

Multipl Sklerozda Femur Başı Avasküler Nekrozu

Dilvin Gökçe¹, Şenay Aydın², İlknur Cantürk Aydın³, Reyhan Gürer⁴, Nihal Işık⁵

ÖZET:

Multipl sklerozda femur başı avasküler nekrozu

Amaç: Kortikosteroid (KS) tedavisi multipl skleroz (MS) akut ataklarında yaygın olarak kullanılan standart bir tedavi yöntemidir. Femur başı avasküler nekrozu (AVN) KS tedavisine bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda femur başı AVN' un MS hastalarında görülme sıklığı ile uygulanan yıllık ve kümülatif KS miktarı ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda MS polikliniğinden takipli intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavi almış 60 MS tanılı hasta grubu ile IVMP tedavisi almamış 22 MS hasta (Kontrol I) ile 25 sağlıklı olgudan (Kontrol II) oluşan iki kontrol grubu oluşturuldu. KS tedavisi alan 60 hasta sadece IVMP, IVMP ve interferon, IVMP ve Glatiramer asetat (GA) kullanan 20'şer olguluk üç alt gruba ayrıldı. Tüm olguların nörolojik muayeneleri ve tüm demografik verileri kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında femur başı AVN varlığı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile Ficat Evreleme sistemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Femur başı AVN sadece KS tedavisi alan 4 MS hastasında (%6.7 oranında) gözlemlendi. Hastaların ortalama yıllık KS dozu 8.07 gr, ortalama kümülatif KS dozu 31 gr bulundu. Femur başı AVN olan hastalar ile olmayan hastalar arasında yıllık ve kümülatif IVMP doz miktarlarında belirgin bir fark gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (sırasıyla p=0.085 ve p=0.246).

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler MS hastalarında femur başı AVN gelişiminin KS yıllık doz miktarı ile artabileceği fikrini desteklemektedir. Femur başı AVN'de erken evrede tanı ile tedavinin mümkün olması nedeniyle özellikle KS tedavisi alan MS hastalarının bu açıdan da takibi ve MRG ile birlikte değerlendirilmeleri önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Femur başı avasküler nekrozu, kortikosteroid tedavisi, multipl skleroz

ABSTRACT:

Avascular necrosis of the femoral head in multiple sclerosis

Objective: Corticosteroid (CS) therapy is widely used as the standard treatment for acute exacerbations of multiple sclerosis (MS). Avascular necrosis (AVN) of the femoral head is one of the long-term complications related to CS therapy. Our study aims to investigate the association between annual and cumulative doses of CS treatment and radiographic assessment of AVN of the femoral head in MS.

Material and Methods: One patient group and two control groups were formed. The study group consisted 60 MS cases treated with intravenous methylprednisolone (IVMP) and the 2 control groups consisted 22 MS patients (Control I) without CS treatment and 25 healthy controls (Control II). Sixty patients who underwent CS treatment were divided into 3 subgroups of 20 cases each, treated with either IVMP only, IVMP and interferon, and IVMP and glatiramer acetate (GA). Neurological examinations and demographic data of all cases were recorded. The presence of AVN of femoral head in patient and control groups was evaluated using magnetic resonance imaging and Ficat staging system.

Results: Avascular necrosis (AVN) of femoral head was observed in 4 (6.7%) MS patients who were treated with CS. The mean annual CS dose was 8.07 g and mean cumulative dose was 31 gr. There was a significant but no statistical difference, in annual and cumulative IVMP doses between patients who have and don't have AVN of femoral head (p=0.085 and p=0.246, respectively).

Conclusion: Our all data support the idea that annual dose of CS may increase AVN of femoral head development in MS patients. It is important to evaluate the CS-treated MS patients with MRI in this respect, due to the possible treatment of early-stage AVN of femoral head.

