



Legg-Calve-Perthes hastalığı ile trombofili arasındaki ilişki

The relationship between Legg-Calve-Perthes disease and thrombophilia

Hakan Ömeroğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Bu derlemede Legg-Calve-Perthes (LCP) hastalığı etyolojisinde trombofilinin rolü özetlenmiştir. Güncel literatür bilgileri gözden geçirildiğinde LCP hastalığı ile trombofili arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda tam bir görüş birliği olmadığı görülmektedir. Ancak LCP hastalığının gelişiminde kalıtsal ve edinsel trombofilinin rolü olduğu ve özellikle LCP hastalığı ile kalıtsal trombofili nedenlerinden olan Faktör V Leiden mutasyonu birlikteliği hakkında oldukça önemli bilimsel veriler elde edildiği görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Kanın pıhtılaşması; Faktör V; Legg-Calve-Perthes hastalığı; protein C, protein S.

This review summarizes the role of thrombophilia in the etiology of Legg-Calve-Perthes (LCP) disease. A review of the current literature reveals no complete agreement on whether or not a relationship between LCP disease and thrombophilia exists. However, there exists some significant scientific data on the role of inherited and acquired thrombophilia on the development of LCP disease and on the coexistence of LCP disease and Factor V Leiden mutation, which is one of the most important causes of inherited thrombophilia.

Key words: Blood clotting; Factor V; Legg-Calve-Perthes disease; protein C, protein S.

Legg-Calve-Perthes (LCP) hastalığı, tanımlanmasının üzerinden 100 yıl geçmesine karşın, kesin nedeni net olarak ortaya konulamayan ve halen bu konuda süregelen tartışmaların yaşandığı bir çocukluk çağı kalça sorunudur. Bu hastalıkta görülen femur başı kemikleşme merkezinde kanlanmanın bozulmasının olası nedenleri olarak günümüzde travma, hiperaktivite, hastalık öncesi çeşitli nedenlerle ortaya çıkan yatkın çocuk profili, kalıtsal etkenler, artmış kan pıhtılaşması ve pasif sigara içiciliği ortaya konmaktadır.^[1] Bu derlemenin amacı, LCP hastalığının olası nedenleri arasında gösterilen kanda pıhtılaşma artışını, kanıta dayalı tıp kapsamında gözden geçirmek ve bilimsel verilerin ışığı altında LCP hastalığı ile kanda pıhtılaşma eğilimindeki artış arasındaki neden-sonuç ilişkisiyle ilgili belli sonuçlara varmaya çalışmaktır.

KANIN PIHTILAŞMA SÜRECİ

Birincil kanamanın durdurulma sürecinde (hemostaz) hasar gören damar duvarında trombo-

sitler tarafından bir tıkaç oluşturulur. Eş zamanlı başlayan ikincil kanamanın durdurulma sürecinde ise fibrin bir pıhtı oluşturulur ve kanama durdurularak hasar gören duvarın onarımı süregelir. Fibrin pıhtı oluşturulma sürecinde iki yolak vardır, bunlar dan birincisi; doku faktörü yolağı (ekstremsel yolak) damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan pıhtılaşma süreci, ikincisi ise kontakt aktivasyon yolağı (intrensek yolak) kanın içindeki yapıların uyarılmasıyla ortaya çıkan pıhtılaşma sürecidir. Her iki yolak belli bir aşamada ortak yolak haline gelir (Şekil 1).

Kanın pıhtılaşma sürecinde pıhtılaşmanın ve pıhtının ortadan kaldırılmasının bir denge içinde yürümesi son derece önemlidir. Kandaki pıhtılaşma sorunlarından biri olan kanın pıhtılaşmasındaki artışın (tromboz) trombofili ve hipofibrinoliz olmak üzere iki ana alt grubu vardır. Trombofili, artmış pıhtılaşma eğilimi olarak tanımlanır ve esas olarak bu derlemede LCP hastalığı ile trombofili arasındaki ilişki işlenecektir.

