal savunma sistemidir.

Vücutta hasar ya da enfeksiyon oluşması durumunda damarlarda salgılanan lökotrienler ve damarlardaki genişleme ile nötrofiller yoğun olarak bölgeye göç ederler (45, 46).

Lenfositler ise nötrofillerden farklı olarak edinsel bağışıklık yanıtı sağlar. Kemik iliğinde üretildikten sonra B lenfositler lenfoid dokuda, T lenfositler ise timusda olgunlaşma sürecini tamamlar. Dolaşımdaki lökositlerin %50'sini lenfositler oluşturmaktadır. Ömürleri nötrofiller ile karşılaştırıldığında zaman daha uzundur. T hücresi işlevi, T hücresinin tipine bağlıdır. Başlıca T hücreleri, CD8+ T hücreleri, CD4+ T hücreleri ve T düzenleyici hücrelerdir (yani baskılayıcı T hücreleri). Katil T hücreleri (veya sitotoksik T hücreleri) olarak da bilinen CD8+ T hücreleri, hücre aracılı bağışıklık için efektör hücrelerdir. Yardımcı T hücreleri olarak da bilinen CD4+ T hücreleri, hücre aracılı bağışıklık için efektör hücrelerdir. Başlangıçta, CD4+ T hücreleri de immün reseptör olarak olgunlaşmamıştır ve efektör işlevlere (yani bağışıklık işlevlerine) başlamak için etkinleştirilmelidir(47).

Son ana T hücresi türü, T düzenleyici hücrelerdir (baskılayıcı T hücreleri olarak da bilinir). Bu hücreler, bağışıklık tepkilerini modüle eder ve otoimmün süreçleri (otoreaktif bağışıklık hücreleri gibi) inhibe eder(45).

İnsanlarda B hücresi üretimi, intrauterinde karaciğerde ve doğumdan sonra kemik iliğinde başlayan yaşam boyu süren bir süreçtir. B hücreleri, istilacı patojenlere (antikorlar) karşı yönlendirilen antijene özgü immünoglobulin (Ig) üretimine aracılık etmekten sorumludur. Diğer yandan bir B lenfositin protein yapılı bir antijen tarafından direk uyarılmaz ve mutlaka yardımcı T lenfosit gereksinim duyar (48).

2.3.2.Trombositler

Trombositler hemostaz ve trombozun düzenleyicileri olarak görev alan diskoid şekilli, çekirdeksiz, küçük ve 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde ya da yakın zamanda gösterildiği gibi akciğerden meydana gelen (49) sistematik bir süreç ile megakaryositlerden oluşturulur ve 5-7 gün süresinde dolaşımda bulunurlar. Normal yaşam döngüsü boyunca trombositlerin boyutu giderek küçülür ve genç trombositler yaşlı trombositlerden ölçülebilir şekilde daha büyüktür. Damardaki yaşamlarının sonunda veya trombositin tam aktivasyonunu ve damarda oluşan bir pıhtıya katılmasını takiben, nötrofiller ve makrofajlar tarafından damardan çıkarılır ve vücuttan atılmak üzere dalağa taşınırlar.

Trombositin dolaşımdaki birincil rolünün, damar içinde birincil hemostaz ve kan akışının korunmasına yardımcı olmak olduğu uzun zamandır düşünülmüştür. Trombositler damar duvarına yakın bir bölgede bulunurken herhangi bir vasküler hasar veya yaralanmayı takiben, trombositler kanda aktive olurlar. Bu yanıt tipik olarak, Von Willebrand faktörüne bağlanan GP1b/V/IX kompleksinin yanı sıra GPVI ve α IIb β 1 reseptörlerini içeren trombosit üzerindeki spesifik reseptörler ile matrisin ilk etkileşimi yoluyla subendotelyal hücre dışı matrise yapışma ile başlayan birkaç aşamada meydana geldiği düşünülmektedir. Trombositin damar duvarına bu ilk bağlanmasını takiben, trombosit içinde sinyal iletimi ve başlangıçta yuvarlak veya “plaka” görünümlü trombositlerin düzleşmesi ile sonuçlanır. İlk pıhtı veya trombüs oluşumuyla sonuçlanan sıkı yapışmaya ikincil olarak, trombüs içine bağlanan aktive trombositler, integrin reseptörü α IIb β 3'ün aracılık ettiği trombosit-trombosit etkileşimleri yoluyla dolaşımdan yeni trombositleri dahil etmeye başlayacaktır(50). Adezyon ile düzensiz şekil alan trombositlerde radyal oluşumlar ortaya çıkar. Kontraktıl proteinlerin kasılması ile granüllerden proagregatuar faktörlerin salınımları uyarılır ve agregasyon artar.

Trombositin geleneksel rolünün, normal koşullar altında damarda hemostaz sağlamak ve patolojik koşullar altında tıkaçıcı bir trombüs oluşturmakla sınırlı olduğu düşünülse de, trombositlerin hemostaz veya trombozdan bağımsız başka potansiyel rolleri olduğu düşünülmektedir. Salgıları sayesinde zarlar üzerinde birçok immün reseptöre bağlanarak etki gösterir. Akut inflamasyona cevap için önemli bir rol oynayabilir ve nötrofil, granülosit ve monosit gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterebilirler (51). Bu amaçla, yakın tarihli bir çalışma, trombositlerin otofaji yeteneği sergilediğini göstermiştir; bununla birlikte, dolaşımdaki otofajideki rolü hala belirsizdir(52).

Trombositin son zamanlarda önerilen bir diğer ilgili işlevi, kan ortamından örnek alma yeteneğidir. Çevrenin bu örneklenmesi, virüs veya bakterileri diğer bağışıklık hücrelerine sunma amacına hizmet edebilir. Bu da trombositlerin bağışıklık sistemi üzerinde daha fazla rolü olduğunu düşündürmektedir (51).