Keywords: Avascular necrosis of the femoral head, corticosteroid treatment, multiple sclerosis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(1):82-7



¹ECHOMAR Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Zonguldak - Türkiye
²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul - Türkiye
³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
⁴Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
⁵Bahçeşehir Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Şenay Aydın,
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul-Türkiye

E-mail / E-posta:
aydin.senay@hotmail.com

Telefon / Phone: +90-212-409-0200

Faks / Fax: +90-212-547-2233

Geliş tarihi / Date of receipt:
31 Mayıs 2016 / May 31, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
29 Ekim 2016 / October 29, 2016

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemi (SSS)'nin inflamatuvar, demiyelinizan, kronik bir hastalığıdır (1,2). MS tedavisi, bu hastalık ile ilgili bilinen immun-regülasyon anomalileri nedeni ile immunmodülasyon ve immunsupresyona dayanmaktadır. Akut atakların tedavisinde en sık KS kullanılmakta ve genel öneri olarak IVMP 1000 mg/gün dozu 3-10 gün arasında uygulanıp, ardından bazı merkezlerde oral metilprednizolonun azaltılarak kesilmesi şeklinde tedaviye devam edilmektedir (3,4).

MS hastalarında hastalığın otoimmün inflamatuvar patogenezi nedeni ile osteoklast aktivitesinin artması ve osteoblast aktivitesinin inhibisyonu ve farklı birçok faktöre bağlı tetiklenen osteoporoz, kırık ve femur başı AVN riskinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (5-7). Ayrıca MS hastalarında femur başı AVN'un KS dozundan bağımsız olarak da ortaya çıkabildiği daha önce bildirilmiştir (7). KS'in çeşitli sistemler üzerine farklı yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkilerin arasında uzun dönemde gelişebilen femur başı AVN'u protez cerrahisi gerektirecek kadar ciddi kemik ve eklem kırıkdağı dekstrüksiyonuna neden olmaktadır (8). Femur başı AVN MRG ile erken dönemde tespit edilebilmektedir (9,10).

Bu çalışmanın amacı, KS tedavisine bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonlardan biri olan femur başı AVN'un MS hastalarında görülme sıklığını ve femur başı AVN'un uygulanan yıllık ve kümülatif KS miktarı ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinden takipli ardısıra seçilen hastalar dahil edildi. IVMP yanında immunmodülatör tedavi alan veya almayan 60 MS tanısı almış hasta çalışma grubunu oluştururken, daha önceki ataklarında kesin tanı konulamamış ya da tedavi alma şansı olmamış bu nedenle hiç IVMP ve/veya immünmodülatör tedavi kullanmamış 22 MS hastası birinci kontrol grubunu (Kontrol I), şikayeti olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan 25 sağlıklı olgu ise ikinci kontrol grubunu (Kontrol II) oluşturdu. Çalışma

grubuna son 4 yıl içinde en az bir defa ve en az 3 gr IVMP tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. İnterferonlar plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) sentezi aracılığı ile anjiogenezi inhibe ederek femur başı AVN oluşumuna neden olabilmektedir (11,12). Bu nedenle KS tedavisi alan 60 hasta, kendi içinde sadece IVMP, IVMP ve interferon, IVMP ve Glatiramer asetat (GA) kullanan 20'şer olguluk üç alt gruba ayrılarak KS dışında kullanılan immünmodülatör ilaçların da femur başı AVN oluşumunda olası etkisi araştırılmıştır. KS yıllık ve kümülatif dozları her hastada belirlendi. MS hastalarının hepsi ambulatuvar hastalardan oluşmaktaydı. AVN etiolojisinde yer alan diabetes mellitus, otoimmün sistemik hastalıklar, hemoglobinopatiler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sitotoksik ilaç kullanımı, femur baş-boyun kırığı, kronik alkol kullanımı ve kronik renal yetmezlik varlığı gibi durumlarda hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu ve çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışma ve kontrol gruplarında femur başı AVN varlığı, MRG ile araştırıldı. Bütün hastalara bilateral femur başı MRG (1.5 Tesla; Intera, Philips Medical Sistemleri-Hollanda) yapıldı. MRG sonuçları, hastaların tanı ve kliniğini bilmeyen radyoloji uzmanı tarafından Ficat Evreleme sistemi kullanılarak değerlendirildi. Femur başı AVN bu evrelemeye göre Evre (0): Normal radyografi ve sintigrafi, MRG'de çift çizgi bulgusu, Evre (I): Radyografide hafif osteoporoz ve MRG'de T-1 ağırlıklı sekanslarda tek, T-2 ağırlıklı sekanslarda çift çizgi bulgusu, Evre (IIA): Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler, Evre (IIB): Hilal belirtisi, Evre (III): Femur başında kontür bozukluğu, Evre (IV): Eklem aralığında daralma, kontürde yassılaşma, femur başında kollaps olarak sınıflandırılmıştır (13).