Hipofibrinoliz ise damar içinde oluşan pıhtıların belli bir süre sonra ortadan kaldırılamamasıdır.^[2,3]

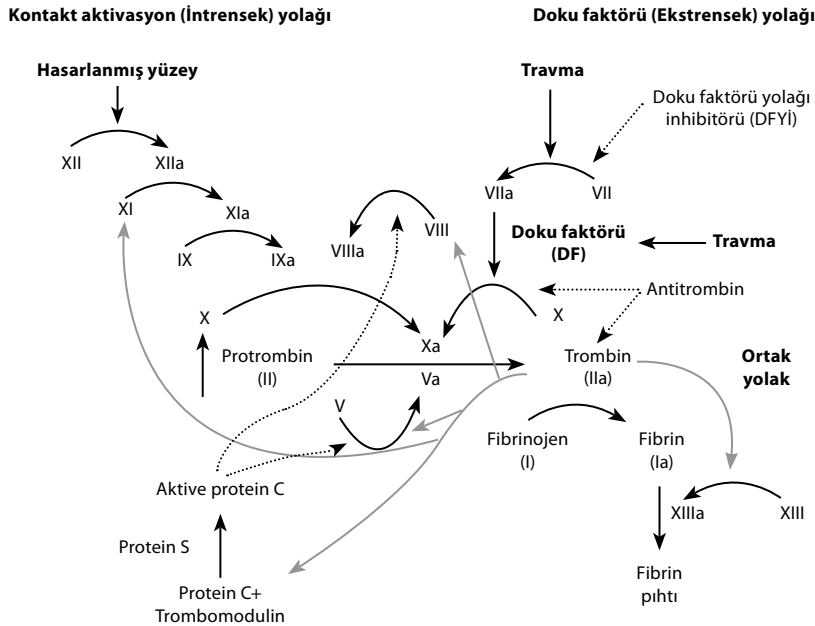
Trombofili, kalıtsal ya da edinsel nedenlerle ortaya çıkabilir (Tablo 1). Legg-Calve-Perthes hastalığı ile trombofili arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için öncelikle fizyopatolojiyi ortaya koymakta yarar vardır. Kalıtsal trombofilinin önemli nedenlerinden biri olan Faktör V Leiden, gen mutasyonu sonrası ortaya çıkan bir Faktör V varyantıdır. Normal pıhtılaşma sürecinde, aktive Faktör Va, aktive edilmiş protein C (APC) tarafından etkisizleştirilmektedir (Şekil 1). Ancak Faktör V Leiden, APC tarafından etkisizleştirilemeyen bir yapıda olduğu için (APC-R; aktive protein C rezistansı) Faktör Va düzeyinin artışına bağlı olarak kanda pıhtılaşma eğilimi de artmaktadır.^[2,3] Faktör V Leiden mutasyonunun ülkemizde sağlıklı çocuklarda görülme sıklığı %4 ile %12 arasında bildirilmiştir.^[4] Yine kalıtsal bir trombofili nedeni olan protrombin gen 20210A mutasyonu sonrası ise protrombin (Faktör II) düzeyi artmakta ve bu da kanda pıhtılaşma eğiliminde artışa yol açmaktadır.^[2] Bu gen mutasyonunun ülkemizde sağlıklı çocuklarda görülme sıklığı %2 ile %8 arasında bildirilmiştir.^[4] Edinsel trombofili ise otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları sonrasında ya da sağlıklı insanlarda da geçici olarak görülebilen ve APC'yi inhibe eden IgG, IgM ya da IgA yapısındaki antikorlar nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Antikorlar nedeniyle ortaya çıkan APC inhibisyonu kanda pıhtılaşma eğiliminde artışa yol açmaktadır.^[2]

