SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ METİN SABANCI BALTALİMANI KEMİK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

HEREDİTER MULTİPL OSTEOKONDROMATOZİS HASTALARINDA GELİŞEN ÖN KOL DEFORMİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YENİ SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Dr. Abdulbaki KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ METİN SABANCI BALTALİMANI KEMİK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

HEREDİTER MULTİPL OSTEOKONDROMATOZİS HASTALARINDA GELİŞEN ÖN KOL DEFORMİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YENİ SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Dr. Abdulbaki KURT

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Osman Emre Aycan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan, kliniğimiz eğitim sorumlusu ve eski başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Kaygusuz'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübeleriyle bizlere her zaman yol gösteren, desteklerini esirgemeyen klinik şefimiz, kıymetli abimiz Doç. Dr. Deniz Kargın'a, başhekimimiz Doç. Dr. Bülent Karslıoğlu'na ve eski başhekimimiz Prof. Dr. Süleyman Semih Dedeoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitiminin başlarında el cerrahisi kliniğinde kısa süreli çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden yararlandığım, Prof. Dr. Kahraman Öztürk'e, Doç. Dr. Mehmet Baydar'a ve Doç. Dr. Osman Orman'a saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca her türlü fikrimi rahatça anlatabildiğim, birlikte çalışmış olmaktan keyif aldığım, eğitimim için büyük özveride bulunan, memleketimden dolayı da özellikle beni fazlasıyla üzerime düştüğünü hissettiğim; beni bu tezin her aşamasında büyük emeği olan, gece 3'te dahi arayıp uykusundan edebildiğim, sıkıntılı günlerimde bana destek olan ve her zaman desteğini hissedeceğim ağabeyim Doç. Dr. Osman Emre Aycan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime katkı sağlayan; bilgi ve deneyimlerini samimi bir usta-çırak anlayışıyla benimle paylaşan, geçmişte birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve hâlen birlikte çalışmakta olduğum tüm öğretim üyeleri ve uzman abilerime, özellikle kendi kliniğimizden Doç. Dr. Mehmet Özbey Büyükkuşcu, Doç. Dr. Ferdi Dırvar, Op. Dr. Ahmet Kocabıyık, Op. Dr. Coşkun Arslan ve diğer kliniklerdeki Op. Dr. Ümit Selçuk Aykut, Doç. Dr. Alper Köksal, Op. Dr. Murat Önder, Op. Dr. Kutalmış Albayrak'a ve kıymetli kıdemlim ve yeni uzmanım Op. Dr. Berkay Doğan'a eğitim sürecimde gösterdikleri özen, ilgi ve değerli katkıları için teşekkür ederim.

Kardeşliklerini geldiği ilk günden itibaren hissettiğim, acı ve tatlı günlerimde hep yanımda olan, bu hastaneyi güzel ve katlanılabilir kılan sevgili eş kıdemlerim Dr. Onur Canigüroğlu, Dr. Mustafa Kavasoğlu ve Dr. Mevlüthan Büyük'e, başta benim için olmak üzere kıdemlileri için örnek çömez, çömezleri için ise örnek kıdemli olan

ve üzerimde hakkı büyük olan kardeşlerim Dr. Yener Solak, Dr. Berksu Polat, Dr. Melih Erdem Çaha ve Dr. Murat Sobayapan'a ihtiyaç duyduğum her an hazır oldukları için teşekkürlerimi borç bilirim.

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimim süresince, bu zorlu fakat bir o kadar da heyecan verici sürecin tüm güçlüklerini ve güzelliklerini bir aile ortamı içinde birlikte paylaştığım; aynı klinikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan abilerime ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Serviste, poliklinikte, idari bölümde ve ameliyathanede birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire, sekreter, personel ve teknisyen arkadaşlarıma değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen başta annem Emine Kurt'a ve babam Kemal Kurt'a; ayrıca sevgili kardeşlerim, çocuklarımın amcası Abdurrahim Kurt ve biricik halaları Maşide Kurt'a sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Her anımı paylaştığım, paylaşacağım, başaramayacağımı düşünüp vazgeçtiğim anlarda bile beni sabırla bekleyen, destekleyen, hayatımı değiştiren, beni mutlu eden, dünyaya Zeynep Ela ve Alya Nil gibi 2 melek kızımızı getirip beni baba yapan, bu tezin yazılmasında büyük emeği olan, ailem, eşim Ebru Kurt'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

HMO: Hereditary Multiple Osteochondromatosis

PUL: Proportional Ulnar Length (Orantısal Ulnar Uzunluk)

HS: Heparan Sulfate (Heparan Sülfat)

EXT-1: Exostosin-1

BMP: Bone Morphogenetic Protein

FGF: Fibroblast Growth Factor

Hh: Hedgehog

Ihh: Indian Hedgehog

PTHrp: Parathyroid Hormone-related Peptide (Paratiroid hormon ilişkili peptid)

DR: Distal Radius

DU: Distal Ulna

PR: Proksimal Radius

PU: Proksimal Ulna

RD: Radial Diafiz

UP: Ulna Proksimal

UD: Ulna Diafiz

CS: Carpal Slip (Karpal Kayma)

REA: Radial Joint Angle (Radial Eklem Açısı)

RU: Radial Uzunluk

UU: Ulnar Uzunluk

UV: Ulnar Varyans

RB: Radial Bowing (Radial Eğilme)

RBÇ: Radius Başı Çıkığı (Radial Head Dislocation)

ÖZET

Amaç:

Herediter Multipl Osteokondromatozis (HMO), iskelet sisteminin en sık görülen herediter hastalıklarından olup, çoğunlukla uzun kemiklerin metafiz bölgelerinde yerleşen osteokondromlarla karakterizedir. Özellikle ön kolda gözlenen deformiteler hem fonksiyonel hem de kozmetik problemlere yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, HMO hastalarında radius başı çıkığı (RBÇ) gelişimi açısından yüksek risk taşıyan bireyleri ayırt edebilecek radyolojik parametreleri belirlemek ve bu parametreler doğrultusunda klinik uygulamaya rehberlik edecek yeni bir sınıflama önerisi geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Retrospektif olarak yürütülen çalışmada, 143 HMO tanılı hastaya ait toplam 186 ön kol radyografisi değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, deformite düzeyi ve radyolojik parametreler açısından incelendi. Serimizdeki olgular HMO kaynaklı ön kol deformitelerini sınıflamada kullanılan Masada ve Jo sınıflamalarına göre kategorize edildi. Ölçülen radyolojik parametreler arasında ulna ve radius uzunluğu, Proportional Ulnar Length (PUL-Orantısal Ulnar Uzunluk (ulna uzunluğu / radius uzunluğu)), ulnar varyans, radial bowing ve distal radial eklem açısı yer aldı. Eşlik eden radius başı çıkığı (RBÇ) çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen bulgular doğrultusunda hastalar risk düzeyine göre sınıflandırıldı.

Bulgular:

Serimizde incelenen ön kol grafilerin %36'sinda(n=67) RBÇ tespit edildi. Bu grupta ortalama PUL (0,88±0,08) anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,002) . PUL değeri için uygulanan multivaryant analiz sonucunda 0,89 değeri eşik değer olarak belirlendi. PUL değeri ≤ 0,89 olan bireylerde RBÇ gelişme riskinin 29 kat daha fazla olduğu tespit edildi (p<0,001). Ayrıca distal radius lezyonunun yokluğunun, RBÇ gelişme olasılığını yaklaşık 2.5 kat artırdığı belirlendi.(p=0.002 , %95CI:1,388-4,772) Serimizde distal ulna lezyonlarının tek başına RBÇ gelişimi üzerine belirgin bir etkisi gözlenmedi. Serimizde değerlendirilen grafiler, mevcut sınıflandırmaların (Masada

ve Jo) dışında radyolojik özellikler göstermekteydi bu nedenle tüm olgular klasifiye edilemedi. Masada sınıflamasına göre değerlendirmeye alınan grafilerin %63,4'ü, Jo sınıflamasına göre ise %16,7'si sınıflandırma dışı kaldığı berlirlendi.

Sonuç:

Bu çalışmada, HMO hastalarında RBÇ gelişimini öngörmede PUL oranı ve distal radius lezyonunun yokluğu en belirleyici faktörler olarak saptanmıştır. Elde edilen verilere dayanarak HMO bağlı ön kol deformitesi gelişen hastaların şu şekilde sınıflandırılmasını önermekteyiz;

Tip A1: PUL ≤ 0,89 ve distal radius lezyonu yok ise RBÇ açısından yüksek riskli,

Tip A2: PUL ≤ 0,89 ve distal radius lezyonu var ise RBÇ açısından orta derecede riskli,

Tip B: PUL > 0,89 RBÇ açısından düşük riskli grup olarak sınıflandırılmalıdır.

Bu yeni sınıflama, RBÇ riski taşıyan bireylerin erken dönemde belirlenmesini sağlayarak, gereksiz görüntüleme ve müdahalelerin önüne geçebilir. Ayrıca, cerrahi planlama sürecinde de önemli bir yol gösterici olabilir. Mevcut sınıflamaların yetersizliği göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda önerilen yaklaşımın, hem klinik uygulamada hem de gelecek çalışmalarda önemli bir katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz. Geniş hasta grubuna ve yüksek RBÇ oranına (%36) dayanan bulgularımız, HMO'ya bağlı ön kol deformitelerinin takip ve tedavisinde daha etkin ve hedefe yönelik bir yaklaşımın benimsenmesini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Herediter Multipl osteokondromatozis, ön kol deformitesi, sınıflandırma, radius başı çıkığı

ABSTRACT

Evaluation of Forearm Deformities in Patients With Hereditary Multiple Osteochondromatosis and a New Classification System

ABSTRACT

Aim:

Hereditary Multiple Osteochondromatosis (HMO) is one of the most common hereditary disorders of the skeletal system and is characterized by numerous osteochondromas which are typically located in the metaphyseal region of long bones. Deformities observed particularly in the forearm may lead to both functional and cosmetic problems. The aim of this study is to identify radiological parameters that can help distinguish individuals at high risk for radial head dislocation (RHD) in patients with HMO, and to propose a new classification system that can guide clinical practice based on these parameters.

Materials and Methods:

In this retrospective study, a total of 186 forearm radiographs from 143 patients diagnosed with HMO were evaluated. Patients were analyzed in terms of age, sex, lesion location, the degree of deformity, and radiological parameters. Cases in our series were categorized according to the Masada and Jo classification systems, which are used to classify HMO-related forearm deformities. Radiological parameters included ulna and radius lengths, Proportional Ulnar Length (PUL: ulna length/radius length), ulnar variance, radial bowing, and distal radial articular angle measurements. The presence of concurrent radial head dislocation was assessed using multivariate logistic regression analyses. Based on the findings, patients were stratified according to risk levels.

Results:

Radial head dislocation was identified in 36% (n=67) of the evaluated forearm radiographs. In this group, the mean PUL (0.88±0.08) was found to be significantly lower (p=0.002). Multivariate analysis determined a PUL value of 0.89 as the threshold value. Individuals with a PUL of ≤0.89 were found to have a 29-fold increased risk of developing RHD (p<0.001). Additionally, the absence of a distal radius osteochondroma was associated with approximately a 2.5-fold increased likelihood of RHD(p=0.002 , %95CI:1,388-4,772) . Isolated distal ulna lesions did not show a significant effect on RHD development. Radiographs in our series demonstrated radiological features beyond those described in existing classification systems (Masada and Jo), and as such, many cases could not be adequately categorized. According to the Masada classification, 63.4% of evaluated radiographic data remained unclassified, while this rate was 16.7% with the Jo classification.

Conclusion:

In this study, PUL ratio and the absence of a distal radius lesion were identified as the most significant predictors for the development of RHD in HMO patients. Based on the data obtained, we propose the following classification system for patients with HMO-related forearm deformities:

Type A1: PUL ≤ 0.89 and no distal radius lesion → High risk for RHD

Type A2: PUL ≤ 0.89 and presence of distal radius lesion → Moderate risk for RHD

Type B: PUL > 0.89 → Low risk for RHD

This novel classification may help identify high-risk individuals at an early stage, preventing unnecessary imaging and interventions. Furthermore, it may serve as a valuable tool for surgical planning. Given the limitations of current classification systems, this newly proposed approach may fill an important gap in both clinical decision-making and future research. Our findings, derived from a large cohort and a high prevalence of RHD (36%), support a more targeted and effective approach in the follow-up of forearm deformities associated with HMO.

Keywords: Hereditary multiple osteochondromatosis, forearm deformity, classification, radial head dislocation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
TABLOLAR DİZİNİ xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 GENETİK 8
2.1.1 EXT Gen Fonksiyonu 8
2.2 PATOGENEZ 9
2.3 ÖNKOL DEFORMİTELERİ 12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 16
3.1 GENEL 16
3.2 VERİLER 17
3.2.1 Radius uzunluğı (RU; kırmızı ok);(Şekil-11) 19
3.2.2 Ulna uzunluğu (UU; mavi ok); (Şekil-11) 19
3.2.4 Ulna varyansı (UV; sarı ok); (Şekil-11) 20
3.2.5 Osteokondrom lezyonunun yeri (yeşil ok), (Şekil-11) 20
3.2.6 Radiusun Eğriliği (Radial Bowing-RB,sarı ok);(Şekil-12) 21
3.2.7 Radioartiküler Açı/Distal Radius Eklem Açısı-REA,yeşil ok);(Şekil-12) 21
3.2.8 Karpal Kayma (Carpal Slip-CS);(Şekil-13) 22
3.2.9 Orantılı Ulna Uzunluğu (PUL); 22
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22

3.3.1 Duyarlılık (Sensitivity): 22
3.3.2 Özgüllük (Specificity): 22
3.3.3 Pozitif Kestirim Değeri: 23
3.3.4 Negatif Kestirim Değeri: 23
4. BULGULAR 23
4.1.1 Osteokondrom Dağılımı (Tablo 4) 26
4.1.2 Lezyon Sayısı 26
4.1.3 Jo Sınıflamasına Göre Dağılım(tablo 5) 27
4.1.4 Masada Sınıflamaya Göre Dağılım(tablo 5) 27
4.2 LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ 32
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR 47
7.KAYNAKÇALAR 48
8.ÖZGEÇMİŞ……

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vaka serimizden 11 yaş erkek hasta bilateral önkol direkt PA grafisi 2

Şekil 2: Shapiro ve ark. ekstremitelerde HMO gelişimini değerlendirmiş lezyonların sıklıkla diz çevresi (distal femur, proksimal tibia ve proksimal fibula) ve humerus proksimalinde rastladıklarını bildirmişlerdir.(2)Shapiro ve ark. ‘dan alınmıştır(2)..... 4

Şekil 3: Herediter Multiple Osteokondromatozis tanılı 7 yaşında kız hastanın sağ önkol grafisi 5

Şekil 4: Herediter Multipl Osteokondromatozis olgu örneklerimizden 12 yaşında erkek hasta 6

Şekil 5; Herediter Multipl Osteokondromatozis tanılı 52 yaş erkek hastanın pelvisteki osteokondromdan kaynaklı grade 2 kondrosarkom örneği 7

Şekil 6: Büyüme plağının diyagramatik şekli ve osteokondrom gelişimi(Benjamin Alman ve ark.(52)’den modifiye edilmiştir.) 11

Şekil 7;Vaka serimizden önkol deformitesi olan 15 yasinda erkek hasta 13

Şekil 8: Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalarında Masada sınıflaması -Şekil Masada ve ark. çalışmasından alınmıştır (7)..... 14

Şekil 9: Gottschalk ve ark. yapmış olduğu sınıflama-Gottschalk ve ark. çalışmasından alınmıştır8) 15

Şekil 10: HMO hastalarındaki modifiye Masada sınıflaması9)-Şekil Jo ve ark. çalışmasından alınmıştır9). 16

Şekil 11: Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı 17

Şekil 12; Sol önkol AP grafisindeki Radius ve ulna uzunluğu (RU,UU), Ulnar varyans(UV),Lezyon yeri..... 19

Şekil 13; Sol önkol AP grafisindeki radial eğrilik(RB) ve distal radius eklem açısı(REA)..... 20

Şekil 14: Sağ önkol AP grafisindeki Carpal Slip oranı ve Stolen çizgisi..... 21

Şekil 15*:* Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre PUL Ölçümüne İlişkin ROC Eğrisi 31

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1;HMO hastalarındaki sık görülen bulgular..... 5

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı..... 24

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı 24

Tablo 4: Osteokondrom dağılımları 25

Tablo 5:Masada ve Jo'ya göre sınıflandırma 26

Tablo 6 : Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi.... 28

Tablo 7 : Osteokondrom Yerine Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi 29

Tablo 8: Radius Başı Çıkığına Göre PUL için Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları 30

Tablo 9: Radius baş çıkığı üzerine etki eden risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi 32

Tablo 10: 2-9 Yaş Grubu Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi..... 33

Tablo 11: 9-13 Yaş Grubu Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi..... 34

Tablo 12: Yaşı 13 Üzeri Olan Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Baş Çıkığının Değerlendirilmesi..... 35

Tablo 13: Lezyon Lokasyonu DR Olanlarda Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre Radial Bowing Ölçümünün Değerlendirilmesi 36

Tablo 14: Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre Radial Bowing Değerleri ile RAA ve Ulnar Varyans Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi..... 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Herediter Multipl Osteokondromatozis (HMO) veya diğer bilinen adlarıyla osteokondromatozis, Herediter Multipl Egzostozis; iskelet displaziler arasında sık gözüken ,uzun kemiklerin juksta-epifiziyal bölgesinde görülen çok sayıda kıkırdak kaplı benign yapıdaki egzotifik çıkıntılar ya da osteokondrom denilen kemik tümörleriyle seyreden otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır(1, 2).

