



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

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA FEMUR BAŞI  
OSTEONEKROZUNUN İNCELENMESİ

Dr. Enis GÜRSEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



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

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA FEMUR BAŞI  
OSTEONEKROZUNUN İNCELENMESİ

Dr. Enis GÜRSEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk BİLGİN

BURSA-2014

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	24
Tartışma	32
Kaynaklar	40
Teşekkür	47
Özgeçmiş	48

## ÖZET

Retrospektif olarak planladığımız çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2008-Haziran 2013 tarihleri arasında yapılan böbrek nakilleri sonrası, semptomatik femur başı osteonekrozu (FBO) gelişen hastalarda risk faktörü oluşturabilecek etmenler araştırıldı. FBO sonrası total kalça protezi (TKP) yapılan hastaların klinik ve radyolojik bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 205 hastanın 32'sinde (%15,6) FBO geliştiği (Grup 1) görüldü. Bu hastalarla yaş, cinsiyet ve nakil sonrası takip süreleri açısından benzerlik gösteren, ama FBO olmayan 50 hasta ile kontrol grubu (Grup 2) oluşturuldu. Nakil öncesi diyaliz süreleri, diyaliz tipi, boyu, kilosu, verici tipleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Nakil sonrası ilk 1 sene içindeki bakılan lomber ve femoral kemik yoğunluğu ve seri labortuvar ölçümlerinde (üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon) de gruplar arası farklılık yoktu. Nakil sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 6. ay ve 12. aylarda kullanılan steroid dozları, immunsupresyon amacıyla siklosporin ya da takrolimus tercih edilmesi ve takip süresince geçirilen akut rejeksiyon dönemleri, gruplar arasında farklılık göstermedi.

FBO gelişen 32 hastanın 11'ine (17 kalça) TKP uygulanmıştı. TKP sonrası ortalama takip süresi 25,81 ay (4 ay-61 ay) idi. On hastanın (16 kalça) Harris kalça skoru mükemmel olarak değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde femoral ve asetabular komponentte gevşeme veya instabilite saptanmadı. Enfeksiyon, yara yeri problemi ya da dislokasyon gözlenmemekle birlikte 4 (%41,1) hastada (7 kalça), ektopik kemik oluşumu gösterildi.

Böbrek nakilli hastalarda, steroid kullanımı sonrası FBO gelişimi açısından risk faktörü oluşturabilecek herhangi bir parametre saptanmadı. Kalçalarda semptom oluşuktan sonra tanı alan bu olgulara ileri evrelerde

uygulanan TKP, mükemmel sonuçları olan bir tedavi seçeneği olarak görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek nakli, femur başı osteonekrozu (FBO), kortikosteroid, total kalça protezi (TKP).

## **SUMMARY**

### **The Osteonecrosis of The Femoral Head After Renal Transplantation**

In our retrospectively planned study, we researched into the effects that may cause a risk factor in the patients who developed symptomatic femoral head osteonecrosis (FHO) in the wake of the kidney transplants performed between April 2008-June 2013 in Uludağ University, Medical Faculty. Following FHO, we evaluated the clinical and radiological findings of the patients who underwent a total hip replacement surgery (THR).

32 out of 205 (15,6%) patients with the criteria to be incorporated in the study (Group 1) were seen to have developed FHO. A control group (Group 2) was formed with 50 patients with no FHO but those who showed resemblance with these patients in question in terms of age, gender and the follow-up periods after the transplant surgery. No significant difference was determined between both of the groups when the durations of dialysis, the type of dialysis, height, weight and transmit types prior to the transplant were compared. There was no difference between the groups considering the lumbar and femoral bone density and serial laboratory measurements (urea, creatinine, calcium, phosphorus, alkalen phosphatase, parathormone) examined within the first year after the transplant. It was determined that the steroid doses used in the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 6th and 12th months after the transplant surgery, the preference of cyclosporine or tacrolimus to perform immunosuppression and the acute rejection periods undergone throughout the follow-up did not cause a risk factor in terms of FHO development.

11 out of 32 patients (17 hips) who developed FHO had undergone THR surgery. The average follow-up period in the wake of THR lasted 25,81 months (4 months-61 months).

The Harris Hip Score of 10 patients (16 hips) was evaluated as perfectly well. None of the patients was determined to have had a softening/relaxation or instability in the femoral and acetabular components.

Although no infection, wound site problem or dislocation was observed, 4 patients (41,1%) (7 hips) were suggested to have had ectopic bone formation.

No parameter through which FHO development could be foreseen was determined after the use of steroid in the kidney transplant patients. The THR, which is performed in the advanced/severe stages of these cases diagnosed after the symptoms occur in the hips, is a treatment option with perfect results.

**Key words:** Kidney transplant, femoral head osteonecrosis (FHO), corticosteroid, total hip replacement / prosthesis (THR/THP).

# GİRİŞ

## 1. Genel Bilgi

Osteonekroz, kemiğin dolaşımının bozulması, osteositlerin ve yağ hücrelerinin ölmesi ve kemik yapının bozulması ile giden bir süreçtir. Osteonekrozun en sık nedeni, damarsal yapıların hasarlanması ile kan akımında bozulma oluşturan travmadır (1). Tablo-1’de gösterildiği gibi birçok non-travmatik nedeni olmakla birlikte, bu nedenlerin %90’ını kortikosteroid kullanımı ve alkolizm oluşturmaktadır (2).

