

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

**LEGG-CALVÉ-PERTHES HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmail OYTUN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2015**

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

**LEGG-CALVÉ-PERTHES HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmail OYTUN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

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

**ANKARA
2015**

TEŞEKKÜR

Başta, bilgisi, engin tecrübesi, yeniliğe ve yenilikçi düşünmeye açık yapısıyla bana hep örnek olan ve uzmanlık eğitimime çok büyük katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral'a,

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimin diğer aşamalarında her zaman yardımcı ve öğretici olan tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy'a,

Tezin yapılmasına büyük katkıları bulunan radyoloji anabilim dalından Sayın Doç. Dr. Berna Oğuz'a ve Dr. Sinan Balcı'ya,

Asistanlık sürecinde gerek birebir çalışmalarımızda gerekse toplantılarda bilgi ve birikimlerini esirgemeyen hocalarım Sn. Prof. Dr. Mazhar Tokgözoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Muharrem Yazıcı'ya, Sn. Prof. Dr. Bülent Atilla'ya, Sn. Prof. Dr. Gürsel Leblebicioğlu'na, Sn. Prof. Dr. Ö. Ahmet Atay'a, Sn. Doç. Dr. Akın Üzümcügil'e, Sayın Doç. Dr. Ömür Çağlar'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Ayvaz'a, Sayın Doç. Dr. Egemen Turhan'a, Sayın Doç. Dr. H. Gökhan Demirkıran'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Gazi Huri'ye,

Uzmanlık eğitimimin zor yıllarında, nöbetlerde beraber çalıştığım ve bende yerleri ayrı olan asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan desteklerini esirgemeyen babam Zeki Oytun'a, annem Leymune Oytun'a, ablam Gönül Kurnaz'a ve kardeşim Cemal Aykut Oytun'a, sevgili eşim Merve Güner Oytun'a,

verdikeri her türlü destekten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Oytun, İ. Legg-Calvé-Perthes Hastalığı olan Çocuklarda Karotis İntimal Media Kalınlığının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Tezi, Ankara 2015. Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPH), sebebi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Etiyolojide vasküler patoloji suçlanmaktadır. LCPH'nin artmış kardiyovasküler ve kan/kan yapıcı organ hastalık riski ile ilişkili olduğuna dair artan miktarda bilgiler yayımlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da 30 LCPH'li hasta (grup I) ve 30 sağlıklı katılımcıda (grup II) karotis intima media kalınlığını (cIMT) ölçüldü. İncelenen çocukların yaş aralığı 3-12 arasındaydı. LCPH ve kontrol grubun yaş ortalaması sırasıyla 7,03 ve 7,33 tü. Grup I ve grup II cIMT açısından karşılaştırıldı. cIMT ortalama değerleri grup I ve grup II için sırasıyla $0,43 \pm 0,05$ ve $0,45 \pm 0,05$ idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,198$). Çalışmadaki 60 çocuk, daha sonra, 3-7 yaş ve 8-12 yaş grupları olacak şekilde ayarlandı. 3-7 yaş grubundaki 34 katılımcı ve 8-12 yaş grubundaki 26 katılımcı cIMT farkları açısından değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Bu çalışmamızda erken dönemde, hastalığın ana arterlerin duvarları üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Bu durumun, çalışma tekniği ile ilgili durumlardan veya erken aterosklerotik değişikliklerin henüz oluşmaması veya yöntemin bu durumu gösterememesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. cIMT değeri değişikliklerinde yaşın önemli bir belirleyici olduğu düşünüldü. LCPH, vasküler yapıları etkileyen ve kardiyovasküler riskleri artıran bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojik nedenlerini ve eşlik eden sistemik durumları ortaya koymak ve mortalite ve morbiditeyi azaltacak prevantif programları oluşturmak için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Legg-Calvé-Perthes hastalığı, karotis intima media kalınlığı, karotis ultrasonu, ateroskleroz.

ABSTRACT

Oytun, I. Evaluation of Carotid Intima Media Thickness in Children with Legg-Calvé-Perthes disease, Hacettepe University Medical School, Thesis in Orthopaedics and Traumatology, Ankara, 2015. Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD) is a disease with no exact cause. Vascular pathology is accused in the etiology. Some public data have been published regarding that LCPD is related with increased cardiovascular and blood/blood forming organ disorder risks. So, carotid intima media thickness (cIMT) in 30 children with LCPD (group I) and 30 healthy subjects (group II) was measured. The range of age of the children studied was between 3-12 years of age. Mean age of LCPD and control group was 7,03 and 7,33, respectively. cIMT was compared between group I and group II. Mean cIMT for group I and Group II was $0,43\pm0,05$ and $0,45\pm0,05$, respectively. There was no statistically significant difference between groups ($p=0,198$). 60 children in the study, then, were arranged as two groups formed in 3-7 years and 8-12 years of age fashion. 34 attenders in 3-7 years of age group and 26 attenders in 8-12 years of age group were evaluated according to cIMT differences. There was a significant difference statistically between two groups ($p<0,05$). In this study, no effect of the disease on great artery walls in early period was shown. It is thought that this was due to technical issues of the study or early atherosclerotic changes have not occurred yet or the method couldn't show it. It is demonstrated that age was an important determinant in cIMT value changes. LCPD is a disease that involves vascular structure and increase cardiovascular risks. More studies should have been developed in order to precisely define the etiology of this disease and associated systemic diseases and make preventive programmes that lead to decreased mortality and morbidity.

Key Words: Legg-Calvé-Perthes disease, carotid intima media thickness, carotid ultrasound, atherosclerosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Legg-Calvé-Perthes hastalığı	2
2.1.1. Tanımlama	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	3
2.1.5. Patogenez	11
2.1.6. Klinik Bulgular	13
2.1.7. Görüntüleme Çalışmaları	13
2.1.8. Sınıflandırma	15
2.1.9. Hastalığın Doğal Seyri	20
2.1.10. Prognoz	21
2.1.11. Ayırıcı Tanı	22
2.1.12. Tedavi Yöntemleri	22
2.2. Endotel	26
2.2.1. Damar Tonusunun Kontrolü	27
2.2.2. Dolaşımdaki hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi	27
2.2.3. Koagülasyon ve Fibrinolizin Düzenlenmesi	27
2.3. Endotel Disfonksiyonu	28
2.4. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	29
2.5. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Kalınlığı	30

3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Deneyin yapılışı	32
3.1.1. cIMT ölçümü	32
3.2. İstatistiksel değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

aIMT	Aortik intima media kalınlığı
ACAPS	Asymptomatic carotid artery progression study
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCA	Ortak carotid arter
cIMT	Karotid intima media kalınlığı
dGEMRIC	delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Eksternal karotid arter
EDHF	Endotel kaynaklı hyperpolarize edici faktör
FMD	Flow – mediated dilation
GAG	Glukozaminoglikan
GFK	Global Fibrinolitik Kapasite
ICA	İnternal karotid arter
ICAM-1	İntraselüler Ahezyon Molekülü 1
IL-1	İnterlökin 1
LCPH	Legg-Calvé-Perthes Hastalığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik Oksit
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PÇG	Perthes Çalışma Grubu
SRO	Scottish Rite ortezi
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vasküler hücre Adezyon Molekülü 1
VKI	Vücut kütle indeksi
vWF	von Willebrand faktörü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Nekrotik femur başında görülen histopatolojik değişiklikler	12
Şekil 2.2. LCPH’de Catterall Sınıflaması	17
Şekil 2.3. LCPH’de Herring’in Lateral Pillar sınıflaması	18
Şekil 2.4. Ortak karotid arter intima media kalınlığının ölçülmesi.	31
Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması	34

TABLolar

Tablo		Sayfa
Tablo 4.1.	Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması	34
Tablo 4.2.	Grupların cIMT değerlerine göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.3.	3-7 ve 8-12 yaş grupları arasında cIMT değerlerinin karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPH), sebebi tam olarak aydınlatılamayan, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Öne sürülen etiyolojik sebeplerin ortak patofizyolojik mekanizması, etkilenen bireyde femur başına olan kan akımında bozulma ile birliktedir. Bu kanlanmada azalma durumu, artmış tromboz, azalmış fibrinoliz ile birlikte olabilir. Son dönemlerde LCPH'li hastaların erişkin dönemlerinde çeşitli kardiyovasküler veya kan/kan yapıcı organ hastalıklarına, kontrol sağlıklı bireylere göre daha sık yakalandıkları ve bu hastalıklarla LCPH'nin ortak risk faktörleri içerdiklerine dair çalışmalar yayımlanmıştır. Karotis intima media kalınlığı (cIMT) özellikle aterosklerotik damar hastalıklarının belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. LCPH dışı birçok hastalık durumunda hastaların erken aterosklerotik ve/veya kardiyovasküler risk durumuna belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda LCPH'li hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerde cIMT bakarak, hastalık grubunda kardiyovasküler hastalıklar açısından olası risklerinin değerlendirilmesi ve sonuca göre bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takibinin önerilmesini amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Legg-Calvé-Perthes hastalığı

2.1.1. Tanımlama

Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPH), çocukluk çağıının sebebi tam olarak bilinmeyen ve kalçada kalıcı bir deformiteye yol açabilen hastalıdır. Kabaca, avasküler bir olayın femur başını etkilemesi söz konusu olsa da, durum kalçada avasküler nekroza yol açabilen diğer patolojilerden oldukça farklıdır. Femur başında bir yandan iskeminin neden olduğu nekroz ve çökme, bir yandan da tamir süreci ve rezorpsiyon aynı zamanlı olarak devam eder. Bu süreçte baş mekanik olarak tekrar şekillenebilir, düzleşip genişleyebilir. Hastalık kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan, ortaya çıkacak son durum hakkında karar vermek her zaman mümkün olmayabilir. Çocukluk çağı kalça patolojileri arasında önemli bir yeri olan LCPH'nin en iyi tedavisi hakkında görüş birliği yoktur

2.1.2. Tarihçe

LCPH, birbirlerinden bağımsız olarak 1910 yılında Harvard Üniversitesi'nden Arthur Legg, Fransız Jacques Calvé ve Avusturyalı bir cerrah olan Perthes tarafından tariflenmiştir. Waldenström 1909 yılında radyolojik değişikliklerle beraber patolojiyi tariflese de, bu ilk çalışmada hastalığın tüberkülozun başka bir formu olduğunu düşünmüştür [1].

Legg, hastalığı, 5-8 yaşlarında başlayan travma öyküsünün, ağrının ve spazmın olmadığı ve etkilenen bacakta kısalığa yol açan bir durum olarak tariflemiştir [2, 3]. Calvé, etkilenen bacaklarda atrofi veya palpe edilebilir bir kalça eklemi şişliği bulunmadığını tariflemiştir [4, 5]. Perthes, başlangıçta durumu erişkin dejeneratif artrit'in juvenile formu olduğunun düşünse de daha sonra hastalığı "kendini sınırlayan, inflamatuvar olmayan, femur epifizinin dejenerasyon ve rejenerasyon safhalarından etkilendiği, kemik restorasyonu ile sonuçlanan bir durum" olarak tanımlamıştır [6].

2.1.3. Epidemiyoloji

LCPH, en sık 4-8 yaşları arasında görülmesine karşın 2 yaşından ergenlik sonuna kadar görülebilir [7]. Erkeklerde, kız çocuklarına göre 4-5 kat daha fazla görülmektedir [8]. %10-12 sıklıkta bilateral kalça tutulumu görülmektedir [7-9]. Kalça tutulumu senkron değildir. Coğrafi ve etnik değişkenlere göre hastalık insidansı da değişmektedir. Ekvatoryal bölgelerde insidansı azken, kuzey Avrupa'da insidansı daha yüksektir. İnsidans beyaz ırkta 10,8/100,000, siyah ırkta 0,45/100,000, karışık ırkta 1,7/100.000 (0-14 yaş çocuklar arasında [10].

2.1.4. Etiyoloji

LCPH etiyolojisi tam olarak bilinmemesine karşın, hakkında birçok farklı görüş ileri sürülmüştür. Etnik ve coğrafik özellikler, travma, trombofili ve kan akımını bozan diğer faktörler, diğer genetik faktörler, maternal sigara içimi veya çocuğun hiperaktivitesi yapılan çalışmalarda hastalık ile uyumlu görülmüştür. Buna göre yaygın düşünce, LCPH'nin genetik ve çevresel faktörlerce belirlenen çok etkenli bir hastalık olduğudur.

Pıhtılaşma Bozuklukları

LCPH sebepleri arasında kan dolaşımı bozuklukları birçok çalışmada sebep olarak ortaya konulmuştur. Trombofili/hipofibrinoliz bozuklukları üzerinde daha çok durulmasına karşın kan akışkanlığında artış da bildirilmiştir [11].

Glueck ve ark. LCPH'li 8 sekiz hastanın beşinde anormal venöz trombüs durumu saptamışlar [12]. Etiklenen bireylerinde ailelerinde başka trombotik olay öyküsü de belirlenmiştir. Aynı yazarların yaptıkları diğer bir çalışmada 44 hasta çocuğun 23'ünde trombofili, 3'ünde hipofibrinoliz ve yedisinde lipoprotein (a) yüksekliği gösterilmiştir [13]. Trombofili saptanan hastaların 19'u protein C ve 4'ü protein S eksikliği göstermektedir. Yazarların yaptıkları bir diğer çalışmada ise 64 LCPH'li hastanın ellisinde koagülasyon anormallikleri saptanmıştır [14]. 23 hastada active protein C düşüklüğü, 160 kontrol grubu hastanın sadece 7'sinde saptanmıştır. Aktive protein C direnci

bu hastalardaki en sık trombotik bozukluktur. Bu yazarların dışında, yapılan diğer birkaç çalışmada da trombotik eğilimli koagülasyon bozukluklukları saptanmıştır [15-18]. Hollanda'dan yapılan bir çalışmada, LCPH'lı çocuklarda kontrol grubuna göre Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A mutasyonları daha sık olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada artmış Faktör VIII düzeyi ve Protein S eksikliğinin de artmış LCPH riski ile ilişkili olduğu saptanırken, fibrinojen ve Protein C düzeylerinin LCPH ile ilişkisi saptanmamıştır. Yazarlar bunu çocuklarda Protein C'nin erişkin düzeylere geç ergenlik döneminde ulaşması ile ilişkilendirmişlerdir [19]. Ne var ki, yapılan diğer birçok çalışmada özellikle Glueck ve ark. sonuçları kanıtlanamamıştır. McDougal ve ark. yaptığı çalışmada 49 LCPH'lı hasta incelenmiş ve protein C, protein S veya lipoprotein (a) bakımından bir farklılık saptanmamıştır [20]. Yine Gallistl ve ark. yaptıkları çalışmada 44 hastanın sadece birinde protein C eksikliği ve 3 hastada aktive protein C rezistansı saptanmıştır [21]. Yazarlar genetik trombofilinin LCPH etiyolojisinde yer almadığını bu sonuçlarla belirtmişlerdir. Arruda ve ark. yaptıkları çalışmada 61 LCPH'lı çocuk ve 296 kontrol grubu karşılaştırılmış ve bulunan tek genetik risk faktörü faktör V Leiden mutasyonu olarak saptanmıştır [15]. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), doğal bir antikoagülan olması nedeniyle incelenmiştir. Aksoy ve ark. yaptıkları çalışmada LCPH'li hastalarda dolaşımdaki TFPI seviyelerin artışı saptanmış ve bunu oklüzyon ve revaskülarizasyon gibi devam eden mikrovasküler olaylara kompanseuar bir defans mekanizması olarak yorumlamışlardır [22]. Aksoy ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada Global Fibrinolitik Kapasite (GFK) ve trombomodulin incelemesinde bulunmuşlardır. GFK birçok stimulator ve inhibitor molekülün dinamik etkileşimine bağlı gelişen net fibrinolitik cevabı göstermektedir. Trombotik olaylardaki fibrinolitik yanıtı incelemek amacıyla bir çok çalışmada araştırılmıştır [23-26]. Trombomodulin endotel hücre membrane ilişkili bir glikoproteindir ve antikoagülan system aktivasyonunda görev yapar. Buna göre LCPH'li hastalarda kontrol grubuna göre dolaşımdaki TFPI seviyeleri ve GFK anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [27]. Yazarlar artmış trombomodulin seviyelerini, hastalık seyrince devam eden

endotel hasarına veya inflamasyona bağlamışlardır. Artmış GFK ile beraber artmış trombomodulin, tromboza karşı kompensatuar bir reaksiyon olabilir.

Yapılan çalışmalarda birbirlerinden çok farklı sonuçlar çıkması birçok faktöre bağlanabilir. Bunlar arasında ölçüm farklılıkları, teknik yetersizlikler sayılabilir. Kesin olan bir şey varsa, o da genetik ya da kazanılmış trombofili / hipofibrinolitik, bu hastalığın etiyolojisinde yer aldığını kesin olarak göstermek için ileri ek çalışmalar yapılmalıdır.

Femur Başının Arteriyel Dolaşımındaki Sorunlar

Femur başı arteriyel dolaşımı esas olarak iki arteriyel anastomozdan gelir [28]. Ekstrakapsüler arteriyel halkadan gelen medial ve lateral sirkumfleks arterlerden ve en çok da medial sirkumfleks arterden beslenir. Femur başının esas arteriyel beslenmesi, medial femoral sirkumfleks arterin terminal dalı olan arteriyel halkanın lateral bölümünden sağlanır. Posterior trokanterik çukurdan lateral kapsüle girdikten sonra bu kan damarı lateral çıkan servikal arter olur. Bu damar, trokanter ve kapsül arasında ilerlerken dar bir alanda seyrettiği için özellikle 8 yaş altı çocuklarda sıkışabilir. Ekstrakapsüler halkaya ek olarak dört tane çıkan servikal arteriyel grupla birleşen bir subsinovyal kapsül içi halka daha vardır. Bu intrakapsüler halka, erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmak üzere tamamlanmamış halde bulunur. Çoğu zaman damarlar epifiz hattını geçmez ve az miktarda kan akımı ligamentum teresden sağlanır. LCPH, proksimal femur kan desteğinin tekrarlayan kesilmeleri ile karakterize mikrovasküler oklüzyon bir hastalıktır [29-32]. İskeminin mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da, iki temel mekanizma proksimal femur epifizinin arteriyel sistemini bloke eder. Birincisi geçici sinovitteki gibi aseptik inflamatuvar eksudanın oluşturduğu tamponat veya ekstrasvasküler alanda basınç artışına yol açan eklem içi kanama, ikincisi ise intravasküler pıhtılar nedeniyle femur başı kanlanmasının bozulmasıdır [28, 32-42]. Anjiyografik çalışmalar, LCPH'li hastalarda proksimal femur kanlanması hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Yapılan bir çalışmada hastalık belirtilerinin başlangıcını takip eden ilk 5 ayda superior kapsül arterilerindeki tıkanıklık gösterilmiştir [43]. İlerleyen

dönemlerde revaskülarizasyon gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada, medial femoral sirkumfleks arterdeki akımın azalmasıyla, kan akımında genel bir azalma saptanmıştır [44]. Kanlanmanın belirlenmesinde sintigrafik çalışmalar da kullanılmıştır. 25 geçici sinovitli hastanın incelendiği çalışmada 4 hastada, başlangıç döneminde düşük teknesyum radyoizotop tutulumu görülmüş, altı hafta sonra üçünün tutulumu normale dönerken birinde düşüklük devam etmiştir. Düşük tutulumun devam ettiği olguda daha sonra LCPH teşhisi konulmuştur [45]. Buna göre yazarlar geçici sinovitte geçici iskeminin de bulunduğu ve tekrarlayan iskemi ataklarının LCPH oluşumundan sorumlu olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Kaç iskemi atağının LCPH benzeri klinik tabloya yol açtığı, literatürde farklı sonuçları olan makaleler nedeniyle merak konusudur. Genç köpeklerde yapılan bir çalışmada, tek infarkt alanı, insanda görülen tipik değişiklikleri oluşturmamıştır. Diğer deneysel çalışmalarda da tek infarkt alanının LCPH'ndaki anatomik değişikliklere yol açmadığı gösterilmiştir [46-51]. Alpaslan ve ark. yaptığı yine köpek modeli kullanılan çalışmada ise, 45 köpekte tekrarlayıcı olmayan arteriyel embolizasyon yapılmış, radyolojik değişiklikler, makroskopik, mikroskopik spesimenler incelenmiş ve 15 LCPH'li hastanın femoral osteomi örneği ile karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak köpeklerde, insanlara benzer anatomik ve radyolojik değişiklikler oluşmuştur [52].