Hipofibrinolizis, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gen mutasyonu sonrasında ortaya çıkmaktadır. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 fibrinolizisin en kuvvetli inhibitörü olup, gen mutasyonu sonrası PAI-1 düzeyi artmakta, fibrinolizis süreci bozulmakta ve kanda pıhtılaşma eğilimi artmaktadır.^[2,3]

LEGG-CALVE-PERTHES HASTALIĞI İLE TROMBOFİLİ ARASINDA BİR İLİŞKİ OLDUĞUNU SAVUNAN BİLİMSEL YAYINLAR

Kleinman ve Bleck^[5] yaklaşık 30 yıl önce yaptıkları bilimsel bir çalışmada kan viskozitesinin LCP'li hasta grubunda (n=22), kontrol grubuna (n=21) oranla daha yüksek olduğunu bulmuş ve bunun da femurbaşı kan akımını olumsuz yönde etkileyebileceği varsayımında bulunarak, LCP hastalığı ile kanda pıhtılaşma eğilimi olabileceği yönünde bazı şüphelerin doğmasının yolunu açmışlardır. Gregosiewicz ve ark.^[6] LCP'li 26 erkek olgunun pıhtılaşma ve fibrinolitik verilerini incelemiş ve bu olgularda yüksek düzeyde alfa-1 antitripsin düzeyi olduğunu bularak bunun fibrinolitik aktivitenin azalmasının bir göstergesi olabileceğini ve bu açıdan LCP hastalığında damar içi bir predispozisyon olabileceğini savunmuşlardır.

Özellikle son 15 yılda, LCP hastalığı ile trombofili arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koyan en önemli ve en fazla sayıdaki bilimsel araştırma, ABD'de Cincinnati kentindeki çalışma grubunca yapılmıştır. Bu grubun ilk pilot çalışmasında sekiz LCP'li hastanın



Şekil 1. Kanın pıhtılaşma süreci (gri düz çizgili oklar aktive edici özelliği, siyah kesik çizgili oklar inhibe edici özelliği simgelemektedir; DF: Doku faktörü; DFYI: Doku faktörü yolağı inhibitörü; <http://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation> internet adresinden modifiye edilerek alınmıştır).

Tablo 1. Trombofili nedenleri

Kalıtsal trombofili
Pıhtılaşma sürecindeki K vitamini bağımlı inhibitör proteinlerindeki (Protein C, protein S, antitrombin III) eksiklikler
Faktör V geni 1691A mutasyonu (Faktör V Leiden)
Protrombin gen 20210A mutasyonu
Edinsel trombofili
Antifosfolipid (aPL) antikorlar