Günümüzde nötrofil/lenfosit (NLO), monosit/lenfosit (MLO), platelet/lenfosit (PLO) oranları çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan uyaranlara karşı güvenilir

ve kolay erişebilir bir immün yanıt belirteci olarak hemen hemen tüm tıbbi disiplinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.3. Nötrofil/ Lenfosit Oranı

Nötrofiller, kemik iliğinde üretilen ve sistemik dolaşımda önemli bağışıklık işlevleri oynayan hücrelerdir. Lökositlerin yaklaşık olarak %50-60'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Normal nötrofil sayıları yaş gibi farklı faktörlere bağlıdır - ancak genellikle düşük bir nötrofil seviyesi, toplam beyaz kan hücrelerinizin %45'inden veya mikrolitre başına 1.5000 nötrofilden azdır. Normal bir nötrofil seviyesi, mikrolitre başına 1.500 ila 8.000 nötrofil arasındadır. Yüksek bir nötrofil seviyesi, mikrolitre başına 8.000'in üzerinde nötrofildir. Bunlar, vücudun istilacı faktörlere karşı savunmasında önemli bileşenleri oluşturur ve birçok çalışma inflamasyonun vücuttaki çeşitli hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Lenfositler sonradan edinilmiş bağışıklık hücreleridir. NLO inflamasyonun bir göstergesi olup nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. İnflamasyon hücrede meydana gelen hasarı onarmak, eksonejen ve endonejen uyaranlara karşı yanıt oluşturmak için organizmayı korumak amacıyla oluşturulur. Lökositlerin vücut üzerinde oluşan strese verdikleri fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüşe neden olduğu bilinmektedir ve bu ikisi arasındaki oran inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır (54). Kardiyovasküler sistem hastalıklarında, KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı), malignite, romatolojik hastalıklar ve viral, enfeksiyon tipi hastalıklarda NLO düzeylerini araştıran çalışmalar yapılmıştır(55-57). Ekonomik, kolay test edilebilir ve hesaplanabilir olması nedeniyle kullanım alanı yaygındır (58).

2.3.4. Monosit/ Lenfosit Oranı

Monositler bağışıklık hücreleri olup kazanılmış bağışıklıkta önemli görevleri vardır. Lenfositlerin sayılarındaki düşüş vücuttaki bağışıklık tepkisi ile karakterizedir ve sayılarındaki azalma genellikle vücuttaki bir inflamatuvar yanıtı gösterir. Monosit lenfosit oranını çalışmalar inflamatuvar bir belirteç ve prognostik bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (59, 60). Monosit lenfosit oranı kan tetkikinde değerlerin birbirine matematiksel oranı ile hesaplanır. MLO'nın multipl miyeloma, malignite ve lenfoma gibi hastalıklarda prognostik belirteç olarak kullanılmıştır. MLO daha karardır ve tek bir değere nazaran daha fazla tahmin değerine sahiptir (61).

2.3.5. Platelet/ Lenfosit Oranı

Trombositlerin başlıca görevi hemostazisin sağlanmasıdır. Damar duvarının hasar görmesi ile birlikte agregasyona uğrayarak tıkaç oluştururlar. Çok kısa bir süre içerisinde damar bütünlüğünün bozulmasını ve endotel tabakasının zedelenmesini gidermek için seri reaksiyonlar başlatılır. Normal koşullarda trombositlerin yapım ve yıkımları dengededir. Enfeksiyon, travma ve tromboz aktivasyonuna sebep olabilecek durumlar trombositlerin sayısında ve yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Yükselmiş trombosit sayıları altta yatan inflamasyonu gösterebilir ve bunun yanında düşük lenfosit sayıları kontrolsüz inflamatuvar belirteçleri temsil edebilir (62). Platelet lenfosit oranı rutin tam hemogramda analiz edilen platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. PLO ilk defa 2008 yılında Smith RA ve ark. tarafından tanımlanmıştır (63). PLO'nın son zamanlarda literatürde erken dönemli bir belirteç olarak kullanılabileceği gösteren çalışmalar mevcuttur. PLO başlangıçta onkolojik hastalıkları öngörmek için sistemik bir inflamasyon biyobelirteç işlevi gördü(64). Daha sonraları Osteoartrit, psoriatik artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalık olarak kabul edilen durumların yanında kardiyovasküler hastalıklarda da PLO düzeylerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (65, 66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 08/06/2022 tarih 2022/193 karar numaralı onay alındıktan sonra başlandı (EK-1). Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı kliniğimize 2012-2022 yılları arasında başvurarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (ENLİL HBYS v2.20.48) üzerinden 18 yaş ve üzeri yaştaki femur başı avasküler nekrozu tanısını almış, görüntü arşiv sistemi (PACS) üzerinde mevcut pelvis x-ray grafileri, MR görüntüleri ve laboratuvar sonuçlarında nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet değerleri bulunan, çalışma şartlarına uyan ve çalışmaya katılmak isteyen 106 (30 kadın; 76 erkek) hasta geriye dönük olarak incelendi. Çalışma grubu ile demografik olarak eş, çalışmamızı kabul eden sağlıklı 106 (30 kadın; 76 erkek) birey de kontrol grubuna dahil edilerek çalışma planlandı.

Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Femur başı avasküler nekroz tanısı almış olmak,
- Sistem üzerinde çalışmamız için incelenmesi gereken bütün verilerin mevcut olması
- 18 yaşından büyük olmak,
- Çalışmaya gönüllü olmak,
- Ficat-Arlet Sınıflamasına Göre I,II,III. Evrede bulunmak,

Çalışma Grubu Dahil Edilmeme Kriterleri

- Ficat Arlet IV. Evrede olmak,
- Daha önce geçirilmiş herhangi bir cerrahi öyküsü olmamak,
- Özgeçmişinde malignite öyküsü olan hastalar,
- Kemoterapik ilaç kullanımı öyküsü bulunmak,
- Hastanın çalışmayı reddetmesi

Hastalara ve/veya yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan; kontrol grubundaki sağlıklı bireylere de çalışma hakkında bilgi verilerek imzalı onam formu alınmıştır.