Femur Baş ve Boynunun Venöz Boşalımı ve Bozukluğu

LCPH'li hastalarda venöz drenajda bozukluklar bildirilmiştir. Normal venöz boşalım medial sirkumfleks venden olur. Çeşitli çalışmalarda LCPH'li hastalarda etkilenen femur boynunda venöz basınç ve komşu metafizde venöz konjesyon artar ve venöz boşalma diafizdeki venlerin distalinden olur [53-57]. Heikkinen ve arkadaşları, 55 kalçada yaptıkları çalışmada 46 olguda başlangıç ve fragmentasyon safhasında ve yüzde ellisinden azında da onarım safhasında anormal venöz boşalma paterni göstermişlerdir [58]. Venöz boşalmanın çok bozulduğu bu olgularda radyolojik değişiklikler de görülmüştür. Femur başında iyileşme olduktan sonra venöz akım da normale dönmüştür.

Venöz akımın, femur boynundaki venlere silikon enjekte edilerek tıkandığı bir köpek çalışmasında venöz akımın kesilmesine bağlı kemik içi basınç artmış ve avasküler nekroz (AVN) gelişmiştir [57]. Bu çalışma venöz sistemdeki bozuklukların hastalığın gelişimde bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Büyüme ve Gelişme Bozukluğu

LCPH'li hastalarda en sık gözlenen büyüme gelişme bozukluğu, kronolojik yaşa göre kemik yaşındaki gecikmedir ve bu durum hastalığın ilk yıllarında görülür [59, 60]. Karpal kemik yaşı, kronolojik yaşa göre 2 yıl veya daha fazla gecikmiştir. Erken başlangıçlı hastalarda kemik yaşındaki gecikmede, geç başlangıçlı hastalara göre, ileriki dönemde bir artış söz konusudur [61]. Hastalığın sonraki dönemlerinde kemik gelişimi hızlanır ve kronolojik yaşı yakalar. Kemik gelişiminde gecikme açıkça görülmesine karşın, bu durumun hastalık patogenezi ilişkisi tam olarak bilinmemektedir.

Hasta çocuklarda diğer pek çok büyüme bozuklukları gösterilmiştir. Hasta çocukların doğum ağırlıkları, normal çocuklara göre anlamlı derecede düşüktür [62] ancak Wayne-Davies ve Gormley doğum ağırlığı ile sonradan görülen kısa boy arasında bir ilişki saptayamamışlardır [7]. LCPH ile doğum boyu arasında ilişki olduğunu gösteren ilk çalışma "Norway Birth Registry" çalışmasıdır. Bu çalışmada 50 cm'nin altında doğum boyu olan çocuklarda doğum boyu 50 cm'nin üzerinde olanlara göre LCPH riskinin %50 daha fazla olduğu rapor edilmiştir [63]. Cameron ve Izatt, hasta çocukların yaşitlarına göre erkeklerde 1 inç, kızlarda ise 3 inç daha kısa olduklarını saptamışlardır [64]. 1978 yılında 232 LCPH'li çocuğu incelendiği geniş bir antropometrik çalışmada, LCPH hastalarında baş çevresinin ölçüsü normalken ekstremiteler distaline gittikçe daha belirgin olan büyüme kısıtlılığı olduğu görülmüştür [65]. En fazla ayak ve el gelişiminde gerilik olduğu ve oturma yüksekliğinin LCPH'de kontrol grubuna göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bu dismorfizm şekli "rostral sparing" olarak tanımlanmıştır.

Bütün bu gelişim basamaklarındaki geriliğe rağmen yapılan çalışmalarda, LCPH'li çocuklarda yavaş büyüme dönemini, bir "yakalama"

fazının takip ettiği gösterilmiştir. Bu hastalarda puberte normaldir ve çocuk 12-15 yaşına geldiğinde akranlarını yakalayabilir [66].

LCPH'li hastalardaki görülen büyüme bozukluklarının bazı çalışmalarda büyüme hormonlarının seviyelerindeki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmıştır. Somatomedin A seviyeleri, bir çalışmada düşük bulunmuştur [67]. Bir diğer çalışmada ise kemik yaşı geri ve kısa LCPH'li hastalarda Somatomedin C seviyeleri düşük çıkmıştır [68]. Tiroid fonksiyonlarının normal olduğunu belirten yayınlar olsa da, kontrol grubuna göre serbest T3 ve T4 seviyeleri yüksek çıkan hastalar bir takım çalışmalarda incelenmişlerdir [69-71].

Travma

Bazı çocuklarda, travmanın avasküler nekroz ve LCPH oluşumuna neden olduğu, bazı yazarlar tarafından ileri sürülmüştür [28, 72]. Gelişmekte olan femurda ana lateral epifiziyel arter, geçtiği dar bir aralıkta oluşan travmalar sonucu yaralanabilir. Bu damarlar femur başının kalın kıkırdığına girmektedir. Buna rağmen, travmanın LCPH'ye neden olduğunu söylemek zordur çünkü çocukluk döneminde birçok hafif travma söz konusudur.

Hiperaktivite ve Dikkat Eksikliği Bozuklukları

LCPH'li hastaların çoğu hiperaktif olmaya meyillidir. Yatak istirahati ile takip edilmiş 68 hasta çocuğun 48'inde ileri dönemde hiperaktivite tarif edilmiştir [73]. Yine Loder ve ark. incelenen olguların üçte birinde dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu bulunduğunu rapor etmişlerdir [74]. Hiperaktivitenin yüksek prevalansı, bu durumun hastalık etiyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir ancak kesin rolünün belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda, ailesel geçişli olguların olması, ikizlerde hastalık görülmesi, akla genetik geçişi getirmiştir. 4 kuşak incelenen bir ailede, 63 bireyin 28'inde hastalık saptanmıştır [75]. Wansborough ve ark. ilk hastadan

sonra doğan kardeşlerde %3 oranında hastalık geliştiğini bildirmişlerdir. Gray ve ark. ikinci ve üçüncü derece akrabalarda %8 oranında poligenik geçiş olduğunu bildirmişlerdir [76]. Bursh ve Nevelos, kendi serilerini ve diğer altı seriyi inceleyerek hastalığın her bir genotipinde X'e bağımlı resesif bir faktör ve otozomal homozigot bir allelin bulunduğunu bildirmişlerdir [77]. İki yakın zamanlı çalışma, kalıtsal bilateral femur başı osteonekrozu olan aileleri incelemiştir [78, 79]. Asyalı ailelerin birçok üyesinin otozomal dominant bir paternle etkilendiği bu olgularda, tip II kollajen geninde missense bir mutasyon (COL2A1 geninin 1170. kodonunda glisinin serin ile değişimi) saptanmıştır. Bu çocuklarda tipik LCPH radyolojik bulguları gözlenmiştir. İskelet displazilerinin aksine, kalça dışında bir iskelet tutulumu yoktur. Mutasyonun, kırıldak matriksinde zayıflamaya ve kırıldak içindeki kan damarlarında kesintiye yol açtığı düşünülmektedir. Bu mutasyon henüz sporadik veya ailesel olmayan bilateral geçişli olgularda tariflenmemiştir. Genetik geçişin saptanmadığı çalışmalar da vardır. 310 hastanın incelendiği bir çalışmada, herhangi bir kalıtsal faktör saptanmamıştır [7]. Bu tip yayınlar, yazarları, genetik geçişin etkisinin beklenenden az olduğu yorumunu yapmaya itmiştir. Buna göre diğer çalışmalarda hastalık sebepleri arasında genetik faktörlerin etkisinin yüksek çıkması, ailesel epifizyel displazili hastaların da kasıtlı olmadan çalışmaya dahil olmuş olabileceğini bu yazarlara düşündürmüştür.

Çevresel Etkiler

Hastalığın düşük sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu, kırsaldan daha çok kentsel alanda görüldüğü, özellikle ingiliz kaynaklı çalışmalarda gösterilmiştir. Hall ve ark. yaptıkları çalışmalarda, Liverpool merkezinde yaşayan çocuklarda yüksek prevalans saptamıştır. Bu çocuklar, kontrol grubuna göre daha kısa gövde boylu ve daha kısa ayaklı olarak rapor edilmişlerdir [80-82]. Daha sonra incelendiklerinde bu hasta çocuklarda kan manganez seviyesinde düşüklük saptanmıştır [83]. Bu sosyal faktörler, beslenme yetersizliğinin de bir hastalık etkeni olabileceğini düşündürse de bu bulgular, dünyanın değişik yerlerinde yapılan çalışmalarda gösterilememiştir.

“Birleşik” Hipotez

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

Sinovit

Sinovitin, hemen tüm hastalarda tabloya eşlik etmesi, iskemiyeye ikincil bir gelişme olarak yorumlanabilir. Sinovit hastalığının genellikle ilk bulgusudur ancak yapılan çalışmalarda bir sinovit atağından sonra LCPH gelişme riskinin %1-4 olduğu gösterilmiştir [84-89]. Yine de hastalığının sinovit ile başladığı ve artan intrakapsüler basıncın dolaşım bozukluğunu tetiklediği iddiası literatürde yer almıştır [90].

Diğer Nedenler

Maternal sigara kullanımının fetus büyümesine zarar verdiği bilinmektedir. Maternal sigara ve sekonder olarak sigara dumanına maruz kalmanın LCPH ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [91, 92]. “Swedish Inpatient Register”e dayanan geniş içerikli olgu-kontrol (852 hasta ve 4432 kontrol) çalışmasında maternal ve paternal sigara kullanımının ciddi ölçüde LCPH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. LCPH riskinin günlük sigara sayısı ile doğru orantıda ilişkili olduğu tespit edilmiştir [93].

Catterall ve ark. LCPH'nin inguinal herni ve genitoüriner malformasyonlarla ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada inguinal herniye LCPH'de normalden 8 kat fazla karşılaşılmıştır [94]. Daha sonraki serilerde LCPH'nin genitoüriner malformasyonlarla ilişkisi gösterilememiştir [95]. Norveç'te doğum verileri incelenerek yapılan bir çalışmada LCPH'de artmış inmemiş testis riski olduğu rapor edilmiştir [63]. Doğum verilerinde yetersiz bilgi olması nedeniyle inguinal herni ile hastalığının ilişkisi araştırılamamıştır, fakat Down sendromu ile LCPH arasında ciddi oranda birliktelik olduğu bulunmuştur. İngiltere'den minör konjenital anomalilerle LCPH ilişkisini araştıran çalışmada LCPH hastalarının yaklaşık yarısında en

az bir anomali saptanırken kontrol grupta bu oran %23 olarak bulunmuştur [96].

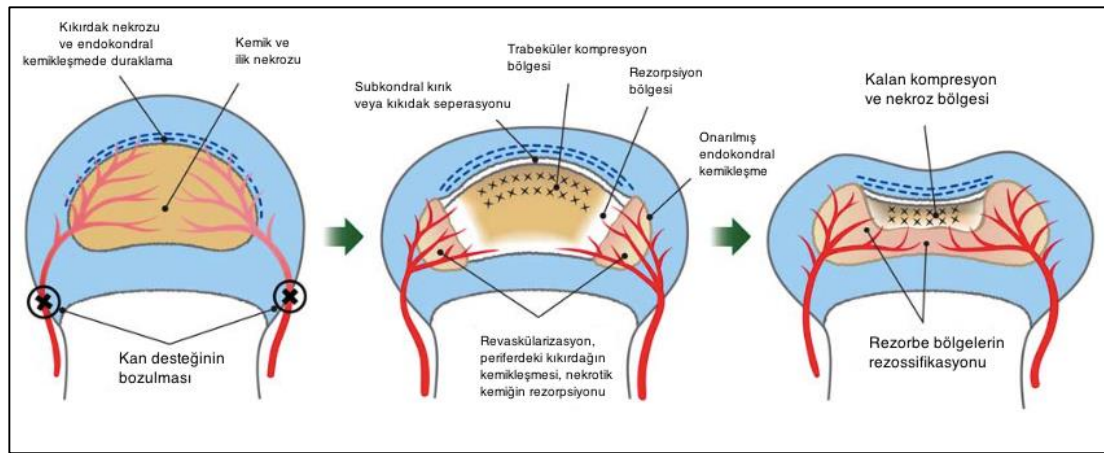
2.1.5. Patogenez

LCPH'nin etiyolojisi tam bilinmese de klinik ve deneysel çalışmalar femur başına giden kan akımındaki bozulmanın, hastalık sürecindeki ana patolojik olay olduğunu desteklemektedir. Az sayıdaki histopatolojik çalışmalarda LCPH'de eklem kıkırdağının, kemik epifizin, fizisin ve metafizin etkilendiği gösterilmiştir [97].

İnsan çalışmalarının yetersizliği, hayvan çalışmaları gibi alternatif yöntemlerle LCPH patogenezinin araştırılmasının önünü açmıştır. İskemik doku hasarı ve tamir sürecinin derinlemesine araştırılmasında, Kim ve ark. yaptığı domuz çalışmasının önemi büyüktür [98]. Bu modelde, iskeminin oluşturulması, nekrotik femur başının mekanik dayanıklılığında azalmaya yol açarak normalden daha yumuşak bir baş oluşmasına yol açar [99]. Avasküler nekrotik fazdaki mekanik bozulma, eklem kıkırdağının derin tabakasındaki nekroza, kalsifiye kıkırdağın ve trabeküler kemiğin mineralizasyon artışı ve sonuç olarak daha kırılğan bir yapı oluşturmalarına, tekrarlayan yüklenmelere bağlı oluşan aşınma ve yırtılmalar sonucu gelişen mikrokırıkları tamir edecek canlı hücrelerin olmaması sonucu olası mikrokırık akümülyasyonuna bağlı olabilir. Vasküler invazyon ve sonraki nekrotik kemik rezorpsiyonu, infarkte başın vasküler tamir fazında mekanik özelliklerini kaybetmesine yol açar. Femur başı, kalça eklemine yüklenmesine olan direnci, kritik bir seviyeden aşağı düştüğü zaman femur başında deformite gelişmeye başlar. Bisfosfonatlar gibi anti-rezorptif ajanların kullanımının prelinik çalışmalarda deformiteyi azalttığına gösterilmesi, iskemik nekroz sonrası femur başı deformitesi gelişiminde rezorptif sürecin önemini belirtmektedir [100, 101]. LCPH'de klinik geçerliliği henüz gösterilemese de, erişkin femur başı korunmasında bisfosfonatların önemi ümit vericidir [102, 103].

Eklem kıkırdağındaki değişiklikler temel olarak kıkırdağın orta ve derin tabakalarında olur. Bu değişiklikler derin tabakada nekroz, endokondral kemikleşmede kesinti, kıkırdağın altındaki subkondral kemikten ayrılması,

kıkırdığın vasküler invazyonu ve yeni aksesuar kemikleşmedir. Kemik epifizde, kemik iliğinin ve trabeküler kemiğin nekrozu, trabekülün kompresyon kırığı, nekrotik kemiğin fibrovasküler granülasyon dokusu ile invazyonu ve osteoklastik rezorpsiyonu ve bazı bölgelerde trabeküler kalınlaşma rapor edilmiştir. Fiziyel değişiklikler genellikle femur başının anterior kısmında olmakla birlikte fokal büyüme kıkırdığı kolonları endokondral ossifikasyon çizgisinin ötesine geçer. Metafiziyel değişiklikler genellikle hastalığın erken safhalarında görülür. Burada fiziyel kıkırdak kolonları, fibrokartilaj, yağ nekrozu, vasküler proliferasyon ve fokal fibrozis alanları görülebilir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Nekrotik femur başında görülen histopatolojik değişiklikler

Kalça eklemi major bir yük taşıyan eklemdir ve kalça yüklenmesi ile femur başı deformitesinin gelişmesi ilişkisi düşünmeye değer bir konudur. Çocuklarda, günlük aktivitelerdeki kalça yüklenmesine ilişkin veriler mevcut değildir ancak erişkinlerde total kalça replasmanları sonrası yapılan çalışmalar mevcuttur [104]. Çeşitli aktivitelerle ciddi kuvvetler kalça üzerine etki eder. Normal yürüme, kalça üzerine vücut ağırlığının 2.5 katı bir yük bindirirken koşu bandında koşma (8km/h) vücut ağırlığının 4.5 katı bir kuvvet yüklenmesi söz konusudur. Mekanik zayıflama ile birlikte gelişen kemik deformitesinin söz konusu olduğu bir hastalıkta kalça kontakt basıncını ciddi miktarda artıracak aktivitelerden kaçınmak mantıklı görünebilir. Ne bu miktarın ne kadar olduğu ne de bu aktivite kısıtlamasının deformite

önlenmesinde ne miktarda etkisi olduğu bilinmektedir.

Hastalığın başlama yaşı ile ilişkili olan remodelizasyon kapasitesi deformiteyi dengeleyen faktördür. Erken başlangıçlı LCPH'nin femur başının şekli açısından sonuçları hastalığın geç ortaya çıktığı hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir [105]. Yaşla kemik epifizin ölçüsü büyürken eklem kıkırdığı inceler, kıkırdak vaskülaritesi regrese olur ve büyüme potansiyeli azalır. Farklı yaşlarda remodelizasyon kapasitesi farklı olduğundan hastalığın ortaya çıkma yaşı sonuçları önemli ölçüde etkiler.