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, grupların güç analizi yapıldı ve niceliksel verilerde normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve Student's t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan

grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 versiyonu kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya KS tedavisi alan 60 MS hastası (49 kadın, 11 erkek) katıldı ve yaş ortalamaları 32.87 ± 0.85 bulundu. KS tedavisi almayan ve yaş ortalaması 32.18 ± 1.62 olan 22 MS hastası (19 kadın, 3 erkek) birinci kontrol grubunu ve hiçbir şikayeti olmayan, yaş ortalaması 36.12 ± 1.83 olan sağlıklı 25 kişi (21 kadın, 4 erkek) ikinci kontrol grubunu oluşturdu. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p = 0.128$; $p = 0.874$). KS tedavisi almayan MS hastalarının ortalama hastalık süresi ile KS tedavisi alan MS hastalarının ortalama hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.220$) (Tablo-1).

KS tedavisi alan 60 hastanın sadece IVMP, IVMP ve interferon ile IVMP ve GA'tan oluşan 20'şer olguluk üç alt grubu arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmamaktaydı

($p = 0.967$; $p = 0.895$). KS tedavisi alan üç alt grup arasında hastalık süresi ve yıllık IVMP doz miktarları (sadece IVMP alan grupta 5.08 ± 0.96 ; IVMP+interferon alan grupta 5.45 ± 0.60 ; IVMP+GA alan grupta 5.50 ± 0.97) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.116$; $p = 0.721$) ancak olguların kümülatif IVMP doz miktarları (sadece IVMP alan grupta 14.40 ± 1.70 ; IVMP+interferon alan grupta 21.75 ± 3.82 ; IVMP+GA alan grupta 25.65 ± 3.70) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.037$). Ortalama interferon kullanım süresi 3.95 ± 2.98 yıl, ortalama GA kullanım süresi 3.20 ± 1.36 yıl idi. MS hastalarının kümülatif doz miktarlarına bakıldığında sadece IVMP kullanan grupta IVMP+GA kullanan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük ($p = 0.011$) saptandı ancak IVMP+interferon kullanan gruba göre bu fark anlamlı değildi ($p = 0.146$) (Tablo-2).

Kontrol grubunda ve KS almayan MS hastalarının hiçbirinde femur başı AVN saptanmadı. KS tedavisi alan 60 hastanın ise dördünde (%6.7) femur başı AVN bulundu. İlk hasta 3 yıl önce tanı almış olup ortalama yıllık KS dozu 3.3 gr ve kümülatif dozu 10 gr'dı. Optik ataklarla seyreden hastada Ficat Evre II femur başı AVN tesbit edildi. İkinci hasta 2 yıl önce

Tablo-1: Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n: 60)	Kontrol Grup I (n: 22)	Kontrol Grup II (n: 25)	P
Yaş	32.87 ± 0.85 yıl	32.18 ± 1.62 yıl	36.12 ± 1.83 yıl	$p = 0.128$
Cinsiyet				
E	11	3	4	$p = 0.874$
K	49	19	21	
Hastalık Süresi	5.32 ± 0.45 yıl	6.36 ± 0.67 yıl	-	$p = 0.220$

Tablo-2: Hastalık süresi, yıllık IVMP doz miktarı ve kümülatif IVMP doz miktarına göre MS grubunun değerlendirilmesi