dördünde trombofili (3 olguda protein C, 1 olguda protein S eksikliği) birinde ise hipofibrinolizis olduğu saptanmıştır. Oluşan trombotik venöz akım tıkanıklığının venöz hipertansiyona yol açtığı, bunun da kemik içinde basıncı artırarak kemik ölümüne neden olduğu savunulmuştur.^[7] Bu grubun bir sonraki çalışmasında 44 LCP hastalığı olgusunun 33'ünde (%75) kanda kalıtsal ya da edinsel pıhtılaşma eğilimi (19 protein C eksikliği, 4 protein S eksikliği, 3 hipofibrinolizis ve 7 artmış lipoprotein a) olduğu saptanmıştır.^[3] Bu grubun 64 LCP hastası ve 160 kontrol olgusu içeren üçüncü çalışmasında ise APC-R, LCP hastalığı grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık dokuz kat daha yüksek bulunurken (%36-%4); Faktör V Leiden mutasyonu görülme sıklığı, LCP hastalığı grubunda %13, kontrol grubunda ise %1'in altında bulunmuştur. Bunun yanında LCP hastalığı grubundaki hastaların yalnızca %22'sinin tüm pıhtılaşma testlerinin normal olduğu bildirilmiştir.^[8] Bu grubun dördüncü ve en fazla olgu içeren çalışmasında ise 72 olguluk LCP hastalığı grubunda 192 olguluk kontrol grubuna göre daha yüksek oranda Faktör V Leiden mutasyonu (%11-%4) ve antifosfolipid antikor (%26-%11) saptanmış ve LCP hastalığı ile bu iki kalıtsal ve edinsel trombofilik risk faktörü arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.^[2] Bu grubun son çalışmasında ise LCP hastalığı olan ve beraberinde Faktör V Leiden mutasyonu saptanan bir çocuğun üç kuşak geriye doğru ailesi araştırılmış ve yaşayan 14 birinci ve ikinci derece akrabanın, 10'unda Faktör V Leiden mutasyonu ve üç kuşakta da trombotik ve tromboembolik olaylar saptanmıştır. Sonuçta LCP hastalığı ile birlikte Faktör V Leiden mutasyonu saptanan çocukların ailelerinde bu açıdan genetik bir araştırma yapılması gerektiği önerisinde bulunulmuş ve bu tip LCP olgularının erişkin yaşamda da tromboembolik olaylar açısından riskli olduğu savı ortaya atılmıştır.^[9] Cincinnati grubunun yapmış olduğu tüm bu kapsamlı bilimsel araştırmalardan LCP hastalığı ile öncelikle kalıtsal ve sonrasında edinsel trombofili arasında anlamlı bir ilişki olduğu net olarak anlaşılmıştır.

Ülkemiz kaynaklı iki ayrı bilimsel çalışmada da LCP hastalığı ile kalıtsal trombofili arasında anlamlı bir neden-sonuç ilişkisi olduğu vurgulanmıştır.

Yılmaz ve ark.^[10] 46 LCP hastası ve 79 kontrolü içeren çalışmalarında, LCP hastalığı grubunda yaklaşık dokuz kat daha yüksek ailesel trombofili öyküsü, düşük protein C ve antitrombin aktivitesi ve daha yüksek oranda APC-R saptamışlar, ancak hastalığın tek ya da iki taraflı olması ya da hastalığın derecesiyle pıhtılaşma eğilimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar, LCP hastalığı saptanan olgularda kalıtsal trombofilinin araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Biz de yaptığımız bir pilot çalışmada, 14 LCP hastasının altısında (%42) kalıtsal LCP hastalığı olduğunu saptamış ve bunların üçünde Faktör V Leiden mutasyonu, üçünde ise protrombin gen 20210A mutasyonu bulmuştuk. Kısıtlı sayıda olgu içeren LCP hastalığı grubunda saptanan bu gen mutasyonu görülme oranlarının Türkiye'deki sağlıklı çocuklardaki görülme sıklığına oranla 2-3 kat daha fazla olmasını anlamlı bulmuş ve bu konuda ülkemizde daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğinin altını çizmiştik.^[11]

Moens ve ark.^[12] 118 LCP hastası ve 51 kontrol olgusu içeren çalışmalarında, kanda pıhtılaşma testlerinden en az birinin çalışma grubunda %23, kontrol grubunda ise %14 oranında anormal değerlere sahip olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanı sıra LCP hastalığı grubunda APC-R ve protrombin gen 20210A mutasyonu görülme sıklığının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu gözlemişler, ancak LCP hastalığı şiddeti ile kandaki pıhtılaşma testleri arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır. Eldridge ve ark.^[13] 57 LCP hastası ve 57 kontrol olgusu içeren çalışmalarında protein C ve protein S eksikliği ile Faktör V Leiden mutasyonu sonrası ortaya çıkan APC-R'nin LCP hastalığı için risk faktörleri olduğu sonucuna varmışlardır. Arruda ve ark.^[14] 61 LCP hastası ve 296 kontrol olgusu içeren çalışmalarında Faktör V Leiden mutasyonu görülme oranını LCP hastalığı grubunda kontrol grubuna oranla yaklaşık yedi kat daha fazla olduğunu, ancak protrombin gen 20210A mutasyonu görülme sıklığının iki grup arasında hemen hemen eşit olduğunu bulmuşlar ve kalıtsal trombofili nedenlerinden yalnızca Faktör V Leiden mutasyonunun LCP hastalığı için etyopatogenik rolü olduğunu belirtmişlerdir.