**Tablo-1.** Osteonekroz nedenleri.

<b>Travma</b>
<b>İyatrojenik</b> (glukokortikoid kullanımı)
<b>Hematolojik</b> (Orak Hücreli Anemi, Talasemi, Polisitemi, Hemofili, Myeloproliferatif Hastalıklar)
<b>Metabolik</b> (Gaucher Hastalığı, Hiperkolesterolemi, Gebelik, Kronik Böbrek Yetmezliği, Hiperparatiroidizm, Cushing Hastalığı)
<b>Otoimmün Hastalık</b> (Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit)
<b>Gastrointestinal Nedenler</b> (Kronik Pankreatit)
<b>Ortopedik Nedenler</b> (Konjenital Kalça Displazisi)

Kortikosteroid kullanımına bağlı osteonekroz, diz, omuz, ayak bileği, el gibi vücuttaki herhangi bir bölgeyi etkileyebilmekle birlikte en sık femur başında görülmektedir (1, 3). İlk semptomu genellikle aktivite ve egzersizle artan ağrıdır. İlerleyen zamanlarda istirahatte ağrı ve eklem hareket açıklığında kayıba neden olur. Osteonekroz gelişen hastalar genellikle genç, aktif hastalar olduğundan, bu hastalar için erken tanı ve kalça koruyucu cerrahiler önemli hale gelmiştir.



### **1.A. Kortikosteroid Kullanımına Bağlı FBO Epidemiolojisi**

Kortikosteroid kullanımına bağlı FBO görülme oranı, altta yatan hastalığın nedenine bağlı olmakla birlikte, %3 ile %38 oranında değişiklik göstermektedir (1). Altta yatan en sık nedenler Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve böbrek naklidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık 12000 böbrek nakli yapılmaktadır (5). Böbrek nakli yapılan hastalarda, nakil sonrası osteonekroz görülme oranları %3-%41'dir (4). Bu hastalarda bilateral FBO görülme oranı %85'lere varmaktadır (6, 7). FBO, toplumda ciddi bir morbitide oluşturur ve ABD'de bir yılda yapılan total kalça protezinin (TKP) yaklaşık %10'unun nedenidir (8). FBO sonucu yapılan TKP'lerin yaklaşık %41'inin nedeni, herhangi bir sebeple kortikosteroid kullanılmasıdır (9).

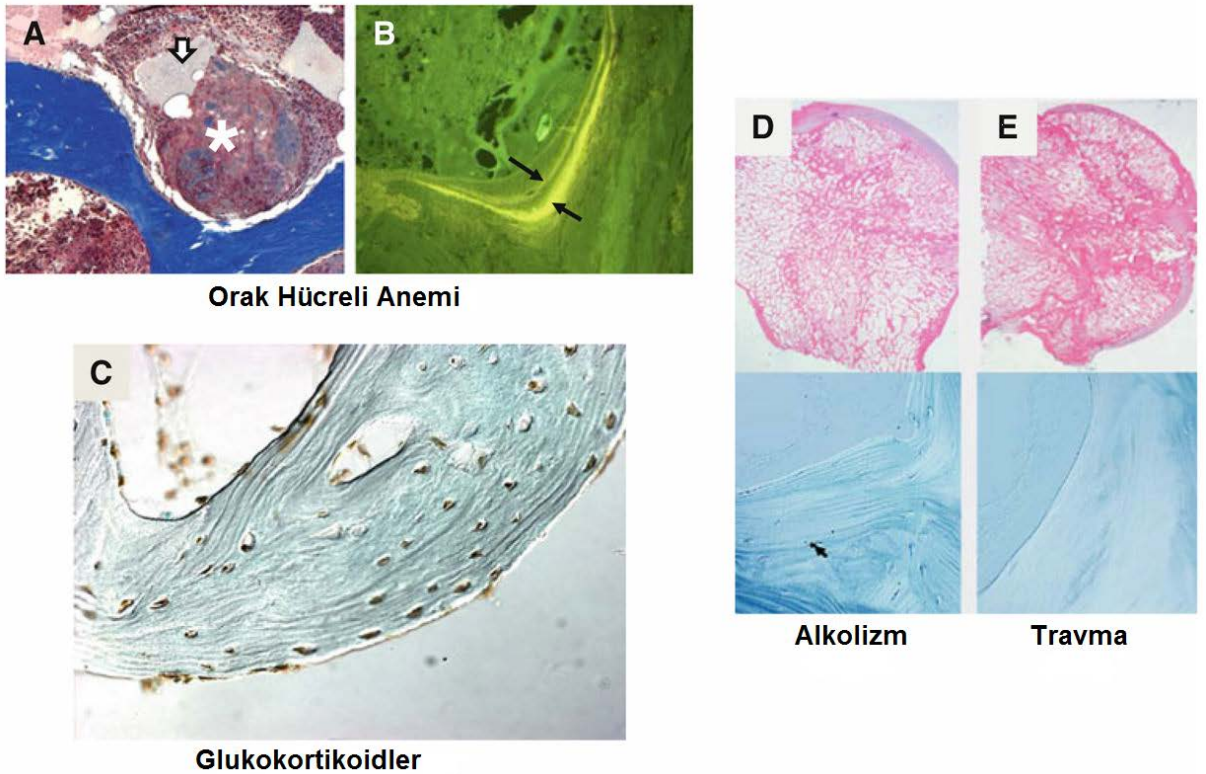
### **1.B. Kortikosteroid Kullanımına Bağlı FBO Patogenezi**

Kortikosteroidlere bağlı osteonekrozun mekanizması halen aydınlatılmamıştır. Üzerinde yoğunlaşılacak hipotezler; yağ hücresi hipertrofisi, yağ embolisi, intravasküler koagülasyon, osteosit apoptozisidir. Tüm bu hipotezlerin ortak sonucu ise kemik ve kemik iliğinin kanlanması bozulması, kemik yapılarında iskemik nekroz oluşması, mekanik yetmezlik gelişmesi ve sonunda femur başının çökmesidir.