Çocukluk çağında gerçekleşen bu osteokondrom oluşumu ,kemiklerin özellikle de uzun kemiklerin büyümesini etkileyebilir. Bu etki asıl olarak çift kemiklerde yani krusta ve ön kolda gözlenir. Büyüme hızındaki bozulmaya ek olarak bir üst ve bir alt eklemde anatomik bozukluğa sebep olur ve deformite ile sonuçlanabilir. Örneğin; krusta oluşan fibulanın görece daha kısa olması dizde ve ayak bileğinde valgus deformitesine yol açabilmektedir. Bu anatomik bozulma da erken başlangıçlı osteoartrit gelişimine sebep olabilmektedir. Bu ve bunun gibi deformik sorunlar HMO hastalarının %18 'inde fonksiyonel olarak kısıtlılık ortaya çıkardığı bildirilmiştir (1,3).

Ön kolda ise ulna boyunun kısalığının birçok çalışmada ön kol deformitesinin tedavi planlamasında önemli bir yeri olduğunu kabul etmektedir (1,4). Ulnadaki kısalmaya bağlı olarak gelişen radial bowing artışı, karpal translasyona, radial eklem yüzey açısının artmasına ve radius başı çıkığına sebebiyet verebilmektedir (Şekil-1) Literatürdeki son çalışmalarda sadece bu parametrelere değil; ulna kısalığının gerçek boyutunu belirleyebilmek amacıyla ulna uzunluğunun, radius uzunluğuna oranlaması (proportional ulnar length,PUL) veya ulna uzunluğunun tüm vücüt uzunluğuna oranlanması gibi yeni parametreler belirlenmiştir. Bu oranlar ön koldaki hastalığın şiddetini daha az hata oranıyla anlamamıza yardımcı olur.(4-6)



Şekil 1: Vaka serimizden 11 yaş erkek hasta bilateral önkol direkt PA grafisi

Herediter multipl osteokondromatozis hastalığının ön kolda geliştirdiği lezyonlar sebebiyle oluşan deformite için 1989 yılında Masada ve ark. tarafından yapılan sınıflama uzun süre kullanılmış ancak tüm hastalığı sınıflandırmada, takip ve tedavi planlamasında yetersiz kalması sebebiyle 2012 yılında Gottschalk ve ark. yeni bir sınıflandırma tanımlamış, 2017 yılında ise Jo ve ark. Masada sınıflamasını modifiye ettiklerini bildirmişler ve radius başı çıkığı risk faktörlerini belirlemişlerdir (7-9). Ancak geliştirilen bu sınıflamalar sadece kemik anatomisini ve osteokondrom lokalizasyonunu baz alan sınıflamalardır. Masada sınıflandırmasında olguların %44'ü, Jo sınıflandırmasında ise %17'si herhangi bir tipe dahil edilememiştir (10). Ortaya konan sınıflama modellerinin özellikle pediatrik el cerrahları arasında düşük güvenilirlik düzeyine sahip olmaları nedeniyle, daha kapsayıcı, tekrarlanabilir, gözlemciler arasında farkın az olduğu sınıflamaların geliştirilmesi gerektiğini savunmuşlardır (11). Etkin bir sınıflandırma sisteminin; nesnel, ölçülebilir kriterlere dayanan, gözlemci-içi ve gözlemciler arası uyumunun yüksek olması beklenmektedir. Canizares ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 101 ön kol vakası üzerinden Masada ve Jo sınıflandırmalarının güvenilirliği değerlendirilmiş ve her iki sınıflandırmanın da

gözlemciler arası uyumunun yalnızca düşük ila orta düzeyde olduğu saptanmıştır (10) (Masada için k: 0,21; %95 GA: 0,30–0,41, Jo için k: 0,43; %95 GA: 0,38–0,47).

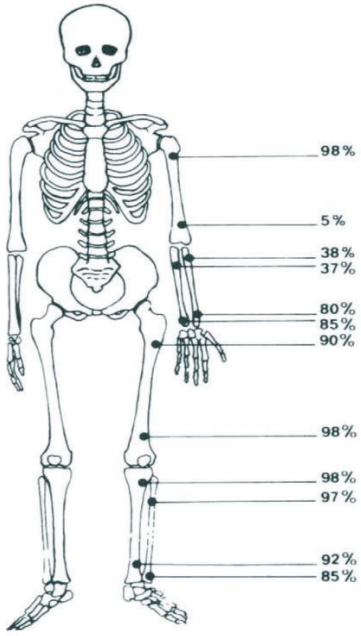
Çalışmamızda HMO hastalığının klinik seyri ve prognozunun daha iyi anlaşılmasını sağlamayı, tedavi planlamasında karar verme süreçlerini desteklemeyi, ayrıca iletişim ve dokümantasyonu kolaylaştırmayı amaçladık. Çalışmamız HMO hastaları için belirlenen mevcut sınıflama sistemlerinin tedaviyi yönlendirmedeki yeterliliğini, ön kol fonksiyonlarını ciddi anlamda bozup, morbiditeye neden olan RBÇ'nin risk faktörlerini belirlemeyi, erişkin yaş ile erişkin öncesi büyüme atak dönemlerinin farklılıklarını değerlendirmeyi, klinik pratikte hasta takibini kolaylaştıran, daha işlevsel yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Herediter Multipl Osteokondromatosis (HMO) diğer adıyla Herediter Multipl Egzositoz (HME), diafizyal aklazi, multipl kartilaginöz ekzositoz; çocukluk çağında nadir görülen ancak en sık benign kemik tümörüdür. Sıklıkla alt ekstremitenin uzun kemikleri (tibia, femur) ve üst ekstremitenin uzun kemiklerinde (humerus ve ön kol) ortaya çıkan metafizer tutulumlu, çok sayıda osteokondromlarla ve metafizer genişleme (flaring) ile karakterize bir hastalıktır(12).

Prevelansı 1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir. %80-90 aile öyküsü vardır (13). De novo mutasyonlarla %20-30 oranında gelişebileceği bildirilmiştir (14). Erkeklerde 1.5 kat daha sık olarak gözlenmektedir(15). Ancak daha yakın tarihli bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (16).

En sık çocukluk ve adölesan yaş grubunda gözlenmektedir. Özellikle diz çevresi, proksimal humerus, proksimal femur ,ön kol , subungal alanda ve daha az sıklıkla olmakla beraber aksiyel iskelette de (vertebra, kostalar ve pelvis) bulunur(17).(Şekil-2)



Şekil 2: Shapiro ve ark. ekstremitelerde HMO gelişimini değerlendirmiş lezyonların sıklıkla diz çevresi (distal femur, proksimal tibia ve proksimal fibula) ve humerus proksimalinde rastladıklarını bildirmişlerdir.(2)Shapiro ve ark. 'dan alınmıştır(2)

Herediter Multipl Osteokondromatosis iskelet ve bağ dokusu bozuklukları ile ilişkili glukozamin biyosentezindeki bozulma sonucu gelişen bir hastalıktır(18). Ortaya çıkan osteokondromlar büyüme plaklarına yakın bölgede ,benign yapıda ,metafizer alanda meydana gelmesi sebebiyle remodelizasyona ,açısal deformitelere ve asimetrik büyüme bozuklukları gibi ortopedik birçok hastalığa sebep olmaktadır.(6,19). Boy kısalığı ,büyüme geriliği , mezomelik segmentin etkilenmesi, vertebradaki osteokondromlardan dolayı spinal stenoz gelişimi ,yürüme güçlüğü ,uyuşukluk, inkontinans gibi nörolojik semptomlar, kalçada koksa valga ve erken başlangıçlı osteoartrit, dizde genu valgum gibi bir dizi ortopedik hastalıklara sebebiyet vermektedir(Tablo 1).Vertebral osteokondromlar aynı zamanda özofagusa bası yaparak yutma güçlüğüne sebep olabildiği, Aynı zamanda vertebral ve kostal osteokondromların akciğer fonksiyonlarını etkileyebildiği ve hatta spontan pnömotoraksa neden olabildiği bildirilmiştir(20,21) Mesomelik kısalık; iki kemiğin yan yana olduğu ve birbirlerinin uzunluklarından etkilendiği(ön kol ve krus) orantısız bir kısalık tipidir. Ön kolda radius ve ulnanın proksimal ve distal uçlarında; krusta tibia ve fibulanın proksimal ve distal uçlarında birbirlerini etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır.

Bunun sonucunda ön kolda %30-60 oranında; madelung benzeri radial bowing artışı, radius başı çıkığı, progresif ulnar kısalma, el bileğinde ulnar deviasyon(22)(Şekil-3), krusta ise genu valgum ve ayak bileğinde valgus gelişmesine sebep olmaktadır(23). Bunu bir tabloda özetlemeye çalışırsak;(Tablo-1)

Tablo 1: HMO hastalarındaki sık görülen bulgular

Klinik semptom ve komplikasyonlar
• **Damar ,sinir ve tendon basısına bağlı basınç fenomeni(24)**
• **Erken baslangıçlı osteoartrit(3)**
• **Ekstremite uzunluk farkları(24)**
• **Açısal deformiteler**
• **Spinal darlık(25)**
• **Skolyoz (26)**
• **Koksa valga(27)**
• **Genu valgum**
• **Yara iyileşme problemleri(28)**
• **Sosyal ve yaşam kalitesinde bozulma (29)**
• **Önkol deformiteleri(22)**
• **Akciğer ve kosta bozuklukları(20)**
• **Yutma güçlüğü**
• **Spontan pnömotoraks**



Şekil 3: Herediter Multiple Osteokondromatozis tanılı 7 yaşında kız hastanın sağ önkol grafisi

Osteokondromlar sapsız(geniş tabanlı) ya da pediküllü yapıya sahiptir(30). Bu pediküllü yapı metafizdenköken alıp diafize doğru uzanım gösterir.(Şekil-4)



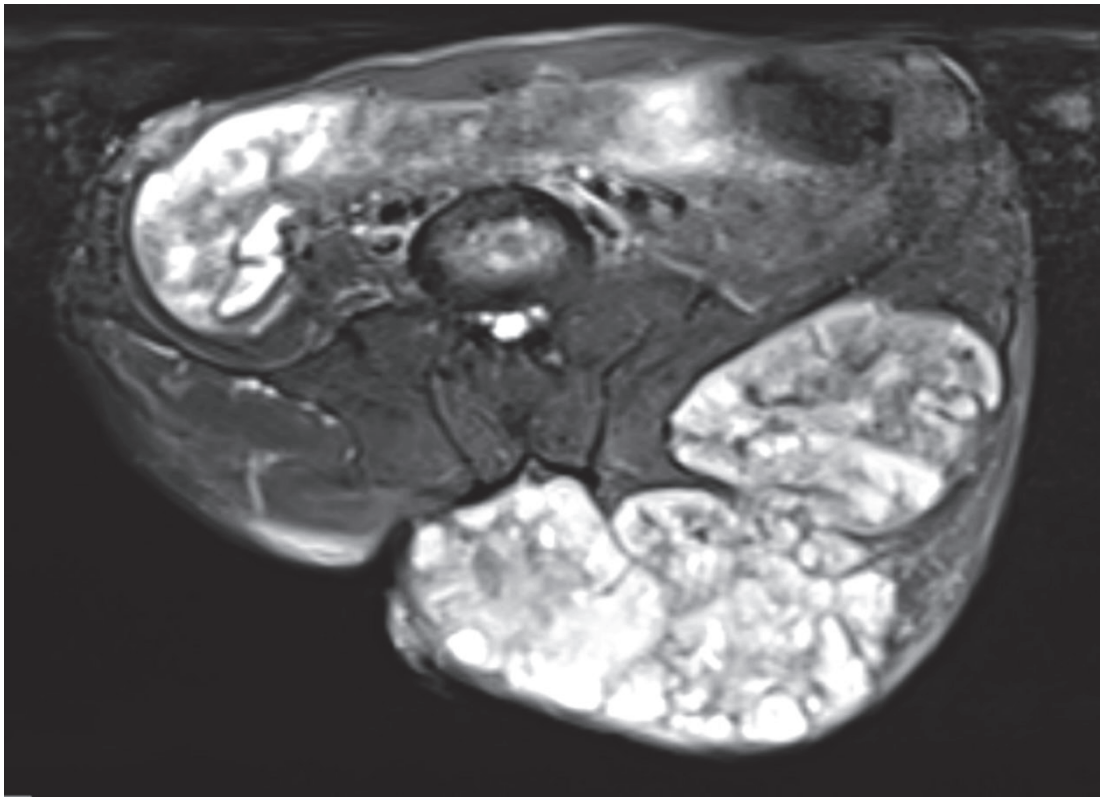
Şekil 4: Herediter Multipl Osteokondromatozis olgu örneklerimizden 12 yaşında erkek hasta

Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalığı sadece ortopedik tutulumlardan ibaret değildir. EXT gen eksikliğinin sebep olduğu Heparan Sülfat (HS) zincirindeki bozulmalar multiorgan organ tutulumlasıyla aslında bir sendrom olduğunu açıklar niteliktedir. HS zincirleri ve proteoglikanlar çok sayıda gelişimsel ve fizyolojik işlevleri vardır. Bunlardan bazıları; dokulardaki sinyal proteinleri, fibroblast büyüme faktörü (FGF), yüzey antijenleri, kemik morfogenetik protein (BMP) dir. Bu sinyal proteinlerinin hepsi spesifik bir HS bağlanma alanına sahiptir (3).

Bu HS protein zincirlerindeki tüm vücuttaki azalmalar yara iyileşmesinde gecikmeler, sosyal ve nörolojik hastalıklar, diş problemleri, öğrenme güçlüğü ve uyku bozukluğu gibi hastalıklara sebep olabilmektedir. Lipit metabolizmasında değişikler, düşük pankreas beta hücresi rezervi gibi diğer organ bozuklukları da eşlik edebilmektedir (28). Tüm bu kas iskelet sistemi dışındaki rahatsızlıklar, bu hastalığın sadece bir ortopedik hastalık olmadığını, bir sendrom olduğunun kanıtıdır(32).

Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalığında lezyonlar doğumdan sonra oluşmaya başlar ve semptomlar 2 yaşından sonra gelişir. İskelet matüritesi ile birlikte yeni osteokondrom oluşumu beklenmez (33). Osteokondromlar daha çok uzun kemiklerin metafiz, diafizinde oluşurken kotlarda da gelişebilir ve daha nadir olmakla birlikte skapula , vertebra, pelvis gibi aksiyel iskelette de bulunur. Ve sporadik olarak kalvaryumda da meydana geldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (24)

Ancak bu komplikasyonların en ciddisi sporadik kondrosarkoma dönüşümdür ve bu dönüşüm yaş, genotip, kıkırdak ve kep kalınlığı ile bazı faktörlere bağlıdır. %1-5'inde oranında bu dönüşüm gerçekleşebilir ve radyoterapi ve kemoterapiye dirençli kondrosarkom yönünde olmaktadır (34). Ayrıca EXT1 gen mutasyonu olan hastalarda malign transformasyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır(30). Bu sarkomatöz transformasyon cok nadir de olsa özellikle aksiyel iskelette daha fazladır(35).(Şekil-5)



Şekil 5; Herediter Multipl Osteokondromatozis tanılı 52 yaş erkek hastanın pelvisteki osteokondromdan kaynaklı grade 2 kondrosarkom örneği

2.1 GENETİK

Herediter Multipl Osteokondromatozis heterojen yapıda özellik gösteren genetik bir hastalıktır. İlişkili olduğu genler ise Exostosin-1(8q24.11-24.13'te EXT1) ve Exostosin-2(11p12-p11'de EXT2) genleridir. Bu genler homologdur.(36).11 ve 16 ekzon içerir ve sırayla 746 ve 718 aminoasit içeren proteinleri kodlar(37). HMO vakalarının çoğunluğunun EXT1 veya EXT2'deki heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili olduğunu, mutasyonların %80'i otomozal dominant ve yaklaşık % 10 'unun sporadik olduğunu göstermiştir.%10'luk kesimde de mutasyon olmadığı saptanmıştır(38).

Genetik altyapı araştırılırken aslında ilk ipucu Langer- Giedion sendromu olan bireylerdeki karakteristik yüz özellikleri , merkezi sinir sistemi anormalliklerine ek olarak multipl osteokondromların da eşlik etmesiyle başlamıştır. Bu hastalıktaki 8. Kromozomdaki delesyonlar yolgösterici olmuş ve ilk olarak 1993 yılında Cook tarafından 8. Kromozom (lokus 8q24.1) EXT1 geni saptanmış ve daha sonra 11. Kromozomdaki EXT2 geni(lokus11p113) saptanmıştır(39,40). Daha sonraki çalışmalarda 19. Kromozom üzerinde EXT3 geni ve EXT benzeri(EXT-Like) 3 adet daha gen ile birlikte toplam 6 adet gen hastalık patogenezinde suçlanmış olsada diğer iki gen gibi pozisyonel klonlama ile tanımlanmadığından dolayı yeterli karşılık bulamamıştır(41). EXT1 ve EXT2 genlerinin en az biri ya da ikisi ailesel ve sporadik HME hastalığının yüzde %80'den fazlasından sorumludur. Bu iki gen ise tümör baskılayıcı gen olarak (Tumor-suppressor genes) tanımlanmış bu gen bölgelerdeki herezigot kayıplar kondrosarkoma dönüşüm ile ilişkilendirildi(42).

2.1.1 EXT Gen Fonksiyonu

EXT1 ve EXT2 genleri, heparan sülfat ve yüzey glikozaminglikanların sentezinde yer alan endoplazmik retinakulumun glikotransferaz enzimlerini(N-Asetilglukozamin transferaz ve D-glukoronik asit transferaz) kodlar ve proteoglikan zincirinin uzamasını sağlar . Heparan Sülfat (HS) zincirleri ise EXT1 ve EXT2 geninin kodladığı glikotransferaz enzimlerinin katalize ettiği işlem ile ortaya çıkan D-glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin kalıntıları ile oluşur . Bu enzimlerde oluşan mutasyonlar Heparan Sülfat zincirlerinin kısalmasına ve fonksiyonun bozulmasına yol açar(43).

Ancak osteokondrom oluşmasında sadece EXT1 ve EXT2 genleri suçlanamaz aynı zamanda heterozigosite kaybı ,anöploidi gibi başka değişikler olması gerekmektedir. Hatta bununla ilgili yapılan fare deneyinde sadece EXT genlerinde mutasyonu olan deneklerde osteokondrom gelişmediği , ek genetik olaylar eklenince osteokondrom geliştiği gözlenmiştir. Bu da HS zincirlerinde ciddi bir düşüş ve ek ikinci bir olayda olması gerektiğini göstermiştir(44).