Aksoy ve ark.^[15,16] yapmış oldukları iki ayrı çalışmada LCP hastalarında doğrudan nedeni değil kanda pıhtılaşma artışı sonrası ortaya çıkan savunma mekanizmalarını incelemişlerdir. Kırk dört LCP hastası ve 38 kontrol olgusu içeren ilk çalışmalarında, LCP hastalığı grubunda doku faktörü yolağı inhibitörü (DFYİ) düzeyini daha yüksek bulmuşlar ve bunun LCP hastalığında bir neden değil, artmış pıhtılaşma eğilimi

karşısında bir savunma mekanizması olarak ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır (Şekil 1).^[15] Kırk iki LCP hastası ve 35 kontrol olgusu içeren ikinci çalışmada ise LCP hastalığı grubunda artmış fibrinolitik aktivite ve artmış trombomodülin düzeyi saptamışlardır (Şekil 1). Bu durumun da artmış pıhtılaşma eğilimi karşısında bir savunma mekanizması olabileceğini ileri sürmüşlerdir.^[16]

Szepesi ve ark.^[17] 47 LCP hastası ve 30 kontrol olgusu içeren çalışmalarında kalıtsal trombofilinin LCP hastalığı için birincil neden olmadığını, ancak homozigot tipte Faktör V Leiden mutasyonu olan LCP hastalığı olgularının, klinik ve radyolojik olarak daha kötü seyirli olduğunu savunmuşlardır.

LEGG-CALVE-PERTHES HASTALIĞI İLE TROMBOFİLİ ARASINDA BİR İLİŞKİ OLMADIĞINI SAVUNAN BİLİMSEL YAYINLAR

Gallistl ve ark.^[18] 44 LCP'li hasta, Hayek ve ark.^[19] 62 LCP'li hasta ve 50 kontrol olgusu, Kealey ve ark.^[20] 139 LCP'li hasta ve 220 kontrol olgusu, Kenet ve ark.^[21] 119 LCP'li hasta ve 276 kontrol olgusu, Lopez-Franco ve ark.^[22] 90 LCP hastası ve 203 kontrol olgusu ve Thomas ve ark.^[23] 64 LCP hastasını içeren çalışmalarında kalıtsal trombofili (Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen 20210A mutasyonu, protein C, protein S, antirombin III açısından) ile LCP hastalığı arasında önemli bir neden-sonuç ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan ikisi^[19,21] aynı merkezden yaklaşık 10 yıl arayla yapılan iki ayrı çalışmadır. Bunun yanında bu çalışmalardan ikisinde^[19,23] hastalık derecesi ile trombofili arasında da önemli bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Koo ve ark.^[24] 26 LCP'li hasta ve 26 kontrol olgusu içeren çalışmalarında gerek kalıtsal gerekse edinsel trombofilinin LCP hastalığı için bir neden olduğuna ilişkin yeterli kanıt elde edemediklerini, ancak LCP'li hasta grubunda gözlenen artmış protein C aktivitesinin LCP hastalığının fizyopatolojik sürecinde bir savunma mekanizması olabileceğini vurgulamışlardır.

Mehta ve ark.^[25] 51 LCP'li hasta ve 36 kontrol olgusu içeren çalışmalarında, LCP hastalığı grubunda kontrol grubuna oranla gerçek bir protein C eksikliği olmadığını, ancak LCP'li hasta grubundaki değerlerin normalin alt sınırında olduğunu bildirmişlerdir.