Yüksek doz kortikosteroid verilen tavşanlarla yapılan bir çalışmada, yağ doku hipertrofisi ve yağ embolisi görülmüştür. Femur başlarında yağlı kemik iliği hücrelerinde artış saptanmış ve yağ embolilerinin femur başı kanlanmasını bozduğu gözlenmiştir. (10). Kortikosteroid verilen farelerle yapılan başka bir çalışmada ise benzer şekilde kemik iliğinde yağ hücre hipertrofisi gösterilmiştir (11). Kortikosteroid verilmesi sonrası oluşan yağ hücre hipertrofisinin, kısıtlı bir hacmi olan femur başında basınç artışı oluşturduğu düşünülmektedir. Bu durumun da kan perfüzyonunun azalmasına ve osteonekroz gelişmesine yol açtığı varsayılmaktadır. Diğer taraftan yağ embolilerinin subkondral damarlarda ve sinüslerde toplanması sonrası, kompleman yolun aktivasyonu ile immun kompleks depolanması, trombotik yolların aktivasyonu ile de intravasküler koagülasyon oluşması sonucu osteonekroz gelişebileceği düşünülmüştür (12). Kortikosteroid alan tavşanlarda kullanılan lipid düşürücü ajanların, büyük yağ hücrelerinin

azalmasına, intrakortikal basıncın düşmesine ve kan akımının iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (13-15). Ancak insanlarda kullanılan lipid düşürücü ajanların osteonekrozu önlediğine dair kesin kanıtlar bulunamamıştır.

Son zamanlarda kortikosteroid kullanımına bağlı oluşan osteonekrozun patogenezinde mekanizma olarak osteosit apoptozisi düşünülmektedir (16, 17). Kortikosteroide bağlı FBO nedeniyle TKP yapılan hastalarda femur başının patolojik incelemesinde apoptotik osteositler saptanmıştır. Bu bulgular travma ya da alkole bağlı FBO'da görülmemiştir (18). Bu apoptotik hücrelerin birikerek osteosit-lakunar-kanalikular sistemin ve damarsal boşlukların bozulmasına ve femur başının çökmesine yol açtığı düşünülmektedir.



**Resim-1:** Osteonekrozdeki en büyük problem birçok etyolojik etmenin birden bulunabilmesidir. A) orak hücreli anemi sonucu FBO boş osteosit lakün, yağ kisti (ok), nekroz (yıldız), B) ikiye ayrılmış katman, C) kortikosteroid sonucu apoptozise gitmiş osteositler, fakat hala yerlerinde duruyorlar, D) alkolizm sonucu yaygın olmayan apoptotik osteositler, E) travma sonucu apoptotik osteositler bulunmamaktadır (18).

### **1.C. İmmünsüpresyon**

Kortikosteroide bağılı FBO risk faktörlerini belirlemek için yapılan çalışmalarda kortikosteroid dozu, veriliş yolu ve verilme zamanı ile ilgili veriler çelişkilidir. Literatürde FBO gelişiminde risk faktörü olarak yüksek doz steroidlerin, uzun süreli kullanılmasını gösteren çalışmalar vardır (4, 19, 20). Diğer taraftan FBO'nun yüksek doz steroid tedavisinden kısa süre sonra geliştiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (20, 26). Massordo ve ark'nın yaptığı retrospektif çalışmada, ilk bir ay oral prednizolonun günlük dozunun 40 mg'den fazla olması ve intravenöz yolla pulse steroidler verilmesini risk faktörü olarak göstermişlerdir (21). Ono ve ark, günlük prednizolon dozunun 30 mg ve üzerinde olmasını riskli kabul etmişlerdir (22). Böbrek nakilli hastalarda yapılan çalışmalarda FBO gelişme riski ile toplam steroid dozu arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 28). Bu çalışmalarda ilk 2 aydaki toplam kortikosteroid dozunun yüksekliği ile FBO gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (27, 28). FBO geliştikten sonra steroid dozunun azaltılmasının ya da kesilmesinin progresyonu önlemediği bildirilmiştir (23).

Böbrek nakilli hastalarda immünsüpresyon amacıyla siklosporin, azotioprin ve takrolimus gibi ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Böylece böbrek rejeksiyon oranları düşürülmüştür. Bu ajanların kullanıma girmesiyle, steroid dozları ve steroid yan etkileri de azaltılmıştır. Bir çalışmada, renal transplant yapılan hastalarda siklosporin kullanılmaya başlandıktan sonra, FBO gelişme riskinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır (24). Takrolimus kullanımıyla da, böbrek rejeksiyon oranlarının ve pulse doz steroid tedavisinin gerekliliği azaltılmıştır (25).

### **2. Tanı**

Hastalığın erken evrede tanınması, femur başında oluşabilecek çökmenin ve buna bağılı gelişebilecek kalça dejeneratif artritinin önlenmesi açısından önemlidir. İyi bir anamnez ve kalça eklemine ayrıntılı fizik muayenesi sonucu elde edilen bulguların, konvensiyonel ve modern görüntüleme yöntemleri ile birleştirilmesi, erken tanı için olanak sağlamaktadır.

## **2.A. Klinik**

Osteonekroz belirti ve semptomları nonspesifiktir. Lezyon küçükse, asemptomatik olarak kalabilir. Lezyon büyük bir alanı kaplıyorsa, semptomlar haftalar veya aylar içerisinde gelişebilir. Kalçada, özellikle inguinal ve gluteal bölgede ve uyluk proksimalinde yavaş yavaş ağrı belirginleşmeye başlar. Ağrı, istirahat halinde olabileceği gibi sıklıkla aktivite ile artış da gösterebilir. Daha sonra aksama ve hareket arkında azalma oluşur. Kalça eklemi efüzyonu eşlik edebilir.

## **2.B. Görüntüleme**

### **2.B.a. Basit Röntgenografi**

Basit grafiler ön-arka ve kurbağa pozisyonunda elde olunur. Hastalığın erken evrelerinde basit röntgenografiler normal olabilir. Hastalık ilerledikçe femur başında yaygın osteopeni ve sklerotik bir sınırla çevrili radyolüsent alan, son evrelerde ise femur başında kollaps ve kalça ekleminde dejeneratif değişiklikler izlenebilir.

### **2.B.b. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

FBO erken tanısında basit radyografik yöntemlere göre üstünlüğe sahiptir. FBO'nun sınıflandırılması, tedavinin planlanması ve prognozun değerlendirilmesi güvenle yapılabilir. FBO tanısı %99 sensitivite ve spesifite ile konulabilmektedir (31).