2.1.6. Klinik Bulgular

Genellikle hastalar hafif ağrı, aksama ve/veya kalça hareketlerinde kısıtlılık ile başvururlar. Semptomların başlangıcı sinsidir. Ağrı dizde veya kalçanın posteriorunda da hissedilebilir. Fizik muayenede çoğu hastada hafif aksama vardır. Bazı hastalarda Trandelenburg belirtisi de gözlenebilir. Kalça hareketlerindeki kısıtlılık hastalığın evresine göre değişir. Erken evrelerde hareket açıklığı genellikle iyidir. Sinovite bağlı kalçada irritasyon görülebilir ve bu ısrarcı olabilir. Kalça hareketleri arasında ilk kısıtlılık oluşanlar abdüksiyon ve iç rotasyondur. Fragmentasyon safhasında hareket kısıtlılığı ciddi boyutlara varabilir. Bazı hastalarda fleksiyon ve addüksiyon kontraktürleri gelişebilir. Reossifikasyon safhasında hareket açıklığı düzelebilir ancak burada da olsa femur başı deformitesi nedeniyle kalıcı bir kısıtlılık söz konusudur. Hastalığın süresine bağlı olarak uyluk ve baldır kaslarında atrofi meydana gelebilir. 1-2.5 cm'e kadar alt ekstremitte bacak boy eşitsizliği gözlenebilir [106].

2.1.7. Görüntüleme Çalışmaları

Direkt radyolojik incelemeler hastalığın çok erken dönemleri hariç tanı koydurucudur. Sadece ön-arka ve kurbağa pozisyonunda grafiler çoğu kez yeterlidir. Düz grafilerde lezyonun evresi, genişliği ve ağırlık derecesi tespit edilebilir. Radyografik bulgular gerçek olaydan 3-4 ay sonra belirgin hale gelir. LCPH ilk 3-6 ayda radyografik olarak sessiz kalır. Radyografi hastalığın progresyonunun takibinde de kullanılabilir [107]. Hastalığın radyografik olarak

sınıflandırma sistemleri mevcuttur. İleride bu bahse daha ayrıntılı değinilecektir.

Artrografi, erken dönemde kıkırdak epifizin yassılaşması ve ekstrüzyonunu göstermede kullanılabilir. Metafizyal ve fizyal hasarı göstermede yetersiz kalsa da, artrografik olarak görünen labrumun horizontal şekli femur başı lateral subluksasyonunu gösteren önemli bulgudur [108]. Direkt floroskopik görüntü ile kalça eklem örtünmesi dinamik olarak değerlendirilebilir. Hastalığın geç döneminde femur başının şeklinin değerlendirilmesinde de yardımcı yöntemdir. Artrografinin invazif yöntem olması ve tekrar uygulanmasının zorluğu hesaba alınmalıdır.

Kemik sintigrafisi ile iskeminin yaygınlığı ve ağırlık derecesini erken dönemde görmek mümkün olsa da günümüzde radyasyon riski ve femur başı-asetabulum kıkırdak ilişkisini göstermede yetersiz kaldığından kullanımı rutine binmemiştir. Sintigrafi ile lezyon düz radyografilerden 3 ay önce görülebilir [109].

MRG, LCPH'de tipik radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce, erken evrede hastalığın tanısının konulmasında yardımcı yöntemdir. Radyasyon riskinin olmaması, invazif olmaması, büyüme plağının görüntülenmesi bu yöntemin avantajlarıdır. Fiziyel irregüleriteyi göstermede düz radyografiden daha üstündür. Erken evrelerde ödem nedeniyle, nekrotik alanın kesin lokalizasyonunu MRG düz grafiye göre daha geç gösterir [110]. Hastalığın ilerleyen safhalarında MRG ve düz grafiler korelasyon gösterir [111]. LCPH'de nekrozun kesin lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede MRG diğer yöntemlere göre daha üstündür [112]. MRG'de görülen labrum horizontal şekli de prediktif öneme sahiptir ve "hinge" abdüksiyonunun oluşumundan daha erken femur başının ekstrüzyonunu gösterir. LCPH prognozu ve değerlendirilmesinde MRG'nin rolü araştırma evresindedir. Kıkırdağın Gadolinyumla güçlendirilmiş magnetik rezonans görüntülemesi ile (dGEMRIC) erken evrede radyografik değişiklik olmadan önce kemik perfüzyonundaki değişiklik ve kıkırdak zedelenmesi tespit edilebilir [113]. Bir çalışmada dGEMRIC'de LCPH'li hastaların femur başının medial kıkırdak kompartmanında Glikozaminoglikan (GAG) azalması olduğu gösterilmiştir.

LCPH'ye sekonder osteoartritte medial kompartmanda dejenerasyon başlayıp ve sonradan global hal aldığı gösterilmiştir [114]. Bu çalışmada dGEMRIC bulguları ile kalçanın Tönnis derecesi ve Stulberg sınıflandırması arasında korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle dGEMRIC tekniği kırıkta dejenerasyonu ve osteoartrit için güvenli belirteçdir [115]. Yakınlarda üç boyutlu MRG kullanılması ile femur başı sferikliği kaybının kantitatif değerlendirilmesi mümkün olmuştur [116].

Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın erken evresinde kemiğin trabeküler yapısı, kemik kollapsı ve sklerozu, kemikçi kistleri görüntülemeye izin verir. BT ile femur başı ile asetabulum arasındaki anatomik ilişki ve femur başı şeklinin üç boyutlu görüntüsü hakkında önemli bilgi alınabilir. Kullanımını kısıtlayan en önemli yanı yüksek radyasyona maruziyettir [117].

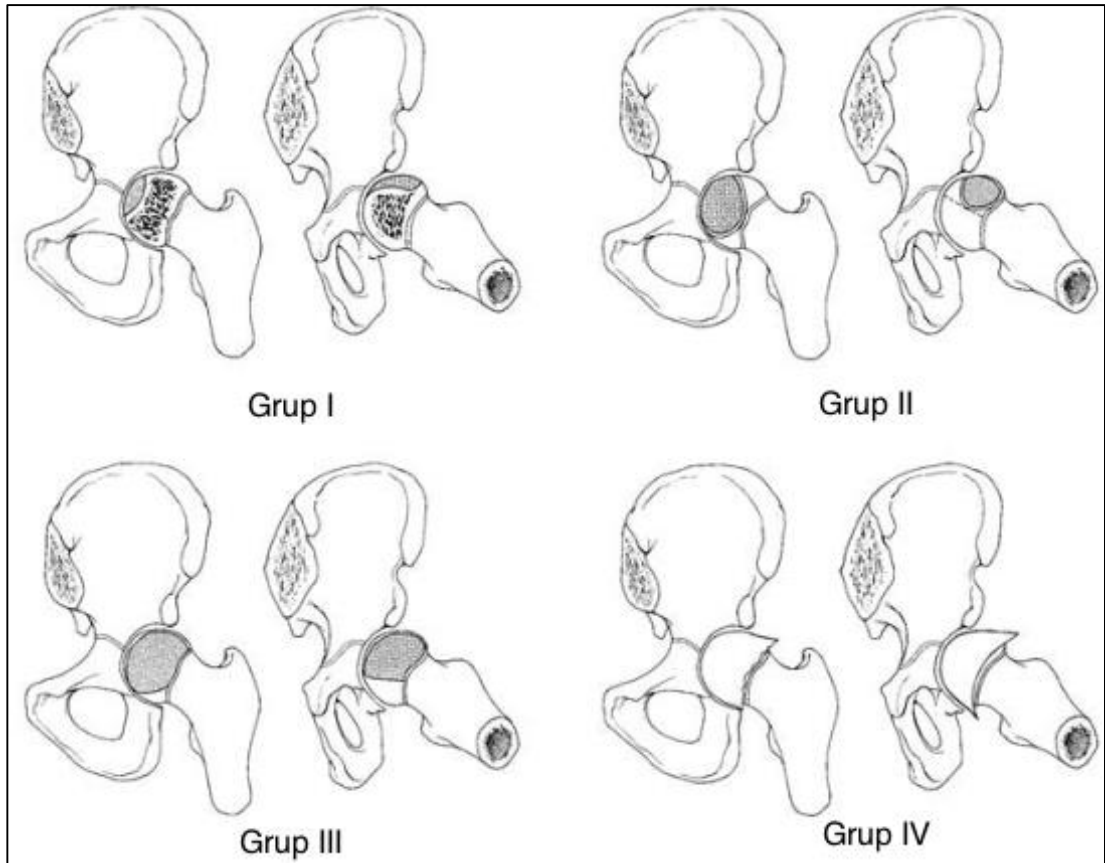
2.1.8. Sınıflandırma

Waldenström, hastalığın patolojik seyrine göre radyolojik bulguları da sınıflamıştır [118]. Sonradan değiştirilmiş haliyle hastalık dört safhaya ayrılır: Başlangıç, fragmentasyon, reossifikasyon ve sonuç (iyileşme) safhaları. Başlangıç safhasında femur başı kemikleşme çekirdeğindeki hafif küçüklük LCPH'nin ilk bulguları olarak görülür. Medial eklem aralığında genişleme olabilir ve bu eklem kırıktağındaki hipertrofiye ve sinovit tablosuna bağlı olarak gelişebilir. Kapsül genişlemesi fark edilebilse de bunun radyografi çekilirkenki abduksiyon ve dış rotasyon pozisyonuna bağlı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır [119]. Bunların dışında olguların üçte birinde, Waldenström bulgusu da denilen femur başı subkondral bölgesinde çizgisel bir kırık hattı görülebilir ve bu özellikle kurbağa bacağı lateral radyografide bellidir [120, 121]. Zamanla femur başı daha dens görülür. Ossifikasyon merkezinde radyolüsensi görülmesiyle başlangıç safhasının bittiği anlaşılır. Yaklaşık 6 ay sürer [122]. Fragmentasyon safhasında diğer kısımlar sklerotik kalırken, ossifikasyon çekirdeği içinde radyolüsensiler meydana gelmeye başlar. Ortadaki yoğun parça, femur başının lateral ve medial kısımlarından ayrılmaya başlar [120]. Subkondral alanda yeni kemik oluşumunun görülmesiyle fragmentasyon safhası biter [122]. Hafif olgularda ön arka grafi

kısmen normalken, fragmentasyon sadece kurbağa bacağı lateral grafide belli olabilir. Bu epifizin sadece anterior kısmında nekroz olduğunu gösterir. Yeniden kemikleşme (reossifikasyon) fazı iyileşme fazıdır. Subkondral alanda yenik kemik oluşumu gözlenir [123]. Bu kemikleşme sıklıkla başın merkezinden başlar ve lateral ve mediale yayılır. En son yeniden kemikleşme olan bölge, femur başının anterior bölümü ve başın merkezidir. Bu safha başın tamamen kemikleşmesi ile sona erer ve yaklaşık 51 ay (2-122 ay) sürer. Bu safhada, başların birçoğunda düzelme ve eski yuvarlaklığını kazanma görülür. Erken başlangıçlı ve başın tamamının tutulduğu olgularda başta yassılaşma da gözlenebilir. Sonuç safhasında femur başı yoğunluğunda ek değişiklikler olmaz [123]. Baş iskelet gelişmesinin tamamlanmasıyla en son şeklini alır [122]. Femur başının şekli tamamen normalden aşırı derecede düz ve asferik olmaya kadar değişkenlik gösterir. Femur baş fizisinde arrest olması durumunda trokanter majorde göreceli olarak büyüme gözlenir.

Waldenström'ün radyolojik evrelemesinin dışında, LCPH'nin evrelemesinde günümüzde 3 farklı evreleme sistemi kullanılır. Bu sistemler, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve tedaviye yön vermeleri yönünden kıyaslanabilir. Bunlardan en eski olanı ve aynı zamanda şimdiye kadar en çok kullanılanı Catterall sınıflamasıdır (Şekil 2.2.) [30]. Femur başındaki tutulma miktarına göre hastalar gruplara ayrılır. Femur başının sadece anterior-santral bölgesinin tutulduğu, metafizyal reaksiyonun görülmediği hastalar Grup I, antero-lateral %50'lik bölümün etkilendiği, lateral kolonun salim kaldığı hastalar Grup II, başın %75'inde tutulumu olan ve ciddi metafizyal reaksiyonu olan hastalar Grup III, tüm baş tutulumu olanlar Grup IV olarak sınıflandırılır [124]. Nekroz alanının genişliği ne kadar büyük olursa olsun, büyüme kıkırdağının az veya hiç tutulmadığı durumlarda sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Catterall sınıflandırmasının günümüzde prognostik değeri azalmıştır [125]. Ön-arka ve kurbağa grafiler Catterall grubunu tayin etmek için yeterlidir. Bu sınıflandırma sistemi ile prognoz hakkında fikir sahibi olmak mümkündür. Grup numarası büyüdükçe prognoz kötüleşir. Hastalığın seyri boyunca grup değişmez, yani

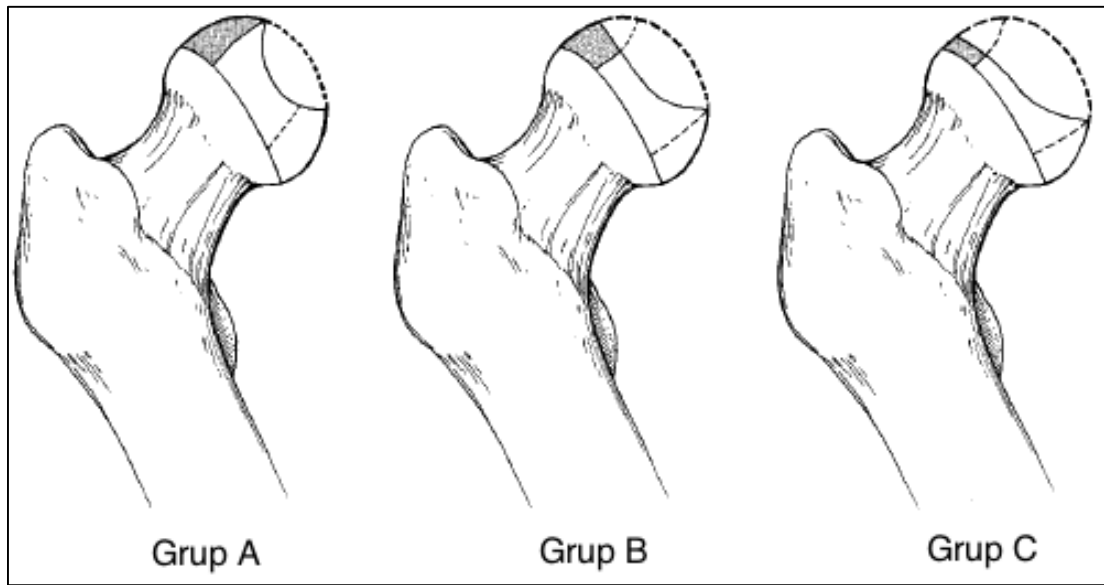
başlangıçtaki tutulum miktarının zamanla artması beklenmez. Ancak, sistemin en önemli dezavantajı, hastalığın başlangıç evresinde, tablo henüz yerleşmeden, fragmentasyon aşamasına geçilmeden, hastanın hangi grupta olduğuna karar vermek zordur. Sınıflandırma sistemi ile ilgili güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik testleri yapılmış, ancak çok güvenli olmadığı görülmüştür.



Şekil 2.2. LCPH'de Catterall Sınıflaması

Herring, LCPH'Li hastalarda ön arka grafide, femur başını lateral, santral ve medial olmak üzere üç kısma ayırmış ve "lateral pillar" sınıflaması olarak adlandırılan sınıflamasında, hastaları lateral kolondaki yükseklik kaybına göre ayırmıştır (Şekil 2.3.) [126]. Bu sınıflama, lateral kolonun yük taşıyan kolon olması nedeniyle önemlidir. Buna göre erken fragmentasyon evresinde, lateral kolonda herhangi bir çökme yoksa grup A, kolon yüksekliğinin %50'si korunmuşsa grup B, %50'den fazla çökme varsa grup C olarak sınıflandırılır. Yöntemin en temel sorunu, hastalığın erken döneminde

kullanılamaması ve gerçek Herring evresinin başlangıçtan ancak ortalama 7 aylık bir dönem sonunda saptanabilmesidir. 3 evreli Herring sınıflandırmasının farklı araştırmacılar ve farklı zamanlarda yapılan ölçümler açısından güvenilirliği klinik kullanım için yeterli görülmesine rağmen, yakın yıllarda yapılan çalışmalarda çökme derecesi %50'ye yakın hastalar özel olarak değerlendirildiğinde güvenirliliğin kritik düzeylere gerilediği görülmüş ve yeni alt gruplandırmaların yapılması zorunluluğu ortaya çıkmıştır [127-129].



Şekil 2.3. LCPH'de Herring'in Lateral Pillar sınıflaması

Herring ve ark. yaptıkları çalışmada eski lateral kolon sınıflandırmasını geliştirmiş ve bu yeni sınıflandırmaya göre tedavi sonuçlarını yayımlamışlar. Bu prospektif çalışma sonucunda araştırmacılar daha önceki lateral kolon sınıflandırmasında olmayan ve prognozu lateral kolon grup B hastalara göre daha kötü olan 'lateral kolon B/C sınır grubu' tanımlamışlardır [127]. Buna göre aşağıdaki kriterlere sahip kalçalar bu gruba dahil edilmiştir:

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

Bu sınıflandırmanın Catterall sınıflandırmasından gözlemciler arası güvenilirliğinin daha üstün olduğu gösterilmiştir [130]. Her iki sınıflandırma sadece femur başı deformitesinin olduğu fragmantasyon evresinde uygulanabilir. Bu yüzden başlangıç veya erken fragmantasyon evresinde tanı anında femur başını düzgün sınıflandıramamaktadır. Erken fragmantasyon evresinde lateral pillar ile sınıflandırılan kalçaların %33'ünde lateral pillar yüksekliğin zamanla kötüleştiği görülmüştür [131]. Başka bir yaklaşım hastalığın sınıflandırılabilir düzeye gelinceye kadar tedaviyi ertelemektir. "Bekle ve sınıflandır" yaklaşımı cerrahi tedavi gerektirmeyen (Lateral pillar A) ve cerrahiden fayda görmeyecek (Lateral pillar C) hastalara yanlış cerrahi girişimi engeller. Fakat tedavinin amacı deformitenin önlenmesi ise, deformite oluşmasını beklemeden büyük çocuklarda (>8 yaş) hastalığın erken döneminde tedavi başlanmalıdır. Çünkü daha ileri yaşta iyileşme potansiyali daha düşüktür. Bu yüzden bu sınıflandırmalar deformite öncesi prognozu belirlemede yeterince prospektif değildir. Gösterilen sınıflandırmalar femur başı kollapsı ve remodelizasyon potansiyali femur başı osteonekrozlu erişkin hastalara benzer olan >12 yaş çocuklara uygulanamaz [132].

Perthes hastalığını tanımlamak için kullanılan bir diğer sistem, Salter ve Thompson tarafından geliştirilmiştir [133]. Sistem, hastalığı subkondral kırık varlığına ve kırığın boyutlarına bakarak sınıflandırır. Grup A'da kırık başın yarısından daha azını, grup B'de ise daha fazlasını içermektedir. Ancak femur başındaki nekrozun boyutlarını gösteren hilal işareti (crescent sign), hastalığın erken evresinde görülebilen, 2 ile 9 ay süreyle izlenebilen geçici bir bulgudur. Bu bulgu sırasında çocuklar genellikle asemptomatiktirler. Kırık oluştuktan ve femur başı çöktükten sonra bu işareti gözleyebilmek, dolayısıyla hastaları Salter-Thompson sistemiyle gruplandırmak mümkün olamamaktadır. Retrospektif bir çalışmada %77 hastada hilal işaretini gözlemek mümkün olmamıştır. Ancak hilal işaretinin gözlenebildiği durumlarda prognoz hakkında fikir verebilir.