	Hasta Grubu			Test ist; p
	Sadece IVMP (Medyan)-(Range) (Ortalama \pm SS)	IVMP+interferon (Medyan)-(Range) (Ortalama \pm SS)	IVMP+GA (Medyan)-(Range) (Ortalama \pm SS)	
Hastalık Süresi	3 (1-16) yıl 4.60 ± 0.90	5 (3-11) yıl 5.45 ± 0.60	4.5 (2-14) yıl 3.64 ± 0.81	KW=4.311 $p = 0.116$
Yıllık Doz	$3.65 (0.6-15)$ gr 5.08 ± 0.96	$3.3 (1.4-9)$ gr 3.99 ± 0.48	$4.5 (0.5-17)$ gr 5.50 ± 0.97	KW=0.653 $p = 0.721$
Kümülatif Doz	$13 (3-27)$ gr 14.40 ± 1.70	$14 (5-77)$ gr 21.75 ± 3.82	$20 (7-70)$ gr 25.65 ± 3.70	KW=6.576 $p = 0.037$

SS: Standart sapma, KW: Kruskal Wallis Testi

Tablo-3: Yıllık IVMP doz miktarı ve kümülatif IVMP doz miktarına göre AVN değerlendirilmesi

Hasta Grubu	AVN (+) n:4 (Medyan)-(Range) (Ortalama±SS)	AVN (-) n:56 (Medyan)-(Range) (Ortalama±SS)	Test ist; p
Yıllık Doz	8.50 (3.3-12) gr 8.07±2.29	3.50 (10-60) gr 4.63±0.48	z=-1.720 p=0.085
Kümülatif Doz	27 (0.5-17) gr 31.0±10.53	14.50 (3-77) gr 19.86±1.92	z=-1.159 p=0.246

SS: Standart sapma, z: Mann Whitney U Testi

tanı almış, ortalama yıllık KS dozu 12 ve kümülatif dozu 24 gr olan Ficat Evre II hastaydı. Bu hastada özellikle spinal kord tutulumu ön plandaydı. Üçüncü hasta serebellar ağırlıklı bulguları olan, 5 yıl önce tanı almış, ortalama yıllık dozu 12 gr ve kümülatif dozu 60 gr olan Ficat Evre II idi. Son femur başı AVN hastası ise 6 yıl önce tanı almış olan, optik ve spinal ataklarla seyreden, ortalama yıllık dozu 5, kümülatif dozu 30 gr olan Ficat Evre III idi. İlk üç hasta asemptomatik olup, dördüncü hastanın kalça ve kasık ağrısı mevcuttu. femur başı AVN olan hastalar ile olmayan hastaların yıllık IVMP doz miktarları arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.085$). Kümülatif doz miktarları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.246$) (Tablo-3).

TARTIŞMA

Femur başı AVN eklem ağrısı, kemik dekstrüksiyonu ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanan kemik ölümü ve kemiğin yapısal olarak çökmesidir. Travmadan sonra en sık femur başı AVN nedeni KS kullanımı olup prevalansı %3-38 arasında değişmektedir. KS kullanımı hiperkoagülabilitate, lipid metabolizma değişikliği ve küçük damarlarda yağ embolileri gibi net olmayan mekanizmalarla femur başı AVN oluşumuna neden olabilmektedir (14). Ayrıca kemik içinde hipertrofik lipid hücrelerine bağlı olarak gelişen basınç artışı, femur başı AVN oluşumunu tetiklemektedir (15). Femur başı AVN oluşumunda daha az sıklıkla görülen diğer nedenler arasında otoimmün romatolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematozis, alkolizm, hamilelik, Gaucher hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve sitotoksik ajanlar da sayılabilir (16).