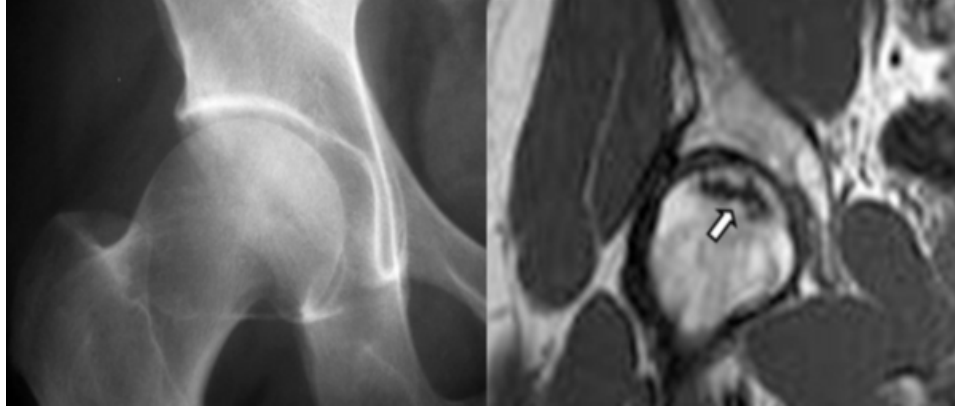
### **2.B.c. Kemik Sintigrafisi**

FBO değerlendirilmesinde Tc-99 metilen-difosfonat kemik sintigrafisi kullanılabilir. Genelde geç görüntülerde, infarkt alanı çevresindeki reaktif kemikte artmış tutulum izlenir. Bu da bize ölü ve reaktif kemik birleşimindeki artmış turnovera bağlı radyonüklit toplanmasını gösterir.

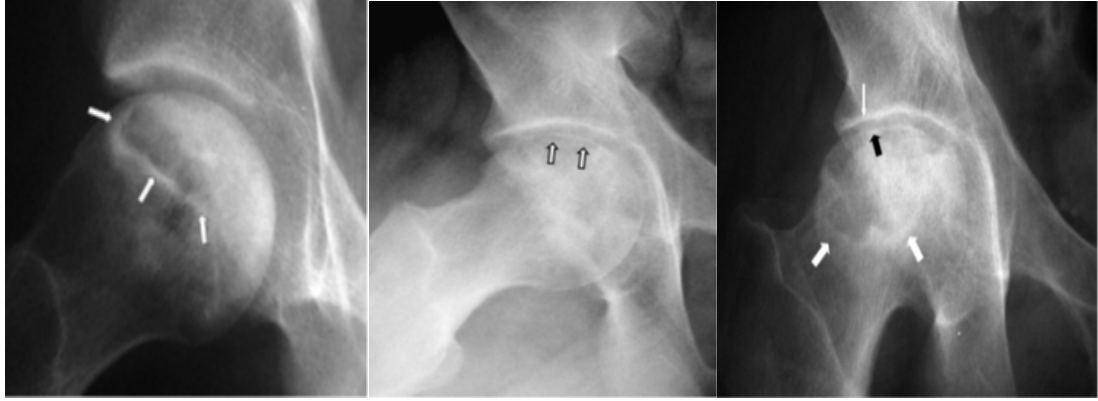
### **2.B.d. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi özellikle kollaps öncesi geç evre osteonekroz ile erken kollaps dönemi arasındaki dönemde faydalı olabilir. BT'nin röntgenografi ve MRG ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, femur başındaki subkondral kırıkların BT ile daha iyi saptanabildiği belirtilmiştir (29, 30). Bununla birlikte yöntemin pahalı olması, hastanın radyasyona maruz

kalması, avasküler nekroz tanısında tomografi kullanımının dezavantajlarındandır.



**Resim-2:** Sağ kalça ağrısı olan hasta, röntgenografisi normalken, koronal T1 ağırlıklı spin echo MRG görüntüleme ile tanı almış (103).



**Resim-3:** Solda, nekrotik alan kenarındaki sklerotik değişiklikler (beyaz ok); ortada, subkonral kırığı gösteren hilal belirtisi (ok), eklem yüzeyinde çökme yok; sağda, ilerlemiş FBO, nekroz çevresinde sklerotik alanlar (beyaz ok), eklem yüzeyinde çökme (siyak ok), eklem aralığında daralma (uzun ok) (103).

Kemik iliği yağ hücreleri, trigliseridlerin baskın olduğu dev lipid vaküllerinden oluşur. Küçük bir çekirdeği ve az bir sitoplazması vardır. Hücre ölümü sonrası vaküller bir süre değişmeden kalacaklarından, MR sinyallerinde nekrotik kemik normal olarak görünecektir. Hücre zarı parçalanıp, vakül içindeki lipidler denatüre olmadan, MR sinyallerinde herhangi bir değişiklik saptanmayacaktır (19). Başlangıçta kansellöz trabeküler yapı sağlam kaldığından basit röntgenografiler de normal olarak değerlendirilecektir (radyolojik evre 0,1).

Günler ve haftalar sonra ilk olarak sağlam ve nekrotik kemik arasında granülasyon dokusu gelişir. İkinci olarak bu arayüz kalsifikasyona uğrar. Aktif olan bu arayüz, sintigrafilerde “hot spot”, MRG’de karakteristik lineer sinyal (çift hat işareti) ve röntgenografide skleroz olarak görüntülenebilir (radyolojik evre 2). Nekrotik bölgedeki lipid vaküllerinin parçalanması ve içeriğinin sabunlaşması ve kalsifikasyonu, MRG sinyallerinde azalmaya neden olur (19). Yeniden damarlanmanın yetersiz ve kemik yeniden yapılandırılmasının sınırlı olduğu nekrotik bölgeler, zayıf biyomekanik özellik gösterir (20). Mekanik yüklenmelerin kemik dayanıklılığını aştığı durumlarda stres kırıkları oluşur. Bu da ağrıya ve geri dönüşsüz deformitelere (subkondral ayrılma gibi) yol açar (radyolojik evre 3). Nekrotik bölgenin çökmesine bağlı femur başı sferikliğinin kaybolması, ilerleyen zamanlarda kalça osteoartriti ile sonuçlanır (radyolojik evre 4).