Fenotip olarak karşılaştırma yapılırsa EXT1 gen mutasyonu olan hastalar EXT2 gen mutasyonu olanlara göre daha kısa boylu ve daha fazla osteokondrom olduğu gözlenmiş, etkilenen bölgelerde deformiteler daha şiddetli ve daha yüksek risk ile malign transformasyona gidişat olduğunu kanıtlayan çokça çalışma bulunmaktadır(16,30,45)

Erkek hastalarda ise büyüme kıkırdağı daha geç kapandığı için ,osteokondrom oluşması için daha fazla zaman olmasından dolayı klinik daha şiddetli ilerler(46).

2.2 PATOGENEZ

Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalığının gerçek patogenezi tam anlaşılmamış olsa da yıllardır çeşitli ve farklı teoriler öne çıkmıştır. Büyüyen kıkırdaktaki diafiz yüzeyinin kıkırdak adacıklardan gelişen anormal osteogenez suçlanmıştır. Hatta tendon yapışma bölgelerindeki fiziksel stressin emriyonik bağ dokusunu hiyalin kıkırdağa dönüştürdüğü düşünülmüştür. Anatomik teoriler; osteokondrom oluşumunu germinal kıkırdak hüclerinin fiz'e(büyüme kıkırdağı) tutunmasında bir defekt ya da fiz hücrelerinin metafize taşınırken kortikal kemiğin sınırlayıcı bir yapı olarak işlev görememesine bağlamıştır. İlişkili bazı teoriler;

1. Müller ve ark. 1914 yılında yapılan çalışmada osteokondromların metafiz periostun proliferatif tabakasından kaynaklanan ektopik kıkırdak hücrelerinin oluşturduğu, periostal farklılaşmasındaki primer defekt nedeniyle oluştuğunu ileri sürmüştür

2. Shapiro ve ark. Osteokondrom oluşumu için ,Ranvier perikondrial oluk bölgesindeki multipotent mezenkimal hücrelerden kaynaklandığını düşünmüştür(47).

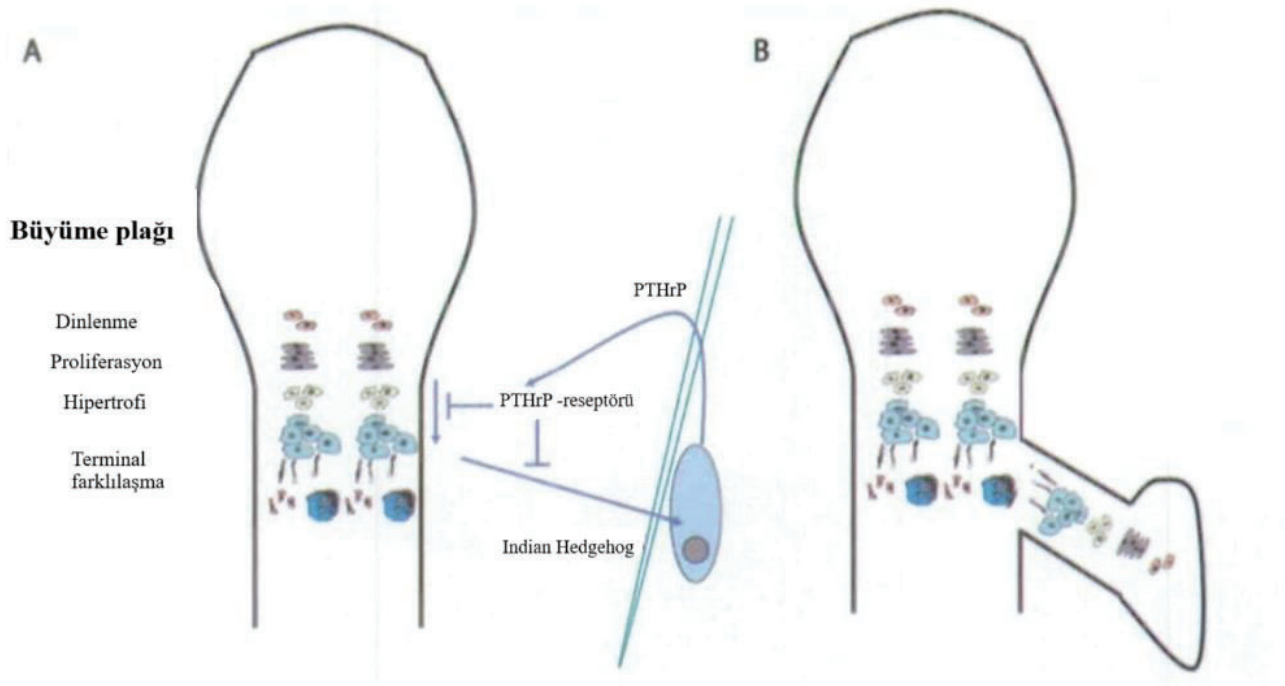
3. Langenskiöld ve ark. İse ostekondromlar kondrogenez sürecinde metafiz periostunun proliferatif tabasına dönüşürken bu süreci ilerleten büyüme plağındaki intertisyel kondrositlerinden kaynaklandığını söylemiştir (47,48).

Ancak 1993 de Hedgehog (hh) geni ve sinyal yolağı keşfedildikten sonra kemik ve kıkırdak gelişiminde çok önemli değişimler yaşandı(49).

Hedgehog (hh) sinyal yolağı, büyüme plağındaki enkondral kemikleşme sürecinde kondrosit farklılaşmasında hayati bir rol oynar. Mezenkimal hücrelerin kondrosite dönüşme sırasındaki proliferasyon ve apoptoz aşamaları sırasında üretilen Indian Hedgehog (Ihh) ligand endokondral kemikleşmenin ana katalizörlerinden biridir.Ihh ligandı,periartiküler kondrositlerin proliferatif kondrositlere dönüşmesini engelleyen parathormonla ilişkili protein (PTHrp) 'in ekspresyonunu artırır.
Bu sayede PTHrP ve Ihh arasındaki negatif feedback sayesinde kondrositlerin regülasyonu sağlanır. PTHrP'nin Ihh tarafından düzenlemesi, kemik morfogenetik proteinleri (BMP) gibi baska düzenleyiciler tarafından da kontrol edilir. BMP'ler kondrositlerdeki Ihh ekspresyonunu artırır(50,51).

Heparan sülfat, hedgehog ligandına bağlanır. EXT gen mutasyonu sonucu oluşan anormal yapıda heparan sülfat hh ligandina bağlanamadığı için hücre dışında anormal düzeyde yüksek hh ligandı birikir. Oluşan anormal düzeyde hedgehog ligandı, büyüme plağındaki kondrositlerin çoğalmasını ve PTHrP'ler tarafından engellenemez şekilde kontrolsüz ve büyüme kıkırdağına göre açılı yönde kemik ve kıkırdak büyümesi ile sonuçlanır (Şekil-6) (52). Alternatif bir teori ise; anormal heparin sülfat proteoglikanların perikondriyal hücrelerin deformasyon ve diferansiyasyon özelliklerini değiştirerek etki etmesi ve bunun sonucu olarak da anormal yönde farklılaşan büyüme kıkırdağı gibi davranmasıdır (53).

Ancak bu tablo tüm klinik bulguları açıklamakta tek başına yeterli olmayabilir. Stickens ve ark. yaptığı çalışmada ise bu teoriye ek olarak osteokondrom oluşum mekanizmalarında FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve BMP-TGFβ sinyal yolaklarının da etkisi olduğunu öne sürülmüştür. FGF sinyal iletimi Ihh ekspresyonunu azaltıp kondrosit proliferasyonunda negatif etki yaparken, BMP ise FGF'nin bu etkisini antagonize ederek kondrosit proliferasyonu ve farklılaşmasını artırdığı bildirilmiştir (54).



Şekil 6: Büyüme plağının diyagramatik şekli ve osteokondrom gelişimi(Benjamin Alman ve ark.(52)'den modifiye edilmiştir.)

A:Büyüme plağındaki kondrositler, farklılaşma süreçlerini Indian Hedgehog (Ihh) ve Parathormon ilişkili protein (PTHrP) tarafından düzenlenen negatif geri besleme döngüsü aracılığıyla koordine bir şekilde gerçekleştirir.

B: EXT genindeki mutasyonlar, hedgehog proteinlerinin difüzyonunda anormalliklere neden olur; bu da bazı büyüme plağı kondrositlerinin uzunlamasına kemik büyümesine açılı bir şekilde gelişmesine ve sonucunda bir osteokondrom oluşumuna yol açar.

Tüm bu durumlar, büyüme plağı kondrositlerinin yalnızca yanlış yönde proliferasyon göstermesinden ibaret değildir. Normal büyüme plağı kondrositlerinden farklı olarak, osteokondromun ucundaki kıkırdak dokusu, büyümenin tamamlanmasının ardından kaybolmaz; tam tersi kalıcılığını sürdürür. Bu bulgu, anormal heparan sülfat proteoglikanlarının, kondrosit farklılaşmasının düzenlenmesinde daha genel bir rol üstlendiğini göstermektedir. Öte yandan,

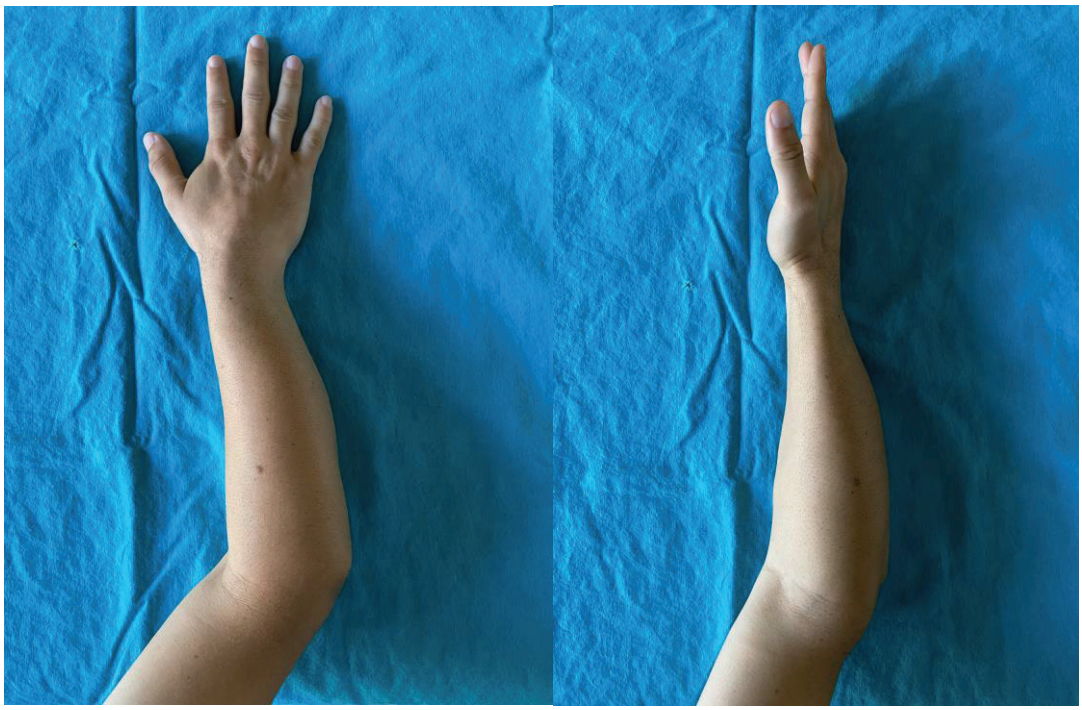
hedgehog proteinleri yalnızca iskelet sistemi değil, birçok organın gelişiminde de kritik rol oynar. EXT gen mutasyonlarının neden öncelikli olarak kemik dokusunu etkilediği ve diğer organ sistemlerini sınırlı düzeyde etkilediği konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bununla birlikte, bu durum büyüme plağı dokusunun, hedgehog ligandlarının difüzyonundaki bozulmalara karşı diğer dokulardan daha yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini düşündürmektedir (52).

2.3 ÖNKOL DEFORMİTELERİ

Herediter multipl osteokondromatozis hastalarında önkol deformiteleri yaklaşık %40-70 arasında prevalansa sahiptir(55). Doğal seyri hakkında tam fikir birliğine varılamamış olsa da ;bilinen ve tipik deformiteler şunlardır ;

- Ulnanın göreceli olarak radiustan kısa olması
- Radial bowing(eğrilik) artışı
- Distal radial eklem açısının artışı
- Karpal kemiklerde ulnar yönde kayma
- Radius başı çıkığı

Literatüre bilgisine göre ; deformite şiddeti hastalık şiddetiyle korelasyon gösterir ve deformite şiddeti arttıkça hastaların dirsek ve el bilek hareketlerinde kısıtlılık ,fonksiyonel kayıp ileri seviyeye ulaşır(56)(Şekil-7).

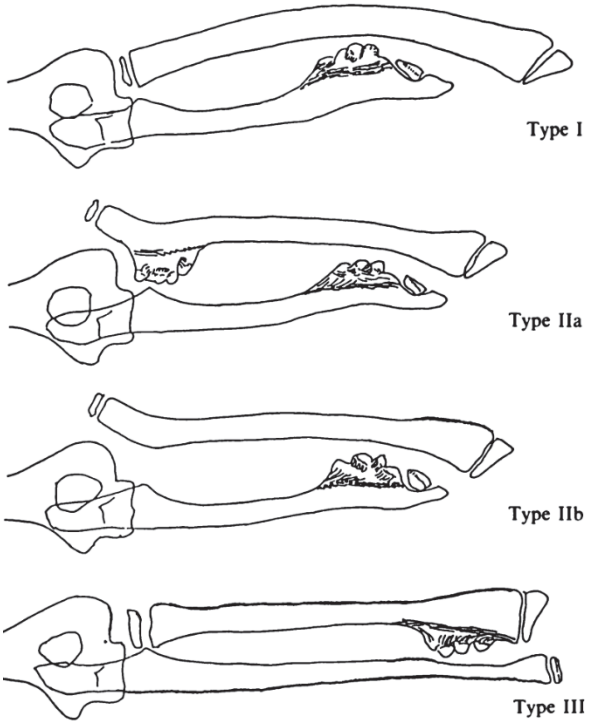


Şekil 7;Vaka serimizden önkol deformitesi olan 15 yasinda erkek hasta

Herediter multipl osteokondromatozis hastalığında önkol deformitesinde en çok bilinen ve en çok atıf alan sınıflandırma ise ;Masada ve ark.'nın 1989 yılında 36 önkol örneği üzerinden yaptığı sınıflandırmadır. Masada ve ark. bu sınıflandırmayı yaparken osteokondromların yerleşimi,radiusun eğriliği,ulnanın boyu ve radius başı çıkığının(RBÇ) varlığına göre 3 gruba ayırmıştır(7).(Şekil-8)

- Tip 1: Distal ulnada ostekondrom mevcut olup artmış radial bowing ile birliktelik vardır. Distal radial epifizde ulnar eğim vardır.
- Tip 2A: Distal ulnada osteokondrom olup radius başı çıkığı mevcuttur. Proksimal radial metafizde osteokondrom vardır. Radial bowing tip 1 den daha azdır.
- Tip 2B: Distal ulnada ostekondrom olup radius başı çıkığı ile birliktedir. Proksimal radial metafizde ostekondrom yoktur.
- Tip 3: Distal radiusta ostekondrom olup ulnadan görece daha kısalık vardır

Bu sınıflamada her ne kadar deformite şiddeti ve fonksiyonel kısıtlılık arasında bağlantı kurulmak istese de cerrahiyi yönlendirmede ve radyolojik olarak tanımlayabilmek konusunda yetersiz kalmasından dolayı sonraki yıllarda farklı sınıflandırma sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur.