Conway ve ark. LCPH'nin sintigrafik sınıflandırılmasını teklif etmişlerdir [109]. Tip A (iyi), Tip B (kötü) ve Tip C (regresyon) olarak hastalığın sintigrafik olarak 3 tip vaskularizasyon paterni belirlenmiştir.

Araştırmacılar sintigrafik vaskularizasyon paterni ile hastalığın Herring ve Catteral'a göre radyolojik grubu arasında daha iyi korelasyon olduğunu bulmuşlardır [134]. İlk kemik sintigrafisinden 5-6 ay sonra tekrarlanan kemik sintigrafisinin yüksek prognostik değeri olduğu bildirilmiştir [107].

2.1.9. Hastalığın Doğal Seyri

Perthes hastalığının doğal seyrine ilişkin bilgilerimiz retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Prospektif çalışmalar, etik kaygılar nedeniyle sınırlıdır. Ancak, çocuklukta Perthes hastalığı geçirmiş orta yaşlı bireylerin %70-90'ının ciddi radyolojik deformiteye rağmen aktif ve ağrısız bir hayat sürdürebildikleri görülmüştür [135, 136]. Iowa grubu, 36 Perthes hastasını semptomların başlangıcından ortalama 36 ve 46 yıl sonra (ortalama 45 ve 55 yaşlarında) yeniden inceleyerek literatüre çok önemli bir katkıda bulunmuşlardır [135]. Hastalardan, cerrahi dışı yöntemle tedavi edilen 30'unun ilk değerlendirmesinde (ortalama 36. yıl) sadece %8'i total kalça protezi operasyonu geçirdiği ve kalça skorlarının iyi düzeyde olduğu gözlenirken, 10 yıl sonraki değerlendirmede kalça skorunun hızla 40'lar civarına düştüğü, total kalça protezi oranının ise %40'a çıktığı görülmüştür. 40 yaşına kadar takip edilen hastalarda genel olarak %70-80 iyi ve mükemmel sonuçlar görülmüştür [137]. Catteral hastaların %58'sinin tedavisiz iyileştiğini, geri kalan 1/3 kısmında kötüleşme olduğunu göstermiştir [124]. Ortalama takip süresi <40 yıl olan çalışmada femur başı deformitesine rağmen hastaların asemptomatik ve aktif olduğu gösterilmiştir [138]. Brotherdon ve ark. uzun süre yatak istirahati ile tedavi edilmiş 87 LCPH hastasının 102 kalçasının uzun dönem sonuçlarını açıklamışlar; hastaların %2'sinde kötü, %10'unda orta, %88'inde iyi sonuç elde edilmiştir [139]. Perthes hastalığında ortaya çıkan radyolojik anormalliklerin, uzun yıllar fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkilemediği, hastaların orta yaşlara kadar semptomsuz kalabildikleri, gerek bu çalışmalar, gerekse münferit gözlemler arasından doğrulanmıştır. Hiçbir tedavi uygulanmamış hastaların akıbeti ile ilgili uzun takip sonuçlarına ise ne yazık ki sahip değiliz. Stulberg ve ark. farklı hastanelerde, farklı yöntemlerle tedavi edilmiş 156 hastayı (171

kalça) 30-40 yıl sonra kalça osteoartriti açısından değerlendirdikleri çalışmada, nihai sonuç açısından en önemli parametrenin hastalığın aktif dönemi sonrasındaki rezidüel femur başı şekli ve asetabulum femur başı ilişkisi olduğunu bulmuşlardır [136]. Bu araştırmacılara göre Perthes geçirmiş kalçaları 5 grupta toplamak mümkündür. Sferik uyumun olduğu I. ve II. gruplar osteoartrit açısından fazladan risk taşımazlar. Uyumun asferik olduğu veya hem baş yuvarlaklığının yitirilip hem de uyumsuzluk gelişen gruplarda ise orta yaşlarda osteoartrit gelişiminin kaçınılmaz olduğu görülmüştür. Stulberg sınıflandırmasının başlıca dezavantajı matüriteye kadar değerlendirilememesidir [140].

2.1.10. Prognoz

Birçok klinik ve radyografik parametre hastalığın prognozunu belirlemede prediktör olarak kullanılmaktadır. Tanı anındaki yaşı 5-6 yaş olan hastaların sonuçları tanı anındaki yaşı 8-9 yaş olanlara göre daha iyi olduğu bulunmuştur [141]. Geç başlangıç kötü prognozla ilişkilidir [142]. Hastalığın iyileşme yaşı prognoz açısından hastalığın başlangıç yaşından daha değerli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [30, 143]. Kızlarda prognoz erkeklere göre daha kötüdür. Kızların daha erken matüriteye ulaşmaları, dolayısıyla remodelizasyon için daha az zaman kalması ile açıklanabilir [127]. Kilolu çocuk, progresif eklem hareket kısıtlılığı, addüktör kontraktür, hastalığın başlangıcından iyileşmeye kadar geçen süre gibi klinik bulgular kötü prognozla ilişkilidirler [143]. Bir çalışmada büyük çocuklarda, uzun reossifikasyon süresi geçiren hastalarda ve ağır lateral pillar tutulumu olan hastalarda femur başı progresif yassılaşması daha sık görülmüştür [122].

Catterall riskli baş - "head at risk" bulgularını tanımlamıştır. Buna göre, lateral epifizde kalsifiye odakların görülmesi, femur başının laterale doğru subluksasyonu, fizisin horizontal hal alması, metafizde kistlerin görülmesi ve epifiz lateralinde V şeklinde radyolüsent bir bölgenin görünmesi (Gage işareti) prognozun kötü olacağını gösterir [144]. Metafizyal değişiklikler kötü prognostik faktördür [145]. Kötü sonuçlu kalçalarda metafizyal kist insidansı (%49) iyi sonuçlu kalçalardan (%26) daha fazladır [146]. Sıklıkla metafizyal

kistler büyüme plağı harabiyeti ile korelasyon gösterir [145]. Metafizyal kistlerin, nekrotik evrede femur başına binen yüklerle, nekrotik epifizyal sıvının büyüme plağını zedeleyerek metafize geçmesiyel olduğu düşünülmektedir. Nekrotik evrede kalça eklemine yük verilmemesi sonucunda prognozun daha iyi olduğu çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir [135, 147]. LCPH'de sonucun prognostik radyografik indikatörleri bunlardır: femur başı deformite uzanımı ve matüritede kalça eklem uyumluğunun kaybı (Stulberg sınıflandırması), subkondral kırığın uzanımı (Salter-Thompson sınıflandırması), fragmentasyon evresinde femur başı tutulumunun uzanımı (Catterall sınıflandırması), iki ve daha fazla Catterall'in "head at risk" bulgusu, fragmentasyon evresinde lateral pillar yükseklik (lateral pillar sınıflandırması), erken fizyal kapanma [106].

2.1.11. Ayırıcı Tanı

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

2.1.12. Tedavi Yöntemleri

LCPH'de hastaların önemli bir bölümü herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan iyi veya mükemmel sonuç ile iyileşebilmektedirler. Ancak tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda durum daha karışık bir hale gelmektedir. Genel prensipler çerçevesinde hastalığın doğal seyrini değiştirmek için birçok tedavi metodu tartışılabilir. Genel olarak LCPH'de tedavi yaklaşımları 2 temel gruba ayrılabilir. Bunlar izlem ve aktif girişimler olarak tanımlanabilir. LCPH'de

yöntem izlem veya aktif tedavi olmasından bağımsız olarak kalça hareket genişliğinin kazanılması temel hedeftir. Bu amaçla yatak istirahati, anti-inflamatuvar ilaçlar, cilt veya iskelet traksiyonu kullanılabilir. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda hareket genişliğinin kazanılması amacı ile abduksiyon genişliğini arttırıcı alçı uygulamaları gerekirse adduktor tenotomi ve medial kapsulotomi işlemleri uygulanabilir. Aktif fizyoterapinin bu işlemler esnasında önemli yeri vardır. Unutulmamalıdır ki, hastalığın aktif dönemlerinde tam kalça eklem hareket genişliğini elde etmek her zaman mümkün değildir ancak normale yakın bir hareket genişliğinin kazanılması temel hedeftir. Kalça eklem hareket genişliği kazanıldıktan sonra hastaya uygulanacak tedavi metodu izlem veya aktif girişimler şeklinde değerlendirilebilir. LCPH'de tanımlanmış klinik ve radyolojik risk faktörleri de tedaviyi yönlendirmede önem kazanabilirler. Bu faktörler içerisinde en fazla önem taşıyanı hastanın yaşıdır. Bunun dışında prognoz ile arasında ilişkisi gösterilebilmiş diğer önemli bir faktör lateral subluksasyondur ve diğer risk faktörlerine göre daha değerli olarak kabul edilmelidir [148]. Aktif tedavi girişimlerini 3 temel başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar başın örtünmesini sağlamaya yönelik örtünme (containment) girişimleri, kalça eklem uyumluluğunu arttırıcı girişimler ve artrodiastazistir. Örtünme tedavisinde temel düşünce femur başının asetabulum tarafından biyolojik olarak şekillendirilmesidir. Her ne kadar kalça eklemine anatomik özellikleri dolayısı ile sürekli olarak hastalıklı bölgenin örtünmesini sağlamak olanaksız görünmekte ise de bu düşünceye bilimsel olarak ispat edilmiş bir alternatif yaklaşım mevcut değildir. Örtünme ortezlerle, femoral veya asetabular osteotomiler ile sağlanabilir. Aktif tedavi uygulanacak hastalarda kalça eklemine uyumluluğunun değerlendirilmesi de önemli basamaklardan biridir. Artrografi bu amaçla günümüzde halen altın standart olarak yerini korumaktadır. Artrografi ile baş şeklinin, femur başı ve asetabulum uyumunun dinamik olarak değerlendirilmesi mümkündür. Artrografiye alternatif olarak MRG önemli bir değerlendirme aracı olarak kullanılabilir [149]. Ancak MRG halen artrografi kadar standart bir yöntem haline gelmemiştir.

Ortez Tedavisi

Ortez ile örtünme sağlanması LCPH'de oldukça yoğun olarak kullanılan metodlardan biridir. Ancak ortez kullanımı nedeniyle ortaya çıkan gerek hastanın gerekse de ailenin uyum problemleri önemli bir sorundur. Ayrıca ortez ile patolojik bölgeden çok, femur başının hastalıktan daha az etkilenen posterior kısmının daha fazla örtüldüğüne dair çeşitli çalışmalar günümüzde ortez kullanımının sıklığını azaltan önemli faktörlerdendir. LCPH'de elimizde saf bir doğal seyir çalışması olmamasına rağmen, ortez ile hastalığın doğal seyrinin değiştirilebildiğine ait güçlü çalışmalar mevcut değildir. Buna rağmen birçok hekim halen ortez tedavisini örtünme amaçlı olarak kullanmaktadır. Aksoy ve ark. ortez tedavisinin hastalığın doğal seyrini değiştirmek için yeterli bir metod olmadığını rapor etmişlerdir [150].

Femoral ve Pelvik Osteotomiler

Örtünme sağlanması amacıyla en fazla kullanılan cerrahi yöntem femoral varus osteotomisidir. Radyolojik olarak şiddetli deformite olmasa bile riskli kalçalar için önerilen bir yöntemdir [151]. Göreceli olarak kolay olması, daha az eklem hareket kısıtlılığına yol açması nedeniyle tercih edilen yöntem olarak görünmektedir. Cerrahi girişim öncesinde yeterli kalça hareketinin mutlak kazanılmış olması önemlidir. Bu amaçla Petrie alçıları, traksiyon (cilt veya iskelet) kullanılabilir. Özellikle küçük yaşlarda yapıldığında yeniden şekillenme ile oluşturulan deformitenin spontan düzelmesi avantajları olarak kabul edilebilir. Aksoy ve ark. hastalık başlangıç yaşının ileri olması ve lateral kolon C tutulumlu kalçalarda, proksimal femoral osteotominin sonuçlarının yeterli olmadığını bildirmişlerdir [152]. Cerrahi örtünme amacı ile innominate osteotomiler sık olarak kullanılmaktadır. Bu girişimin en önemli sorunu, ameliyat sonrasında ortaya çıkabilecek hareket kısıtlılığıdır. İyi sonuç bildiren çalışmalarda femoral varus osteotomisi ile benzer sonuçlar rapor edilmektedir [153]. Günümüzde üçlü pelvik osteotomiler de önemli ölçüde destek bulan girişimlerdendir. Gerekli durumlarda örtünme ile birlikte femur başı ve asetabulum uyumunun sağlanması için femoral ve pelvik osteotomiler kombine olarak yapılabilirler. Femur başı ve asetabulum

arasındaki uyumun bozulduğu ve özellikle “hinge abdüksiyon” varlığında, valgus osteotomisi uyumun sağlanması hareket genişliğinin de elde edilmesine olanak veren önemli girişimlerdendir. Özellikle uyumun sağlanamadığı durumlarda containment tedavisinin olumlu sonuç vermesi beklenmemelidir. Uyum artırıcı girişimlerin başında femoral valgus osteotomisi ve/veya fleksiyon veya ekstansiyon osteotomileri gelmektedir. Uygun ve artrografi ile değerlendirilmiş hastalarda olumlu sonuç verebilecek bir girişim olarak hatırlanmalıdır [90].

Artrodiastazis

Eklem distraksiyonu ile baş üzerindeki yükün gerçek anlamda azaltılması ve iyileşme için uygun ortam sağlanması temel düşüncesini oluşturmaktadır. Eksternal fiksator kullanımı ve pelvisteki hareket nedeni ile erken gevşemeler ve halen bu konuda yeterli bilgi birikiminin oluşmamış olması yöntemin tartışılmasına yol açmaktadır [154, 155].

Yaş Gruplarına Göre Tedavi Seçimi

Hastanın yaşına göre aynı tedavinin farklı sonuçlar vermesi nedeniyle tedavi yöntemleri yaşa göre farklılık gösterir [128]. Aktif tedavi daha çok fragmentasyon evresinde olan kalçalara uygulanır. Reossifikasyon ve iyileşme evresinde olan kalçalarda “hinge abdüksiyonu”, femoroasetabular sıkışma, osteokondritis dissekans gibi komplikasyonlar oluşmadığı sürece cerrahi tedavi önerilmez [156]. Hastalık başlangıcı 6 yaştan erken olan çocukların çoğu, matüritede Stulberg I/II kalçalara sahip olurlar. Geniş bir retrospektif çalışmada, semptomatik veya cerrahi olmayan tedavi yöntemleri ile hastaların %80’inde iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [105]. Salter innominate osteotomiler ile cerrahi olmayan tedavinin karşılaştırıldığı bir başka retrospektif çalışmada Catterall III/IV kalçaların sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır [157]. Wiig ve ark. yaptıkları çalışma, <6 yaş hastalarda cerrahi olmayan tedaviler hakkında kanıt düzeyi en yüksek çalışmadır [141]. Baş tutulumunun %50’den fazla olduğu hastalarda (Catterall III/IV) Scottish Rite ortezi (SRO), fizyoterapi veya femoral varus

osteotomisi sonuçları karşılaştırılmış ve 5 yıllık takip sonunda sırasıyla %46, %53 ve %52 Stulberg I/II kalça saptandığı bildirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine de bu gruptaki bütün hastalarda sonuçlar iyi değildir. Bu çalışmalarda, beş hastanın bir ya da ikisinde Stulberg III veya daha kötü kalça sonuçları elde edilmiştir [105, 141]. Bu bilgi, prognozun daha kötü olduğu hastaları daha efektif nasıl tespit edebiliriz sorusunu akla getirmektedir.

6-8 yaş arasında hastalık bulguları veren hastaların tedavileri, daha aradadır. İki geniş prospektif çalışma farklı sonuçlar bildirmektedir. Perthes çalışma grubu (PÇG) verilerine göre cerrahi ve cerrahi olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur [128]. Yine de tedavi yapılmayan gruplarda %27 başarı saptanırken breysleme veya cerrahi gruplarında sırasıyla %62 ve %68-69 başarılı sonuç bildirilmesi, çalışmanın yeterince güçlendirilmediğini düşündürmektedir. Wiig ve ark. femoral varus osteotomi uygulanan hastalarda, SRO veya fizyoterapi uygulanan hastalarda ciddi anlamda daha iyi sonuçlar rapor etmişlerdir [141]. Bu çalışmadaki hastaların 6-8 yaş ve >8 yaş ayırımının yapılmaması PÇG sonuçları ile karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

>8 yaş hastalarda cerrahi tedavinin sonuçları, konservatif tedavilere göre daha iyi olmakla birlikte literatürde her çalışma, anlamlı sonuç elde edememiştir. PÇG verilerine göre tedavi verilmeyen hastalarda %25 Stulberg I/II kalça elde edilirken bu sonuç cerrahi tedavilerde daha yüksektir ve özellikle femoral varus osteotomisi uygulanan hastalarda %62 gibi bir sonuç elde edilmiştir. Her ne kadar bu sonuç da anlamlı olarak belirtilmese de bunu, hasta sayısının azlığına bağlamak pek tabi ki mümkündür.

2.2. Endotel

Bütün bir dolaşım ağacı, tek sıra epitel benzeri vasküler endotel hücreleri ile sarılmıştır. Damar endoteli sadece bir bariyer değil, birçok fonksiyonu olan kompleks bir organ olarak değerlendirilmelidir. Ağırlığı yaklaşık 1 kg'dır ve $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşmaktadır [158]. Dolaşımdaki kan ile lokal doku arasında stratejik bir konuma sahiptir. Damar tonusunun, hücre

adezyonlarının, koagülasyonun, inflamasyonun ve geçirgenliğin kontrolü gibi birçok önemli lokal vasküler düzenlemede görevlidir [159].

2.2.1. Damar Tonusunun Kontrolü

Arteriyel damarların görevi uygun doku perfüzyonunu sağlamak ve her bir kardiyak siklus ile oluşan kan basıncı ve akım değişikliklerini tamponlamaktır. Kapiller seviyede kan akımı, prekapiller arteriyel ve postkapiller venüllerdeki hızlı değişiklikler sayesinde hemen hemen sabit kalır. Bu vasküler yatağın direnci değiştirme kapasitesine bağlıdır [160, 161]. Buna yönelik olarak endotel birçok mediyatör salgılar. Bunlar arasında en önemlileri nitrik oksit (NO), prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve muhtemelen endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) dır [162]. Bu faktörler koordine olarak etki ederek vasodilator – vazokonstiktör cevabı dengeleyerek ve lokal direnci ayarlayarak stabil bir perfüzyon oluşmasına yardımcı olurlar. Damar tonusunun dışında hücre – hücre adezyonunun, trombozun ve fibrinolizin düzenlenmesi açısından da etkileri vardır [162].