3.1.Ficat-Arlet Sınıflandırması

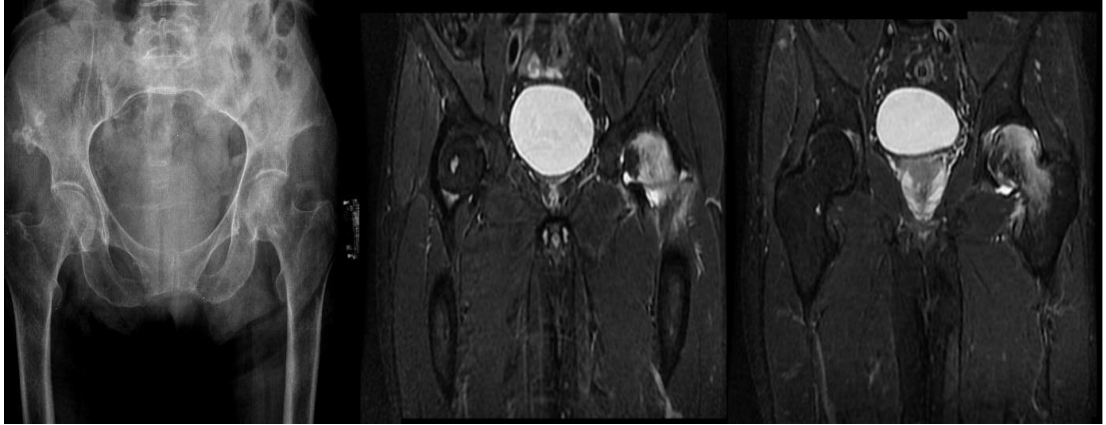
Çalışma için arşiv sisteminden alınan x-ray ve MRG görüntüleri incelenerek Evre 1, 2 (a ve b), 3 sınıflamaları oluşturulmuştur. İncelenen görüntülere göre

Direkt grafi bulguları normal ancak MRG’de pozitif bulguları bulunan olgular Evre 1’e



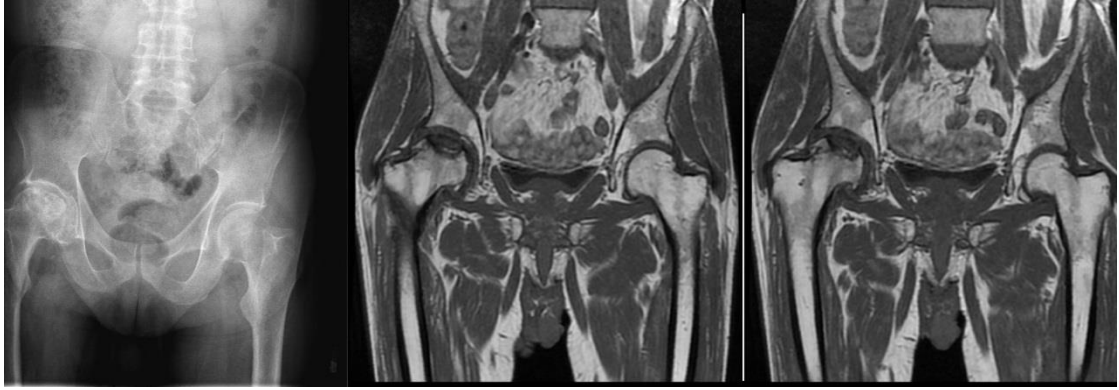
Şekil 3.1: Ficat Arlet evre 1, X-ray ve MR görüntüleri

Evre 2’de, grafide skleroz ve/veya kistler gözlenir. Subkondral kist formasyonu yoktur. Skleroza bağlı olarak dansite artmıştır ve lusensi alanları vardır.



Şekil 3.2: Ficat Arlet evre 2, X-ray ve MR görüntüleri

Evre 3 subkondral kırık gözlenir ve femur başı düzgünlüğünü kaybedip kollabe olur. Bu evrede direkt grafide “crescent” “hilal görünümü” gözlenir.



Şekil 3.3: Ficat Arlet evre 3, X-ray ve MR görüntüleri

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile incelenmiş ve bu değişkenlerin normal dağılmadığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bu değişkenlerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca hasta grubunun biyokimyasal ölçümlerinin Ficat-Arlet sınıflamasına göre karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Ayrıca çalışma gruplarının demografik özelliklere göre karşılaştırılmasında Ki-kare analizi ve t testi kullanılmıştır. NE ve NL ölçümleri için kesim noktası belirlemek için ROC analizinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya katılan ve kontrol grubundaki 106 hastanın 76'sı (%72) erkek , 30'u (%28) kadındır. Çalışma grubunun yaş ortalaması $44,61 \pm 13,66$ (18-75) ; kontrol grubunun yaş ortalaması $45,19 \pm 7,31$ (24-79) 'idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Bireylerin Demografik Özellikleri

		Çalışma (n=106)	Kontrol (n=106)	p
		n (%) Ortalama±Standart Sapma (Min-Maks)	n (%) Ortalama±Standart Sapma (Min-Maks)	
Cinsiyet	Erkek	76 (71,7)	76 (71,7)	1,000 ^Ψ
	Kadın	30 (28,3)	30 (28,3)	
Yaş (Yıl)		$44,61 \pm 13,66$ (18 -75)	$45,19 \pm 7,31$ (24 -79)	0,703 ^η

p>0,05, ^ηt testi; ^ΨKi-kare testi

Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Çalışma ve kontrol grupları yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).

Çalışmaya katılan bireylerin %40,6'sı FBAN'a göre genç popülasyondan oluşurken; %59,4'ü yaşlı popülasyonundan oluşmaktaydı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2: Çalışma Grubunun yaş grubu sınıflandırılması

Yaş Aralığı (Yıl)	Çalışma Grubu (n=106) n (%)
18-40	43 (%40,6)
41-80	63 (%59,4)

Hastaların röntgen grafileri ve MR görüntüleri üzerinden yapılan “Ficat-Arlet” sınıflandırmasındaki gruplar arası yüzdeler tablo 4.2 ‘de özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Çalışma grubunun Ficat-Arlet’e Göre Dağılımı

Ficat-Arlet	Sayı	Yüzde (%)
Evre 1	13	%6,1
Evre 2 (a ve b)	57	%53,8
Evre 3	36	%34

4.2. Gruplar Arası Hematolojik Parametrelerin Kıyaslanması

Gruplar arası karşılaştırılan Lenfosit, monosit, platelet ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun Nötrofil değerleri incelendiğinde ise ölçümler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Çalışma grubunda nötrofil değeri $4,94 \pm 1,89$; kontrol grubunda daha düşük olarak $4,21 \pm 1,17$ bulundu (Tablo 4.3).