### **2.B.e. Girişimsel Yöntemler**

Bu yöntemler, kemik iliği basınç ölçümü, venografi ve kor biyopsiyi içermektedir. Bu testler yüksek derecede sensitif ve spesifik olmasına rağmen, FBO tanısı için oldukça invaziv yöntemlerdir. Röntgenografi, MRG ve sintigrafinin negatif olduğu, ancak yüksek oranda avasküler nekroz düşünülen olgularda uygulanabilirler. Tedavi amacıyla girişimsel işlem yapılan hastalarda, alınan materyalin mutlaka patolojik incelemesi yapılmalıdır. Travma olmaksızın oluşan avasküler nekrozda en sık tanı koydurucu patolojik bulgu trabeküler kemik içindeki boş lakünaların görülmesidir. Bununla birlikte standart tanı metodu olabilmesi için biyopsi invaziv bir yöntemdir. Her ne kadar biyopsiler, örnekleme hataları, teknik ve işleme artefaktları nedeniyle % 100 hassas olmasa da %100 özgüllüğe sahiptir (32).

### **3. Sınıflama**

Osteonekroz sınıflaması zaman içinde birçok değişikliğe uğramıştır. Yapılan sınıflandırmalar prognoz ve tedavi için bir rehber oluşturmalarıdır. Birçok sınıflama tanımlanmış olmasına rağmen sıklıkla kullanılanlar Ficat-

Arlet, Steinberg, Association Research Classification Osseous (ARCO), ve Ohzono sınıflandırmalarıdır.

**3.A. Ficat-Arlet Sınıflaması:** Halen en sık kullanılan sınıflama olup, orijinali 3 evre olarak tariflenmiştir. Daha sonra 4. evre eklenmiştir (Tablo-2). Daha sonraki modifikasyonlarında 6 evreye çıkartılmıştır. Çoğu cerrah halen 4 evreli sistemi kullanmaktadır. Bu sınıflamaya klinik ve MRG bulguları da eklenmektedir (33).

**Tablo-2:** Ficat Arlet sınıflaması.

Evre	Radyolojik Bulgu
1	Normal (sadece MRG bulgusu)
2	Diffüz Skleroz, kist
3	Subkondral kırık (crescent sign), +/- femur başında çökme
4	Kollaps, asetabular değişiklik, eklem destrüksiyonu

**3.B. Steinberg Sınıflaması:** MRG'nin kullanıma girmesi ve erken evre tedavi modelitelerinin kullanılması ile Ficat-Arlet sınıflamasındaki eksiklikler, MRG bulguları da kullanılarak 7 evreden oluşan Steinberg sınıflaması ile giderilmeye çalışılmıştır. İlk 5 evre, lezyon boyutu veya kollaps derecesine göre 3 alt gruba ayrılmış (Tablo-3) (33).

**Tablo-3.** Steinberg sınıflaması.

Evre I	Radyografi, sintigrafi ve MRG normal
Evre II	Radyografi normal. Sintigrafi ve/ya da MRG'de anormallikler A- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) B- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) C- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
Evre III	Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler A- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) B- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) C- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
Evre IV	Femur başında düzleşme olmaksızın subkondral kollaps (crescent sign) A- Hafif (eklem yüzünün <%15) B- Orta (eklem yüzünün %15-30) C- Ağır (eklem yüzünün >%30)
Evre V	Femur başında düzleşme A- Hafif (eklem yüzeyinin <%15 ve çökme <2 mm) B- Orta (eklem yüzeyinin %15-30 ve çökme 2-4 mm) C- Ağır (eklem yüzeyinin >%30 ve çökme >4 mm)
Evre VI	Eklem aralığında daralma ve asetabulumda değişiklikler A- Hafif B- Orta C- Ağır
Evre VII	İleri derecede dejeneratif değişiklikler



### 3.C. Association Research Classification Osseous (ARCO)

**Sınıflaması:** Steinberg sınıflamasını temel alan 5 evreli bir sınıflamadır. Bu sınıflamada, lezyon boyutu değerleri Steinberg sınıflamasındaki gibi olup, ek olarak lezyon yerleşim yeri de eklenmiştir (Tablo-4) (33).

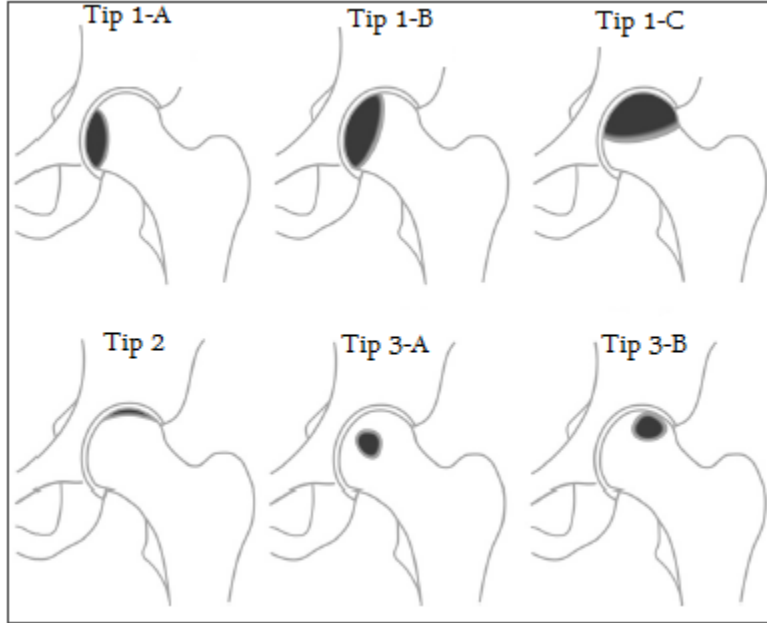
**Tablo-4:** Association Research Classification Osseous (ARCO) sınıflaması.