2.2.2. Dolaşımdaki hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi

Normal bir endotel, dolaşımdaki eritrosit, lökosit ve diğer hücrelerin birbirlerine ya da endotelin kendisine yapışmadan akmasına olanak sağlayacak şekilde düzenleme uygular. İnflamatuvar hücrelerin doku zedelenmesi olan bölgelere akışını düzenler. Çeşitli hastalık durumlarında bu düzenleme yerine getirilemez ve ateroskleroz gibi patolojiler ortaya çıkabilir [163, 164]. Hücre – hücre adezyonu üç büyük hücre adezyon molekülü ailesinin ortak çalışması ile düzenlenir: Selektinler (P-Selektin, E-Selektin, L-Selektin), İntegrinler (CD11/CD18) ve immunoglobulin süper ailesi adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1).

2.2.3. Koagülasyon ve Fibrinolizin Düzenlenmesi

Trombus formasyonu, dolaşımdaki koagülasyon ve fibronolitik faktörlerin dengesine göre belirlenir [165, 166]. Normal fizyolojide endotel, daha ağırlıklı olarak anti-trombotik, anti-agregan ve fibrinolitik olarak görev

yapar [167]. Trombin, fibrinojenin fibrin dönüşmesini sağlar ve endotel trombinin, koagülasyon kaskadındaki diğer birçok enzim gibi, esas düzenleyicisidir [168, 169]. Bu enzimler serin protezlardır ve endotel bir serin proteaz inhibitörü olan antitrombini üretir. Bir diğer antikoagülan sistem de protein C sistemidir. Trombin, endotel hücreleri tarafından trombomodulin reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma gerçekleşince Protein C active olur ve koagülasyon kaskadındaki kofaktörlerin yıkılmasına ve plazminojen aktivator inhibitör 1 (PAI-1)'in inaktivasyonuna yol açar. Yine endotel hücreleri TFPI sentezleyerek ekstrasik yolağın inhibisyonuna yol açar. Yine endotel doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve PAI-1 dengesini ayarlayarak fibrinolize yön verir.

2.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, gevşetici ve kontrakte edici faktörler, prokoagülan ve antikoagülan faktörler ve büyüme inhibe edici ve teşvik edici faktörler arasında dengesizliği ifade eden bir terimdir [170]. Endotele karşı çeşitli biyokimyasal veya mekanik hasarlar, endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Risk faktörlerinin endotele nasıl hasar verdiği tam olarak bilinmemekle birlikte artmış oksidatif stresin önemli bir sebep olabileceği düşünülmektedir. Bilinen risk faktörlerinin çoğu, süperoksit anyonlarının artmış üretimi ile beraber, NO'nun hedef dokulara ulaşmadan degradasyona yol açmaktadır [171]. NO'nun biyoyararlanımının, risk faktörleri durumunda azalması, ayrıca NO sentaz aktivitesindeki düşüklük nedeniyle olmaktadır. NO biyoyararlanımında azalma endotel disfonksiyonunun en erken ve en önemli belirticidir [172]. NO bir vasodilator olduğundan ve platelet adheransı ve agregasyonunu, düz kas proliferasyonunu ve endotel hücresi – lökosit etkileşimini inhibe ettiğinden dolayı, düşük NO aktivitesi damar hasarının başlaması ve ilerlemesi açısından önemlidir [173]. Endotel disfonksiyonu, büyük olasılıkla, aterosklerotik risk faktörlerinin damar duvarına verdiği hasarın sonucu olsa da, endotel disfonksiyonunun primer kalıtsal bir defekt olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Buna göre disfonksiyonel nitrik oksit sentaz gen polimorfizminin bazı risk faktörleri (ör, hipertansiyon) ile

ilişkili olduğu, dolayısıyla bir sonuç değil primer bir neden olduğu belirtilmiştir [174]. Endotel hasarına yanıt olarak trombositlerde granule şeklinde bulunan faktörler (vWF, P-selektin) aktive olur ve lökositlerin damar duvarından olay yerine göçüne neden olarak protrombotik ve proinflamatuvar süreci başlatır [175]. Endotel hasarı ve/veya aktivasyonu ile endotelden aşırı mediyatör salınımı olur. Neticede endotelde azalmış bir vasodilator cevap, prokoagülan ve proinflamatuvar bir özellik hali gelişir.

2.4. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

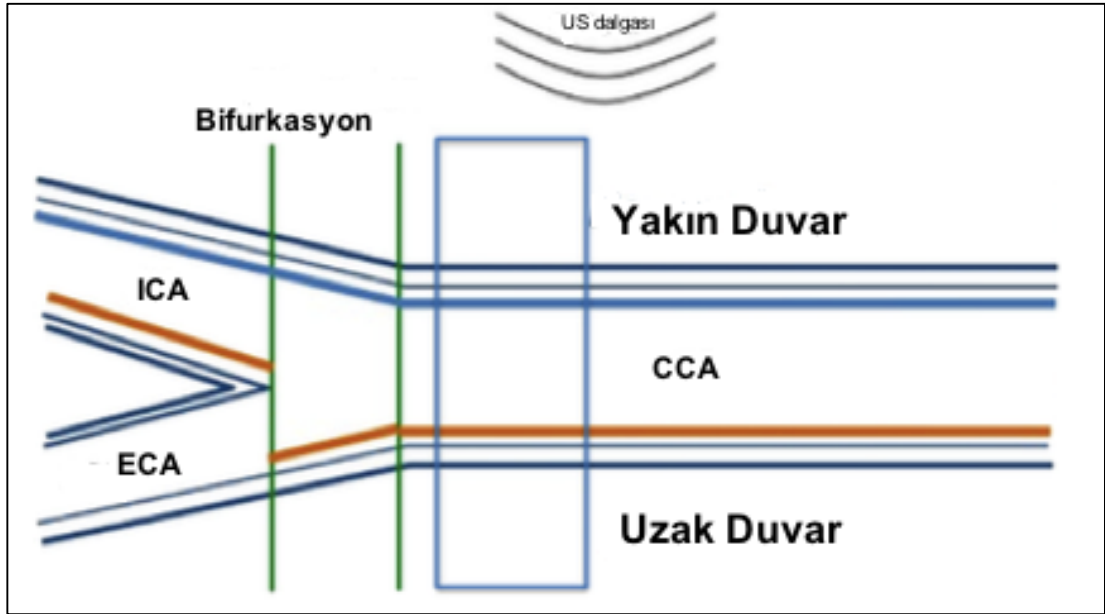
Endotel disfonksiyonu, hiperkolesterolemi [176], diyabet [177, 178], hipertansiyon [179], sigara kullanımı [180] ve aterosklerotik hastalığı (koroner, periferik arter) [181, 182] gibi değişik ateroskleroz riski olan bireylerde gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonun hipertansiyon, diyabet veya sigara içimi süresi ile kötüleşme gösterdiği ve kişisel risk faktörleri veya risk faktörü sayısı ile endotel fonksiyonu durumunun yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir [178, 179, 183]. Risk faktörlerinin tedavisinin endotel fonksiyonunda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Hiperkolesteroleminin statinler ile tedavisi endotel disfonksiyonunda düzelme göstermiştir [184, 185]. Dolayısıyla endotel disfonksiyonu ile ateroskleroz arasında doz-cevap ilişkisi vardır [170].

Endotel disfonksiyonu ateroskleroza, muhtemelen birkaç mekanizma ile tetiklemektedir. Monositlerin artmış adheransı ile beraber endotel tabakasının monosit/makrofajlara ve lipoproteinlere geçirgenliğinde artış ile bunlar damar duvarında kümeleşmektedir. Endotel disfonksiyonunun, her ikisi de ateroskleroz patogeneğinde rol alan, platelet yapışmasında ve düz kas migrasyonu ve proliferasyonunda artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Damar duvarında erken aterosklerotik morfolojiye yol açan endotel disfonksiyonunun, hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik lezyonların gelişmesine ve büyümesine yol açarak tromboz ve iskemiye yol açtıkları gösterilmiştir. Mikrovasküler doku perfüzyonunda endotelelin vasodilator fonksiyonu önemli olduğu için, disfonksiyon durumları mikrovasküler iskemilere yol açar.

2.5. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Kalınlığı

Karotis intima media kalınlığı (cIMT), bir preklinik ateroskleroz belirticidir. İnsan dışı primatlar ve insan deneylerinde aterosklerotik lezyonların lümen çapında daralmaya yol açmadan ilerleyebileceği gösterilmiştir [186, 187]. Bunda arter duvarının genişleyebilme yeteneği etkilidir. Lümendeki lezyonlar invaziv olarak kontrast anjiyografi ile veya non-invaziv olarak ultrason yöntemleri ile değerlendirilebilir. Damar duvar kalınlığının ölçülmesi temel olarak 1986'da Pignoli ve ark. tarafından geliştirilmiş ve kullanım sıklığı giderek artmıştır [188]. Bu çalışmada aortik ve karotid artere ait histolojik örneklemeler, ultrason ölçümü değerleri ile farklılık göstermemiştir.

Karotid arter intimal media kalınlığı ölçümü, dijital görüntülerin elde edilmesi, saklanması ve derlenmesini sağlayacak, tercihen DICOM formatında, yüksek rezolüsyonlu geniş band lineer probalar kullanan ultrason sistemleri ile yapılmalıdır [189]. Bu ayarlardaki değişikliklerin farklı ölçümlere yol açabileceği unutulmamalıdır [190]. Ultrason operatörü minimum 7 MHz, 3-4cm "ayak izi" olan lineer genişbant transdüser kullanmalıdır. Çocuklarda daha özel probalar kullanmak gerekebilir. Ölçümler end-diastolik fazda yapılmalıdır. Bunun için gerekirse EKG probu bağlanması uygundur. Boyun damarları ilk olarak kesitsel olarak görülmeli ve ortak karotid arter (CCA) ekranın merkezinde bulunmalıdır. Daha sonra prob saat yönünde döndürülerek uzunlamasına görüntü elde edilir. CCA boylu boyunca görünür. Uygun görüntü, CCA'nın yakın ve uzak duvarının net olarak ve 10 mm açık bir sahanın görüldüğü görüntüdür. Karotid bulbus solda kalacak şekilde proksimalinden ölçüm yapılmalıdır (Şekil 2.4.). Ölçümler kayıt edilebilir ve daha sonra off-line analiz yapılması sağlanabilir.



Şekil 2.4. Ortak karotid arter intima media kalınlığının ölçülmesi.

Karotis intima media kalınlığı erişkinlerde vasküler risk faktörleri ile uyum gösterebilir [191, 192], koroner arter hastalıklarının ciddiyetini ve yaygınlığını belirtebilir [193] ve kardiyovasküler olay gelişme riskini tahmin edebilir [194-198]. Bilinen risk faktörü olan çocuklarda, erken subklinik hastalık araştırması için de cIMT ölçümü çalışılmıştır. Ailesel hiperkolesterolemili [199, 200], hipertansiyonlu [201], obeziteli [202], tip 1 DM'li [203] ve metabolik sendromlu [204] pediatrik hasta gruplarında, kontrol grubuna göre artmış cIMT değerleri bulunmuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.01.2015 tarihli ve GO 14/644 kayıt nolu kararla etik kurul onayı alındı. Katılımcılar iki grupta incelendi. İlk gruba 30 LCPH'li hasta (grup I), ikinci gruba ise 30 sağlıklı kontrol hastası (grup II) dahil edildi. Hastalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde takip edilen ya da yeni başvuran ve LCPH tanısı almış olan/alan hastalardan seçildi. LCPH'nin epidemiyolojik özelliklerine uygun olarak, 3-12 yaş arası hastalar seçildi. Kontrol grubu hastalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri kliniğine allerji nedeniyle başvuran, bilinen kardiyovasküler risk faktörü olmayan kalça/diz ağrısı olmayan hastalardan seçildi. Hem grup I'in hem de grup II'nin ailelerinden yazılı onam alındı. Grup I hastalara ön arka pelvis grafisi ve kurbağa bacağı lateral grafi çekildi. Hastalık evresi başlangıç, fragmentasyon ve reossifikasyon evrelerine ayrıldı ancak bu istatistiksel olarak incelenmedi. Kontrol gruba herhangi bir grafi çekilmedi. Her iki gruba da radyoloji anabilim dalında tek bir radyolog tarafından karotis ultrasonografi yapıldı. cIMT bakıldı. Hastalara tek bir USG cihazında (Sonoline Antares, Siemens, Almanya – VFX 13-5 mHz problu) ölçüm yapıldı.

3.1. Deneyin yapılışı

3.1.1. cIMT ölçümü

1. Katılımcılar 30 dakikalık aktiviteden yoksun periyodun ardından USG çekilmesi amacıyla supin olarak yatırıldı.
2. Her iki CCA'dan ölçüm yapılması amacıyla, ne tarafa ölçüm yapılacaksa, hastanın boynu karşı tarafa doğru 45 derece döndürüldü.

3. Prob transvers olarak kullanılıp karotid arter görüntülendikten sonra uzunlamasına dündürülerek karotis boylu boyunca görüldü.
4. Karotis bulbusun yaklaşık 10 mm proksimalinden, distal CCA'nın uzak duvarından 5 adet maksimal IMT ölçüldü.
5. Aynı işlem karşı taraf için de gerçekleştirildi.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

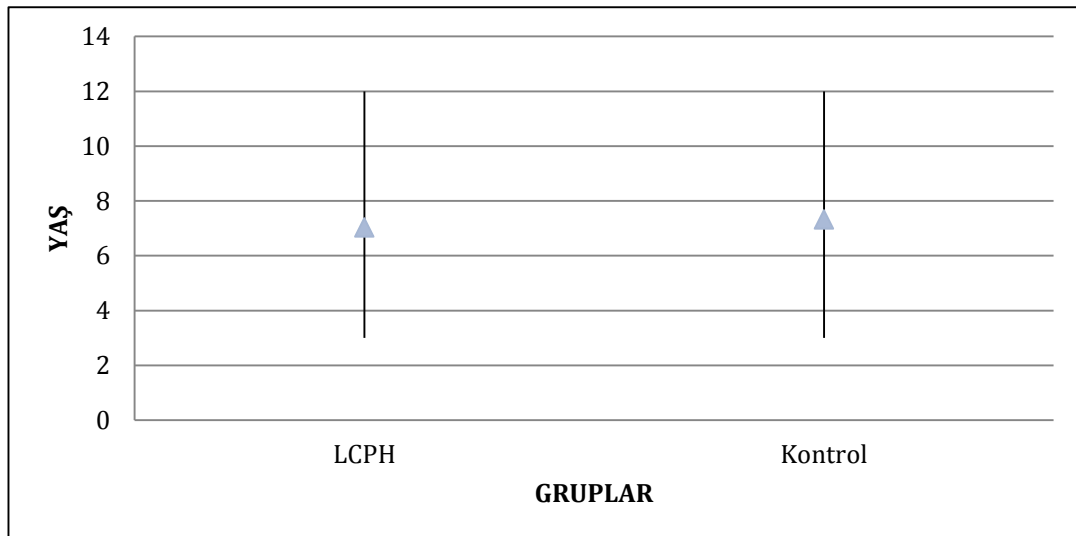
Verilerin değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Grup I ve grup II arasındaki cIMT değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi, hasta ve sağlıklı grupların kalınlık ölçümleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için parametrik bir test olan bağımsız iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent Sample t-test) kullanılmıştır. P değeri $<0,05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir. Yaş değerleri 8 yaşından küçük ve büyük olmak üzere iki grupta sınıflandırılmış ve yaş gruplarının normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk normallik testi ile incelenmiştir. Yaş grupları arasında kalınlık ölçümleri bakımından fark olup olmadığı gene parametrik test olan bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi) ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Sonuçlar SPSS 21 programı kullanılarak değerlendirildi. Hastalık grubunda (grup I) ortalama yaş 7.03 ± 2.251 (3-12), kontrol grubunda (grup II) $7,33 \pm 2.397$ (3-12) olarak bulundu. Grup I'deki 8 hasta, hastalığın başlangıç, 12 hasta fragmentasyon ve 10 hasta da reossifikasyon safhasındaydı. Popülasyonun ortalama cIMT değeri $0,44 \pm 0,05$ olarak saptandı. Gruplar arasında cIMT değerleri karşılaştırıldı. Grup I'de ortalama kalınlık $0,43 \pm 0,05$, grup II'de $0,45 \pm 0,05$ olarak bulundu ve fark anlamsız olarak değerlendirildi ($p=0,198$). Hastalar 8 yaş altı ve 8 yaş ve üstü şeklinde iki gruba ayrıldı. 34 hasta 3-7 yaş arası, 26 hasta 8-12 yaş arasındaydı. 3-7 yaş grubunda cIMT kalınlığı $0,4 \pm 0,04$, 8-12 yaş grubunda $0,48 \pm 0,04$ olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması

	Grup I (LCPH)	Grup II (kontrol)
Yaş	7.03 ± 2.251	$7,33 \pm 2.397$



Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması

Tablo 4.2. Grupların cIMT değerlerine göre karşılaştırılması

	Grup I (LCPH)	Grup II (kontrol)	P değeri
cIMT	0,43±0,05	0,45±0,05	0,198

Tablo 4.3. 3-7 ve 8-12 yaş grupları arasında cIMT değerlerinin karşılaştırılması

	Grup I (3-7 yaş)	Grup II (8-12 yaş)	P değeri
cIMT	0,4±0,04	0,48±0,04	<0,05

5. TARTIŞMA

LCPH, halen etiyolojisi, hastalık süreci ve etkileri tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. İki temel mekanizma ile femur başındaki patolojik değişiklikler oluyor görünmektedir. Birincisi aseptik bir enflamatuvar eksudanın ya da nadiren ekstrasvasküler basıncı artıran kanamanın yarattığı tamponad etkisi, diğeri ise intravasküler pıhtılar nedeniyle femur başı kanlanmasının bozulmasıdır [28, 32-42]. Damarsal yapılardaki bozukluklar hastalığın sebebi ya da patolojide yer alan bir faktör olarak öne sürülmüştür. Yapılan bir anjiyografik çalışmada hastalık belirtilerinin başlangıcını takip eden ilk 5 ayda superior kapsül arterlerindeki tıkanıklık gösterilmiştir [43]. Alpaslan ve ark. yaptığı köpek modeli kullanılan çalışmada ise, 45 köpekte tekrarlayıcı olmayan arteriyel embolizasyon yapılmış, LCPH'li hastalarinkine benzer anatomik ve radyolojik değişiklikler oluşmuştur [52]. Venöz akımın, femur boynundaki venlere silikon enjekte edilerek tıkandığı bir köpek çalışmasında venöz akımın kesilmesine bağlı kemik içi basınç artmış ve avasküler nekroz (AVN) gelişmiştir [57]. Bu çalışma venöz sistemdeki bozuklukların hastalığın gelişimde bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Arteriyel ve venöz sistemdeki sorunların sebebi olarak tromboz birçok çalışmada incelenmiştir. Glueck ve ark. LCPH'li 8 hastanın beşinde anormal venöz trombüs durumu saptamışlardır [12]. Etkilenen bireylerin ailelerinde başka trombotik olay öyküsü de belirlenmiştir. Aynı yazarların yaptıkları diğer bir çalışmada 44 hasta çocuğun 23'ünde trombofili, 3'ünde hipofibrinoliz ve yedisinde lipoprotein (a) yüksekliği gösterilmiştir [13]. Trombofili saptanan hastaların 19'u protein C ve 4'ü protein S ekleği göstermektedir. Yazarların yaptıkları bir diğer çalışmada ise 64 LCPH'li hastanın ellisinde koagülasyon anormallikleri saptanmıştır [14]. 23 hastada active protein C düşüklüğü, 160 kontrol grubu hastasını sadece 7'sinde saptanmıştır. Aktive protein C direnci bu hastalardaki en sık trombotik bozukluktur. Bu yazarların dışında, yapılan diğer birkaç çalışmada da trombotik eğilimli koagülasyon bozuklukları saptanmıştır [15-18]. Hollanda'dan yapılan bir çalışmada, LCPH'li çocuklarda kontrol grubuna göre Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A mutasyonları daha sık olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada atmış Faktör VIII düzeyi ve