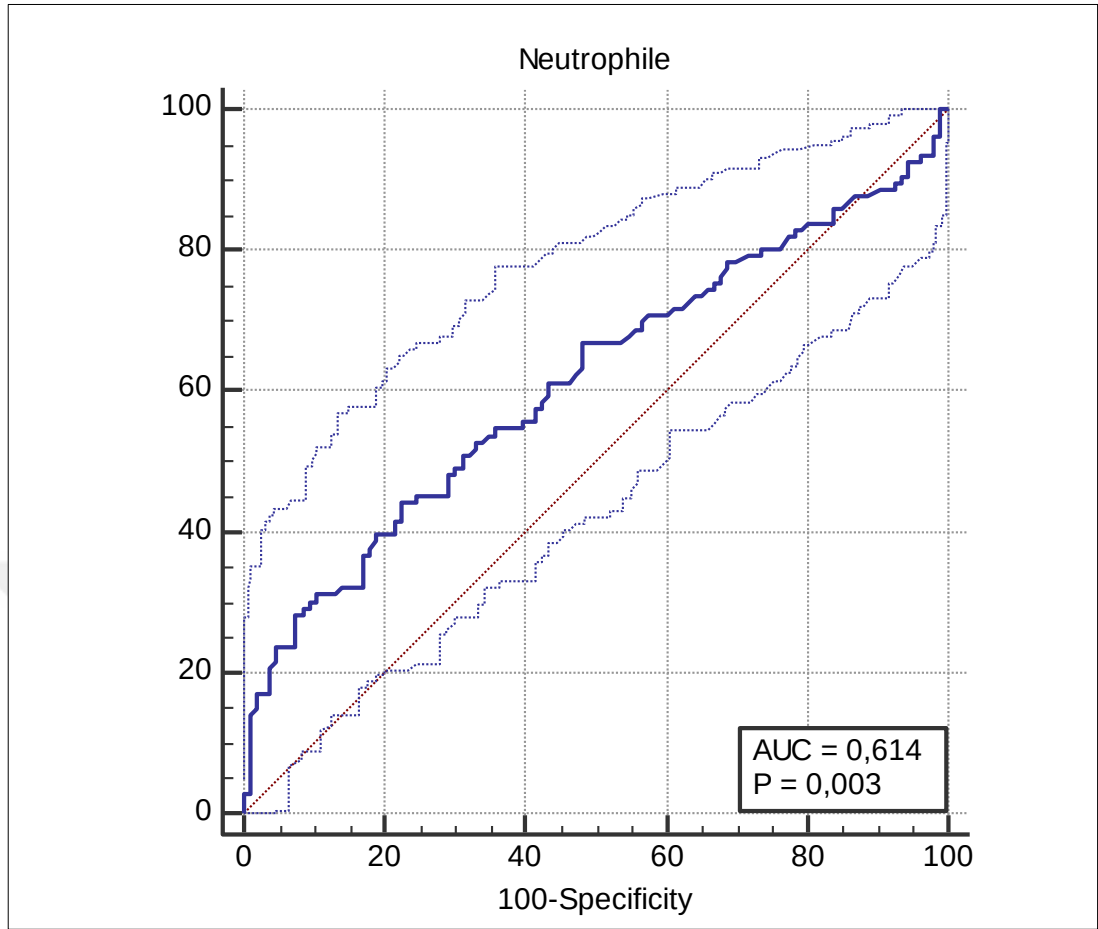
Tablo 4.4: Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranının Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup				p
	Çalışma		Kontrol		
	Ortalama±SS	Median (Q1-Q3)	Ortalama±SS	Median(Q1-Q3)	
Nötrofil	4,94 ± 1,89	4,66 (3,62 -6,13)	4,21 ± 1,17	3,94 (3,41 -4,82)	0,004*
Lenfosit	2,49 ± 0,74	2,5 (1,89 -2,96)	2,47 ± 0,64	2,39 (2,04 -2,89)	0,719
Monosit	0,68 ± 0,25	0,6 (0,5 -0,82)	0,6 ± 0,17	0,58 (0,49 -0,69)	0,051
Platelet	277,86 ± 88,15	266 (215 -322)	268,77 ± 57,31	263 (231 -299)	0,678
NLO	2,11 ± 0,85	2,02 (1,47 -2,59)	1,75 ± 0,44	1,74 (1,47 -1,99)	0,002*
MLO	0,29 ± 0,14	0,25 (0,21 -0,33)	0,25 ± 0,08	0,24 (0,21 -0,28)	0,100
PLO	120,9 ± 48,85	117,52 (86 -143,75)	113,83 ± 31,37	112,39 (93,95 - 131,35)	0,666

p>0.05, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PLO:Platelet Lenfosit Oranı, p: istatistiksel anlamlılık düzeyi,

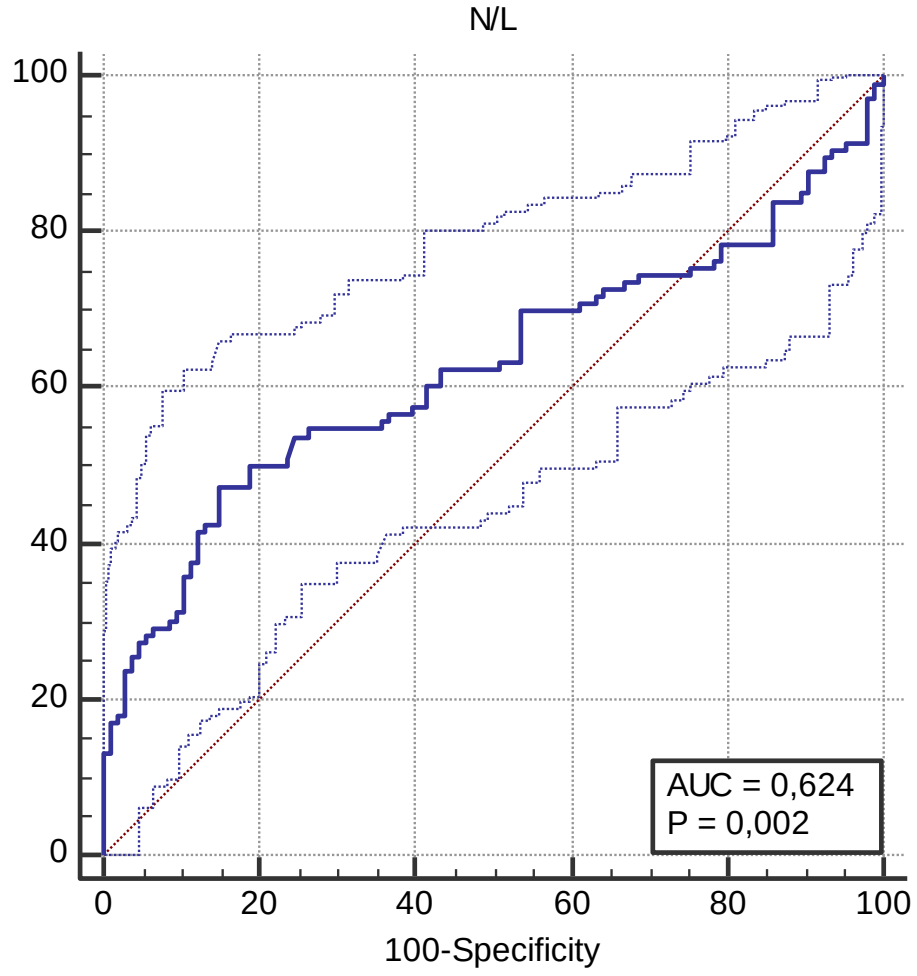
Gruplar arası Monosit/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı değerlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Nötrofil/Lenfosit Oranına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür. Nötrofil Lenfosit oranı çalışma grubunda (2,11 ± 0,85), kontrol grubuna (1,75 ± 0,44) göre daha yüksek bulunmuştur.