SONUÇ

Legg-Calve-Perthes hastalığı ile kalıtsal ve edinsel trombofili arasında bir ilişki olduğu konusunda bilimsel kanıtlar vardır. Özellikle, LCP hastalığı ile kalıtsal trombofili nedenlerinden olan Faktör V Leiden

mutasyonu ve buna bağlı gelişen ACP-R birlikteliği hakkında oldukça önemli bilimsel veriler elde edildiği görülmektedir. Bunun yanında, LCP hastalığının klinik ve radyolojik evresi ile trombofili arasında önemli bir ilişki olmadığı yönündeki bulgular oldukça ağırlıklıdır. Ancak, trombofilinin birincil LCP hastalığı nedeni olmadığını savunan bilimsel çalışmaların da varlığı düşünüldüğünde trombofili ile LCP hastalığı arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı konusunda literatürde tam anlamıyla ortaya çıkmış bir görüş birliği yoktur. Önceki bilimsel çalışmalarda trombofili ile LCP hastalığı arasındaki neden-sonuç ilişkisiyle ilgili elde edilen çıkarımlardaki önemli farklılıkların başlıca nedenleri yapılan çalışmalardaki coğrafik bölge ve ırk farklılıkları, düşük sayıda olgu içeren çalışmaların varlığı, yaş, cinsiyet ve etnik açıdan uygun kontrol gruplarının oluşturulamaması ve antikoagülan faktörlerin ölçümünde laboratuvarlar arasında değişik referans değerlerinin kullanılması olarak özetlenebilir.^[2,10] Ülkemizden yapılan dört ayrı çalışma^[10,11,15,16] irdelendiğinde ülkemizdeki LCP hastalarında kanda pıhtılaşma eğiliminin artmış olduğuna yönelik veriler olduğu ve bu açıdan ülkemizde daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir. Bundan sonraki zaman sürecinde başlatılacak olan ileriye yönelik, çok merkezli, yaş, cinsiyet ve etnik yönden uygun kontrol gruplu ve yüksek sayıda olgu içeren bilimsel çalışmaların LCP hastalığı ile trombofili arasındaki neden-sonuç ilişkisi hakkında daha net ve aydınlatıcı verilere ulaşılmasını sağlayacağı ortadadır. Bu süreçte, kalıtsal trombofili saptanan LCP hastalığı olgularının özellikle birinci derece akrabalarının da kanda pıhtılaşma eğilimi artışı açısından taranmasında ve LCP hastalığı olgularının erişkin yaşamlarında artmış tromboemboli riski açısından uyarılmasında da yarar olacaktır. Legg-Calve-Perthes hastalığı ile trombofili arasında bir neden-sonuç ilişkisinin olduğu anılan daha kapsamlı bilimsel çalışmalar sonrası tartışmaya yer vermeyecek şekilde kanıtlanırsa, bu durum 100 yıldır en çok tartışılan hastalıklardan biri olan bu hastalığın doğal seyri ve daha önemlisi tedavisinde yeni bir çığır açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Herring JA. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ, Wang P, Roy DR, Wall EJ, et al. Legg-Calve-Perthes disease and thrombophilia. J Bone Joint Surg [Am] 2004;86-A:2642-7.
3. Glueck CJ, Crawford A, Roy D, Freiberg R, Glueck H, Stroop D. Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease. J Bone Joint Surg [Am] 1996;78:3-13.
4. Ertürk C, Düzovalı Ö, Muşlu N, Eskandari G, Kanık A, Yılgör E. Sağlıklı çocuklarda Faktör V Leiden ve Protrombin