Evre	Radyolojik Bulgular	Alt Sınıflandırma
0	Pozitif histoloji, negatif veya normal radyografi/BT/MR/sintigrafi	
I	Pozitif MR/sintigrafi, negatif veya normal radyografi/BT	(a)
II	Radyografi: Femur başında sklerotik, kistik, osteoporotik değişiklikler	(a)
III	Radyografi: Subkondral çökme (hilal bulgusu)	(a)
IV	Radyografi: Femur başının düzleşmesi	(b)
V	Radyografi: Femur başının düzleşmesi ve osteoartritik değişiklikler azalmış eklem aralığı ve asetabuler değişiklikler	(b)
VI	Tam eklem harabiyeti	

**ARCO:** Association Research Circulation Osseous; **(a)** Femur başı nekrozunun yerleşimi: 1. 1/3 iç 2. 1/3 orta 3. 1/3 dış. Femur başı nekrozunun boyutu: A. <%15, B. %15-30, C. >%30; **(b)** Femur başı konturunun çentiklenme oranı: A. <2 mm, B. 2-4 mm, C. >4 mm. **BT:** Bilgisayarlı tomografi; **MR:** Manyetik rezonans.

**3.D. Ohzono Sınıflaması:** Femur başındaki nekrotik alanın radyolojik karakterine göre 1991 yılında oluşturulmuştur. Üç tipe ayrılmıştır. Tip 1 yük taşıma alanına göre 3 tipe, tip 3, nekrotik alanın medialde ya da lateralde olmasına göre 2 alt grubu ayrılmıştır (Tablo-5) (34, 35).

**Tablo-5:** Ohzono sınıflaması.



#### **4. FBO Progresyonu**

FBO'nun doğal seyirinde, femur başının nekrotik bölümünde oluşan çökme, dönüm noktasıdır. Bu noktadan sonra bulgular geri dönüşümsüzdür. Ve bu durum, kalça osteoartriti gelişmesinde belirleyici bir parametredir. Çökme oluşmadan önce, femur başındaki bulgular normale dönebilir ya da progrese olabilir. Bu durum halen tartışmalıdır. Radyolojik olarak tanınabilen FBO'ların kendiliğinden iyileşme ihtimali oldukça azdır. Kopecky ve ark. (36) çalışmasında, 104 böbrek nakilli hastanın 14'ünde (25 kalça) FBO ile uyumlu MRG bulgusu saptamıştır. MRG kontrollerinde 7 kalçanın iyileşme gösterdiği, 6 kalçanın ise normale döndüğü rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise oluşan nekrotik alanda, uzun yıllar herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (37, 38).

1990'lerden sonra yapılan birçok prospektif çalışmada, MRG ile FBO tanısı daha erken konulmuş ve bu lezyonların doğal seyirleri araştırılmıştır. Değişik çalışmalarda, FBO'da ilerleme ve femur başında çökme oranları %32-79 arasında değişmektedir (37, 39). Bu oranlardaki farklılıkların sebebi, olasılıkla çalışmalarda kullanılan değişik hasta populasyonlarından kaynaklanmaktadır.

FBO'nun doğal seyrini etkileyen sebeplerden biri, tanı anındaki radyolojik bulgularıdır. Radyolojik bulguları olan ve olmayan hastaların progresyonları da farklılık göstermektedir. Başka bir etken ise nekrotik alanın büyüklüğüdür. Birçok çalışmada kesin bir cut off değer elde edilememekle birlikte, kabaca nekrotik alanın büyüklüğü %10'un altında ise iyi prognoz, %25'in üzerinde ise kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Femur başındaki nekrotik alanın yük taşıyan alana oranı da progresyonda önemlidir. MRG'de koronal imajlarda nekrotik alan, yük taşıyan alanın 1/3'ünü kapsadıysa progresyon ihtimali %0 iken, 2/3'ten fazlaysa %70 olarak belirtilmiştir (40). Literatürde MRG'de kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonunun, ağrı ile ilişkili olduğu, ağrının da kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (41).

## **5. Tedavi**

FBO tedavisi oldukça zordur. Tedavi esnasında hastalığın etyolojisi, evresi, semptomların süresi, ağrı varlığı, hastanın yaşı, genel durumu, iki kalçayı da etkilemesi, nekrotik alanın boyutu ve yerleşim yeri, femur başında çökme olup olmaması ve asetabular değişikliklerin eklenip eklenmemesi önemli faktörlerdir. Tedavide en ideal yaklaşım, femur başı replasmanından önce, anatomik yapının korunmasının sağlanmasıdır. Genellikle erken evre, küçük lezyonlar ve orta büyüklükteki lezyonlarda konservatif tedavi ve eklem koruyucu cerrahi önerilirken, büyük ve çökmenin olduğu lezyonlarda artroplasti önerilmektedir.

## 5.A. Konservatif Tedavi

Konservatif tedavi, daha çok semptomların azaltılıp, kontrol altına alınması için önerilmektedir. Hastalığın ilerlemesini engellemesindeki rolü tartışmalıdır. Konservatif tedavi yöntemleri içerisinde yük vermenin azaltılması, farmakolojik ajanlar, elektrik stimülasyonu, ESWT (Extracorporeal Shock Wave Therapy) ve hiperbarik oksijen tedavisi bulunmaktadır. Konservatif olarak tedavi edilen ve 819 kalçadan oluşan 21 çalışmanın meta-analizinde, sadece 182 (%22) kalçada başarılı sayılabilecek sonuçlar elde edilmiştir (42).Stulberg ve ark. (43) tarafından yapılmış olan bir çalışmada, Ficat-Arlet evre 1 hastalarda cerrahi tedavinin konservatif tedaviye oranla 3 kat daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Femur başında tutulumun %15'den az olduğu ve nekrotik alanın yük taşıyan alana uzak yerleşimli olduğu hastalarda konservatif tedavi(yük vermenin azaltılması ve ağrı kesiciler) uygulanabilir. Demirörs ve ark'nın (56) çalışmasında, böbrek nakli sonrası FBO gelişen hastalarda konservatif tedavi ile %97 oranında kötü sonuç elde edildiğinden, erken cerrahi tedavi önerilmektedir.