Nötrofil değeri gruplar arasında anlamlı olarak çalışma grubunda daha yüksek bulunduğu için bir kesim değeri belirlemek amacıyla ROC analizi uygulandı. 4,85 kesim değeri %44,34 ((%95 CI (34,7-54,3)) sensitivite ve Specifity=77,36% ile anlamlı değer oluşturduğu görüldü. Eğrinin altında kalan alan (AUC) =0,614 olarak değerlendirildi (p<=.05) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Nötrofil sayısının kesim noktasının tahmin modelinin ROC analizi altında kalan alan

Nötrofil Lenfosit Oranı ROC analizine göre kesim değeri 2,13 olarak belirlendi (sensivite %47,17 (%95 CI (37,4-57,1)); Spesifisite=84,91 %95 GA (76,6-91,1)). Cut-off değerinin sensitivitesi ve spesifisitesi istatistiksel olarak anlamlıdır ancak düşük düzeydedir (AUC=0,624; $p<0,05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Nötrofil/ Lenfosit oranının kesim noktasının tahmin modelinin ROC analizi altında kalan alan

Ficat-Arlet evreleri arasında oluşturulan gruplara göre değerlendirilen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranının Ficat-Arlet gruplar arası karşılaştırılması

		Ortalama$\pm$SS	Median (Q1-Q3)	p
Nötrofil	Evre 1	4,91 $\pm$ 1,91	4,61 (3,47 -6,27)	0,130
	Evre 2	5,23 $\pm$ 1,84	4,87 (3,85 -6,28)	
	Evre 3	4,5 $\pm$ 1,93	4,18 (3,37 -5,56)	
Lenfosit	Evre 1	2,44 $\pm$ 0,66	2,54 (1,73 -2,91)	0,846
	Evre 2	2,53 $\pm$ 0,75	2,49 (1,98 -2,94)	
	Evre 3	2,43 $\pm$ 0,76	2,49 (1,85 -2,98)	
Monosit	Evre 1	0,67 $\pm$ 0,28	0,61 (0,48 -0,77)	0,950
	Evre 2	0,68 $\pm$ 0,25	0,6 (0,52 -0,79)	
	Evre 3	0,68 $\pm$ 0,25	0,62 (0,49 -0,85)	
Platelet	Evre 1	312 $\pm$ 122	319 (242 -348)	0,423
	Evre 2	281 $\pm$ 88	266 (227 -324)	
	Evre 3	260 $\pm$ 71	265 (213 -315)	
NLÖ	Evre 1	2,12 $\pm$ 0,88	2,03 (1,58 -2,53)	0,739
	Evre 2	2,19 $\pm$ 0,84	2 (1,56 -2,6)	
	Evre 3	1,99 $\pm$ 0,85	2,08 (1,28 -2,5)	
MLO	Evre 1	0,28 $\pm$ 0,1	0,29 (0,21 -0,33)	0,882
	Evre 2	0,29 $\pm$ 0,14	0,25 (0,21 -0,31)	
	Evre 3	0,3 $\pm$ 0,15	0,25 (0,22 -0,34)	
PLO	Evre 1	133,06 $\pm$ 46,88	121,18 (102,12 -167,26)	0,578
	Evre 2	120,31 $\pm$ 50,49	116,86 (85 -140,87)	
	Evre 3	117,44 $\pm$ 47,54	111,78 (87,82 -140,84)	

p>0.05, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PLO:Platelet Lenfosit Oranı, p: istatistiksel anlamlılık düzeyi,

5. TARTIŞMA

Femur başı avasküler nekrozu (FBAN) morbidite oranı yüksek ve sakatlık ile bağlantılı bir hastalıktır. Erken teşhis bu oranları azaltarak hastanın yaşam kalitesini arttırabilir. Ülkemize ait geniş çaplı bir çalışma bulunmaması ile birlikte, Amerika’da AVN vakası yılda 15.000 kişiyi bulmaktadır ve bu kişilerin %18’i total kalça protezi cerrahisi olmak zorunda kalmaktadır (67). Bu sayı Güney Kore’de 14.103 olarak belirtilmiş, Çin’de ise tahmini kümülatif hasta sayısının 8,12 milyon olduğu çalışmalarla belirtilmiştir (68). FBAN’ın yetişkinlerde gelişmesine neden olabilecek riskler multifaktöriyeldir. Bu nedenle FBAN’ın önlenmesine yönelik girişimler yetersiz kalmaktadır. Ancak erken tanı ve evrelemesi, klinik şüphe duyulduğunda X-ray, MR görüntülemelerle yapılabilmektedir. Günümüzde nötrofil/lenfosit (NLO), monosit/lenfosit (MLO), platelet/lenfosit (PLO) oranları çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan uyaranlara karşı güvenilir ve kolay erişilebilir bir immün yanıt belirteci olarak hemen hemen tüm tıbbi disiplinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hemogram parametrelerinin kullanımının FBAN gibi hastalıklarda erken tanı ve teşhiste kolaylık sağlaması açısından araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

FBAN yaygınlık oranı Zhao D. Ve ark tarafından yapılan bir çalışmaya göre erkeklerde (%1.02) kadınlara göre (%0.51) önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtildi (18, 69). Çalışmamızda da hastane sistemi üzerinden çalışma dahil edilme kriterlerimize uygun belirlenen 106 hastada 76 (%72) kişi erkek iken 30 (%28) kadın hastaydı. Bu durum literatürdeki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Shah S. ve ark. yaptığı çalışmada çalışmadaki 20 hastadan %75’i 20-40 yaş arasında yer alırken 41-50 yaş arasında yalnızca %25 kişi bulunmaktaydı (70). İsveç’te 50 yaş üzerinde yapılan bir çalışmada ise osteonekroz insidansının yaş ile artış gösterdiğini belirtmişlerdir (71). Çalışmamızda 41-80 yaş arasındaki popülasyonu genç popülasyona göre daha yüksek (%59,4) bulduk. Önceki çalışmalardan daha geniş bir çalışma grubumuzun olması ve genellikle hastaneye ağrı ya da önceden alınmış FBAN teşhisi ile başvuran hastaların çalışma grubunu oluşturmaları nedeniyle popülasyonun daha yaşlı olması öngörülebilir.