- 20210 A mutasyon sıklıkları. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2006;16:77-81.
5. Kleinman RG, Bleck EE. Increased blood viscosity in patients with Legg-Perthes disease: a preliminary report. *J Pediatr Orthop* 1981;1:131-6.
 6. Gregosiewicz A, Okoński M, Stońcka D, Kandzierski G, Szponar M. Ischemia of the femoral head in Perthes' disease: is the cause intra- or extravascular? *J Pediatr Orthop* 1989;9:160-2.
 7. Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D, Freiberg R, Kahn A, Hamer T, et al. Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. *Pediatr Res* 1994;35:383-8.
 8. Glueck CJ, Brandt G, Gruppo R, Crawford A, Roy D, Tracy T, et al. Resistance to activated protein C and Legg-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res* 1997;338:139-52.
 9. Glueck CJ, Tracy T, Wang P. Legg-Calve-Perthes disease, venous and arterial thrombi, and the factor V Leiden mutation in a four-generation kindred. *J Pediatr Orthop* 2007;27:834-7.
 10. Yılmaz D, Karapinar L, Karapinar B, Ozturk H, Kavakli K. Evaluation of anticoagulant system in Turkish children with Perthes disease. *Pediatr Int* 2005;47:43-8.
 11. Özçelik A, Okay MO, Tekcan A, Ömeroğlu H, Gülbaş Z. Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonları Legg-Calve-Perthes hastalığı için risk faktörü olabilir mi? *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39(Suppl II):193.
 12. Moens P, Defoort K, Vancampenhout A, Peerlinck K, Fabry G. Thrombophilia and Legg-Calvé-Perthes disease: is it a causative factor and does it affect the severity of the disease? *Acta Orthop Belg* 2007;73:612-7.
 13. Eldridge J, Dilley A, Austin H, EL-Jamil M, Wolstein L, Doris J, et al. The role of protein C, protein S, and resistance to activated protein C in Legg-Perthes disease. *Pediatrics* 2001;107:1329-34.
 14. Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, Oliveira GB, Pagnano RG, Volpon JB, et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999;19:84-7.
 15. Aksoy MC, Aksoy DY, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Kirazli S, Alpaslan M. Enhanced tissue factor pathway inhibitor response as a defense mechanism against ongoing local microvascular events of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:391-9.
 16. Aksoy MC, Aksoy DY, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Kirazli S, Alpaslan M. Thrombomodulin and GFC levels in Legg-Calve-Perthes disease. *Hematology* 2008;13:324-8.
 17. Szepesi K, Pószán E, Hársfalvi J, Ajzner E, Szücs G, Gáspár L, et al. The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation. *J Bone Joint Surg [Br]* 2004;86:426-9.
 18. Gallistl S, Reitingner T, Linhart W, Muntean W. The role of inherited thrombotic disorders in the etiology of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999;19:82-3.
 19. Hayek S, Kenet G, Lubetsky A, Rosenberg N, Gitel S, Wientroub S. Does thrombophilia play an aetiological role in Legg-Calvé-Perthes disease? *J Bone Joint Surg [Br]* 1999;81:686-90.
 20. Kealey WD, Mayne EE, McDonald W, Murray P, Cosgrove AP. The role of coagulation abnormalities in the development of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82:744-6.
 21. Kenet G, Ezra E, Wientroub S, Steinberg DM, Rosenberg N, Waldman D, et al. Perthes' disease and the search for genetic associations: collagen mutations, Gaucher's disease and thrombophilia. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90:1507-11.
 22. López-Franco M, González-Morán G, De Lucas JC Jr, Llamas P, de Velasco JF, Vivancos JC, et al. Legg-perthes disease and heritable thrombophilia. *J Pediatr Orthop* 2005;25:456-9.
 23. Thomas DP, Morgan G, Tayton K. Perthes' disease and the relevance of thrombophilia. *J Bone Joint Surg [Br]* 1999;81:691-5.
 24. Koo KH, Song HR, Ha YC, Kim JR, Kim SJ, Kim KI, et al. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in the etiology of Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res* 2002;399:162-7.
 25. Mehta JS, Conybeare ME, Hinves BL, Winter JB. Protein C levels in patients with Legg-Calve-Perthes disease: is it a true deficiency? *J Pediatr Orthop* 2006;26:200-3.