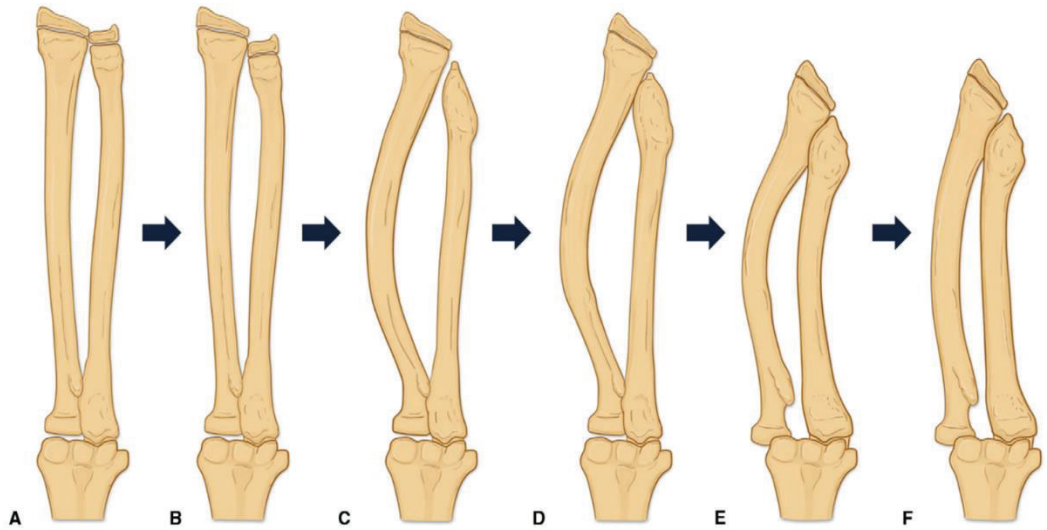


Şekil 8: Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalarında Masada sınıflaması -Şekil Masada ve ark. çalışmasından alınmıştır (7)

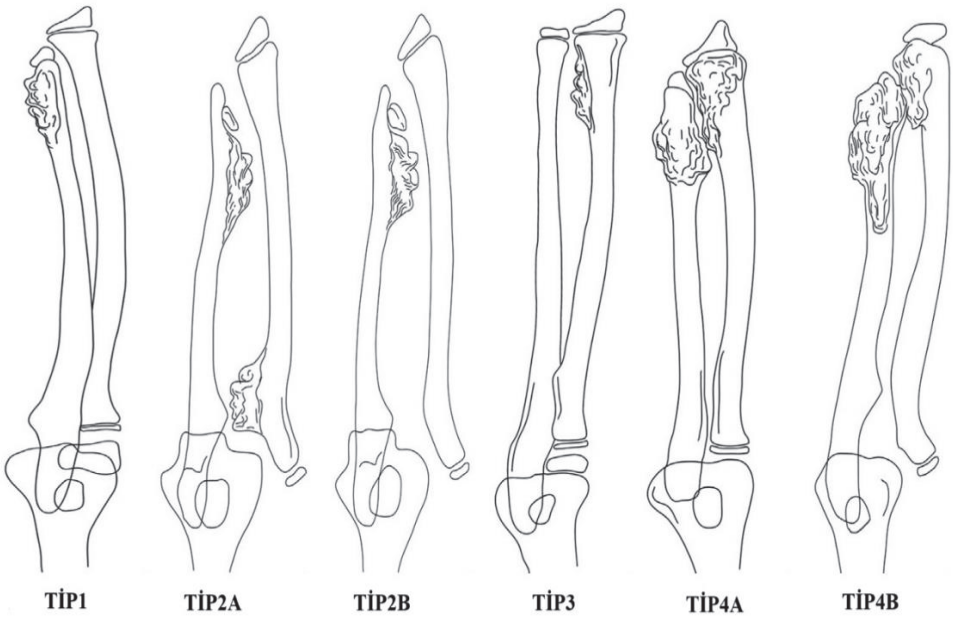
- **Tip 1: Distal ulnada ostekondrom mevcut olup artmış radial bowing ile birliktelik vardır. Distal radial epifizde ulnar eğim vardır.**
- **Tip 2A: Distal ulnada osteokondrom olup radius başı çıkığı mevcuttur. Proksimal radial metafizde osteokondrom vardır. Radial bowing tip 1 den daha azdır.**
- **Tip 2B: Distal ulnada ostekondrom olup radius başı çıkığı ile birliktedir. Proksimal radial metafizde ostekondrom yoktur.**
- **Tip 3: Distal radiusta ostekondrom olup ulnadan görece daha kısalık vardır**

2012 yılında Gottschalk ve ark.(8) yapmış olduğu 48 hastalık vaka serisinde radius başı çıkığının mekanizması ele alınıp , sadece distal ulnada osteokondromu olan hasta grubu üzerinden bir sınıflama sistemi önermiştir (Şekil-9). Bu çalışmada 1995 yılında Tanuguchi(57)'nin 41 hasta üzerinden yaptığı bir sınıflamayı baz alarak yapılmıştır. Genel bir sınıflamadan çok mekanizma üzerinde yoğunlaştığından literatürde az atıf almakta ve az kullanılmaktadır.

Daha sonra 2017 yılında Jo ve arkadaşları,102 HMO'lu ön kol deformitesi üzerinde yaptığı çalışmadaki hasta grubunun %65'nin Masada ve ark. tanımladığı radyolojik sınıflamaya uymadığını bildirmiştir.Bunun yanında RBÇ'nın risk faktörlerini belirlemiş ve modifiye Masada sınıflaması sistemi geliştirmiştir. Jo ve ark. Masada sınıflamasına ek olarak distal radius ve ulnada birlikte yer alan osteokondromları tanımlayan ve radius başı çıkığıyla ilişkili olmayan tip4A ve RBÇ komponenti olan tip4B olarak iki sınıflama daha eklemiştir(9)(Şekil-10).



Şekil 9: Gottschalk ve ark. yapmış olduğu sınıflama-Gottschalk ve ark. çalışmasından alınmıştır(8)



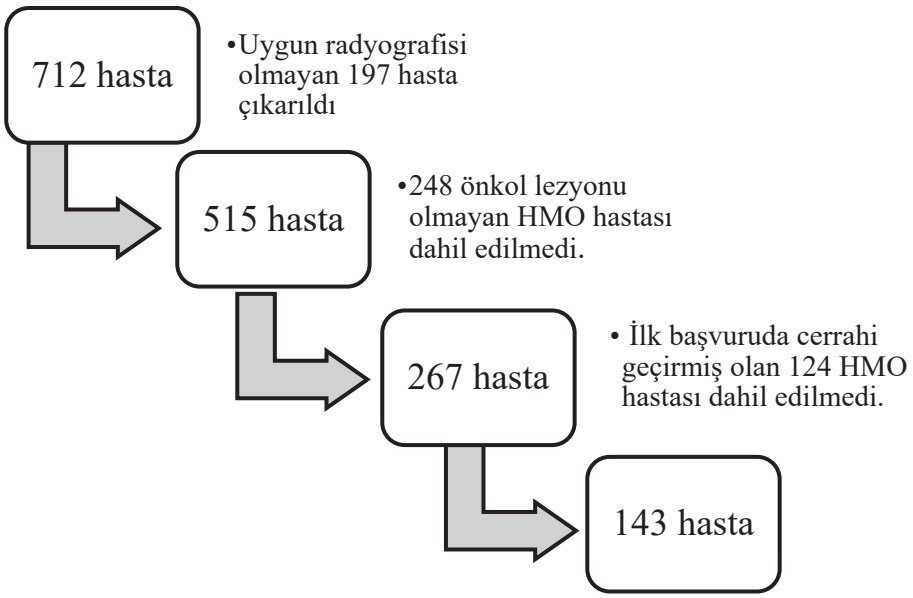
Şekil 10: HMO hastalarındaki modifiye Masada sınıflaması9)-Şekil Jo ve ark. çalışmasından alınmıştır(9).

Tüm bu sınıflamaların sonucunda ; sınıflamaların eksiklerini,gözlemciler arasındaki uyumsuzlukları ve güvenirliliğini ölçen 2021 yılında S.Farr(11) ve 67 hasta 101 ön kol grafisi üzerinden 2023 yılında Canizares ve ark.(10) yaptığı çalışmada Masada ve ark. yaptığı çalışmanın düşük güvenirlik düzeyde olduğunu, Jo ve Gottschalk ve ark. yaptığı çalışmalar daha kapsayıcı olsada düşük-orta düzey güvenirlilik düzeyi olduğunu kanıtlamıştır ve bu sistemlerin eksiklerini göz önüne alarak daha kapsayıcı ve güvenirlilik düzeyi yüksek sınıflama sistemlerin gerektiğini vurgulanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 GENEL

Kliniğimizde 2006-2024 yılları arasında ön kolda lezyonu bulunan HMO tanısıyla takip ve tedavisi yapılmış 721 hasta incelendi. Önkolda lezyonu olmayan 248 HMO hastası çalışmaya dahil edilmedi. 197 hastanın uygun önkol AP ve lateral grafileri olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. İlk basvurusu dış merkez olup cerrahi



Şekil 11: Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı

geçiren 124 hasta dahil edilmedi.Toplam 143 hasta retrospektif olarak incelendi.(Şekil-11) Lezyonu bulunan 186 ön kol grafisi ön-arka ve yan grafiler olarak değerlendirmeye alındı. Ön koldan cerrahi geçiren hastaların sistemimizde bulunan cerrahi öncesi son ön kol grafileri, cerrahi geçirmeyen hastaların ise , sistemde bulunan son ön kol grafileri çalışmaya dahil edildi.

3.2 VERİLERİN ANALİZİ

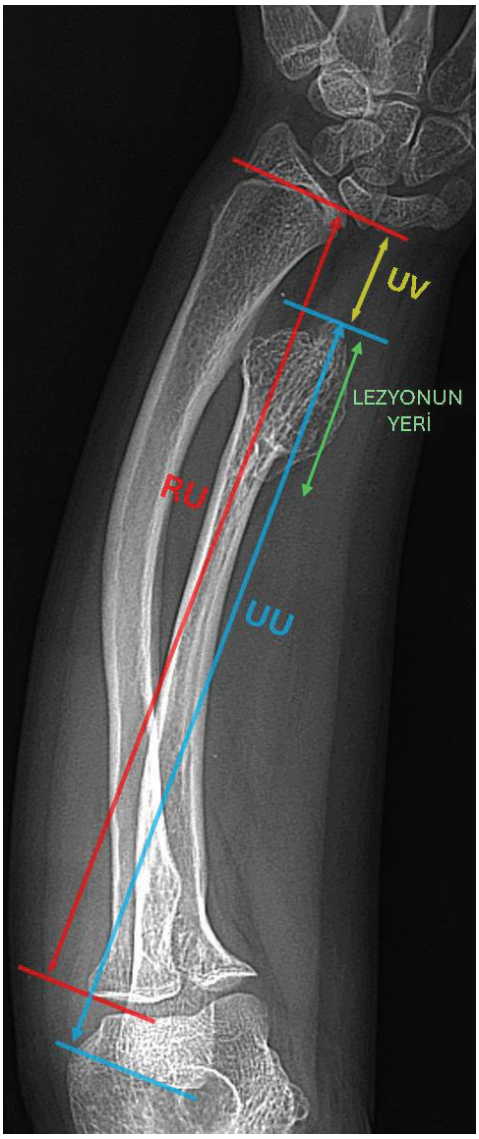
Hastanemiz Eğitim Planlama Kurulundan onay alındıktan sonra hastanemizin elektronik tibbi kayıtlar elde edildi. Hastaların demografik verileri; radyolojik değerlendirme sırasındaki yaşları, cinsiyetleri ve lezyonun olduğu ekstremite tarafını içermekteydi.. Tek taraflı ve çift taraflı tutulum olarak ayrı ayrı değerlendirildi .Toplamda 186 ön kol grafisi üzerinden çalışma yapıldı. Çalışmamız verilerin tek bir zaman diliminde toplandığı kesitsel bir çalışma niteliğindedir.

Radyolojik değerlendirmede ön koldaki lezyonların yerleşimi, toplam sayısı ve eşlik eden RBÇ varlığı not edildi. Ardından ise Masada ve ark. ve Jo ve ark. yapmış oldukları sınıflamaya göre kategorize edildi(7,9). Bu iki sınıflamaya uymayan ön kol grafileri ise sınıflandırılamayan grup adı altında ölçümleri yapıldı. RBÇ ise Stolen çizgisi(58) kullanılarak ölçüldü.(Şekil-14) Ön kolda osteokondromu olan HMO'lu hastalardaki deformite ölçümleri ise; 1993 yılında Burgess ve ark.(59) , 2012

yılında Litzelmann ve ark.(60) , 2013 yılında Clement ve ark.(19) ve 2017 yılında Jo ve ark.(9) kullandığı parametreler baz alınarak ölçüldü. Bu parametreler ;(Şekil 12-13-14)

- Radial uzunluk (mm)
- Ulnar uzunluk (mm)
- Ulnar varyans (mm)
- Radial eğrilik(%)
- Orantılı ulnar uzunluk(%)(PUL)
- Distal radius epifiz açısı(REA)
- Karpal Slip(%)
- Lezyonun yeri ve toplam sayısı
- Radius başı çıkığı

Radyolojik veri toplama işlemi, kurumda bağımsız ve çalışmadan habersiz bir cerrah ve bir radyoloji doktoru tarafından yapıldı. Masada ve Jo sınıflandırmaları kapsamında kararsızlık durumlarında, kurumdaki kıdemli yazar Dr.Osman Emre Aycan'dan görüşülerek fikir birliği sağlandı.



Şekil 12; Sol önkol AP grafisindeki Radius ve ulna uzunluğu (RU,UU), Ulnar varyans(UV),Lezyon yeri

3.2.1 Radius uzunluğı (RU; kırmızı ok);(Şekil-12)

Distal ve proksimal radial fizislerin merkezleri arasındaki doğrusal mesafenin uzunluğudur.

3.2.2 Ulna uzunluğu (UU; mavi ok); (Şekil-12)

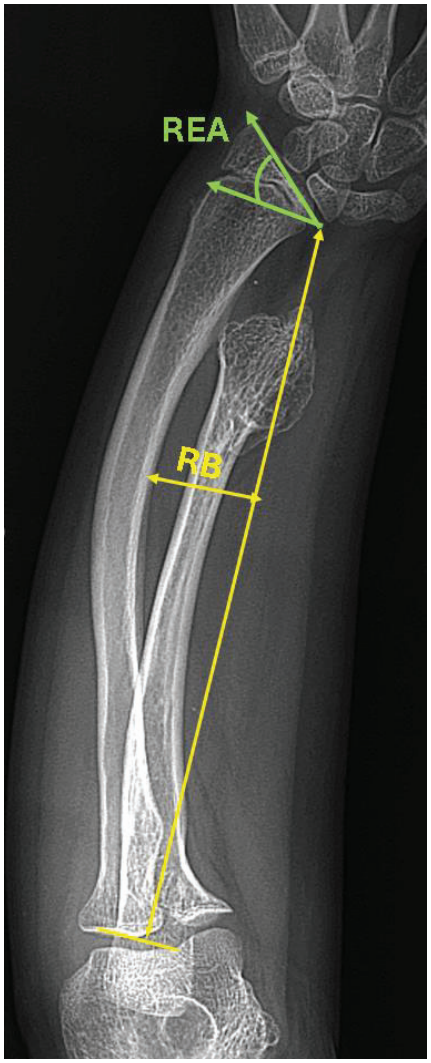
Olekranon ucu ile ulna'nın en distal noktası arasındaki mesafenin uzunluğudur.

3.2.4 Ulna varyansı (UV; sarı ok); (Şekil-12)

Radius ve ulna'nın distal uçları arasındaki farkı gösterir; bu değerin negatif olması, ulna'nın beklenenden kısa olduğunu gösterir.

3.2.5 Osteokondrom lezyonunun yeri (yeşil ok), (Şekil-12)

AP grafide ölçülen anatomik bölgeye göre proksimal ,diafiz,distal olarak tanımlanır.



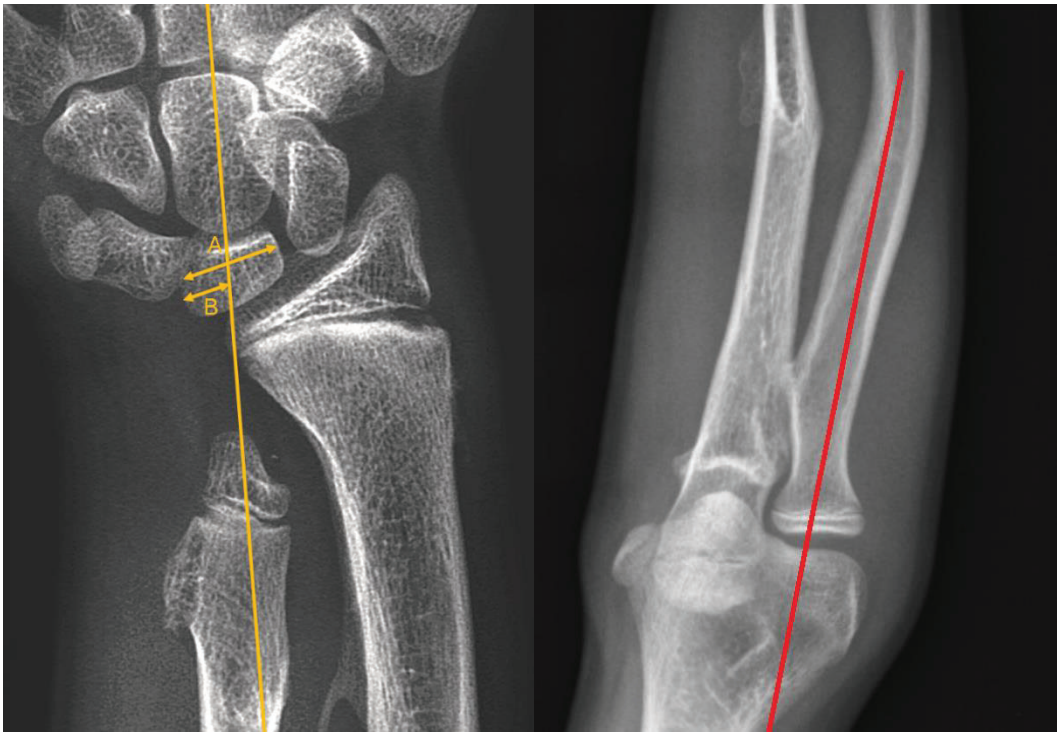
Şekil 13; Sol önkol AP grafisindeki radial eğrilik(RB) ve distal radius eklem açısı(REA)

3.2.6 Radiusun Eğriliği (Radial Bowing-RB,sarı ok);(Şekil-13)

Ön kolun uzun ekseni ile radius diyafizinin ulnar kenarının maksimum sapması arasındaki mesafenin, radius uzunluğuna oranının yüzde cinsinden ifadesidir. Bu ölçüm, radius üzerindeki yapısal eğriliği niceliksel olarak değerlendirmektedir.

3.2.7 Radioartiküler Açı/Distal Radius Eklem Açısı-REA,yeşil ok);(Şekil-13)

Distal radiusun eklem yüzeyinin ön kolun uzun ekseniyle yaptığı eğim açısı olarak tanımlanmıştır. Bu ölçüm, radius distal yüzeyinin açısal sapmalarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.



Şekil 14: Sağ önkol AP grafisindeki Carpal Slip oranı ve Stolen çizgisi

3.2.8 Karpal Kayma (Carpal Slip-CS);(Şekil-14)

Karpal kayma, ön kolun uzun ekseni doğrultusunda çizilen doğrusal bir çizgiye göre lunatum kemiğinin ne kadarının ulnar tarafa kaydığını yüzde cinsinden ifade eder.B/A oranının %50'den fazla olması karpal kemiklerde kayma olduğunu göstermektedir. Bu ölçüm, el bileği hizalanmasındaki sapmaları değerlendirmek için kullanılmıştır. Klinikte kendini el bilekte ulnar deviasyon olarak kendini gösterir.