Tam kan sayımı inflamatuvar hastalıklarının bazılarıyla ilişkili olup, Nötrofil, lenfosit, platelet gibi hücreler inflamasyonun çeşitli aşamalarında rol oynar. NLO gibi kan hücresi oranlarının önemi, maligniteler, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları da dahil olmak üzere iskemik kalp ve beyin hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz ve otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli kronik inflamatuvar durumların ciddiyetini ve/veya prognozunu tahmin etme konusunda kayda değer bir yeteneğe sahip olan inflamasyon belirteçleri olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (72). Jiang Jiang ve arkadaşlarının 2019 yılında 488 femur başı osteonekrozlu hastayı incelediği çalışmada femur başı osteonekrozlu hastaların nötrofil sayısının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı ortaya konmuştur (73). Çok sayıda femur başı avasküler nekrozu ile ilgili patolojik çalışma, femur başı nekrozunun erken evresinde osteonekroz ve kemiğin yeniden şekillenmesinin bir arada bulunduğunu doğrulamıştır (74). Kemik rekonstrüksiyon sürecinin femur başının erken nekrozunu tersine çevirmede veya osteonekroz sürecini geciktirmede öneminin büyük olduğu belirtilmektedir. Bu bilgiler bize, femur başı nekrozunun hızının, osteonekrozun erken evresinde nötrofillerin aktif immün savunması ve nekrotik doku temizliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha da önemlisi, nötrofiller femur başı nekrozunun erken evresinde sızar ve kemiğin yeniden şekillenmesi sürecine katılır. Çalışmamızda da nötrofil oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve literatür ile paralellik göstermektedir.

Gao ve arkadaşlarının 2019 yılında diz osteoartiti ile ilgili 205 hasta ve 120 kontrol grubunu incelediği çalışmada, evre 4 diz osteoartritli hastaların; evre 1-3 kontrol grubu karşısında Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Platelet/Lenfosit oranlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (75). Nötrofil oranındaki artış çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Kaymaz ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı araştırmada toplam 40 Legg-Calvé-Perthes (LCPH) hastalığı tanısı almış ve 25 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış, iyi prognoz beklenen grup ve kötü prognoza sahip grup arasında NLR değerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. İyi prognoza sahip grup ve kontrol grup arasında anlamlı bir

fark oluşmazken, kötü prognozlu grup ve kontrol grubu arasında gene NLR değerinde anlamlı yüksek değer bulunmuştur (76).

Mishima ve arkadaşlarının 2022 yılında LCPH ile ilgili yapmış olduğu çalışmada 83 adet LCPH tanısı almış hastanın NLR değeri kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup bu değer hastalar grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hatta, daha ileri evre hastalarda NLR değerinin düşük evredeki hastalara göre anlamlı şekilde yüksek çıktığı da belirtilmiştir (77). Legg-Calvé-Perthes hastalığı, muhtemelen büyük femur epifizine tek veya tekrarlayan bir iskemik hasarı takiben femur başının juvenil osteonekrozudur (78). Bu bilgiyle beraber bizim çalışmamızdaki erişkin hasta grubundaki NLR değerinin anlamlı şekilde yüksek çıkması, juvenil hasta grubunda görülen NLR yüksekliği ile koreledir. Ancak çalışmamızda evreler arası NLR değerlerinde herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonucu Evre I ve III'de yeterli sayıda hasta bulunmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

PLR geçtiğimiz 10 sene içerisinde çeşitli metabolik, nepolastik ve protrombotik hastalıkların tanısında evrensel bir enflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (79, 80). Djordjevic ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir çalışma ile bize PLR, MLR ve MPV/PLT değerlerinin bakteriyeminin doğal seyri ve sonuçlarında çok etkili öngörücüler olduğunu bize göstermiştir (81). Yaptığımız çalışmada ise MLR ve PLR değerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farkı olmadığı ortaya konmuştur. Femur başı avasküler nekrozu septik bir enflamasyon sonucu gelişen osteonekroz olup; herhangi bir mikroorganizma ile ilişkisi yoktur. Bu nedenle çalışmamızdaki PLR ve MLR değerlerinin kontrol grubuyla farkının olmadığını düşünmekteyiz. Aynı şekilde sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırılan Monosit ve Platelet sayılarında fark oluşmamasını bu şekilde açıklıyoruz.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda NLR'nin pek çok hastalığın inflamatuvar aktivitesi hakkında önemli bilgiler verdiği ve hastalıkların prognozunun öngörülebilmesi açısından yararlı olduğu gösterilmiştir (82). Bunun yanında günümüzde her klinisyenin rahatlıkla ulaşabileceği, görüntülemenin yanı sıra daha ucuz ve ulaşılabilir laboratuvar kan sayımı testi ile hastaların nötrofil, lenfosit,

platelet sayıları ve Nötrofil/Lenfosit (NL), Monosit/Lenfosit (ML), Platelet/Lenfosit (PL) oranlarını sağlık toplum ile karşılaştırmayı hedefleyen bu çalışma daha önce literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle kıyaslama yapabilmek ve literatür ile kıyaslayabilmek için kaynaklarımızın kısıtlıdır. Standart ve çok boyutlu analize izin veren yöntemlerle daha geniş örneklemleri ileri çalışmalar planlanmalıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Femur başının avasküler nekrozu (FBAN) femurun proksimaline kan akışının bozulmasına neden olan travmatik veya travmatik olmayan nedenlerle gelişen iskemi ile osteositlerin ölümü nedeniyle gerçekleşen bir osteonekroz türüdür. Çalışmamıza mevcut pelvis x-ray grafileri, MR görüntüleri ve laboratuvar sonuçlarında nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet değerleri bulunan, çalışma şartlarına uyan ve çalışmaya katılmak isteyen 106 (30 kadın; 76 erkek) hasta geriye dönük olarak dahil edildi. Çalışma grubu ile demografik olarak eş, çalışmamızı kabul eden sağlıklı 106 (30 kadın; 76 erkek) birey de kontrol grubuna dahil edilerek çalışma planlandı.