**5.A.a. Yük Vermenin Azaltılması:** Yük vermenin azaltılması, hastalığın semptomatik tedavisinde, erken evre küçük lezyonu olan hastalarda destek olarak ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda uygulanabilir.

**5.A.b. Farmakolojik Ajanlar:** FBO etyolojisinin multifaktöriyel olması nedeniyle farmakolojik ajanlarla tedavi sınırlı olmaktadır. Altta yatan etyoloji tam olarak anlaşıldıkça, femoral çökme gelişmeden önce ilaçlar ile tedavi şansının artabileceği düşünülmektedir.

**5.A.c. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH):** Venöz drenajın engellenmesi ve buna bağlı intraosseoz basınç artışı sonucu arteriyel kan akımı azalması osteonekroz patolojisinde rol oynar. Erken evre FBO olan hastalarda Warfarin veya DMAH ile antikoagülasyon sağlanması ile tedavi desteklenebilir.

**5.A.d. Bifosfonatlar:** Bifosfonatların FBO'da kullanım amacı kemik turnoverinin düzenlenmesi, revaskülarizasyonun ve nekrotik alanda rezorpsiyonunun sağlanmasıdır. Lai ve ark'nın (44) çalışmasında, kontrol

grubunda 2 yıllık takipte Harris kalça skorlarına (HKS) bakıldığında, 25 kalçanın 20'sinde kötüleşme kaydedilirken, alendronat kullanılan grupta 29 kalçanın sadece 4'ünde kötüleşme izlenmiştir. Buna rağmen nekrotik alanda düzelme ya da rezolüsyon gösterilememiştir (44). Daha geniş bir çalışmada ise, alendronatın ağrı kesmede, kalça hareketlerinin korunmasında, kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonunun azaltılmasında ve cerrahi ihtiyacını geciktirmede belirgin olarak etkili olduğu gösterilmiştir (45). Bifosfanatların steroide bağlı FBO'da, steroid kaynaklı osteoporozu önleyerek progresyonu ve femur başında çökmeyi yavaşlattığı düşünülmektedir (47-49).

**5.A.e. Statinler:** FBO olgularında, statinlerin ya da hidrosimetilglutaril-coenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin, steroid kullanımına bağlı gelişebilecek sekonder hiperlipidemi olasılığını azaltarak ya da önleyerek etki ettiği düşünülmektedir (47, 50, 51). Steroid ve statin tedavisi alan 284 hasta ile yapılan çalışmada, beklenen FBO oranı %3-20 iken, sadece %1 hastada osteonekroz gelişimi görülmüştür. Bu da steroid tedavisi sırasında oluşan osteonekroz riskinin statinler ile azaltılabileceğini göstermiştir (46).

**5.A.f. Elektromanyetik ve Akustik Tedavi:** Elektromanyetik ve elektik uyarının deneysel olarak osteogenezisi ve neovaskülarizasyonu desteklediği ve indüklediği gösterilmiştir (52). Bu fikre dayanılarak osteonekroz üzerine olan etkileri de incelenmiştir. Ficat-Arlet Evre 3 FBO olan 118 hastaya uygulanan tedavi sonrası 8 yıllık takipte, sadece 19 (%16) hastada radyolojik ilerleme izlenmiştir (52). Ultrason uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinden yola çıkılarak, FBO zemininde yeni kemik oluşumunun tetiklenmesi amaçlanmıştır (53). Yirmiiki hastaya uygulanan ultrason tedavisi sonrası yapılan 1 yıllık takiplerde, hastaların HKS'si 43,3'den 92'ye yükselmiştir. Altı hasta ise kor dekompresyon veya TKA ile tedavi edilmiştir (53). Ficat-Arlet evre 1, 2 ve 3 olan 76 kalçaya uygulanan elektromanyetik tedavi sonrası 35 hastada ağrı giderilmiştir. 20 kalçada (%26) ise radyolojik olarak ilerleme gözlenmiştir (54).

**5.A.g. Hiperbarik Oksijen Tedavisi:** Hiperbarik oksijen tedavisi, hipoksik dokuda oksijenasyonu sağlar. Vazokonstrüksiyonu ve çözünmüş

oksijen konsantrasyonunu arttırarak ödemi azaltır. Camporesi ve ark'nın (55), Ficat-Arlet evre 2 olan ve 20 hastadan oluşan kontrollü randomize çalışmasında, 6 hafta boyunca 30 tedavi seansı uygulanan 9 hastanın 7'sinde radyolojik iyileşme gözlenmiş, eklem hareket açıklığında artış ve ağrı kontrolü sağlanmıştır.

### **5.B. Cerrahi Tedavi**

Kalçanın osteonekrotik lezyonlarının cerrahi tedavilerini geleneksel olarak, kalça koruyucu girişimler ve artroplastiler şeklinde gruplandırabiliriz. Kalça koruyucu cerrahiler, genellikle semptomatik küçük lezyonlara ya da çökme sonrası küçük lezyonlara uygulanır. Bu girişimler kor dekompresyon, kor dekompresyon ve damarlı ya da damarsız greftleme ve osteotomilerdir. Femur başında çökmesi olan veya osteoartrit gelişmiş olan hastalarda ise genellikle yüzey değiştirme artroplastisi, hemiarthroplasti ya da total kalça artroplastisi uygulanır.