Protein S eksikliğinin de artmış LCPH riski ile ilişkili olduğu saptanırken, fibrinojen ve Protein C düzeylerinin LCPH ile ilişkisi saptanmamıştır. Yazarlar bunu çocuklarda Protein C'nin erişkin düzeylere geç ergenlik döneminde ulaşması ile ilişkilendirmişlerdir [19]. Ne var ki, yapılan diğer birçok çalışmada özellikle Glueck ve ark. sonuçları kanıtlanamamıştır. McDougal ve ark. yaptığı çalışmada 49 LCPH'lı hasta incelenmiş ve protein C, protein S veya lipoprotein (a) bakımından bir farklılık saptanmamıştır [20]. Yine Gallistl ve ark. yaptıkları çalışmada 44 hastanın sadece birinde protein C eksikliği ve 3 hastada aktive protein C rezistansı saptanmıştır [21]. Yazarlar genetik trombofilinin LCPH etiyolojisinde yer almadığını bu sonuçlarla belirtmişlerdir. Arruda ve ark. yaptıkları çalışmada 61 LCPH'lı çocuk ve 296 kontrol grubu karşılaştırılmış ve bulunan tek genetik risk faktörü faktör V Leiden mutasyonu olarak saptanmıştır [15]. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), doğal bir antikoagölan olması nedeniyle incelenmiştir. Aksoy ve ark. yaptıkları çalışmada LCPH'li hastalarda dolaşımdaki TFPI seviyelerin artışı saptanmış ve bunu oklüzyon ve revaskülarizasyon gibi devam eden mikrovasküler olaylara kompensatuar bir defans mekanizması olarak yorumlamışlardır [22]. Aksoy ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada Global Fibrinolitik Kapasite (GFK) ve trombomodulin incelemesinde bulunmuşlardır. GFK birçok stimulator ve inhibitor molekülün dinamik etkileşimine bağlı gelişen net fibrinolitik cevabı göstermektedir. Trombotik olaylardaki fibrinolitik yanıtı incelemek amacıyla birçok çalışmada araştırılmıştır [23-26]. Trombomodulin endotel hücre membrane ilişkili bir glikoproteindir ve antikoagölan system aktivasyonunda görev yapar. Buna göre LCPH'li hastalarda kontrol grubuna göre dolaşımdaki TFPI seviyeleri ve GFK anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [27]. Yazarlar artmış trombomodulin seviyelerini, hastalık seyrince devam eden endotel hasarına veya inflamasyona bağlamışlardır. Artmış GFK ile beraber artmış trombomodulin, tromboza karşı kompensatuar bir reaksiyon olabilir. Yine aynı yazarın yaptığı diğer bir çalışmada LCPH'li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırmış ve dolaşımdaki E-Selektin ve P-Selektin seviyeleri karşılaştırılmış. Hastalıklı grupta, kontrol gruba göre seviyeler anlamlı olarak artmıştır. Hastalığın alt evreleri kendi aralarında incelenmiş ve fark

bulunmamıştır. Yazarlar bunu, endotel disfonksiyonun hastalık patogeneğinde baştan itibaren önemli bir yer tuttuğu şeklinde yorumlamışlardır [205]. Dolayısıyla birçok makalede hastalığın etiyolojisinde artmış tromboz, hipofibrinoliz, endotel disfonksiyonu gibi damarsal bir patolojinin yer aldığı gösterilmiştir. Endotel, damar tonusunu, trombosit agregasyonunu, koagülasyon ve fibrinolizi düzenleyen geniş bir endokrin organdır. Endotel disfonksiyonu proaterojenik bir durumdur. LCPH'de başka endotel disfonksiyonu bulguları da gösterilmiştir [27, 93, 206]. Distal ekstremitte iskemi periyodunun ardından meydana gelen artmış akımı sağlayıcı, iletici arterin genişleyici cevabına akım-ilışkili genişleme (flow-mediated dilation – FMD) denilir [207]. FMD non-invaziv, sıkça kullanılan bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteçidir [208, 209]. İskemi periyoduna karşı hiperemik kan akımı cevabının da kardiyovasküler sonuç belirteci olduğu öne sürülmüştür [210, 211]. Bu cevaplar, büyük iletici arterlerden ziyade küçük çaplı arterler için geçerlidir [212]. Bu bilgiler ışığında, LCPH'de FMD'nin ve iskemiye karşı hiperemik kan akımı cevabının anormal olabileceği hipotezi ile Perry ve ark. bir çalışma yapmışlardır [213]. İncelenen parametreler, FMD, brakiyal arter çapı, kan akımı ve hızı olmuştur. Katılımcılara ilk önce istirahat damar çapı ve akımı bakıldıktan sonra, önkolda turnike sıkılmış ve ardından çap ve akım kayıtlarına devam edilmiştir. Buna göre, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalarda anlamlı olarak brakiyal arter çapında, kan akımında ve hızında azalma saptanmıştır. FMD cevabında bir farklılık saptanmamıştır. Katılımcıların boyları eşlense bile damar çapı orantısız düşüklük göstermiştir. Damar çapları eşlendiğinde, kan akımındaki belirgin azalma devam etmiştir. Buna göre yazarlar, LCPH'deki gelişme geriliğine vurgu yaparak damarlanmada yapısal bir bozukluk olabileceğini öne sürmüşlerdir. Damarlanma normal olmuş olsa bile, fonksiyonel bozukluk mevcuttur. Çalışmanın esas amacı olan, endotel disfonksiyon göstergesi FMD cevabının normal olarak bulunması, yazarlara göre hastalığın büyük çaplı damarlardan ziyade küçük çaplı damarları etkilemesi yüzündendir.

Bu çalışmalar ışığında son dönemlerde yapılmaya başlanan bazı çalışmalar, LCPH'li hastaların ek kardiyovasküler ve diğer kan yapıcı organ hastalıkları açısından daha fazla riskli olup olmadıklarını incelemek üzerine kurulmaya başlanmıştır. Hamilelikte içilen sigaranın, çocukta damarsal patoloji sıklığını artırdığı bilinmektedir [214]. Yine hamilelikte içilen sigara düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişimde bozulma ile ilişkilidir [215, 216]. LCPH hastalığının bozulmuş ve orantısız gelişim [65], düşük doğum ağırlığı [62], gecikmiş iskelet matüritesi [217], kısa boy [65], sistemik hormonal değişiklikler [69] ve düşük sosyoekonomik durumlar [8] ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumlar proksimal femur damarlanmasını bozarak hastalık riskini artırıyor olabilir. Hamilelikte sigara kullanımının da gelişimi bozarak ve damarlara zarar vererek LCPH riskini artırdığı düşünülebilir. Bahmanyar ve ark. yaptıkları çalışmada, hamilelikte sigara kullanımının artmış LCPH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [93]. Gerek damar yapılarındaki bozukluklar, damar fonksiyonundaki anormallikler, gerekse maternal sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği gibi durumlarla ilişkili olması nedeniyle LCPH'nin bazı kardiyovasküler veya kan/kan yapıcı organ hastalıkları ile ortak risk faktörleri olduğu düşünülmüştür [218]. Bu çalışmaya göre 1965-2005 yılları arasında LCPH tanısı almış 3141 hasta takip edilmiş, 15595 yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik olarak eşitlenmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalık grubunun, kontrol grubuna göre kardiyovasküler hastalıklara (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, toplar damar, lenfatikler ve lenf nodu hastalıkları) %70, kan/kan yapıcı organ hastalıkları (nutirsyonel, hemolitik ve aplastic anemiler, koagülasyon defektleri, pırpura ve diğer hemorajik durumlar) %40 oranında daha çok yakalandıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışma, kardiyovasküler hastalıklar açısından bu hastaların geniş toplum tabanlı kontrole karşılaştırıldığı ilk çalışmalardan biridir ancak daha önceki birkaç laboratuvar / deneysel çalışma ile uyumludur. Lipoprotein (a), iyi bilinen bir ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür [219, 220]. Hresko ve ark. LCPH hastalarında lipoprotein (a) seviyelerinde artış saptamıştır [20]. Spontan hipertansif ratların incelendiği bir çalışmada ise, LCPH indüklenmiştir [221].

Vasküler bir etkinin bu hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı fikri gittikçe önem kazanan ve sık çalışılan bir konudur.

Kardiyovasküler hastalıklar, batı toplumlarında ölümün en önemli sebebidir [222]. Aterosklerozun yağlı çizgiler oluşturacak şekilde arterlerin intimalarında birikmesinin çocukluk döneminden itibaren başladığı gösterilmiştir [223]. cIMT ölçümü, son yıllarda giderek önemi artan, sık kullanılan, non-invaziv bir erken aterosklerotik risk belirtecidir. Erişkinlerde ve risk faktörü bulunan çocuklarda kullanılmaktadır. Ailesel hiperkolesterolemili [199, 200], hipertansiyonlu [201], obeziteli [202], tip 1 DM'li [203] ve metabolik sendromlu [204] pediatrik hasta gruplarında, cIMT ölçümü ile risk belirlenmesi uygulanmıştır. Erken raporlar, bu tekniğin ateroskleroz belirlenmesinde birçok yöntemin önüne geçtiği yönünde raporlar belirtmişlerse de son meta-analizler bu yöntemin erişkinlerde vasküler durumun ortaya konulmasındaki yararını sorgulayan bulgular ortaya koymuşlardır [224]. Buna göre, sadece cIMT ölçümü yerine, ek olarak aterosklerotik plakların belirlenmesi, ateroskleroz şiddetini göstermekte oldukça yarar sağlamıştır [225]. Çocuklarda aterosklerotik plak görüntülenmesinin yeri önemli değildir. Çocuklarda, bunların dışında hasta hazırlığı ve teknik ekipman temin edilmesi de özel önem arz etmektedir. Ayrıca değerler yaş ve cinsiyet spesifik normatif datalarla karşılaştırılmalıdır.

Bizim yaptığımız çalışmada, LCPH'li 3-12 yaş arası çocuklar ile yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş kontrol grubu arasında cIMT seviyeleri arasında bir fark saptanmadı. Popülasyon 3-7 yaş ve 8-12 yaş arası gruplara ayrıldığında cIMT değerleri farklılık gösterdi. Yukarıda belirtilen çalışmalar ışığında LCPH'nin vasküler bir hastalık, en azından vasküler komponenti baskın olan bir hastalık, olduğu konusunda bir görüş birliği artık mevcuttur. Bizim bu çalışmada bunu gösterememiz anlamlı olmakla birlikte, bu genel kanıyı değiştirmemektedir. Hastalıklı ve sağlıklı kontrol grubu arasında cIMT seviyelerinin farklılık göstermemesinin bazı sebepleri olabilir:

1. Katılımcı sayısının düşüklüğü
2. Katılımcıların demografik özelliklerindeki farklılıklar
3. Ölçüm tekniğindeki farklılıklar

4. Karotis duvar kalınlığında artışa yol açan bir kalınlaşmanın bu yaştaki çocuklarda henüz oluşmaması.
5. Metodun damar duvarındaki çok erken değişiklikleri gösterememesi

Erişkinlerde cIMT ölçüm değerlerinin yaş, cinsiyet ve ırkla değişiklik gösterdiği gösterilmiş olsa da [226, 227], çocuklarda bu ilişkileri inceleyen çalışmalarda cinsiyetin cIMT değişikliğine yol açtığı gösterilmemiştir [228]. Bizim çalışmamızda hastalık ve kontrol grubunda sadece birer kız katılımcı olduğu için biz bu değişkeni karşılaştırmadık. Yaşın cIMT üzerine etkisinin araştırıldığı pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 10-18 yaş arası sağlıklı katılımcıların araştırıldığı çalışmada, Sass ve arkadaşları anlamlı bir fark bulamamışlardır [228]. Ishizu ve ark. ise 5-14 yaş arası normal popülasyonda yaş ve cIMT arasında zayıf fakat anlamlı bir fark tespit etmişlerdir [229]. Biz de 60 hastayı 3-7 yaş ve 8-12 yaş arası iki gruba ayırdığımızda, cIMT değerleri anlamlı bir farklılık gösterdi. Buna göre hasta yaşının cIMT değerlendirmesinde önem sahibi olduğunu düşünüyoruz. Literature bakıldığında, sağlam popülasyon ya da risk faktörü bulunan hastaların incelendiği çalışmalarda, bizim çalışmamızdaki kadar düşük yaşlı katılımcıların bulunmadığı görülmektedir. Her ne kadar yaş olarak eşlenmiş bir kontrol grubuyla karşılaştırılrsa da, karotis duvarındaki yapısal değişiklikler belli bir yaştan itibaren daha çok kendini göstermektedir. Neredeyse tüm çocuklar 3 yaş itibarıyla bir miktar aortik yağlı çizgilenmeye sahiptir [230], bunlar 8 yaş itibarıyla artış gösterir [231] ve adolesanlıkla beraber koroner arterlerde aterosklerotik plaklar görülmeye başlar [232]. LCPH bir vasküler hastalık olsa da, bizim hastalarımızda bu değişiklikler henüz oluşmamış olabilir. Bizim çalışmamızda 3-12 yaş arası hastalar incelendi ve hastalık grubunun yaş ortalaması 7,03'tü. Yine kontrol grubunun yaş ortalaması 7,33 olarak saptandı. Literatürde 3 yaş kadar küçük çocukların incelendiği bir çalışma belirtilmemiştir. Elimizde popülasyonun bu yaş grubu için normal kabul edilmiş değerleri yoktur. Normal katılımcıların incelendiği çalışmalarda da cIMT'nin yaşa bağlı değişikliklerinin normal vasküler adaptasyona mı yoksa patolojik değişikliklere bağlı mı olduğu tam bilinmemektedir [233]. Bots

ve ark. cIMT ile diyastol sonu karotid lumen çapını ve ortalama arteriyel basınç (OAB) olarak tahmin edilebilen tensil stresleri karşılaştırmışlardır [234]. Yazarlara göre, düşük cIMT değerleri basınç ve akım arasındaki dengeye izin verecek bir adaptasyonu yansıtırken, daha ileri seviyeler gerçek aterosklerotik değişiklikleri göstermekte idi. Bu kesin değer tam olarak bilinmemektedir. Jourdan ve ark. muhtemelen yapılan en geniş katılımlı kohortta, yaştan ve daha da kuvvetli olarak boy ve vücut kitle indeksinin (VKİ) cIMT değerleri üzerine anlamlı etkileri olduğunu göstermişlerdir [235]. Özellikle VKİ'nin maksimal IMT değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz hastaları boy ve VKİ üzerinden sınıflandırmadık. LCPH'li hastaların kısa boy ile birliktelik gösterdiği [65] ve bu son belirttiğimiz çalışmada boy uzunluğunun cIMT değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği düşünülürse, LCPH'li hastalarda kontrol grubuna göre bizim çalışmamızda fark saptanmamasının bir sebebi de bu olabilir.

Literatürde risk faktörü bulunan pediatrik hastalar cIMT ölçümü ile değerlendirildiğinde, aynı hastalıklarda bile farklı sonuçlar gösterilmiştir. Tip 1 ailesel hiperkolesterolemili hastalarla kontrol grubunu karşılaştırıldığı çalışmada Jarvisolo ve ark. kontrol grubuna göre cIMT'de anlamlı artış saptamışlardır [236]. Ancak Aggoun ve arkadaşları, aynı hastalıkta cIMT'de değişiklik saptamamışlar ancak endotel disfonksiyonu göstergesi FMD gibi göstergelerde bozulma saptamışlardır [199]. Yine Tip 1 DM'li hastaların incelendiği bir çalışmada cIMT farklılığı saptanmıştır [236]. Singh ve ark. ise aynı hastalıkta endotel disfonksiyonu bulguları saptarken cIMT'nin anlamlı fark göstermediğini saptamışlardır [203]. Biz bu çalışmada, damar duvar yapısındaki bozukluğu göstermek amacıyla cIMT ölçümü uyguladık ancak FMD gibi endotel disfonksiyonu göstergelerini incelemedik. Daha önce de belirtildiği gibi, endotel disfonksiyonu LCPH'de gösterilen bir durumdur. Perry ve ark. LCPH'de FMD bozukluğu olup olmadığı yönünden yaptıkları çalışmada, hastalık grubunda FMD devabı normal saptanmış ancak akım bakiyal arter akımında, akımın hızında ve bakiyal arter istirahat çapında kontrol grubuna göre farklılık saptanmıştır [213]. LCPH'de endotel disfonksiyonun biyokimyasal veya radyolojik yansımalarına ait çalışmalar

yapıldı ancak erken aterosklerotik süreci gösterebilmesi açısından cIMT bakılması, ilk olarak bizim çalışmamızla uygulandı.