1. Çalışmamızda Nötrofil/Lenfosit Oranına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür. Nötrofil Lenfosit oranı çalışma grubunda ($2,11 \pm 0,85$), kontrol grubuna ($1,75 \pm 0,44$) göre daha yüksek bulunmuştur.
2. Çalışmamızda gruplar arası Monosit/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı değerlerine bakıldığında ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
3. Çalışmamızda Ficat-Arlet'e göre oluşturulan Evre 1,2 ve 3 grupları arasında ise göre değerlendirilen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda daha önce genellikle maligniteler, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları da dahil olmak üzere iskemik kalp ve beyin hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz ve otoimmün hastalıkları üzerinde çalışılan Nötrofil/Lenfosit (NL), Monosit/Lenfosit (ML), Platelet/Lenfosit (PL) oranlarını daha önce literatürde olmayan FBAN üzerinde değerlendirdik. Sonuçlarımız inflamatuvar süreç hakkında NLO'nun anlamlı sonuç verdiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızın örneklem büyüklüğü arttırılarak, daha spesifik etyolojik alt gruplar oluşturularak daha izole sonuçlar elde etmek mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Gülcü A, Sezer C, Taşbaş BA. Femur Başı Avasküler Nekrozunda Adjuvan Tedavi. Acta Medica Alanya2017;1:162-4.
2. Wang C-J, Cheng J-H, Huang C-C, Yip H-K, Russo S. Extracorporeal shockwave therapy for avascular necrosis of femoral head. International Journal of Surgery2015;24:184-7.
3. Adıyaman S. Femur Başı Avasküler Nekrozu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 53.
4. Canale S, Beaty J. Miscellaneous nontraumatic disorders. ST Canale, JH Beaty Campbell's Operative Orthopaedics, 11th Edition Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier2007.
5. Salas AP, Mazek J, O'Donnell J, Mendez-Perez E, Brizuela-Ventura M, Velasco-Vazquez HA, et al. Hip Arthroscopy and Core Decompression for Avascular Necrosis of the Femoral Head Using a Specific Aiming Guide: A Step-by-Step Surgical Technique. Arthroscopy techniques2021;10:2775-82.
6. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine: Springer; 2006.
7. Nazik H, Nazik S, Çoban FG. Nötrofil Lenfosit Ve Platelet Lenfosit Oranlarinin Aktif Behçet Hastalarındaki Önemi. Bozok Tıp Dergisi2016;6:33-8.
8. Moore K, Dalley A, Agur A. Clinically oriented anatomy Lippincott William & Willkins: Philadelphia; 1999.
9. Nagao Y, Aoki H, Ishii S-J, Masuda T, Beppu M. Radiographic method to measure the inclination angle of the acetabulum. Journal of Orthopaedic Science2008;13:62-71.

10. Toogood PA, Skalak A, Cooperman DR. Proximal femoral anatomy in the normal human population. *Clinical orthopaedics and related research* 2009;467:876-85.
11. Kim Y-H. Acetabular dysplasia and osteoarthritis developed by an eversion of the acetabular labrum. *Clinical orthopaedics and related research* 1987:289-95.
12. Freehill MT, Safran MR. The Labrum of the Hip: Diagnosis and Rationale for Surgical Correction. *Clinics in Sports Medicine* 2011 2011/04/01/;30:293-315.
13. Calabrese N. 6 - Hip and Femur. In: Rynders SD, Hart JA, editors. *Orthopaedics for Physician Assistants (Second Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2022; 189-209.
14. Turgut A. Kalça eklemi anatomisi ve biyomekaniği. *TOTBİD Dergisi* 2015;14:27-33.
15. Ege R. Femur başının vasküler anatomisi. Kalça cerrahisi ve sorunları R Ege, ed THK Basımevi, Ankara 1994:48-51.
16. Crenshaw AH, Daugherty K, Campbell WC. *Campbell's operative orthopaedics*: Mosby Year Book; 1991.
17. Grose A, Gardner M, Sussmann P, Helfet D, Lorch D. The surgical anatomy of the blood supply to the femoral head: description of the anastomosis between the medial femoral circumflex and inferior gluteal arteries at the hip. *The Journal of bone and joint surgery British volume*, 2008;90:1298-303.
18. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Pathogenesis and natural history of osteonecrosis*. Seminars in arthritis and rheumatism; Elsevier, 2002:
19. Özdemir H, Baloglu M. Femur başının avasküler nekrozu: Tanı ve tedavisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 2010;9:41-51.
20. Yıldız C, Koca K, Atilla HA, Ekin Ş. Femur başı avasküler nekrozunda radyolojik tanı. *TOTBİD Derg*, 2013;12:62-7.

21. Lamb JN, Holton C, O'Connor P, Giannoudis PV. Avascular necrosis of the hip. *bmj*, 2019;365.
22. Yıldırım AMBOKAÖ. Avasküler nekroz: etiyolojisi ve patofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*. 2020;19:849-54.
23. Ege R. Femur başı avasküler nekrozu. *Kalça cerrahisi ve sorunları*, Ankara, Türk Hava Kurumu Basımevi, 1996:752-67.
24. Froberg PK, Braunstein EM, Buckwalter KA. Osteonecrosis, transient osteoporosis, and transient bone marrow edema: current concepts. *Radiologic Clinics of North America*, 1996;34:273-91.
25. Ahmet Murat Bülbül OK, Ahmet Özgür Yıldırım. Avasküler nekroz: etiyolojisi ve patofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*, 2020;19:849-54.
26. Sung P-H, Yang Y-H, Chiang H-J, Chiang JY, Yip H-K, Lee MS. Risk of venous thromboembolic events in patients with osteonecrosis of the femoral head undergoing primary hip arthroplasty. *Journal of Clinical Medicine*, 2019;8:2158.
27. Bolte H, Koch A, Tetzlaff K, Bettinghausen E, Heller M, Reuter M. Detection of dysbaric osteonecrosis in military divers using magnetic resonance imaging. *European radiology*, 2005;15:368-75.
28. Hou Ch, Shih TTF, Liu CY, Li YD, Enright T. Proton MR spectroscopy of the femoral head—evaluation of patients at risk for avascular necrosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2006;24:409-17.
29. Xu DF, Bi FG, Ma CY, Wen ZF, Cai XZ. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 years of age, with a focus on union rates and avascular necrosis. *J Orthop Surg Res*, 2017;12:28.
30. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *JBJS*, 1995;77:459-74.