3.2.9 Orantılı Ulna Uzunluğu (PUL);(Şekil-12)

Ulna uzunluğunun radius uzunluğuna oranı belirlenmiştir. Ulna ve radius uzunlukları, her iki kemiğin proksimal fizis merkezinden distal fizis merkezine kadar olan mesafe ölçülerek hesaplanmıştır . Orantılı ulna uzunluğu (PUL)= Ulna uzunluğu (mm) / Radius uzunluğu (mm) şeklinde hesaplanmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 29 (***S****tatistical* ***P****ackage for the* ***S****ocial* ***S****ciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Radius baş çıkığı üzerine etkili faktörlerin belirlenmesinde Stepwice Lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.3.1 Duyarlılık (Sensitivity):

Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

3.3.2 Özgüllük (Specificity):

Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

3.3.3 Pozitif Kestirim Değeri:

Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

3.3.4 Negatif Kestirim Değeri:

Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

4. BULGULAR

Çalışma 2008-2024 tarihleri arasında Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde %32,9'u (n=47) kadın, %67,1'i (n=96) erkek toplam 143 olgunun toplam 186 önkoluyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 2 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 13,58±7,96 yaş olarak saptanmıştır. Olguların %34,4'ünün (n=64) 2-9 yaş arasında, %22'sinin (n=41) 9-13 yaş arasında ve %43,5'inin (n=81) 13 yaş üzerinde olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya katılan olguların %39,9'unun (n=57) sağ kolunda, %30,1'inin (n=43) sol kolunda, %30,1'inin (n=43) ise her iki kolunda gözlenmiştir.(Tablo 2)

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı		
Yaş(yıl)	*Ort±Ss* *Medyan (Min-Maks)*	**13,58**±7,96 13 (2-45)
	2-9 yaş *9-13 yaş* *>13 yaş*	64 (%34,4) 41 (%22,0) 81 (%43,5)
Cinsiyet	**Kadın** **Erkek**	47 (%32,9) 96 (%67,1)
Taraf	**Sağ** **Sol** **Bilateral**	57 (%39,9) 43 (%30,1) 43 (%30,1)

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı		
Radius Başı Çıkığı	Yok	119 (%64,0)
	Var	67 (%36,0)
Radial Uzunluk	*Ort±Ss*	186,97±33,63
	Medyan (Min-Maks)	189 (110-286)
Ulnar Uzunluk	*Ort±Ss*	173,67±31,73
	Medyan (Min-Maks)	175,5 (96-251)
Ulnar Varyans	*Ort±Ss*	6,31±5,43
	Medyan (Min-Maks)	7 (-16-28)
REA	*Ort±Ss*	40,96±7,50
	Medyan (Min-Maks)	41 (20-65)
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*	7,72±2,13
	Medyan (Min-Maks)	8 (2-19)
Karpal Kayma(CS)	<%50	99 (%53,2)
	>%50	87 (%46,8)
PUL	*Ort±Ss*	0,93±0,08
	Medyan (Min-Maks)	0,93 (0,75-1,35)

REA; Radial Eklem Açısı , CS; Carpal Slip , PUL;Proportional Ulnar Length(Göreceli Ulnar Uzunluk)

Çalışmaya katılan olguların %36'sında (n=67) Radius baş çıkığı gözlenmiştir.

Olguların radial uzunlukları 110 ile 286 mm arasında değişmekte olup, ortalama 186,97±33,63 mm olarak bulunmuştur.

Ulnar uzunluk ortalaması 173,67±31,73 mm olup, değerler 96 ile 251 mm arasında değişmektedir.

Ulnar varyans ortalaması 6,31±5,43 mm, medyan değeri ise 7 mm (dağılım: -16 ile 28 mm) olarak ölçülmüştür.

Radioartiküler açı (RAA) ortalaması 40,96±7,50°, medyan değeri ise 41° olup, değerler 20 ile 65° arasında değişmektedir.

Radial bowing oranı ortalama %7,72±2,13 olarak saptanmış, medyan değer %8 (min: 2, maks: 19) olarak belirlenmiştir.

Olguların %46,8'inde karpal slip >%50 iken, %53,2'sinde <%50 olarak bulunmuştur.

PUL ortalaması 0,93±0,08, medyan değeri ise 0,93 (dağılım: 0,75 – 1,35) olarak ölçülmüştür. (Tablo 3)

Tablo 4: Osteokondrom dağılımları

Toplam Lezyon Lokasyonları	**DU**	**169 (%90)**
	DR	**113 (%60,8)**
	PR	6 (%4,3)
	PU	3(%1,6)
	RD	2 (%1,1)
	UD	17(%9)
	DR	7 (%3,8)
	DR + PR	1 (%0,5)
	DU	70 (%37,6)
	DU + DR	100 (%52,7)
	DU + DR + PR	3 (%1,6)
	DU + UD + PR + DR	1 (%0,5)
	DU + PR	2 (%1,1)
	UP	1 (%0,5)
	DU + RD	1 (%0,5)
Lezyon Sayısı	*Ort±Ss*	1,66±0,62
	Medyan (Min-Maks)	2 (1-4)
	1 Lezyon	76 (%40,9)
	2 Lezyon	100 (%53,8)
	3 Lezyon	8 (%4,3)
	4 Lezyon	2 (%1,1)

DR; distal radius , DU; distal ulna PR; proximal radius, PU; proksimal ulna , RD; Radius diafiz UP; Ulna proksimal UD; Ulna diafiz

4.1.1 Osteokondrom Dağılımı (Tablo 4)

- Lezyonların en sık gözlendiği anatomik bölge Distal ulna (DU) ve toplam 169 olguda (%90) lezyon bu bölgede izlenmiştir.
- Diğer lezyon lokalizasyonları sırasıyla şunlardır:
    - Distal radius (DR): 113 olgu (%60,8)
    - Proksimal radius (PR): 10 olgu (%5,4)
    - Radius diafiz (RD): 2 olgu (%1,1)

4.1.2 Lezyon Sayısı

- Olguların lezyon sayısı ortalama 1,66±0,62 olarak saptanmıştır.
- Lezyon sayısı dağılımı şu şekildedir:
    - 1 lezyon: 76 olgu (%40,9)
    - 2 lezyon: 100 olgu (%53,8)
    - 3 lezyon: 8 olgu (%4,3)
    - 4 lezyon: 2 olgu (%1,1)

Tablo 5:Masada ve Jo'ya göre sınıflandırma

Jo (9)Sınıflaması	**Tip I**	34 (%18,3)
	Tip IIA	1 (%0,5)
	Tip IIB	24 (%12,9)
	Tip III	7 (%3,8)
	Tip IV	1 (%0,5)
	Tip IVA	65 (%34,9)
	Tip IVB	23 (%12,4)
	Sınıflandırılamayan	**31 (%16,7)**
Masada(7) Sınıflaması	**Tip I**	33 (%17,7)
	Tip IIA	1 (%0,5)
	Tip IIB	27 (%14,5)
	Tip III	7 (%3,8)
	Sınıflandırılamayan	**118 (%63,4)**

4.1.3 Jo Sınıflamasına Göre Dağılım(tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen olguların JO sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde;

- En sık görülen tipin Tip IVA olduğu ve olguların %34,9'unu (n=65) oluşturduğu saptanmıştır.
- Bunu sırasıyla Tip I (%18,3; n=34), Tip IIB (%12,9; n=24) ve Tip IVB (%12,4; n=23) izlemektedir.
- Tip IIA sınıfı ise yalnızca %0,5 oranında (n=1) temsil edilmiştir.
- JO sınıflaması yapılamayan olgu sayısı ise 31 olup, bu oran %16,7 olarak hesaplanmıştır.

Bu dağılım, olguların büyük çoğunluğunun Tip IVA ve Tip I gibi belirgin sınıflarda yer aldığını, ancak önemli bir kısmının (%16,7) mevcut sınıflama sistemiyle tanımlanamadığını göstermektedir.

4.1.4 Masada Sınıflamaya Göre Dağılım(tablo 5)

Masada yapılan sınıflamaya göre:

- En sık rastlanan grup, sınıflandırılamayan olgular olup, toplam olguların %63,4'ünü (n=118) oluşturmaktadır.
- Bunu sırasıyla Tip IIB (%14,5; n=27), Tip I (%17,7; n=33) ve Tip III (%3,8; n=7) takip etmektedir.
- Tip IIA ise yalnızca 1 olguda (%0,5) gözlenmiştir

Tablo 6 : Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi

		Radius Başı Çıkığı		*p*
		Yok	Var	
Radial Uzunluk	*Ort±Ss*	183,22±32,71	193,64±34,45	[a]***0,046****
	Medyan (Min-Maks)	184 (116-261)	193 (110-286)	
Ulnar Uzunluk	*Ort±Ss*	174,98±31,42	171,34±32,39	[a]*0,454*
	Medyan (Min-Maks)	177 (121-247)	170 (96-251)	
Ulnar Varyans	*Ort±Ss*	6,29±5,51	6,33±5,31	[b]*0,818*
	Medyan (Min-Maks)	7 (-16-28)	6 (-5-19)	
REA	*Ort±Ss*	41,44±7,34	40,12±7,75	[a]*0,251*
	Medyan (Min-Maks)	41 (20-65)	40 (22-57)	
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*	7,61±2,03	7,91±2,3	[b]*0,257*
	Medyan (Min-Maks)	8 (2-19)	8 (3-15)	
Carpal Slip	<%50	60 (60,6)	39 (39,4)	[c]*0,307*
	>%50	59 (67,8)	28 (32,2)	
PUL	*Ort±Ss*	0,95±0,06	0,88±0,08	[b]***0,001****
	Medyan (Min-Maks)	0,9 (0,8-1,4)	0,9 (0,8-1,1)	

REA; Radial Eklem Açısı , CS; Carpal Slip , PUL;Proportional Ulnar Length(Göreceli Ulnar Uzunluk)

[a]Student-t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Pearson Chi-Square Test [d]Fisher's Exact Test

*p<0,05 **p<0,01

Radius başı çıkığı olan olguların radial uzunlukları, radius başı çıkığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,046; p<0,05).

Radius başı çıkığı olan olguların PUL değerleri, radius başı çıkığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 7 : Osteokondrom Yerine Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi					
			Radius Başı Çıkığı		p
			Yok	Var	
Lezyon Lokasyonu	**DR**	**Var**	82 (%72,6)	31 (%27,4)	[c]***0,002****
		Yok	37 (%50,7)	36 (%49,3)	
	DU	**Var**	113 (%63,5)	65 (%36,5)	[d]*0,713*
		Yok	6 (%75,0)	2 (%25,0)	
	PR	**Var**	8 (%80,0)	2 (%20,0)	[d]*0,334*
		Yok	111 (%63,1)	65 (%36,9)	
	RD	**Var**	2 (%100,0)	0 (%0,0)	[d]*0,537*
		Yok	117 (%63,6)	67 (%36,4)	
Lezyon Sayısı	**1 Lezyon**		40 (%52,6)	36 (%47,4)	[c]***0,027****
	2 Lezyon		72 (%72,0)	28 (%28,0)	
	≥3 Lezyon		7 (%70,0)	3 (%30,0)	

[a]Student-t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Pearson Chi-Square Test [d]Fisher's Exact Test*p<0,05 **p<0,01

Lezyon lokasyonu DR olan olgularda, radius başı çıkığı görülme oranı, lezyon lokasyonu DR olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). Distal radiusta lezyon olmayanlarda Radius başı çıkığı görülme riski 2,574 kat (%95 CI:1,388-4,772) fazladır.

Lezyon sayısına göre olgularda radius başı çıkığı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,027; p<0,05). Lezyon sayısı 2 olan olgularda Radius başı çıkığı görülme oranı, lezyon sayısı 1 olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,008; p<0,01).

Radius başı çıkığı varlığına göre olguların ulnar uzunlukları, ulnar varyansları, REA değerleri, Radial Bowing dereceleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Karpal kayma(CS) değerine göre olgularda Radius baş çıkığı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Lezyon lokasyonu PU, PR, RD ve UP olması durumuna göre olgularda Radius başı çıkığı görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Radius başı çıkığı varlığına göre olgularda distal ulna lezyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Radius başı çıkığı olan olgularda distal ulna ve distal Radius lezyonu görülme oranı, Radius başı çıkığı olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,005; p<0,01).

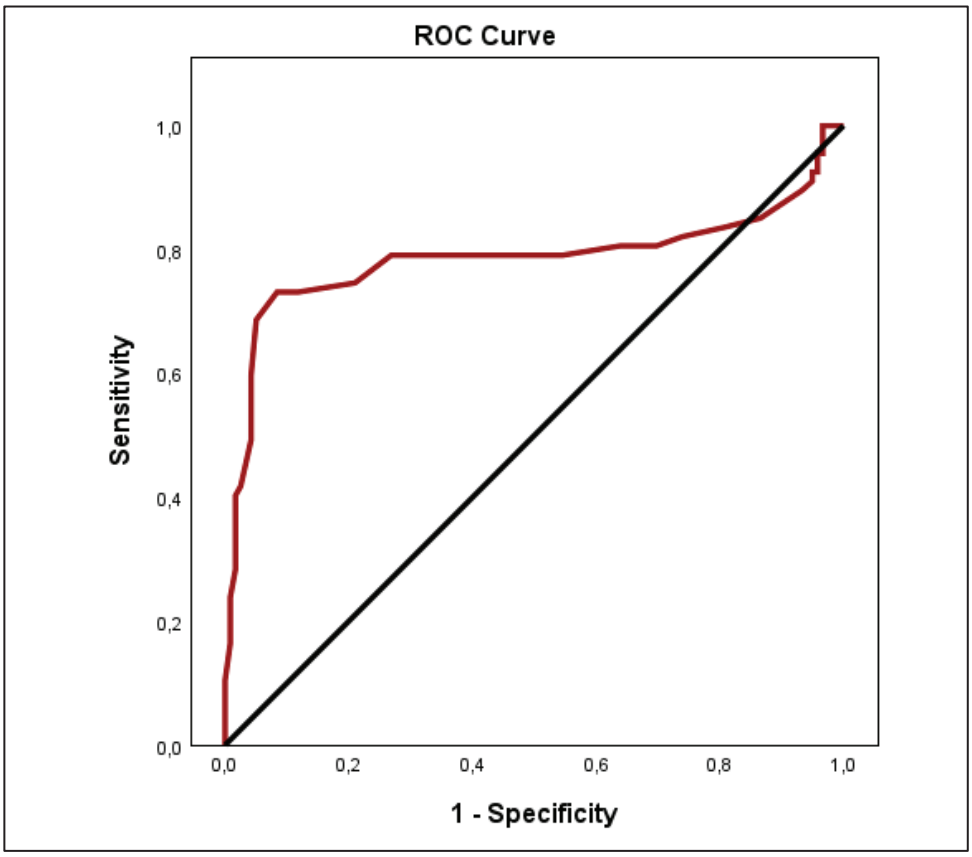
Tablo 8: Radius Başı Çıkığına Göre PUL için Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		*p*
	Cut off	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**Positive Predictive Value**	**Negative Predictive Value**	**Area**	**95% Confidence Interval**	
PUL	***≤0,89***	73,13	91,60	83,10	85,50	**0,785**	0,699-0,871	***0,001*** **

PUL;Proportional Ulnar Length(Göreceli Ulnar Uzunluk)

Radius başı çıkığına göre PUL için cut off noktası 0,89 ve altı olarak saptanmıştır. PUL'un 0,89 kesme değeri için; duyarlılık %73,13 olarak, özgüllük %91,60 olarak, pozitif kestirim değeri %83,10 olarak ve negatif kestirim değeri %85,50 olarak saptanmıştır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %78,5 standart hatası %4,4 olarak saptanmıştır.(Şekil 15-Tablo 8)

Radius başı çıkığı ile PUL'un 0,89 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). PUL değeri 0,89 ve altında olgularda Radius başı çıkığı görülme riski 29,672 kat fazladır diyebiliriz. PUL için ODDS oranı 29,672 (%95 CI: 12,767-68,961)'dir.



Şekil 15*:* Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre PUL Ölçümüne İlişkin ROC Eğrisi

4.2 LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Radius başı çıkığı üzerine etki eden risk faktörlerinden radial uzunluk, PUL, lezyon yerinin DR olması ve lezyon sayısı Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır. Analiz tüm risk faktörlerini içeren 186 kol üzerinde yapılmıştır. Radius baş çıkığı üzerine etki eden risk faktörleri için 4 step sonucunda oluşan model Tablo 9'te görülmektedir.

Tablo 9: Radius baş çıkığı üzerine etki eden risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi

	P	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
PUL (≤0,89)	***0,001****	29,672	12,767	68,961
Constant	***0,001****	0,165		

**p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya alınan parametreler Stepwice Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 4. step sonunda; Radius baş çıkığı üzerine etkisi olan risk faktörlerinden PUL (≤ 0,89) anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelimizin açıklayıcılık katsayısı %84,9 olup, iyi düzeydedir. Modelimize göre; PUL değerinin 0,89 ve altında olması Radius baş çıkığı görülmesini 29,672 kat (%95 CI: 12,767-68,961) arttırmaktadır.

PUL değeri bağımsız risk faktörüdür.