MS'un akut ataklarının tedavisinde hastalara 1000 mg/gün IVMP pulse tedavisi, genellikle 5-10 gün arasında uygulanmakta ve tercihe göre oral KS tedavisi eklenebilmektedir. MS hastalarında KS tedavisine bağlı gelişen femur başı AVN literatürde çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (7,17-19) Çalışmamızda, atak sıklığına göre defalarca pulse IVMP tedavisi almak durumunda kalan MS hastalarında, tedavi komplikasyonu olarak gelişebilecek olan femur başı AVN sıklığını araştırmayı hedefledik. Retrospektif çalışmalarda KS kullanımı ve femur başı AVN semptomlarının başlangıcı arasındaki süre, 6 ay-3 yıl arasında değişmektedir (8). Bu nedenle çalışma grubunu son 4 yıl içinde en az 3 gr. ve üzerinde pulse IVMP tedavisi almış olan MS hastalarından oluşturduk. Uzun süreli KS tedavisi alanlarda femur başı AVN'un daha sık izlendiği görülmüştür. Bununla birlikte literatürde kısa süreli ve yüksek doz KS tedavisinin femur başı AVN oluşumuna neden olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (20). Drescher ve arkadaşları femur başı AVN oluşumunda kısa süreli yüksek doz KS tedavisinin etkisini 14 gün boyunca, ilk 3 gün 1000 mg/gün ve sonraki 11 gün 500 mg/gün metilprednizolon uyguladıkları domuzlar üzerinde incelemişler ve sonuçta tedavi alan grupta ortalama 2 hafta sonunda femur başı kan akımının kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (21). MS hastalarında femur başı AVN komplikasyonunu inceleyen Çe ve arkadaşları, pulse KS tedavisi alan 33 MS hastasından 5 tanesinde (%15.5) femur başı AVN saptamışlardır (19). Yine Kale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20-60 gr. kümülatif KS dozu alan hastaların %23'ünde femur başı AVN saptanmıştır (7). Daha fazla sayıda hastayı tarayarak elde ettiğimiz serimizde bu oranı daha önceki çalışmalara göre %6.7 olarak düşük saptadık. Çe ve arkadaşlarının

çalışmasında, çalışmaya dahil edilen MS hastalarının son 2 yılda en az 10 gr. ve üzerinde ya da hastalığı boyunca en az 15 gr. IVMP aldığı izlenirken, Kale ve arkadaşlarının çalışmasında kümülatif KS dozu 20-40 gr'dır. Bizim çalışmamızda son 4 yıl içinde en az 3 gr. IVMP tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Femur başı AVN tespit ettiğimiz vakaların yıllık KS dozuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bir fark olduğu, kümülatif dozlara baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak AVN mevcut olan hastalarda kümülatif dozun belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda şikayeti olmayan sağlıklı olgulardan oluşan kontrol grubu I ile KS tedavisi almamış MS hastalarından oluşan kontrol II'yi karşılaştırdığımızda her iki grupta da hiç femur başı AVN vakasına rastlanmamış olması, KS alan hastalardan oluşan çalışma grubumuzda tespit edilen femur başı AVN vakalarının, KS tedavisine bağlı bir komplikasyon olarak meydana geldiği ve MS'un femur başı AVN oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olmadığı fikrini desteklemektedir.

KS tedavisi alan grubu kendi içinde sadece IVMP, IVMP+interferon ile IVMP+GA tedavisi alan üç grup olarak incelediğimizde, sadece KS alan grupta 2, IVMP+GA alan grupta 2 femur başı AVN vakası bulunmuştur. Bu dört olguda da MS kliniğinde ve uygulanan tedavilerde femur başı AVN oluşumunu etkileyecek ortak bir nokta saptanmamıştır. IVMP+interferon kullanan grupta femur başı AVN izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda interferon kullanımının femur başı AVN oluşumu üzerinde belirgin

etkisi görülmedi.