Karotis intima media kalınlığı ölçümüne ek olarak, birkaç pediatrik çalışmada aortik intima media kalınlığı (aIMT) ölçümü uygulanmıştır. Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda yararlı olarak bulunmuştur [233]. Abdominal ultrason uygulanarak, düşük doğum ağırlığı [237], intrauterin gelişme geriliği [238], maternal sigara içimi [214] ve ailesel hiperkolesterolemili hastalarda [236] artmış aIMT değerleri bulunmuştur. Volanen ve ark. Chlamydia pneumonia seropozitivitenin, 7-11 arası yaş grubunda cIMT değişikliği ile değil ancak aIMT değişikliği ile beraber seyrettiğini göstermişlerdir [239]. Adolesan ve genç erişkinlerde risk faktörlerinin aIMT ve cIMT ile olan yansımalarının incelendiği çalışmada da Dawson ve ark. kardiyovasküler risk faktörlerinin hem aIMT hem de cIMT ile ilişkili olduğunu ancak <18 yaş hastalarda aIMT değişikliğinin daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir [240]. Buradan, aIMT'nin aterosklerotik süreci cIMT'ye göre daha erken tespit edebildiği öne sürülebilir [233]. Bizim çalışmamız da yaş ortalamasının düşük olduğu bir çalışma olması nedeniyle, aIMT ölçümü aterosklerotik durumun gösterilmesi açısından daha yardımcı olabilirdi. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve maternal sigara içimi ile ilişkisi daha önce belirtilen LCPH'nin, artmış aIMT ile birliktelik gösterebileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, cIMT ölçümleri birkaç açıdan farklılık göstermektedir. Ölçümün yapılacağı bölge (CCA, ICA, karotis bulbus veya bir indeks kullanılarak çoklu bölgelerden), yakın duvar vs. uzak duvar ve kardiyak siklusun değişik zamanlarında ölçümler bu farklılıklardır. Biz çalışmamızda, karotis bulbusun 10 mm proksimalinden, CCA'nın orta distal kesiminden ölçümlerimizi yaptık. Özellikle erişkin hastalarda, cIMT ölçümü çeşitli protokollerle ortaya konulmuştur. ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) protokolüne göre ölçümler üç bölgeden yapılmıştır: proksimal 8mm'lik ICA segmenti, bifurkasyon ve distal 10 mm'lik CCA segmenti [241]. Bilateral olarak uzak ve yakın duvardan toplam 12 ölçüm alınıp ortalaması hesaplanır. ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)

protokolü buna benzerdir ancak sadece uzak duvardan 6 ölçüm yapılır. Çocuklarda, yakın-uzak duvar ölçümlerinin kombine edilmesinden daha çok, uzak duvardan yapılan ölçümlerin geçerli olması söz konusudur. Montauban van Swijndregt ve ark. yaptığı in vitro çalışmada ekstrasvasküler ve intravasküler usg ölçümleri ile yakın uzak duvarın histolojik örnekleri değerlendirilmiştir [242]. Buna göre ekstrasvasküler uzak duvar değerlendirmesinin, hem intravasküler değerlendirme ile hem de histolojik uzak duvar incelemesiyle mükemmel uyum gösterdiği, ancak aynı durumun yakın duvar incelemelerinde geçerli olmadığı gösterilmiştir. Biz ölçümlerimizin tamamını distal CCA uzak duvarından gerçekleştirdik. Belirli damar bölgeleri ile kardiyovasküler risk ilişkileri arasındaki farklar da gösterilmiştir. Espeland ve ark. göre proksimal ICA ve karotis bifurkasyondan yapılan ölçümler, distal CCA'ya göre kardiyovasküler riskleri daha iyi göstermektedir [243]. Biz tüm ölçümlemizi distal CCA'dan yaptık. Hastalarda cIMT farkı bulamamamızın bir sebebi de bu olabilir. Biz çalışmamızda kardiyak siklusu dikkate almadık. Bizim gibi kardiyak siklusun dikkate alınmadığı çalışmalar olduğu gibi, bazı çalışmalar ölçümleri diyastol sonu dönemde uygulamışlardır [199, 236]. cIMT'nin maksimum ve minimum boyutları arasında yaklaşık %5 çap farkı olabileceği, cIMT'nin lümenin en dar olduğu diyastol sonu dönemde bir miktar daha kalın olduğu gösterilmiştir [244, 245]. Kardiyak siklusun dikkate alınmamasının bizim ölçümlerimizde ne kadar etkisi olacağı bilinmemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

LCPH, etiyolojisi, eşlik eden patolojik durumları tam olarak açıklanabilen bir hastalık değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, LCPH'nin vasküler kökenli bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Yine yapılan çalışmalarda bazı kardiyovasküler ve kan/kan yapıcı organ hastalıklarının LCPH'ye eşlik ettiği gösterilmiştir. Karotis intima media kalınlığının ultrasonografik olarak ölçümü, son yıllarda kullanımı gittikçe artan ve erken aterosklerotik hastalık risklerini gösterebilmesi nedeniyle üzerinde durulan bir konudur. Biz de LCPH hastalarında olası bir cIMT değerlerindeki artışı gösterebilmesi nedeniyle, yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş kontrol grubuyla karşılaştırılarak ultrasonografik cIMT ölçümü uyguladık. Sonuçlarımızda hasta grup ile kontrol grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma popülasyonunu 3-7 ve 8-12 yaş gruplarına ayırıp cIMT karşılaştırılması yaptığımızda, 8-12 yaş grubunun anlamlı olarak daha yüksek cIMT değerlerine sahip olduğunu gördük. LCPH hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamasını, grupların boy ve VKİ olarak eşlenmemesi, katılımcı sayısının düşüklüğü ve olası değişikliklerin hastalarda oluşmaması gibi birkaç faktör nedeniyle olduğunu düşündük. Bu çalışmada cIMT değerlerinin anlamlı olarak farklı çıkmaması, bu hastalığın kuvvetli vasküler komponenti olmadığını ve bazı kardiyovasküler hastalıklarla birliktelik içermediğini göstermemektedir. LCPH ve kardiyovasküler hastalıklarla birliktelik, üzerinden daha fazla çalışma gerektiren ve önemi çok büyük olan bir konudur. LCPH'deki damar patolojilerinin önceden anlaşılması sayesinde, bu çocukların gelecekteki olası hipertansiyon, serebrovasküler olay, myokard enfarktüsü gibi hayatı tehdit eden hastalıklarına önceden koruma sağlayabilecek ve medikal tedavilerine fayda sağlayabileceğiz. Etiyolojiye yönelik araştırmalar artırılarak hastalığın kendi içinde ve diğer sistelerin hastalıklarıyla beraberliği konusunda değerlendirmelerin artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. H, W., Der obere tüberkulöse Collumherd. Z Orthop Chir 1909. 24: p. 487.
2. Legg, A.T., An obscure affection of the hip joint. 1910. Clin Orthop Relat Res, 2006. 451: p. 11-3.
3. A, L., Osteochondral trophopathy of the hip joint. Surg Gynecol Obstet 1916. 22: p. 307.
4. Calve, J., On a particular form of pseudo-coxalgia associated with a characteristic deformity of the upper end of the femur. 1910. Clin Orthop Relat Res, 2006. 451: p. 14-6.
5. J, C., Sur une forme particulière de pseudo-coxalgie greffée sur des déformations caractéristiques de l'extrémité supérieure du fémur. Rev Chir, 1910. 42: p. 54-84.
6. GC, P., Über arthritis deformans juvenilis. Deutsche Zeitschr Chir 1910. 107: p. 111-159.
7. Wynne-Davies, R. and J. Gormley, The aetiology of Perthes' disease. Genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburgh and Glasgow patients. J Bone Joint Surg Br, 1978. 60(1): p. 6-14.
8. Barker, D.J. and A.J. Hall, The epidemiology of Perthes' disease. Clin Orthop Relat Res, 1986(209): p. 89-94.
9. Van den Bogaert, G., et al., Bilateral Legg-Calve-Perthes disease: different from unilateral disease? J Pediatr Orthop B, 1999. 8(3): p. 165-8.
10. Purry, N.A., The incidence of Perthes' disease in three population groups in the Eastern Cape region of South Africa. J Bone Joint Surg Br, 1982. 64(3): p. 286-8.
11. Kleinman, R.G. and E.E. Bleck, Increased blood viscosity in patients with Legg-Perthes disease: a preliminary report. J Pediatr Orthop, 1981. 1(2): p. 131-6.
12. Glueck, C.J., et al., Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. Pediatr Res, 1994. 35(4 Pt 1): p. 383-8.
13. Glueck, C.J., et al., Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease. J Bone Joint Surg Am, 1996. 78(1): p. 3-13.

14. Glueck, C.J., et al., Resistance to activated protein C and Legg-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res*, 1997(338): p. 139-52.
15. Arruda, V.R., et al., Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 1999. 19(1): p. 84-7.
16. Gruppo, R., et al., Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation. *J Pediatr*, 1998. 132(5): p. 885-8.
17. Szepesi, K., et al., The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation. *J Bone Joint Surg Br*, 2004. 86(3): p. 426-9.
18. Eldridge, J., et al., The role of protein C, protein S, and resistance to activated protein C in Legg-Perthes disease. *Pediatrics*, 2001. 107(6): p. 1329-34.
19. Vosmaer, A., et al., Coagulation abnormalities in Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. 92(1): p. 121-8.
20. Hresko, M.T., et al., Prospective reevaluation of the association between thrombotic diathesis and legg-perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 2002. 84-a(9): p. 1613-8.
21. Gallistl, S., et al., The role of inherited thrombotic disorders in the etiology of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 1999. 19(1): p. 82-3.
22. Aksoy, M.C., et al., Enhanced tissue factor pathway inhibitor response as a defense mechanism against ongoing local microvascular events of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005. 22(5): p. 391-9.
23. Atalar, E., et al., Diminished global fibrinolytic capacity in patients with mitral valve prolapse is associated with transient ischemic attacks. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2002. 8(1): p. 41-4.
24. Yurdakok, M., et al., Global fibrinolytic capacity in early respiratory distress syndrome: a pilot study. *Am J Hematol*, 2002. 69(4): p. 255-7.
25. Yildiz, B.O., et al., Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3871-5.
26. Ozatli, D., et al., Unchanged global fibrinolytic capacity despite increased factor VIIa activity in Behcet's disease: evidence of a prethrombotic state. *Rheumatol Int*, 2002. 21(4): p. 137-40.

27. Aksoy, M.C., et al., Thrombomodulin and GFC levels in Legg-Calve-Perthes disease. *Hematology*, 2008. 13(6): p. 324-8.
28. 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.
29. Catterall, A., Legg-Calve-Perthes disease. *Instr Course Lect*, 1989. 38: p. 297-303.
30. Catterall, A., The natural history of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1971. 53(1): p. 37-53.
31. Axer, A. and M.G. Schiller, The pathogenesis of the early deformity of the capital femoral epiphysis in Legg-Calve-Perthes syndrome (L.C.P.S.). An arthrographic study. *Clin Orthop Relat Res*, 1972. 84: p. 106-15.
32. Barta, O. and A. Bellyei, [Transient coxitis and Perthes disease in childhood]. *Beitr Orthop Traumatol*, 1979. 26(10): p. 549-54.
33. Tietjens BR, G.D., Berry EW, Avascular necrosis of the femoral head in a mild haemofilia. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1985. 67: p. 675.
34. Suramo, I., et al., Disturbed patterns of venous drainage of the femoral neck in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1974. 56b(3): p. 448-53.
35. Spivey J, P.W., The effect of repeated embolic infarction on the upper end of the femur in immature rabbits. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1974. 56: p. 582-583.
36. Drake, J.K. and M.H. Meyers, Intracapsular pressure and hemarthrosis following femoral neck fracture. *Clin Orthop Relat Res*, 1984(182): p. 172-6.
37. Jensen, O.M. and J. Lauritzen, Legg-Calve-Perthes' disease. Morphological studies in two cases examined at necropsy. *J Bone Joint Surg Br*, 1976. 58(3): p. 332-8.
38. Inoue, A., et al., The pathogenesis of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1976. 58-b(4): p. 453-61.
39. McKibbin, B. and Z. Ralis, Pathological changes in a case of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1974. 56b(3): p. 438-47.
40. Kemp, H.B., Perthes' disease: the influence of intracapsular tamponade on the circulation in the hip joint of the dog. *Clin Orthop Relat Res*, 1981(156): p. 105-14.

41. Tachdjian, M.O. and L. Grana, Response of the hip joint to increased intra-articular hydrostatic pressure. *Clin Orthop Relat Res*, 1968. 61: p. 199-212.
42. Jacobs, B.W., Synovitis of the hip in children and its significance. *Pediatrics*, 1971. 47(3): p. 558-66.
43. Theron, J., Angiography in Legg-Calve-Perthes disease. *Radiology*, 1980. 135(1): p. 81-92.
44. de Camargo, F.P., R.M. de Godoy, Jr., and R. Tovo, Angiography in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res*, 1984(191): p. 216-20.
45. Wingstrand, H., et al., Transient ischaemia of the proximal femoral epiphysis in the child. Interpretation of bone scintimetry for diagnosis in hip pain. *Acta Orthop Scand*, 1985. 56(3): p. 197-203.
46. S, N., Das Wesen und die Entstehung der Osteochondritis dissecans Konigs (bzw der Perthes, Köhler II- und ähnlichen Krankheiten und Veränderungen an Wachsenden Knochenden). *Zentralbl Chir*, 1937. 64: p. 2049.
47. Langenskiöld A, S.O., Michelsson JE, Experimental Dislocation of the hip in the rabbit. *Journal Bone Joint Surg*, 1926. 44(B): p. 209.
48. PGK, B., Experimental stuides on the pathogenesis of coxa plana. *Acta Radiol*, 1926. 6: p. 155.
49. Rokkanen, P., Role of surgical interventions of the hip joint in the aetiology of aseptic necrosis of the femoral head. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1962. 58: p. 1-107.
50. E, B., Theoretisches, Klinisches und Experimentelles zur Frage der aseptischen Knochennekrosen. *Dtsch Z Chir*, 1927. 206: p. 12.
51. Lemoine, A., Vascular changes after interference with the blood flow of the femoral head of the rabbit. *J Bone Joint Surg Br*, 1957. 39-b(4): p. 763-77.
52. 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.
53. Suramo, I. and P. Vuoria, Cineangiographic study of the venous drainage of the femoral neck in children. *Ann Clin Res*, 1976. 8(1): p. 8-14.

54. Iwasaki, K., et al., The haemodynamics of Perthes' disease. An intraosseous venographic study combined with measurement of the intramedullary pressure. *Int Orthop*, 1982. 6(3): p. 141-8.
55. Tao, S.N., [Hemodynamics changes in proximal femur of patients with femoral head necrosis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 1991. 29(7): p. 452-4, 464.
56. Green, N.E. and P.P. Griffin, Intra-osseous venous pressure in Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 1982. 64(5): p. 666-71.
57. Liu, S.L. and T.C. Ho, The role of venous hypertension in the pathogenesis of Legg-Perthes disease. A clinical and experimental study. *J Bone Joint Surg Am*, 1991. 73(2): p. 194-200.
58. Heikkinen, E., et al., The venous drainage of the femoral neck as a prognostic sign in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand*, 1980. 51(3): p. 501-3.
59. Fisher, R.L., An epidemiological study of Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 1972. 54(4): p. 769-78.
60. Girdany, B.R. and M.Z. Osman, Longitudinal growth and skeletal maturation in Perthes' disease. *Radiol Clin North Am*, 1968. 6(2): p. 245-51.
61. H, B., Skeletal maturation in Legg-Calve-Perthes disease. *Int Orthop*, 1979. 2: p. 277.
62. Molloy, M.K. and B. Macmahon, Birth weight and Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 1967. 49(3): p. 498-506.
63. 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.
64. Cameron, J.M. and M.M. Izatt, Legg-Calve-Perthes disease. *Scott Med J*, 1960. 5: p. 148-54.
65. Burwell, R.G., et al., Perthes' disease. An anthropometric study revealing impaired and disproportionate growth. *J Bone Joint Surg Br*, 1978. 60-b(4): p. 461-77.
66. Kristmundsdottir, F., R.G. Burwell, and M.H. Harrison, Delayed skeletal maturation in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand*, 1987. 58(3): p. 277-9.
67. Tanaka, H., et al., Serum somatomedin A in Perthes' disease. *Acta Orthop Scand*, 1984. 55(2): p. 135-40.

68. Motokawa, S., [Effect of serum factors on skeletal growth in Perthes' disease]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1990. 64(9): p. 790-7.
69. Rayner, P.H., S.L. Schwalbe, and D.J. Hall, An assessment of endocrine function in boys with Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res*, 1986(209): p. 124-8.
70. Ponseti I, C.R., Legg-Calve-Perthes disease: pathogenesis and evolution. Failure of treatment with L-triiodothyronine. *J Bone Joint Surg*, 1961. 43-A: p. 261.
71. Neidel, J., et al., Thyroid function in Legg-Calve-Perthes disease: cross-sectional and longitudinal study. *J Pediatr Orthop*, 1993. 13(5): p. 592-7.
72. Douglas, G. and M. Rang, The role of trauma in the pathogenesis of the osteochondroses. *Clin Orthop Relat Res*, 1981(158): p. 28-32.
73. C, G., Legg-Calve-Perthes Syndrome. 1954, Toronto: Charles C Thomas.
74. Loder, R.T., E.M. Schwartz, and R.N. Hensinger, Behavioral characteristics of children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 1993. 13(5): p. 598-601.
75. Wansbrough, R.M., et al., Coxa plana, its genetic aspects and results of treatment with the Long Taylor walking caliper; a long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*, 1959. 41-a(1): p. 135-46.
76. 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.
77. Burch, P.R. and A.B. Nevelos, Perthes' disease: a new genetic hypothesis. *Med Hypotheses*, 1979. 5(5): p. 513-28.
78. Miyamoto, Y., et al., A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet*, 2007. 121(5): p. 625-9.
79. Su, P., et al., Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calve-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(6): p. 1701-6.
80. Hall, A.J., et al., Perthes' disease of the hip in Liverpool. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. 287(6407): p. 1757-9.

81. Hall, A.J., et al., Small feet and Perthes' disease. A survey in Liverpool. *J Bone Joint Surg Br*, 1988. 70(4): p. 611-3.
82. Hall, A.J. and D.J. Barker, Perthes' disease in yorkshire. *J Bone Joint Surg Br*, 1989. 71(2): p. 229-33.
83. Hall, A.J., et al., Low blood manganese levels in Liverpool children with Perthes' disease. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1989. 3(2): p. 131-5.
84. Sharwood, P.F., The irritable hip syndrome in children. A long-term follow-up. *Acta Orthop Scand*, 1981. 52(6): p. 633-8.
85. Mukamel, M., et al., Legg-Calve-Perthes disease following transient synovitis. How often? *Clin Pediatr (Phila)*, 1985. 24(11): p. 629-31.
86. Mallet, J.F., et al., [Transient synovitis of the hip in childhood. "observation hip" (author's transl)]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1981. 67(8): p. 791-803.
87. Landin, L.A., L.G. Danielsson, and C. Wattsgard, Transient synovitis of the hip. Its incidence, epidemiology and relation to Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1987. 69(2): p. 238-42.
88. Kallio, P., S. Ryoppy, and I. Kunnamo, Transient synovitis and Perthes' disease. Is there an aetiological connection? *J Bone Joint Surg Br*, 1986. 68(5): p. 808-11.
89. Haueisen, D.C., D.S. Weiner, and S.D. Weiner, The characterization of "transient synovitis of the hip" in children. *J Pediatr Orthop*, 1986. 6(1): p. 11-7.
90. Wingstrand, H., Significance of synovitis in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*, 1999. 8(3): p. 156-60.
91. Gordon, J.E., et al., Smoking and socio-economic status in the etiology and severity of Legg-Calve-Perthes' disease. *J Pediatr Orthop B*, 2004. 13(6): p. 367-70.
92. Garcia Mata, S., et al., Legg-Calve-Perthes disease and passive smoking. *J Pediatr Orthop*, 2000. 20(3): p. 326-30.
93. Bahmanyar, S., et al., Maternal smoking during pregnancy, other prenatal and perinatal factors, and the risk of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. e459-64.
94. Catterall, A., G.C. Roberts, and R. Wynne-Davies, Association of Perthes' disease with congenital anomalies of genitourinary tract and inguinal region. *Lancet*, 1971. 1(7707): p. 996-7.