Tablo 10: 2-9 Yaş Grubu Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi

2-9 Yaş Grubu			Radius Baş Çıkığı		*p*
			Yok (n=44)	Var (n=20)	
Radial Uzunluk	*Ort±Ss*		152,43±17,05	160,05±19,57	[a]*0,119*
	Medyan (Min-Maks)		150 (116-210)	163 (110-193)	
Ulnar Uzunluk	*Ort±Ss*		145,82±16,42	142,4±23,79	[a]*0,507*
	Medyan (Min-Maks)		142,5 (121-197)	140,5 (96-186)	
Ulnar Varyans	*Ort±Ss*		5,23±4,84	5,35±5,39	[b]*0,656*
	Medyan (Min-Maks)		6 (-8-15)	6,5 (-5-12)	
REA	*Ort±Ss*		38,25±7,45	35,9±9,15	[a]*0,281*
	Medyan (Min-Maks)		37,5 (20-56)	33,5 (22-57)	
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*		6,91±1,54	7,9±2,83	[b]*0,185*
	Medyan (Min-Maks)		7 (2-9)	8 (4-15)	
Karpal Slip	<%50		18 (64,3)	10 (35,7)	[c]*0,497*
	>%50		26 (72,2)	10 (27,8)	
PUL	*Ort±Ss*		0,95±0,06	0,88±0,09	[b]***0,001***
	Medyan (Min-Maks)		0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	
Lezyon Lokasyonu	DR	Var	30 (73,2)	11 (26,8)	[c]*0,308*
		Yok	14 (60,9)	9 (39,1)	
	DU	Var	41 (68,3)	19 (31,7)	[d]*1,000*
		Yok	3 (75,0)	1 (25,0)	
	PR	Var	3 (100,0)	0 (0,0)	[d]*0,546*
		Yok	41 (67,2)	20 (32,8)	
	RD	Var	1 (100,0)	0 (0,0)	[d]*1,000*
		Yok	43 (68,3)	20 (31,7)	
Lezyon Sayısı	1 Lezyon		16 (61,5)	10 (38,5)	[e]*0,498*
	2 Lezyon		25 (75,8)	8 (24,2)	
	≥3 Lezyon		3 (60,0)	2 (40,0)	

[a]Student-t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Pearson Chi-Square Test [d]Fisher's Exact Test

[e]Fisher Freeman Halton Test **p<0,01

Tablo 11: 9-13 Yaş Grubu Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Başı Çıkığının Değerlendirilmesi

9-13 Yaş Grubu			Radius Baş Çıkığı		*p*
			Yok (n=24)	Var (n=17)	
Radial Uzunluk	*Ort±Ss*		178,38±23,83	192,94±26,02	[a]*0,071*
	Medyan (Min-Maks)		175 (138-226)	200 (144-230)	
Ulnar Uzunluk	*Ort±Ss*		170,83±23,45	169,41±23,67	[a]*0,850*
	Medyan (Min-Maks)		168,5 (127-215)	177 (128-208)	
Ulnar Varyans	*Ort±Ss*		7,88±6,1	7,76±5,95	[b]*0,915*
	Medyan (Min-Maks)		8 (0-28)	7 (-2-19)	
REA	*Ort±Ss*		42,04±7,82	41,41±7,83	[a]*0,801*
	Medyan (Min-Maks)		41,5 (32-63)	41 (28-55)	
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*		8±1,96	8±1,7	[b]*0,925*
	Medyan (Min-Maks)		8 (5-11)	8 (5-11)	
Karpal Slip	<%50		10 (50,0)	10 (50,0)	[c]*0,279*
	>%50		14 (66,7)	7 (33,3)	
PUL	*Ort±Ss*		0,95±0,09	0,87±0,07	***[b]0,002***
	Medyan (Min-Maks)		0,9 (0,9-1,4)	0,9 (0,8-1)	
Lezyon Lokasyonu	DR	Var	21 (75,0)	7 (25,0)	***[c]0,002***
		Yok	3 (23,1)	10 (76,9)	
	DU	Var	23 (57,5)	17 (42,5)	[d]*1,000*
		Yok	1 (100,0)	0 (0,0)	
	PR	Var	1 (100,0)	0 (0,0)	[d]*1,000*
		Yok	23 (57,5)	17 (42,5)	
	RD	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	**-**
		Yok	24 (58,5)	17 (41,5)	
Lezyon Sayısı	1 Lezyon		4 (30,8)	9 (69,2)	***[e]0,041****
	2 Lezyon		19 (70,4)	8 (29,6)	
	≥3 Lezyon		1 (100,0)	0 (0,0)	

[a]Student-t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Pearson Chi-Square Test [d]Fisher's Exact Test
[e]Fisher Freeman Halton Test *p<0,05 **p<0,01

Tablo 12: Yaşı 13 Üzeri Olan Çocuklarda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Radius Baş Çıkığının Değerlendirilmesi

>13 Yaş			**Radius Baş Çıkığı**		***p***
			Yok (n=51)	**Var (n=30)**	
Radial Uzunluk	*Ort±Ss* *Medyan (Min-Maks)*		212,06±17,89 212 (181-261)	216,43±27,57 217 (153-286)	[a]*0,389*
Ulnar Uzunluk	*Ort±Ss*		202,1±18,38	191,73±26,41	[a]*0,064*
	Medyan (Min-Maks)		201 (171-247)	192,5 (151-251)	
Ulnar Varyans	*Ort±Ss* *Medyan (Min-Maks)*		6,47±5,68 8 (-16-16)	6,17±4,86 6 (-3-16)	[b]*0,444*
REA	*Ort±Ss*		43,9±5,99	42,2±5,52	[a]*0,208*
	Medyan (Min-Maks)		45 (30-65)	43,5 (31-51)	
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*		8,02±2,3	7,87±2,29	[b]*0,851*
	Medyan (Min-Maks)		8 (4-19)	8 (3-11)	
Karpal Slip	<%50 >%50		32 (62,7) 19 (63,3)	19 (37,3) 11 (36,7)	[c]*0,958*
PUL	*Ort±Ss* *Medyan (Min-Maks)*		0,95±0,05 1 (0,8-1,1)	0,88±0,08 0,9 (0,8-1,1)	***[b]0,001*****
Lezyon Lokasyonu	**DR**	**Var** **Yok**	31 (70,5) 20 (54,1)	13 (29,5) 17 (45,9)	[c]*0,239*
	DU	**Var** **Yok**	49 (62,8) 2 (66,7)	29 (37,2) 1 (33,3)	[d]*1,000*
	PR	**Var** **Yok**	4 (66,7) 47 (62,7)	2 (33,3) 28 (37,3)	[d]*1,000*
	RD	**Var** **Yok**	1 (100,0) 50 (62,5)	0 (0,0) 30 (37,5)	[d]*1,000*
Lezyon Sayısı	**1 Lezyon** **2 Lezyon** **≥3 Lezyon**		20 (54,1) 28 (70,0) 3 (75,0)	17 (45,9) 12 (30,0) 1 (25,0)	[e]*0,356*

[a]Student-t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Pearson Chi-Square Test [d]Fisher's Exact Test
[e]Fisher Freeman Halton Test **p<0,01

Yaş gruplarına göre ayrım yapılıp tanımlayıcı özelliklere göre PUL değeri radius başı çıkığı olan grupta istatiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Tablo 13: Lezyon Lokasyonu DR Olanlarda Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre Radial Bowing Ölçümünün Değerlendirilmesi				
Lezyon Lokasyonu DR		**Radius Baş Çıkığı**		***p***
		Yok (n=82)	**Var (n=31)**	
Radial Bowing (%)	*Ort±Ss*	7,54±2,26	7,32±2,24	[b]***0,670***
	Medyan (Min-Maks)	7 (2-19)	7 (4-11)	

[b]Mann Whitney U Test

Lezyon lokasyonu DR olanlarda Radius baş çıkığı varlığına göre olguların radial bowing değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14: Radius Başı Çıkığı Varlığına Göre Radial Bowing Değerleri ile RAA ve Ulnar Varyans Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi				
			Radius Baş Çıkığı	
		Toplam	**Yok**	**Var**
Radial Bowing % - RAA	**r**	0,399	0,368	0,464
	p	***0,001****	***0,001****	***0,001****
Radial Bowing%-Ulnar Varyansı	**r**	0,173	0,115	0,263
	p	***0,018****	***0,211***	***0,032****

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05 **p<0,01

Çalışmaya katılan olguların radial bowing değerleri ile REA değerleri arasında pozitif yönlü (Radial Bowing arttıkça REA da artan) %39,9 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,399; p=0,001; p<0,01).

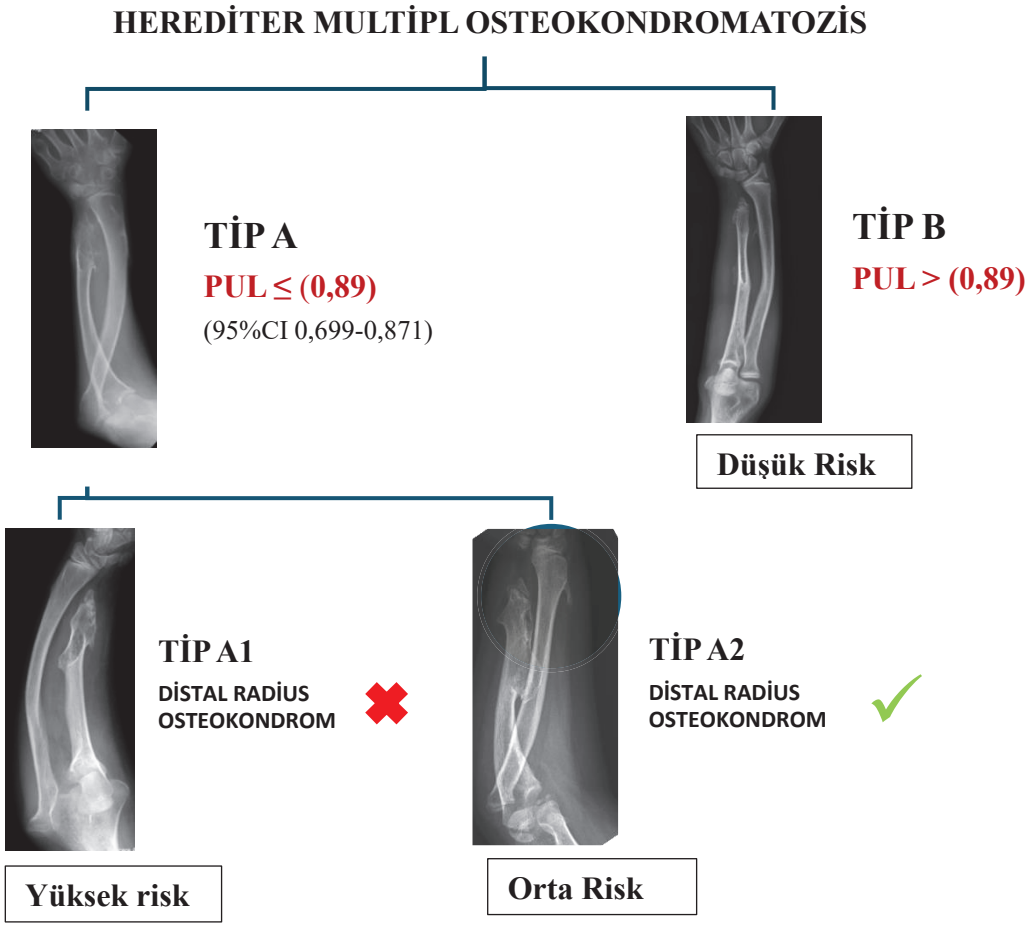
Radius baş çıkığı olmayan olguların radial bowing değerleri ile REA değerleri arasında pozitif yönlü (Radial Bowing arttıkça REA da artan) %36,8 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,368; p=0,001; p<0,01).

Radius baş çıkığı olan olguların radial bowing değerleri ile REA değerleri arasında pozitif yönlü (Radial Bowing arttıkça REA da artan) %46,4'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,464$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların radial bowing değerleri ile ulnar varyans değerleri arasında pozitif yönlü (Radial Bowing arttıkça ulnar varyansı da artan) %17,3 düzeyindeki çok zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,173$; $p=0,018$; $p<0,05$).

Radius baş çıkığı olmayan olguların radial bowing değerleri ile ulnar varyans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Radius baş çıkığı olan olguların radial bowing değerleri ile ulnar varyans arasında pozitif yönlü (Radial Bowing arttıkça ulnar varyans da artan) %26,3 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,263$; $p=0,032$; $p<0,05$)



Şekil 16 : Yeni önerdiğimiz sınıflandırma sistemimiz

Bu bulgulara göre hastaları 3 gruba ayıran yeni bir sınıfla sistemi öneriyoruz(Şekil-15).Önkolda lezyonu olan HMO hastalarını çok değişkenli analizlere dayanarak risk faktörünü oluşturan ; PUL değerinin ROC analizine göre belirlenen (0,89) altında olan grubu tip A olarak sınıflandırdık . Daha sonra bu grubu iki alt sınıfa ayırdık(Şekil-16);

- Tip A1(yüksek riskli) ; Distal Radius lezyon olmayan grup en yüksek çıkık riski olan gruptur. Bu nedenle yakın izlem ve muhtemelen erken cerrahi gerektirir
- Tip A2(orta riski) ; Distal Radius lezyonu olan gruptur. Distal radius lezyonu sebebiyle ulna tether teorisinden dolayı radiusunda ulnanın kısalığına eşlik etmesi sonucu çıkık riski daha azdır.
- Tip B(düşük risk) : PUL>0,89 olan gruptur. RBÇ riski en az olan gruptur.

5. TARTIŞMA

Herediter Multipl Osteokondromatozis(HMO) hastalarındaki önkol deformitelerinin patogenezi karmaşık olup henüz tam olarak net bir patogenez saptanmamıştır ancak ortaya çıkan deformitelerin oluşumunu açıklamak için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezleri 4 temel faktöre ayırabiliriz;

- Distal ulna büyüme plağının alan küçüklüğü: Distal ulna büyüme plağı kesit alanı, distal radius büyüme plağının yaklaşık dörtte biri büyüklüğündedir. Bu durum, hastalığın distal ulna büyümesini daha fazla etkilemesine yol açar(61).
- Distal ulnanın daha sık etkilenmesi: Literatürde, osteokondromların distal ulnada distal radiusa kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmektedir(2).
- Distal ulna büyüme plağının daha fazla boyuna (longitidunal) büyüme gösterdiği; Distal ulna büyüme plağı, distal radius büyüme plağı kıyasla daha belirgin longitidunal büyüme aktivitesine sahiptir(62).
- Ulna ve Radius Boy Uzunluğuna Katkılarının Oranı: Distal ulna büyüme plağı, ulna uzunluğunun yaklaşık %85'ini oluştururken, distal radius büyüme plağı radius uzunluğunun yaklaşık %75'ini karşılamaktadır.Aradaki bu %10'luk fark ulnanın daha fazla etkilenip daha kısa kalmasına sebep olmaktadır(61,63).

Osteokondromun lokalizasyonu deformite varlığı ve şiddeti üzerinde etkisi birçok çalışmada konusu olmuştur. Masada ve ark.(7), Gottschalk ve ark.(8),Shapiro ve ark.(2), Hennekam (64) ve Noonan ve ark.(55), Burgess ve ark.(59), Meza ve ark.(65) tarafından yapılan olgu serilerinde, distal ulna ve/veya distal radius osteokondromlarının daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu oran her bir hasta grubunda %60 ile %85 arasında değişmektedir. Önkolun proksimal kısmında ise daha düşük oranlar saptanmıştır.(Proksimal radius %38, proksimal ulna %37)(2)

Bu bulgu, daha yeni ve daha geniş seriler sunan Clement ve Porter(19) ile Jo ve ark.(9)tarafından da desteklenmiştir. Jo ve ark. çalışmasında radius başı çıkığı oranı %10.3 olarak saptanmış olup, izole ulnar osteokondromu olan 11 hastanın sadece 1 tanesi radius başı çıkığına sahipken, hem distal radius hem distal ulnada osteokondromu olan 66 hastanın 9'unda radius başı çıkığı mevcuttu. Bu durumun, çift taraflı distal tutulumun, radius başı çıkığı için daha belirgin bir risk faktörü olduğunu

söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da toplam 186 önkolun %58'inde(n=108) hem distal ulna hem de radius lezyonları vardı. Radius başı çıkığı olan 69 hasta içerisinde ise 29' unda distal radius ve distal ulna lezyonu birliktelik gösterdi.

Benzer şekilde, çalışmamızda distal ulna tutulumu oranı %90 ve distal radius tutulumu oranı %60.8 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, proksimal ulna ve proksimal radius lezyonları, sırasıyla yalnızca %1.6 ve %4.3 oranında saptanmıştır. Aradaki bu farkın , önkoldaki büyümenin distal Radius ve distal ulnanın daha yüksek fizyal aktiviteye bağlanabileceği düşünülmektedir(66).

Lezyon lokalizasyonunun radius başı çıkığına etkisini de yine en güncel çalışmalardan biri olan Frank Bom ve ark.(5)da radius başı çıkığına etki eden faktörler arasında izole distal ulna osteokondrom ya da distal radius ve distal ulna osteokondromunun birlikte olmasını bağımsız risk faktöru olarak belirlemiştir. Massard-Combe ve ark.(67) yaptığı çalışmada da benzer sonuçları bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise izole distal ulna osteokondromlarının çıkık üzerine direkt etkisi olmadığını , 67 çıkık hastasının %85'sinde(n=57) distal ulna lezyonu olduğunu ; 119 çıkık olmayan hastanın ise %87'inde(n=104) distal ulna lezyonu olduğunu saptadık. Ancak radius başı çıkığı olan 67 hastanın sadece %27,4'inde(n=31) izole distal radius osteokondromu varken ; radius başı çıkığı olmayan 119 hastanın %72,6'sinda(n=82) distal radius osteokondromu vardı. Bu da istatiksel olarak anlamlı şekilde radiusta lezyon bulunması radiusta çıkık ihtimalini 2,574 kat (%95 CI:1,388-4,772) azalttığını bize gösterdi($p<0,02$). Bu bulgu bize Solomon ve ark(66)'ında anlattığı ulnanın radiusa göre kısa kalması ve radius ,ulna arasındaki gergin bant teorisindeki gibi ulnanın daha fazla etkilenmesi sonucunda totalde radiusun ulnaya göre uzun kalmasının neticesinde radius başı çıkığı olduğunu kanıtlar nitelikte olup, radiusta lezyon olması radiusun ulna kısalığına eşlik etmesine , bu da önkolda radius ve ulna arasındaki gergin bantların fazla gerilmemesine ve radius başını çıkığa zorlamadığını düşündürtmektedir.