Çalışmamız KS ile tedavi edilen MS hastalarının femur başı AVN gelişimi açısından risk taşıdığını göstermektedir. Yüksek kümülatif doz kullanan olgularla yapılan çalışmalarda femur başı AVN gelişiminin çok daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (7,19). Biz tedavi grupları arasında femur başı AVN tesbit edilen olguların yıllık ve kümülatif doz miktarları açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptamadık. Ancak yıllık ve kümülatif KS dozlarının femur başı AVN tesbit edilmeyen olgulara göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin hasta sayımızın yetersiz ve grupların güç analizinin düşük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını düşünmekteyiz. Ancak bu bulgular femur başı AVN gelişiminde kümülatif KS dozunun olası etkisini desteklemektedir. Özellikle evre I ve II hastaların tedaviden yararlanma olasılığının yüksek olması, daha geç evrelerde femur başı kollapsı ve protez cerrahisi riskinin artması nedeniyle femur başı AVN tedavisinde erken tanı, büyük önem taşımaktadır. MS hastalarının kliniğinde görülebilecek kalça ve bacak ağrılarının sıklığı ve femur başı AVN semptomlarının geç geliştiği düşünülürse, bu ağrılarının nöropatik ağrı olarak değerlendirilmesi, hastaların dizabilitesini arttırabilir. Kalça ağrısı olan hastalar, dikkatle muayene edilmeli ve femur başı AVN tanısında altın standart olan femur başı MRG ile birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmamız için en önemli kısıtlayıcı faktör olgu sayısı olmakla birlikte mevcut sonuçların daha ilerideki çalışmalara ışık tutması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85. [CrossRef]
2. Wingerchuck DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001; 81: 263-81. [CrossRef]
3. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-6. [CrossRef]
4. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009; 189: 73-80. [CrossRef]
5. Vito Zikan. Bone Health in Patients with Multiple Sclerosis. *J Osteoporos* 2011; 2011: 596294. [CrossRef]
6. Bazelia MT, van Staa TP, Uitdehaag BMJ, Cooper C, Leufkens HGM, Vestergaard P, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 1967-73. [CrossRef]
7. Kale N, Agaoglu J, Tanik O. Correlation of cumulative corticosteroid treatment with magnetic resonance imaging assessment of avascular femoral head necrosis in patients with multiple sclerosis. *Neurol Int* 2010; 26: 69-71. [CrossRef]
8. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 94-124. [CrossRef]

9. Mitchell DG, Kressel HY, Arger PH, Dalinka M, Spritzer CE, Steinberg ME. Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging with CT correlation. *Radiology* 1986; 161: 739-42. **[CrossRef]**
10. Karantanas AH, Drakonaki EE. The role of MR imaging in avascular necrosis of the femoral head. *Semin Musculoskelet Radiol* 2011; 15: 281-300. **[CrossRef]**
11. Glueck CJ, Friedberg R, Glueck HI, Henderson C, Welch M, Tracy T, et al. Hypofibrinolysis: a common cause of osteonecrosis. *Am J Hematol* 1994; 45: 156-66. **[CrossRef]**
12. Kozuch P, Moshe T, Faderl S, O'Brien S, Freireich EJ, Kantarjian H. Avascular necrosis of the femoral head in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon- α . *Cancer* 2000; 89: 1482-9. **[CrossRef]**
13. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67: 3-9.
14. Carulli C, Innocenti M, Brandi ML. Bone vascularization in normal and disease. *Front Endocrinol* 2013; 26: 106.
15. Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y, Sueishi K. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2055-64. **[CrossRef]**
16. Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 13-24. **[CrossRef]**
17. Carulli C, Lorenzo N, Laura B, Marta G, Maria PA. A steroid-induced bilateral avascular necrosis of the femoral head in an underage patient affected by multiple sclerosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2015; 12: 257-9. **[CrossRef]**
18. Sahraian MA, Yadegari S, Azarpajouh R, Foroughpour M. Avascular necrosis of the femoral head in multiple sclerosis: report of five patients. *Neurol Sci* 2012; 33: 1443-6. **[CrossRef]**
19. Ce P, Gedizlioglu M, Gelal F, Coban P, Ozbek G. Avascular necrosis of the bones: an overlooked complication of pulse steroid treatment of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 857-61. **[CrossRef]**
20. Wing PC, Nance P, Connell DG, Gagnon F. Risk of avascular necrosis following short term megadose methylprednisolone treatment. *Spinal Cord* 1998; 36: 633-6. **[CrossRef]**
21. Drescher W, Schneider T, Becker C, Hobolth J, Rütger W, Hansen ES. Selective reduction of bone blood flow by short-term treatment with high-dose methylprednisolone. An experimental study in pigs. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 274-7. **[CrossRef]**