95. Harper, P.S., B.J. Brotherton, and D. Cochlin, Genetic risks in Perthes' disease. *Clin Genet*, 1976. 10(3): p. 178-82.
96. Hall, D.J., M.H. Harrison, and R.G. Burwell, Congenital abnormalities and Perthes' disease. Clinical evidence that children with Perthes' disease may have a major congenital defect. *J Bone Joint Surg Br*, 1979. 61(1): p. 18-25.
97. Catterall, A., et al., A review of the morphology of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1982. 64(3): p. 269-75.
98. 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-a(8): p. 1329-34.
99. Pringle, D., T.J. Koob, and H.K. Kim, Indentation properties of growing femoral head following ischemic necrosis. *J Orthop Res*, 2004. 22(1): p. 122-30.
100. Kim, H.K., et al., Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am*, 2005. 87(3): p. 550-7.
101. Aya-ay, J., et al., Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res*, 2007. 22(1): p. 93-100.
102. Lai, K.A., et al., The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*, 2005. 87(10): p. 2155-9.
103. Agarwala, S., S. Shah, and V.R. Joshi, The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br*, 2009. 91(8): p. 1013-8.
104. Bergmann, G., et al., Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech*, 2001. 34(7): p. 859-71.
105. 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.
106. Kim, H.K., Legg-Calve-Perthes disease. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010. 18(11): p. 676-86.
107. Dimeglio, A. and F. Canavese, Imaging in Legg-Calve-Perthes disease. *Orthop Clin North Am*, 2011. 42(3): p. 297-302, v.

108. Kamegaya, M., et al., Arthrography of early Perthes' disease. Swelling of the ligamentum teres as a cause of subluxation. *J Bone Joint Surg Br*, 1989. 71(3): p. 413-7.
109. Conway, J.J., A scintigraphic classification of Legg-Calve-Perthes disease. *Semin Nucl Med*, 1993. 23(4): p. 274-95.
110. de Sanctis, N., A.N. Rega, and F. Rondinella, Prognostic evaluation of Legg-Calve-Perthes disease by MRI. Part I: the role of physeal involvement. *J Pediatr Orthop*, 2000. 20(4): p. 455-62.
111. Bos, C.F., J.L. Bloem, and R.M. Bloem, Sequential magnetic resonance imaging in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1991. 73(2): p. 219-24.
112. Mitchell, D.G., et al., Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*, 1987. 162(3): p. 709-15.
113. Lamer, S., et al., Femoral head vascularisation in Legg-Calve-Perthes disease: comparison of dynamic gadolinium-enhanced subtraction MRI with bone scintigraphy. *Pediatr Radiol*, 2002. 32(8): p. 580-5.
114. Lecuire, F., The long-term outcome of primary osteochondritis of the hip (Legg-Calve-Perthes' disease). *J Bone Joint Surg Br*, 2002. 84(5): p. 636-40.
115. Zilkens, C., et al., Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in the long-term follow-up after Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 2010. 30(2): p. 147-53.
116. Pienkowski, D., et al., Novel three-dimensional MRI technique for study of cartilaginous hip surfaces in Legg-Calve-Perthes disease. *J Orthop Res*, 2009. 27(8): p. 981-8.
117. Jaramillo, D., What is the optimal imaging of osteonecrosis, Perthes, and bone infarcts? *Pediatr Radiol*, 2009. 39 Suppl 2: p. S216-9.
118. 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.
119. Brown, I., A study of the "capsular" shadow in disorders of the hip in children. *J Bone Joint Surg Br*, 1975. 57(2): p. 175-9.
120. Caffey, J., The early roentgenographic changes in essential coxa plana: their significance in pathogenesis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1968. 103(3): p. 620-34.
121. H, W., The classic. The first stages of coxa plana by Henning Waldenstrom. 1938. *Clin Orthop Relat Res*, 1984(191): p. 4-7.

122. Herring, J.A., et al., Evolution of femoral head deformity during the healing phase of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 1993. 13(1): p. 41-5.
123. H, W., On coxa plana. *Acta Chir Scand*, 1923. 55: p. 577.
124. Catterall, A., Legg-Calve-Perthes syndrome. *Clin Orthop Relat Res*, 1981(158): p. 41-52.
125. Ecklund, K. and D. Jaramillo, Imaging of growth disturbance in children. *Radiol Clin North Am*, 2001. 39(4): p. 823-41.
126. Herring, J.A., et al., The lateral pillar classification of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 1992. 12(2): p. 143-50.
127. 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-A(10): p. 2103-20.
128. Herring, J.A., H.T. Kim, and R. Browne, Legg-Calve-Perthes disease. Part II: Prospective multicenter study of the effect of treatment on outcome. *J Bone Joint Surg Am*, 2004. 86-A(10): p. 2121-34.
129. Akgun, R., et al., The accuracy and reliability of estimation of lateral pillar height in determining the herring grade in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 2004. 24(6): p. 651-3.
130. Ritterbusch, J.F., S.S. Shantharam, and C. Gelinas, Comparison of lateral pillar classification and Catterall classification of Legg-Calve-Perthes' disease. *J Pediatr Orthop*, 1993. 13(2): p. 200-2.
131. Lappin, K., D. Kealey, and A. Cosgrove, Herring classification: how useful is the initial radiograph? *J Pediatr Orthop*, 2002. 22(4): p. 479-82.
132. Joseph, B., K. Mulpuri, and G. Varghese, Perthes' disease in the adolescent. *J Bone Joint Surg Br*, 2001. 83(5): p. 715-20.
133. Salter, R.B. and G.H. Thompson, Legg-Calve-Perthes disease. The prognostic significance of the subchondral fracture and a two-group classification of the femoral head involvement. *J Bone Joint Surg Am*, 1984. 66(4): p. 479-89.
134. Van Campenhout, A., P. Moens, and G. Fabry, Serial bone scintigraphy in Legg-Calve-Perthes disease: correlation with the Catterall and Herring classification. *J Pediatr Orthop B*, 2006. 15(1): p. 6-10.

135. McAndrew, M.P. and S.L. Weinstein, A long-term follow-up of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 1984. 66(6): p. 860-9.
136. Stulberg, S.D., D.R. Cooperman, and R. Wallensten, The natural history of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*, 1981. 63(7): p. 1095-108.
137. Sanders, J.A. and G.D. MacEwen, A long-term follow-up on coxa plana at the Alfred I. DuPont Institute. *South Med J*, 1969. 62(9): p. 1042-7.
138. Gower, W.E. and R.C. Johnston, Legg-Perthes disease. Long-term follow-up of thirty-six patients. *J Bone Joint Surg Am*, 1971. 53(4): p. 759-68.
139. Brotherton, B.J. and B. McKibbin, Perthes' disease treated by prolonged recumbency and femoral head containment: a long-term appraisal. *J Bone Joint Surg Br*, 1977. 59(1): p. 8-14.
140. Nelson, D., et al., The deformity index as a predictor of final radiological outcome in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 2007. 89(10): p. 1369-74.
141. Wiig, O., T. Terjesen, and S. Svenningsen, Prognostic factors and outcome of treatment in Perthes' disease: a prospective study of 368 patients with five-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*, 2008. 90(10): p. 1364-71.
142. Ippolito, E., C. Tudisco, and P. Farsetti, Long-term prognosis of Legg-Calve-Perthes disease developing during adolescence. *J Pediatr Orthop*, 1985. 5(6): p. 652-6.
143. Weinstein, S.L., Natural history and treatment outcomes of childhood hip disorders. *Clin Orthop Relat Res*, 1997(344): p. 227-42.
144. Forster, M.C., et al., Head-at-risk signs in Legg-Calve-Perthes disease: poor inter- and intra-observer reliability. *Acta Orthop*, 2006. 77(3): p. 413-7.
145. Song, H.R., et al., Classification of metaphyseal change with magnetic resonance imaging in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*, 2000. 20(5): p. 557-61.
146. 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.
147. de Sanctis, N. and F. Rondinella, Prognostic evaluation of Legg-Calve-Perthes disease by MRI. Part II: pathomorphogenesis and new classification. *J Pediatr Orthop*, 2000. 20(4): p. 463-70.

148. Mukherjee, A. and G. Fabry, Evaluation of the prognostic indices in Legg-Calve-Perthes disease: statistical analysis of 116 hips. *J Pediatr Orthop*, 1990. 10(2): p. 153-8.
149. Yazici, M., et al., Bipositional MR imaging vs arthrography for the evaluation of femoral head sphericity and containment in Legg-Calve-Perthes disease. *Clin Imaging*, 2002. 26(5): p. 342-6.
150. Aksoy, M.C., et al., Comparison between braced and non-braced Legg-Calve-Perthes-disease patients: a radiological outcome study. *J Pediatr Orthop B*, 2004. 13(3): p. 153-7.
151. 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.
152. Aksoy, M.C., et al., Radiological outcome of proximal femoral varus osteotomy for the treatment of lateral pillar group-C Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*, 2005. 14(2): p. 88-91.
153. Salter, R.B., Legg-Perthes disease: the scientific basis for the methods of treatment and their indications. *Clin Orthop Relat Res*, 1980(150): p. 8-11.
154. Kocaoglu, M., et al., Ilizarov fixator for treatment of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*, 1999. 8(4): p. 276-81.
155. Maxwell, S.L., et al., Arthrodiastasis in Perthes' disease. Preliminary results. *J Bone Joint Surg Br*, 2004. 86(2): p. 244-50.
156. Eijer, H., et al., Evaluation and treatment of young adults with femoro-acetabular impingement secondary to Perthes' disease. *Hip Int*, 2006. 16(4): p. 273-80.
157. Canavese, F. and A. Dimeglio, Perthes' disease: prognosis in children under six years of age. *J Bone Joint Surg Br*, 2008. 90(7): p. 940-5.
158. Augustin, H.G., D.H. Kozian, and R.C. Johnson, Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays*, 1994. 16(12): p. 901-6.
159. Rajesh K. Kharbanda, J.E.D., Functions of the healthy endothelium. *Coronary Artery Disease*, 2001. 12: p. 485–491.
160. Griffith, T.M., Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium-derived relaxing factor. *Exp Physiol*, 1994. 79(6): p. 873-913.

161. Koller A, K.G., Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease: role of endothelium. *Endothelium*, 1996. 4: p. 247–272.
162. Mombouli, J.V. and P.M. Vanhoutte, Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*, 1999. 31(1): p. 61-74.
163. Gauthier, T.W., et al., Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. 15(10): p. 1652-9.
164. Lefer, A.M. and D.J. Lefer, The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996. 32(4): p. 743-51.
165. Dahlback, B., Blood coagulation. *Lancet*, 2000. 355(9215): p. 1627-32.
166. Triplett, D.A., Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*, 2000. 46(8 Pt 2): p. 1260-9.
167. Cines, D.B., et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998. 91(10): p. 3527-61.
168. Pothula, A., et al., Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*, 2000. 402(1-2): p. 1-10.
169. Sagripanti, A. and A. Carpi, Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother*, 2000. 54(2): p. 107-11.
170. Poredos, P., Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2001. 7(4): p. 276-80.
171. Ohara, Y., T.E. Peterson, and D.G. Harrison, Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*, 1993. 91(6): p. 2546-51.
172. Potenza, M.A., et al., Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem*, 2009. 16(1): p. 94-112.
173. Ross, R., The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993. 362(6423): p. 801-9.
174. Chen, P.Y., R.D. Gladish, and P.W. Sanders, Vascular smooth muscle nitric oxide synthase anomalies in Dahl/Rapp salt-sensitive rats. *Hypertension*, 1998. 31(4): p. 918-24.

175. Migliacci, R., et al., Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica*, 2007. 92(6): p. 812-8.
176. Celermajer, D.S., et al., Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 24(6): p. 1468-74.
177. Clarkson, P., et al., Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(3): p. 573-9.
178. Poredos, P. and A. Kek, Relation of blunted dilation of the brachial artery in insulin-dependent diabetes mellitus to microalbuminuria. *Am J Cardiol*, 2000. 86(3): p. 364-7.
179. Zizek, B., P. Poredos, and V. Videcnik, Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart*, 2001. 85(2): p. 215-7.
180. Celermajer, D.S., et al., Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993. 88(5 Pt 1): p. 2149-55.
181. Drexler, H. and B. Hornig, Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*, 1999. 31(1): p. 51-60.
182. Poredos, P., A. Kek, and R. Verhovc, Morphological and functional changes of the arterial wall in subjects at risk of atherosclerosis and in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*, 1997. 26(4): p. 271-6.
183. Poredos, P., M. Orehek, and E. Tratnik, Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology*, 1999. 50(3): p. 201-8.
184. Anderson, T.J., et al., The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*, 1995. 332(8): p. 488-93.
185. Huggins, G.S., et al., Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation*, 1998. 98(13): p. 1291-6.
186. Bond, M.G., M.R. Adams, and B.C. Bullock, Complicating factors in evaluating coronary artery atherosclerosis. *Artery*, 1981. 9(1): p. 21-9.

187. Roberts, W.C., The coronary arteries in coronary heart disease: Morphologic observations. *Pathobiol Annu*, 1975. 5: p. 249-82.
188. Pignoli, P., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986. 74(6): p. 1399-406.
189. Stein, J.H., et al., Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21(2): p. 93-111; quiz 189-90.
190. Potter, K., et al., Ultrasound settings significantly alter arterial lumen and wall thickness measurements. *Cardiovasc Ultrasound*, 2008. 6: p. 6.
191. Haapanen, A., et al., Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for cigarette smoking. *Circulation*, 1989. 80(1): p. 10-6.
192. Poli, A., et al., Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*, 1988. 70(3): p. 253-61.
193. Burke, G.L., et al., Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995. 26(3): p. 386-91.
194. Bots, M.L., et al., Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997. 96(5): p. 1432-7.
195. Chambless, L.E., et al., Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997. 146(6): p. 483-94.
196. Hodis, H.N., et al., The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*, 1998. 128(4): p. 262-9.
197. O'Leary, D.H., et al., Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(1): p. 14-22.

198. Salonen, J.T. and R. Salonen, Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, 1991. 11(5): p. 1245-9.
199. Aggoun, Y., et al., Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(9): p. 2070-5.
200. Koeijvoets, K.C., et al., Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*, 2005. 112(20): p. 3168-73.
201. Lande, M.B., et al., Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*, 2006. 48(1): p. 40-4.
202. Meyer, A.A., et al., Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*, 2006. 117(5): p. 1560-7.
203. Singh, T.P., H. Groehn, and A. Kazmers, Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(4): p. 661-5.
204. Iannuzzi, A., et al., Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2006. 97(4): p. 528-31.
205. 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.
206. Seguin, C., et al., Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis) is associated with endothelial cell activation but not thrombophilia. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. 47(8): p. 1151-5.
207. Celermajer, D.S., et al., Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992. 340(8828): p. 1111-5.
208. Green, D.J., et al., Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*, 2011. 57(3): p. 363-9.
209. Yeboah, J., et al., Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2007. 115(18): p. 2390-7.

210. Anderson, T.J., et al., Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*, 2011. 123(2): p. 163-9.
211. Lind, L., et al., Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2011. 123(14): p. 1545-51.
212. Naylor, L.H., et al., Measuring peripheral resistance and conduit arterial structure in humans using Doppler ultrasound. *J Appl Physiol* (1985), 2005. 98(6): p. 2311-5.
213. Perry, D.C., et al., Abnormalities of vascular structure and function in children with Perthes disease. *Pediatrics*, 2012. 130(1): p. e126-31.
214. Gunes, T., et al., Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur J Pediatr*, 2007. 166(10): p. 1039-44.
215. Jaddoe, V.W., et al., Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol*, 2007. 165(10): p. 1207-15.
216. Vielwerth, S.E., et al., The impact of maternal smoking on fetal and infant growth. *Early Hum Dev*, 2007. 83(8): p. 491-5.
217. Harrison, M.H., M.H. Turner, and P. Jacobs, Skeletal immaturity in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*, 1976. 58(1): p. 37-40.
218. Hailer, Y.D., et al., Legg-Calve-Perthes disease and risks for cardiovascular diseases and blood diseases. *Pediatrics*, 2010. 125(6): p. e1308-15.
219. Clarke, R., et al., Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*, 2009. 361(26): p. 2518-28.
220. Erqou, S., et al., Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama*, 2009. 302(4): p. 412-23.
221. Hirano, T., K. Iwasaki, and Y. Yamane, Osteonecrosis of the femoral head of growing, spontaneously hypertensive rats. *Acta Orthop Scand*, 1988. 59(5): p. 530-5.
222. Kochanek, K.D. and B.L. Smith, Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep*, 2004. 52(13): p. 1-47.
223. McGill, H.C., Jr., The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*, 1988. 34(8b): p. B33-9.

224. Dalla Pozza, R., et al., Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*, 2015. 238(2): p. 380-387.
225. Nambi, V., C. Pedroza, and L.S. Kao, Carotid intima-media thickness and cardiovascular events. *Lancet*, 2012. 379(9831): p. 2028-30.
226. Howard, G., et al., Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993. 24(9): p. 1297-304.
227. Stein, J.H., et al., Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*, 2004. 35(12): p. 2782-7.
228. Sass, C., et al., Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*, 1998. 16(11): p. 1593-602.
229. Ishizu, T., et al., Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*, 2004. 19(4): p. 189-95.
230. Napoli, C., et al., Childhood infection and endothelial dysfunction: a potential link in atherosclerosis? *Circulation*, 2005. 111(13): p. 1568-70.
231. Strong, J.P. and G.H. Mc, Jr., The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1962. 40: p. 37-49.
232. Stary, H.C., et al., A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1992. 85(1): p. 391-405.
233. Urbina, E.M., et al., Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 2009. 54(5): p. 919-50.
234. Bots, M.L., A. Hofman, and D.E. Grobbee, Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke*, 1997. 28(12): p. 2442-7.
235. Jourdan, C., et al., Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*, 2005. 23(9): p. 1707-15.

236. Jarvisalo, M.J., et al., Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*, 2001. 104(24): p. 2943-7.
237. Koklu, E., et al., Intima-media thickness of the abdominal aorta of neonate with different gestational ages. *J Clin Ultrasound*, 2007. 35(9): p. 491-7.
238. Skilton, M.R., et al., Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, 2005. 365(9469): p. 1484-6.
239. Volanen, I., et al., Increased aortic intima-media thickness in 11-year-old healthy children with persistent *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(3): p. 649-55.
240. Dawson, J.D., et al., Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(24): p. 2273-9.
241. Furberg, C.D., et al., Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*, 1994. 90(4): p. 1679-87.
242. Montauban van Swijndregt, A.D., et al., An in vitro evaluation of the line pattern of the near and far walls of carotid arteries using B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 1996. 22(8): p. 1007-15.
243. Espeland, M.A., et al., Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke*, 1999. 30(5): p. 1047-55.
244. Devereux, R.B., B. Waeber, and M.J. Roman, Conclusions on the measurement of arterial wall thickness: anatomic, physiologic and methodologic considerations. *J Hypertens Suppl*, 1992. 10(6): p. S119-21.
245. Selzer, R.H., et al., Improved common carotid elasticity and intima-media thickness measurements from computer analysis of sequential ultrasound frames. *Atherosclerosis*, 2001. 154(1): p. 185-93.