Çalışmamızda hastaların %63,4 (n=118), Masada sınıflamasına göre sınıflandırılamamıştır. %16,7 (n=31) hasta ise Jo sınıflamasına göre sınıflandırılamamıştır. 1989 yılında masada ve ark. 3 tip üzerinden anatomik sınıflama yapmıştır; bu sınıflamaya göre en sık gözüken ulnası kısa ve distalinde lezyon olan , radial eğriliğin eşlik ettiği gruba tip1 denilmiş , radius başı çıkığının olduğu gruba ise

;Radius proksimalde lezyonu olup olmamasına göre 2a, 2b denilmiş ve son olarak da radius distalde lezyon olup radiusun ulnaya göre kısa olduğu gruba tip3 denilmiştir. Bu sınıflama 30 hasta ve 36 ön kol üzerinden yapılan bir anatomik sınıflamadır. Ancak sonraki çıkan birçok çalışmada ; bu sınıflamanın birçok HMO'lu hasta grubunu kapsamadığı, tedaviyi yönlendirmede ve gözlemleyiciler tarafından güvenilirlilik düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır ki bunun üzerine başka sınıfla sistemleri ortaya atılmıştır .1995 yılında Taniguchi(57), radius veya ulna kısalığı olsun ya da olmasın, distal ön kol tutulumuna dayalı pratik bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflamanın, HMO hastalığının genel şiddetinin tahmin edilmesine (başka bölgelerdeki osteokondromların varlığına göre) ve malign dönüşüm için tarama sürecine rehberlik etmesi amaçlanmıştır. Ancak bu üç grubun ön kol tedavisinde anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür.

Sonrasında Gottschalk ve ark.(8), radiokapitellar eklem uyumuna bakılmaksızın osteokondromların lokalizasyonuna dayalı yeni bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflamanın önemi, RBÇ gelişimini öngörme potansiyelinde yatmaktadır . En yüksek risk, izole distal ulna osteokondromu olan hastalarda (Gottschalk Tip 1) saptanmıştır.

Son olarak ise 2017 yılında Jo ve ark. tarafından yapılan sınıflamada modifiye Masada sınıflaması olarak tanımlanan , daha geniş bir hasta grubunun değerlendirildiği çalışmada; orantısal olarak en çok hasta grubunun bulunduğu yeni bir tip olan distal radiusun ve distal ulnanın her ikisininde de osteokondromun eşlik ettiği grubu , radius başı çıkığı olup olmamasına göre 4A ve 4B olarak toplamda 6 sınıfa ayırmıştır. Radius başı çıkığı için en yüksek riskin tip 4 grubunda olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada izole ulna lezyonunun yarattığı ulna kısalığının değil, asıl risk faktörünün radius ve ulnanın distalinde birlikte lezyonun olması hastalığının siddetinin bir göstergesi olup , radius ve ulna arasındaki bağların ulna gerginlik teorisinde(66) ve Masada'nın tanımladığı radial baş çıkığı mekanizmasında olduğu gibi gerginliğin daha fazla olduğu buna bağlı olarak orantılı ulnar kısalığın daha şiddetli olması ve radius başı çıkığının daha fazla olduğunu saptamıştır(9) . Genel olarak, mevcut sınıflamalar, hasta serimizdeki HMO ön kol vakalarının önemli bir kısmını kapsamamaktadır.

Jo çalışmasında Masada sınıflamasına göre 102 ön kolun %64'sını(n=66) sınıflayamadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %63.4 'dür.

Canizares ve ark.(10), benzer şekilde hastaların %44'ünün Masada, %17'sinin ise Jo sınıflamasıyla sınıflandırılamadığı bildirmiştir. Herediter Multipl Osteokondromatozis hastalığında ön kol deformitelerindeki süregelen sınıflamalar hala tam olarak netleşmemiş, tüm hastalığı kapsayacak sınıflamadan uzak ve hastalığın şiddetiyle orantılı olan bir sınıflamadan ziyade ; kısıtlı hasta grubunu kapsayan anatomik sınıflama olarak kendini göstermektedir.

Bizim sınıflamamızda hastaları yaşından bağımsız radius başı çıkığına etki eden en önemli risk faktörü olan PUL değerine göre (0,89) TipA ve TipB olarak ayırdık. PUL değeri 0,89 ve altında olan grubu da distal Radius lezyonu olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı . distal Radius lezyonu olmayan gruba A1 ; distal radius lezyonu olan gruba da A2 adı verildi. Bu sayede iki anlamlı risk faktörünü de içeren grup A1 grubu yüksek riskli grup olarak nitelendirildi. A2 ise PUL değeri kritik değerin altında olması sebebiyle risk taşırken ,distal radius lezyonunun varlığının, radius başı çıkık riskini bir miktar azaltması nedeniyle orta riskli grup olarak değerlendirildi. TipB ise PUL değeri 0,89 dan büyük olduğu için tüm diğer risk faktörlerinden ve lezyondan bağımsız şekilde yumuşak doku gerginliği ulnar tarafın radiusa karşı baskısı olmaması sebebiyle çıkık riskinin düşük olduğu grup olarak belirlendi.

Çalışmamızın en büyük gücü 143 hasta 186 önkol grafisi ile en geniş hasta kohortlarından biri olması ve literatürdeki en yüksek RBÇ oranına (%36) sahip olmasıdır. Bu da verilerimizin güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda RBÇ insidansı %36 (n = 67) ile önceki serilere kıyasla (sırasıyla %10,3, %14,3 ve %17,1) daha yüksek bulunmuştur(8,9,19). Çalışmamızda analiz edilen 186 ön kolun 67'sinde RBÇ saptanmış ve gruba uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, RBÇ olan hastaların PUL (Proportion of Ulna Length: Ulna Uzunluk Oranı) değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Clement ve Porter (19), Burgess ve ark.(59) Jo ve ark.(9) da PUL değerinin düşüklüğü ve radial bowinginin RBÇ için risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalar PUL'ü ulna uzunluğu / hasta boyu olarak tanımlasa da(4), radius ve ulna uzunluklarının anatomik yapı ve yumuşak doku bağlantısı açısından

birbirine bağlı olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmada olduğu gibi iki kemik uzunluğu oranı kullanılarak hesaplanması daha öngörücü bulunmuştur.

Jo ve ark.(9) verilerine göre, UV ile radial baş çıkığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Burgess ve Cates(59), orantılı ulnar uzunluğun RBÇ ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada, göreceli UV bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu bulgulara göre, UV daha çok distal radioulnar instabiliteye katkı sağlayabilir; ancak dirsek eklemine (özellikle proksimal radioulnar, radiokapitellar ve ulnohumeral eklemler) olan etkisi daha sınırlı olabilir.

Bizim çalışmamızda ise ; RBÇ varlığında UV değeri daha yüksek olsa da bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Jo ve ark(9); PUL < 0.9 olan hastalarda, radial başın çıkık olma olasılığı, PUL ≥ 0.9 olanlara göre 18 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise PUL değerinin (ulna uzunluğu / radius uzunluğu) RBÇ olmayan grupta ortalama 0,95±0,06 , RBÇ olan grupta ise 0,88±0,08 olarak istatiksel olarak anlamlı derecede($p<0,001$) düşük olduğunu belirledik. Eşik değeri olarak ROC analizi yaptığımızda PUL değerinin 0,89 ve altında olması 29,672 kat (%95 CI: 12,767-68,961) RBÇ riskini artırdığını saptadık. Bu değerin puberte ve hemen puberte öncesi yani büyüme atak döneminde değerini incelediğimizde RBÇ olan grupta 0,87±0,07 olduğunu düşündüğümüzde büyümenin hızlandığı dönemde radius büyüme hızının ulnadan fazla olması sebebiyle PUL değerinin azalması yine radius başı çıkık teorisini destekler nitelikte olmaktadır. Literatürde benzer çalışmaların sonucunda PUL değerinin radius başı çıkığı ile ilişkili olması tüm yazarlar tarafından benimsenmiş olmasından dolayı , sınıflandırma sistemi yaparken bu değerin de içinde olduğu bir sınıflama yapmanın daha yolgösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Yine Jo ve ark. çalışmasında , radial bowing %8.1'den fazla olanlarda çıkık riskinin yaklaşık 5 kat arttığını saptamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda radial bowing, RBÇ ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü değildi. Tüm yaş gruplarda bakıldığında radius başı çıkığı olmayanlarda %7,61±2,03 iken çıkık olan grupta %7,91±2,3 olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedenini daha detaylı ;incelediğimizde yaş grupları arasında ;

2-9 yaş aralığında RBÇ olmayan grupta %6,91±1,54 iken , RBÇ olan grupta %7,9±2,83 saptandı. Yine 9-13 yaş aralığında RBÇ olmayan grupta %8±1,96 , RBÇ olan grupta %8±1,7 saptandı. 13 yaş üzerinde ise RBÇ olmayan grupta %8,02±2,3

iken, RBÇ olan grupta %7,87±2,29 iken saptandı . Buradan anlaşılacağı üzere 13 yaş altında RBÇ olan grupta bowing fazla olmasına rağmen , 13 yaş üzerinde radial bowing azaldığı gözlenmiştir. Bu bize Radius başı çıktıktan sonra büyüme devam ederse radiusun uzamaya devam ettiğini ve bowinginin azalmaya başladığını düşündürmektedir. Bu da bu kesitsel çalışmada radiusun bowinginin RBÇ olanlarda istatiksel olarak anlamlı olmamasını açıklayabilir.

Distal ulna lezyonlarının RBÇ gelişimindeki önemi, ilk olarak Solomon (17) tarafından önerilen ve birçok yazar tarafından desteklenen "ulna tether (gerginlik) teorisi" ile açıklanabilir (8,59,62,63). Distal ulna fizisinin etkilenmesiyle, ulna orantısız şekilde kısalır ve bu da distal radius ve ulna arasındaki yumuşak doku bağlantılarını gerer. Bu gergin bağlar, distal radius fizisi boyunca tıkaç (tether) görevi görerek, radiusun uzunlamasına büyümesini sınırlar. Zamanla radiusun eğriliği (psödomadelung) ilerler gelişir, distal radius eklem yüzeyi eğilir ve bu artan eğrilik nedeniyle radius başı, büyümeye devam edebilmek için radius başını çıkmaya zorlar. Adeta bir hemimelide krusta gözlenen rudimenter fibula lezyonunun (anlage) tibiada valgus yapması gibi radial bowing ilerler ve artık radius büyümek için ön kol sınırları dışına çıkarak radiokapitellar çıkık gerçekleşir. Sonrasında büyüme kıkırdağı aktifliğini sürdürürse radius koronal düzlemde büyümeye devam eder ve bu tetherden kurtulan radiusun hem eğriliği hem distal radius eklem açısı azalır.

Bununla ilgili 2020 yılında Belyea ve ark.(68)tarafından yapılan çalışmada preadölesan hastalarda distal ulnadaki osteokondrom eksizyonu ve ulna tether (gergin) bağlantıların gevşetmesi yapılmış ve takip sonunda cerrahi yapılan grupta yapılmayan gruba göre distal radial eklem açısı azalmış, koronal düzlemde radius boyu uzamış ve karpal slipte azalma elde edilmiştir. 2017 yılında Jo ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise bu teoriyi destekler nitelikte olan radial bowing, distal radial eklem açısı ve negatif ulnar varyans arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(9) Bizim çalışmamızda ise distal radius lezyonu olup radius başı çıkığı olan hasta grubunda radial bowing ile distal Radius eklem açısı ve ulnar varyans arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu da tether(gergin)band teorisinde olduğu gibi mekanizmayı destekler niteliğinde bir sonuçtur.

HMO'lu hastalarda ön kol yönetiminde temel nokta, RBÇ riskinin belirlenmesi ve fonksiyonu korumak, morbidititeyi önlemek için zamanında müdahalede bulunmaktır. Radial baş çıkığını önlemeye yönelik erken düzeltici cerrahinin, cerrahi olmayan tedaviye göre daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayıp sağlamadığı halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar, RBÇ gelişmeden önce erken cerrahi müdahale gerektiğini savunmaktadır (7,24,56,62,69,70,71) çünkü çıkığın cerrahi olarak redükte edilmesi çoğu zaman başarısız olur ve yüksek yeniden çıkık oranları ve kötü fonksiyonel sonuçlar ile ilişkilidir(56,72). Bu nedenle, radius başı çıkığını önlemek, redüksiyona kıyasla daha etkili bir strateji olabilir ve bu doğrultuda çıkığı öngörebilecek prediktörlerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

Ön kolda osteokondroma sahip herediter multipl osteokondromatozis (HMO) hastaları için en uygun tedavi stratejisi, özellikle deformitenin şiddeti ve ideal tedavi yaşı açısından, hâlen net olarak tanımlanmamıştır(59).Daha küçük çocuklarda ön kol uzatılması sonrası kaynamada gecikme ve psödoartroz (kaynamama) daha az görülmüştür(71)

Arms ve ark.(73) ise erken yaşta agresif cerrahiden kaçınılması gerektiği, nüks ve deformite rekürrensinin devam edebileceğini, olgunlaşma tamamlandıktan sonra yapılan cerrahilerin daha iyi fonksiyonel sonuçları olduğunu vurgulamıştır.(73)

Yine başka bir çalışmada Noonan ve ark. hiç ameliyat edilmeyen hastalarda da fonksiyonel ve kozmetik sonuçların tatmin edici olduğunu vurgulamıştır(55)

Litzelmann ve ark. ise yine benzer şekilde radius başı çıkığı olmadığı takdirde konservatif takip edilmesini önermiş çünkü fonksiyonelliğe katkısı olmadığını göstermiş; radius düzeltici osteotomi yapılacaksa da büyüme atağından sonra yapılmasını tavsiye etmiştir(60)

Tedavi halen tartışmalıdır. Cerrahi girişim; ağrı, sinir ya da damar basısı veya fonksiyonel kısıtlılık durumlarında endikedir. Estetik düzelme görece bir endikasyondur. Hareket açıklığını artırmak için birçok strateji tanımlanmıştır:

- Osteokondromların eksizyonu
- Ulnanın akut ya da kademeli uzatılması
- Radial osteotomi
- Distal radiusun hemiepifizyodezi
- Tek kemikli önkol oluşturulması

Tüm bu prosedürlerin sonunda fonksiyonu ,morbiditeyi ve cerrahi sonuçları etkileyen en önemli faktör Radius başı çıkığı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı da tam olarak bu nedene yönelik olup tedavi başarısı asıl etkileyecek olan risk faktörüne göre bir sınıflama yapmaktı.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, retrospektif ve kesitsel doğası, radyografik ölçümlerin RBÇ'nı öngörme değerinin zaman içinde değerlendirilmesine olanak vermemektedir. İkinci olarak, daha küçük yaştaki bazı hastaların zamanla yeni lezyonlar ve/veya RBÇ geliştirmiş olabileceği ve bu durumun, takip kaybı gibi nedenlerle eldeki son radyografilerde yakalanamamış olabileceği bir olasılıktır.Radyolojik ölçümler için gözlemci-içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirlik (reproducibility)değerlendirmesi yapılmamıştır.Fonksiyonel sonuçları değerlendirmek için standartlaştırılmış klinik değerlendirme yapılmamıştır.

Porter ve ark. EXT1 gen bozukluğu olanda EXT2 gen bozukluğu olanlara göre osteokondrom sayıları arasında fark bulunmasa bile ; hastalığın daha ağır geçirildiğini göstermiş, deformite şiddetinin daha fazla olduğunu ve malign dejenerasyonun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(16)Matsumoto ve ark., EXT1 mutasyonunun, EXT2 mutasyonuna kıyasla daha fazla karpal slip ve ulnar deviasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir(74).

Tüm bu risk faktörleri düşünüldüğünde bile genetik mutasyonlarla bazı risk faktörleri olmasa bile Radius başı çıkabileceği unutulmamalıdır. Bundan dolayı EXT1 ve EXT2 genlerinin PUL , radial bowing ,lezyon lokalizasyonu gibi risk faktörlerine yönelik ileri araştırma yapılabilir ve hatta sınıflama sisteminin içine entegre edilebilir.

6. SONUÇLAR

Herediter Multipl Osteokondromatozis , önkol kemiklerinde şekil bozukluklarına ve işlevsel kayıplara yol açabilen nadir ve genetik geçişli bir hastalıktır. 186 ön kol grafisi ve %36(n=67) RBÇ oranına sahip bu çalışmamızda, HMO hastalarında özellikle RBÇ oluşumuna etki eden radyolojik ve anatomik faktörler detaylı biçimde incelenmiştir. Elde edilen bulgular, hem tanı hem de tedavi sürecinde hasta yönetimini kolaylaştıracak bir sınıflama sistemi geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Çalışmamızda PUL değerinin(<0,89) olması RBÇ açısından en güçlü risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiştir.

Ayrıca, distal radius lezyonunun varlığının , RBÇ riskini azaltıcı yönde etkili olduğunu saptadık. Bu durumun radiusun büyümesinin bozulmasıyla beraber yumuşak dokunun gerginliğini azalttığından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Mevcut sınıflandırmaların, hastaların büyük bir kısmını tanımlayamadığı ,gözlemsel güvenilirliklerinin düşük olması sebebiyle, PUL değerine ve distal radius tutulumuna dayanan yeni bir sınıflama sistemi öneriyoruz.

Yapmış olduğumuz sınıflama sisteminin, hem RBÇ riskini erken dönemde belirlemeye olanak sağlamakta hem de gereksiz görüntülemeleri önleyerek hasta takibini daha etkin hale getirmektedir. Yüksek risk grubunda muhtemelen cerrahi gerekebileceği bilinmeli ,hastaya yakın takip yapılmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Düşük risk grubunda ise muhtemelen cerrahi gerekmeyecek ve daha az sıklıkla takip önerilmelidir. Ayrıca bu sınıflama cerrahi müdahale gerekliliğinin zamanlamasını da daha isabetli biçimde belirlemede yardımcı olabilir.

İleri çalışmalarla EXT-1 ve EXT-2 genetik varyasyonların da bu modele entegre edilmesi, ulna tether teorisi kapsamında el bilek MR çekilmesinin düşülmesi , prospektif çalışmalarla uzun takip sonucunda radius başı çıkığına etki eden faktörlerin özellikle küçük yaş gruplarındaki sonradan ortaya çıkan lezyonları da gözlemleyerek daha kapsamlı ve bireyselleştirilmiş bir hasta yönetimini mümkün kılacaktır.

7.KAYNAKÇALAR

(1) W. N. Snearly and H. A. Peterson, “Management of ankle deformities in multiple hereditary osteochondromata,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 9, no. 4, pp. 427–432, 1989.

(2) F. Shapiro, S. Simon, and M. J. Glimcher, “Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 61, no. 6A, pp. 815–824, Sep. 1979.