31. Liu N, Zheng C, Wang Q, Huang Z. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *Experimental and therapeutic medicine*, 2022;23:1-15.
32. Guo K, Zhao F, Guo Y, Li F, Zhu L, Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: a retrospective study. *The bone & joint journal*, 2014;96:259-62.
33. Chan K, Mok C. Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis: diagnosis and management. *The open orthopaedics journal*, 2012;6.
34. Yoon B-H, Jones LC, Chen C-H, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis part 2: alcohol-associated osteonecrosis. *The Journal of Arthroplasty*, 2019;34:169-74.
35. Chang C, Greenspan A, Beltran J, Gershwin ME. Osteonecrosis. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, 2017:1764.
36. Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, Kotela I, Krakowiak J, Hordowicz M, et al. Avascular Necrosis of Femoral Head—Overview and Current State of the Art. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022;19:7348.
37. Hines JT, Jo W-L, Cui Q, Mont MA, Koo K-H, Cheng EY, et al. Osteonecrosis of the femoral head: an updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment. *Journal of Korean Medical Science*, 2021;36.
38. Olcay Güler İE. Femur başı avasküler nekrozu tedavisinde güncel literatür (ne diyor?): derleme. *TOTBID Dergisi*, 2020;19:923-32.
39. Cohen-Rosenblum A, Cui Q. Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthop Clin North Am*, 2019;50:139-49.

40. Murphey MD, Foreman KL, Klassen-Fischer MK, Fox MG, Chung EM, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives imaging of osteonecrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2014;34:1003-28.
41. Alkan H. Femur Başı Osteonekrozunda, Kombine Uygulanan Kor Dekompresyon-Kemik İliği Kök Hücre İmplantasyonu ve Medikal Tedavinin Klinik Sonuçlar: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
42. Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 1987.
43. Kokubo T, Takatori Y, Ninomiya S, Nakamura T, Kamogawa, Morihide. Magnetic resonance imaging and scintigraphy of avascular necrosis of the femoral head. Prediction of subsequent segmental collapse. *Clinical orthopaedics and related research*, 1992;54-60.
44. Kasim Ö, Kuzucuoğlu A. Lökosit Hücrelerinin Preparat Görüntüsünden Tespiti Ve Sınıflandırılması. *Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 2015;30:95-109.
45. Sauls RS, McCausland C, Taylor BN. *Histology, T-Cell Lymphocyte*. 2018.
46. Durmaz EÖ. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2013.
47. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2010;10:490-500.
48. Tüzüner N. T ve B Hücre Ontogenisi ve S› n› flama Adaptasyonu.
49. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 2017;544:105-9.
50. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interventional cardiology clinics*, 2017;6:1.

51. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2017;36:195-8.
52. Ouseph MM, Huang Y, Banerjee M, Joshi S, MacDonald L, Zhong Y, et al. Autophagy is induced upon platelet activation and is essential for hemostasis and thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2015;126:1224-33.
53. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013;17:675-81.
54. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 2001;102:5-14.
55. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2013;22:1169-74.
56. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013;88:218-30.
57. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review*, 2018;27.
58. Fei M, Tong F, Tao X, Wang J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of coronavirus disease 2019. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 2020;32:554-8.

59. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC cardiovascular disorders*, 2017;17:1-8.
60. Li S, Liu K, Zhang R, Gao Y, Fang H, Liu X, et al. Lower lymphocyte to monocyte ratio is a potential predictor of poor outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke and Vascular Neurology*, 2019;4.
61. Wang C-j, Pang C-y, Cheng Y-f, Wang H, Deng B-b, Huang H-j. Monocyte-to-lymphocyte ratio affects prognosis in LAA-type stroke patients. *Heliyon*, 2022:10948.
62. Zhang S, Cui Y-L, Diao M-Y, Chen D-C, Lin Z-F. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients. *Chinese medical journal*, 2015;128:2012-8.
63. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008;12:1422-8.
64. Gu X, Sun S, Gao X-S, Xiong W, Qin S, Qi X, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Scientific reports*, 2016;6:1-7.
65. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *The Journal of dermatology*, 2016;43:305-10.
66. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Arminger F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *British journal of cancer*, 2014;110:435-40.

67. Koval KJ. Orthopaedic knowledge update 7: home study syllabus: Amer Academy of Orthopaedic; 2002.
68. Gardeniers J, Gosling-Gardeniers A, Rijnen W, Koo K, Mont M, Jones L. Osteonecrosis. 2014.
69. Zhao D, Zhang F, Wang B, Liu B, Li L, Kim S-Y, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *Journal of orthopaedic translation*, 2020;21:100-10.
70. Shah SN, Kapoor CS, Jhaveri MR, Golwala PP, Patel S. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 2015;6:160-6.
71. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporosis International*, 2019;30:965-73.
72. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Scientific reports*, 2019;9:1-9.
73. Jiang J, Liu X, Lai B, Hu D, Lai L, Xu J, et al. Correlational analysis between neutrophil granulocyte levels and osteonecrosis of the femoral head. *BMC musculoskeletal disorders*, 2019;20:1-5.
74. Malizos KN, Quarles LD, Dailiana ZH, Rizk WS, Seaber AV, Urbaniak JR. Analysis of failures after vascularized fibular grafting in femoral head necrosis. *Orthopedic Clinics*, 2004;35:305-14.
75. Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte–lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*, 2019;47:4413-21.
76. Kaymaz B, Büyükdogan K, Kaymaz N, Kömürcü E, Golge UH, Goksel F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be a predictive marker of poor prognosis in Legg-Calvé-Perthes disease. *Hip International*, 2016;26:598-601.

77. Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Predictive ability of inflammatory markers and laboratory parameters in Legg-Calvé-Perthes disease: A single-center retrospective comparative study. *Medicine*, 2022;101:29061.
78. Kim HK. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *JBJS*, 2012;94:659-69.
79. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*, 2019;49:13037.
80. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS one*, 2013;8:67688.
81. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? *Mediators of inflammation*, 2018;2018.
82. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*, 2016;26:372-6.