(3) K. J. Noonan, J. R. Feinberg, A. Levenda, J. Snead, and L. D. Wurtz, “Natural history of multiple hereditary osteochondromatosis of the lower extremity and ankle,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 22, no. 1, pp. 120–124, 2002.

(4) A. C. Watts, J. A. Ballantyne, M. Fraser, A. H. R. W. Simpson, and D. E. Porter, “The Association Between Ulnar Length and Forearm Movement in Patients With Multiple Osteochondromas,” *J. Hand Surg.*, vol. 32, no. 5, pp. 667–673, May 2007, doi: 10.1016/j.jhsa.2007.02.008.

(5) F. Bom, O. Barbier, X. Libouton, and P.-L. Docquier, “Forearm deformity in multiple hereditary exostosis. Radiologic predictors of radial head dislocation,” *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, vol. 109, no. 5, p. 103445, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.otsr.2022.103445.

(6) C. X. Chan *et al.*, “A New Classification System for Forearm Deformities Caused by Hereditary Multiple Osteochondromas,” *J. Hand Surg.*, p. S0363502324003368, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.jhsa.2024.07.010.

(7) K. Masada, Y. Tsuyuguchi, H. Kawai, H. Kawabata, K. Noguchi, and K. Ono, “Operations for forearm deformity caused by multiple osteochondromas,” *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 71, no. 1, pp. 24–29, Jan. 1989, doi: 10.1302/0301-620X.71B1.2914999.

(8) H. P. Gottschalk, Y. Kanauchi, M. S. Bednar, and T. R. Light, “Effect of Osteochondroma Location on Forearm Deformity in Patients With Multiple Hereditary Osteochondromatosis,” *J. Hand Surg.*, vol. 37, no. 11, pp. 2286–2293, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.jhsa.2012.07.033.

(9) A. R. Jo, S. T. Jung, M. S. Kim, C. S. Oh, and B. J. Min, "An Evaluation of Forearm Deformities in Hereditary Multiple Exostoses: Factors Associated With Radial Head Dislocation and Comprehensive Classification," *J. Hand Surg.*, vol. 42, no. 4, p. 292.e1-292.e8, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.jhsa.2017.01.010.

(10) C. Mf *et al.*, "Reliability of the Masada Classification for Forearm Involvement in Patients With Hereditary Multiple Osteochondromas (HMO)," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 43, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.1097/BPO.0000000000002287.

(11) F. S, van der Z. Al, and K. E, "Reliability of the Masada and Jo classifications for multiple hereditary exostoses in the forearm," *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 46, no. 3, Mar. 2021, doi: 10.1177/1753193420954356.

(12) T. A. El-Sobky, S. Samir, A. N. Atiyya, S. Mahmoud, A. S. Aly, and R. Soliman, "Current paediatric orthopaedic practice in hereditary multiple osteochondromas of the forearm: a systematic review," *SICOT-J*, vol. 4, p. 10, 2018, doi: 10.1051/sicotj/2018002.

(13) I. Jennes *et al.*, "Multiple osteochondromas: mutation update and description of the multiple osteochondromas mutation database (MOdb)," *Hum. Mutat.*, vol. 30, no. 12, pp. 1620–1627, Dec. 2009, doi: 10.1002/humu.21123.

(14) L. J. Sandell, "Multiple hereditary exostosis, EXT genes, and skeletal development," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 91 Suppl 4, pp. 58–62, Jul. 2009, doi: 10.2106/JBJS.I.00391.

(15) J. V. M. G. Bovée, "Multiple osteochondromas," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, p. 3, Feb. 2008, doi: 10.1186/1750-1172-3-3.

(16) D. E. Porter *et al.*, "Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 86, no. 7, pp. 1041–1046, Sep. 2004, doi: 10.1302/0301-620x.86b7.14815.

(17) R. Sade, O. L. Ulusoy, A. Mutlu, I. Yuce, and M. Kantarci, "Osteochondroma of the lumbar spine," *Joint Bone Spine*, vol. 84, no. 2, p. 225, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.023.

(18) T. Hennet and J. Cabalzar, "Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycocalyx dysfunction," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 40, no. 7, pp. 377–384, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.002.

(19) N. D. Clement and D. E. Porter, “Forearm Deformity in Patients with Hereditary Multiple Exostoses: Factors Associated with Range of Motion and Radial Head Dislocation,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 95, no. 17, pp. 1586–1592, Sep. 2013, doi: 10.2106/JBJS.L.00736.

(20) D. Assefa, R. C. Murphy, K. Bergman, and A. B. Atlas, “Three faces of costal exostoses: case series and review of literature,” *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 27, no. 12, pp. 1188–1191, Dec. 2011, doi: 10.1097/PEC.0b013e31823b45ca.

(21) H. Chhina, J. C. Davis, and C. M. Alvarez, “Health-related quality of life in people with hereditary multiple exostoses,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 32, no. 2, pp. 210–214, Mar. 2012, doi: 10.1097/BPO.0b013e31823ee31c.

(22) B. Vogt *et al.*, “Reconstruction of forearm deformity by distraction osteogenesis in children with relative shortening of the ulna due to multiple cartilaginous exostosis,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 31, no. 4, pp. 393–401, Jun. 2011, doi: 10.1097/BPO.0b013e31821a5e27.

(23) L. Legeai-Mallet, A. Munnich, P. Maroteaux, and M. Le Merrer, “Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses,” *Clin. Genet.*, vol. 52, no. 1, pp. 12–16, Jul. 1997, doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb02508.x.

(24) J. R. Stieber and J. P. Dormans, “Manifestations of Hereditary Multiple Exostoses,” *JAAOS - J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, vol. 13, no. 2, p. 110, Apr. 2005.

(25) J. W. Roach, J. W. B. Klatt, and N. D. Faulkner, “Involvement of the spine in patients with multiple hereditary exostoses,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 91, no. 8, pp. 1942–1948, Aug. 2009, doi: 10.2106/JBJS.H.00762.

(26) Y. Matsumoto, K. Matsumoto, K. Harimaya, S. Okada, T. Doi, and Y. Iwamoto, “Scoliosis in patients with multiple hereditary exostoses,” *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, vol. 24, no. 7, pp. 1568–1573, Jul. 2015, doi: 10.1007/s00586-015-3883-4.

(27) D. E. Porter, M. K. Benson, and G. A. Hosney, “The hip in hereditary multiple exostoses,” *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 83, no. 7, pp. 988–995, Sep. 2001, doi: 10.1302/0301-620x.83b7.10779.

(28) H. Hosalkar, J. Greenberg, R. L. Gaugler, S. Garg, and J. P. Dormans, “Abnormal scarring with keloid formation after osteochondroma excision in children with multiple hereditary exostoses,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 27, no. 3, pp. 333–337, 2007, doi: 10.1097/BPO.0b013e3180326732.

(29) A. L. Goud, J. de Lange, V. a. B. Scholtes, S. K. Bulstra, and S. J. Ham, “Pain, physical and social functioning, and quality of life in individuals with multiple hereditary exostoses in The Netherlands: a national cohort study,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 94, no. 11, pp. 1013–1020, Jun. 2012, doi: 10.2106/JBJS.K.00406.

(30) C. Francannet, A. Cohen-Tanugi, M. Le Merrer, A. Munnich, J. Bonaventure, and L. Legeai-Mallet, “Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses,” *J. Med. Genet.*, vol. 38, no. 7, pp. 430–434, Jul. 2001, doi: 10.1136/jmg.38.7.430.

(31) P. C. Billings and M. Pacifici, “Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries,” *Connect. Tissue Res.*, vol. 56, no. 4, pp. 272–280, 2015, doi: 10.3109/03008207.2015.1045066.

(32) S. Chen *et al.*, “Loss of heparan sulfate glycosaminoglycan assembly in podocytes does not lead to proteinuria,” *Kidney Int.*, vol. 74, no. 3, pp. 289–299, Aug. 2008, doi: 10.1038/ki.2008.159.

(33) E. Bukowska-Olech *et al.*, “Hereditary Multiple Exostoses-A Review of the Molecular Background, Diagnostics, and Potential Therapeutic Strategies,” *Front. Genet.*, vol. 12, p. 759129, 2021, doi: 10.3389/fgene.2021.759129.

(34) E. K. Shin, N. F. Jones, and J. F. Lawrence, “Treatment of multiple hereditary osteochondromas of the forearm in children: a study of surgical procedures,” *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 88, no. 2, pp. 255–260, Feb. 2006, doi: 10.1302/0301-620X.88B2.16794.

(35) C. E. de Andrea *et al.*, “Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT,” *Oncogene*, vol. 31, no. 9, pp. 1095–1104, Mar. 2012, doi: 10.1038/onc.2011.311.

(36) J. Ahn *et al.*, “Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1),” *Nat. Genet.*, vol. 11, no. 2, pp. 137–143, Oct. 1995, doi: 10.1038/ng1095-137.

(37) D. Stickens *et al.*, “The EXT2 multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes,” *Nat. Genet.*, vol. 14, no. 1, pp. 25–32, Sep. 1996, doi: 10.1038/ng0996-25.

(38) P. K. Cheung, C. McCormick, B. E. Crawford, J. D. Esko, F. Tufaro, and G. Duncan, “Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene EXT1: a functional analysis of heparan sulfate polymerase activity,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 69, no. 1, pp. 55–66, Jul. 2001, doi: 10.1086/321278.

(39) A. Cook *et al.*, “Genetic heterogeneity in families with hereditary multiple exostoses,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 53, no. 1, pp. 71–79, Jul. 1993.

(40) W. Wuyts and W. Van Hul, “Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes,” *Hum. Mutat.*, vol. 15, no. 3, pp. 220–227, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<220::AID-HUMU2>3.0.CO;2-K.

(41) W. H. Raskind *et al.*, “Evaluation of locus heterogeneity and EXT1 mutations in 34 families with hereditary multiple exostoses,” *Hum. Mutat.*, vol. 11, no. 3, pp. 231–239, 1998, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<231::AID-HUMU8>3.0.CO;2-K.

(42) W. H. Raskind, E. U. Conrad, H. Chansky, and M. Matsushita, “Loss of heterozygosity in chondrosarcomas for markers linked to hereditary multiple exostoses loci on chromosomes 8 and 11,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 56, no. 5, pp. 1132–1139, May 1995.

(43) S. Sarrazin, W. C. Lamanna, and J. D. Esko, “Heparan sulfate proteoglycans,” *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 3, no. 7, p. a004952, Jul. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a004952.

(44) B. M. Zak *et al.*, “Compound heterozygous loss of Ext1 and Ext2 is sufficient for formation of multiple exostoses in mouse ribs and long bones,” *Bone*, vol. 48, no. 5, pp. 979–987, May 2011, doi: 10.1016/j.bone.2011.02.001.

(45) C. Alvarez, S. Tredwell, M. De Vera, and M. Hayden, “The genotype-phenotype correlation of hereditary multiple exostoses,” *Clin. Genet.*, vol. 70, no. 2, pp. 122–130, Aug. 2006, doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00653.x.

(46) E. Pedrini *et al.*, “Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of ‘protective’ and ‘risk’ factors,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 93, no. 24, pp. 2294–2302, Dec. 2011, doi: 10.2106/JBJS.J.00949.

(47) F. Shapiro, M. E. Holtrop, and M. J. Glimcher, “Organization and cellular biology of the perichondrial ossification groove of ranvier: a morphological study in rabbits,” *JBJS*, vol. 59, no. 6, p. 703, Sep. 1977.

(48) A. Langenskiold, “Normal and pathological bone growth in the light of the development of cartilaginous foci in chondrodysplasia,” *Acta Chir. Scand.*, vol. 95, no. 4, pp. 367–386, Apr. 1947.

(49) “Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA - PubMed.” Accessed: Apr. 30, 2025. (Online). Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8269518/

(50) E. Minina, C. Kreschel, M. C. Naski, D. M. Ornitz, and A. Vortkamp, “Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation,” *Dev. Cell*, vol. 3, no. 3, pp. 439–449, Sep. 2002, doi: 10.1016/s1534-5807(02)00261-7.

(51) H. M. Kronenberg, “Developmental regulation of the growth plate,” *Nature*, vol. 423, no. 6937, pp. 332–336, May 2003, doi: 10.1038/nature01657.

(52) B. A. Alman, “Multiple hereditary exostosis and hedgehog signaling: implications for novel therapies,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 91 Suppl 4, pp. 63–67, Jul. 2009, doi: 10.2106/JBJS.I.00301.

(53) J. T. Hecht *et al.*, “Differentiation-induced loss of heparan sulfate in human exostosis derived chondrocytes,” *Differ. Res. Biol. Divers.*, vol. 73, no. 5, pp. 212–221, Jun. 2005, doi: 10.1111/j.1432-0436.2005.00025.x.

(54) D. Stickens, B. M. Zak, N. Rougier, J. D. Esko, and Z. Werb, “Mice deficient in Ext2 lack heparan sulfate and develop exostoses,” *Dev. Camb. Engl.*, vol. 132, no. 22, pp. 5055–5068, Nov. 2005, doi: 10.1242/dev.02088.

(55) K. J. Noonan, A. Levenda, J. Snead, J. R. Feinberg, and A. Mih, “Evaluation of the Forearm in Untreated Adult Subjects with Multiple Hereditary Osteochondromatosis,” *VO LU M E*.

(56) R. P. Stanton and M. O. Hansen, “Function of the upper extremities in hereditary multiple exostoses,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 78, no. 4, pp. 568–573, Apr. 1996, doi: 10.2106/00004623-199604000-00010.

(57) K. Taniguchi, “A practical classification system for multiple cartilaginous exostosis in children,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 15, no. 5, pp. 585–591, 1995, doi: 10.1097/01241398-199509000-00007.

(58) G. Storen, “Traumatic dislocation of the radial head as an isolated lesion in children; report of one case with special regard to roentgen diagnosis,” *Acta Chir. Scand.*, vol. 116, no. 2, pp. 144–147, Jan. 1959.

(59) R. C. Burgess and H. Cates, “Deformities of the forearm in patients who have multiple cartilaginous exostosis,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 75, no. 1, pp. 13–18, Jan. 1993, doi: 10.2106/00004623-199301000-00003.

(60) E. Litzelmann, K. Mazda, P. Jehanno, C. Brasher, G.-F. Pennecot, and B. Ilharreborde, “Forearm Deformities in Hereditary Multiple Exostosis: Clinical and Functional Results at Maturity,” *J Pediatr Orthop*, vol. 32, no. 8, 2012.

(61) G. R. Fogel, E. C. McElfresh, H. A. Peterson, and P. T. Wicklund, “Management of deformities of the forearm in multiple hereditary osteochondromas,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 66, no. 5, pp. 670–680, Jun. 1984.

(62) J. W. Pritchett, “Lengthening the ulna in patients with hereditary multiple exostoses,” *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 68, no. 4, pp. 561–565, Aug. 1986, doi: 10.1302/0301-620X.68B4.3488318.

(63) V. E. Wood, D. Sauser, and D. Mudge, “The treatment of hereditary multiple exostosis of the upper extremity,” *J. Hand Surg.*, vol. 10, no. 4, pp. 505–513, Jul. 1985, doi: 10.1016/s0363-5023(85)80074-5.

(64) R. C. Hennekam, “Hereditary multiple exostoses,” *J. Med. Genet.*, vol. 28, no. 4, pp. 262–266, Apr. 1991, doi: 10.1136/jmg.28.4.262.

(65) B. C. Meza, K. K. Obana, N. S. Talathi, A. S. Shah, N. Lightdale-Miric, and A. Arkader, “Predicting Radial Head Instability in Multiple Hereditary Exostoses (MHE): A Multicenter Analysis of Risk Factors,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 40, no. 7, pp. e656–e661, Aug. 2020, doi: 10.1097/BPO.0000000000001515.

(66) L. Solomon, “HEREDITARY MULTIPLE EXOSTOSIS,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 16, no. 3, pp. 351–363, Sep. 1964.

(67) P. Massard-Combe, A. Debs, M. De Tienda, Z. Pejin, M. Gaume, and S. Pannier, “Radiographic evaluation of ulnar deformity in patients with hereditary multiple osteochondroma and its relationship with radial head dislocation,” *Orthop. Traumatol. Surg. Res. OTSR*, vol. 109, no. 5, p. 103591, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.otsr.2023.103591.

(68) C. Belyea *et al.*, “Effect of Distal Ulna Osteochondroma Excision and Distal Ulnar Tether Release on Forearm Deformity in Preadolescent Patients With Multiple Hereditary Exostosis,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 40, no. 3, pp. e222–e226, Mar. 2020, doi: 10.1097/BPO.0000000000001427.

(69) H. A. Peterson, “Deformities and problems of the forearm in children with multiple hereditary osteochondromata,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 14, no. 1, pp. 92–100, 1994, doi: 10.1097/01241398-199401000-00019.

(70) B. Bader and F. Grill, "(Ulnar lengthening in osteochondroma (multiple cartilagenous exostoses) of the forearm)," *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir. Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir. Peripher. Nerven Gefasse Organ V*, vol. 32, no. 5, pp. 321–327, Sep. 2000, doi: 10.1055/s-2000-10943.

(71) Y. Li, B. Han, J. Tang, M. Chen, and Z. Wang, "Identification of risk factors affecting bone formation in gradual ulnar lengthening in children with hereditary multiple exostoses: A retrospective study," *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 5, p. e14280, Feb. 2019, doi: 10.1097/MD.0000000000014280.

(72) R. A. Hill, T. Ibrahim, H. A. Mann, and A. Siapkara, "Forearm lengthening by distraction osteogenesis in children: a report of 22 cases," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 93, no. 11, pp. 1550–1555, Nov. 2011, doi: 10.1302/0301-620X.93B11.27538.

(73) D. M. Arms, W. B. Strecker, P. R. Manske, and P. L. Schoenecker, "Management of forearm deformity in multiple hereditary osteochondromatosis," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 17, no. 4, pp. 450–454, 1997.

(74) K. Matsumoto, D. Ishimaru, H. Ogawa, S. Komura, K. Shimizu, and H. Akiyama, "Correlation between mutated genes and forearm deformity in patients with multiple osteochondroma," *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.*, vol. 26, no. 3, pp. 483–486, May 2021, doi: 10.1016/j.jos.2020.05.012.