**5.B.a. Kor Dekompresyon:** Femur boynuna ve başına yapılan oyma ile intramedüller basıncın azaltılması ve bu bölgedeki kanlanmanın artırılması amaçlanır. Bu uygulama genellikle erken dönem FBO olgularında tercih edilir. İlerleyen zamanlarda kor dekompresyona damarlı ya da damarsız greftleme, elektrik uyarımı gibi uygulamalar eklenmiştir. Çapı 8-10 mm olan oyma yerine, 3 mm çaplı küçük, çoklu oyma ile varyasyonlar yapılmıştır (57). FBO olan 1206 kalçayı içeren 24 klinik çalışmanın meta-analizinde, kor dekompresyon uygulaması sonrası Ficat-Arlet evre 1 olan hastalarda, klinik başarı oranı %84, evre 2'de %65, evre 3'te %47 olarak bulunmuştur (58). Benzer sonuçları olan prospektif bir çalışmada da, evre 1, 2, 3 olan hastalara uygulanan konservatif tedavi ve kor dekompresyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Kor dekompresyon yapılan grupta HKS, konservatif tedavi yapılan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (59). Diğer bir prospektif çalışmada ise kor dekompresyonun, ağrıyı azalttığı fakat femur başındaki çökmeyi geciktirmediği bildirilmiştir (60).



**Resim-4:** Solda, kor-dekompresyon esnasındaki skopi görüntüsü; Sağda, ameliyat sonrası röntgenografisi.

**5.B.b. Greftleme:** Bu işlem zayıf nekrotik kemiğin çıkarılmasına, femur başının dekompresyonuna, kemik onarımının uyarılmasına ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesine izin verir. Greft olarak iliak kanat, fibula, tibia ve trokanterden alınan kortikal, kansellöz, damarlı kemik kullanılabilir. Kor dekompresyon sonrası greft uygulanması, trap door olarak tariflenen femur başı kırıkdağından kaldırılan bir kırıkdağ flebi sonrası ya da light bulb denilen femur boynundan açılan bir kapak yardımıyla yapılır (34).

Buckley ve ark. (32), kollaps öncesi uyguladıkları greftlerin 8 yıllık (2-19 yıl) takiplerinde %90 başarı sağlamışlardır. Trap door uygulaması sonrası 30 olgunun 22'sinde iyi ve çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Light bulb yöntemi ile Yamamoto ve ark. (34), 9 yıllık (2-15 yıl) takipte 38 kalçanın 23'ünde iyi ya da mükemmel sonuç elde etmişlerdir. Rosenwasser ve ark. (61) 14 kalçanın 13'ünde 12 yıllık (10-15 yıl) takip sonrası semptomların kaybolduğunu bildirmişlerdir. Mont ve ark. (42), 21 kalçanın 18'inde 48 aylık (36-55 ay) takipte başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. Sadece 2 olguda 2 mm'den az kollaps izlenmiştir.

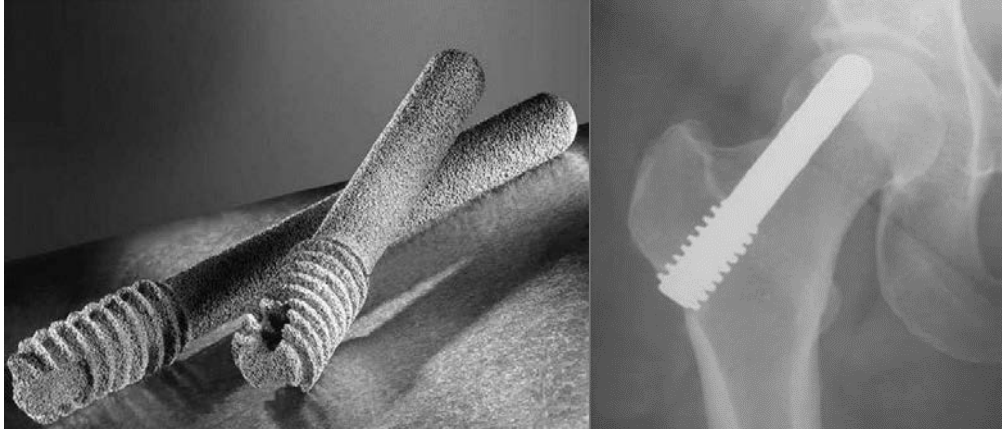
Vaskülarize fibula grefti uygulanan ve 5 yıl takip edilen 103 hastalık bir çalışmada, kollaps öncesi lezyonu olan 19 hastanın 2'sinde (%11) çökmenin olmadığı gösterilmiştir. Kollaps sonrası 22 hastanın 5'inde (%23) ve ilerlemiş bulguları olan 62 hastanın 24'ünde (%38) total kalça artroplastisine gidış gözlenmiştir (32). Damarlı ve damarsız greftin karşılaştırıldığı bir çalışmada

ise, 7 yıllık takipte çökme görülme oranı sırasıyla %86 ve %30, HKS'de belirgin düzelme %70 ve %36 ve radyolojik progresyon %24 ve %72 olarak raporlanmıştır (62). Damarlı kemik grefti uygulaması daha fazla tecrübe gerektirir. Bu işlemde kuvvet kaybı, duyu kusurları ve ayak bileği rahatsızlıkları gibi donör alan morbiditesi riski mevcuttur.

**5.B.c. Osteotomi:** Genellikle FBO tedavisinde intertrokanterik veya transtrokanterik rotasyonel osteotomiler kullanılır. Bu osteotomiler, ölü kemik segmentini yük taşıyan alandan uzaklaştırmak amacıyla yapılır. Osteotomi sonuçları, hastalığın erken evrelerinde ve küçük-orta boyutlu lezyonlarda daha iyi iken, kollaps sonrası dönemde genelde kötüdür. Maistrelli ve ark. (62), intertrokanterik osteotomi sonrası 2. yılda %75 iyi sonuç bildirirken, ortalama 8,2 yıllık takipte bu oranın %58'e gerilediğini bildirmişlerdir. Ellibeş yaşından küçüklerde ve idiopatik veya travmaya sekonder FBO gelişenlerde, steroid ya da alkola bağlı oluşan FBO'ya göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Biswal ve ark'nın (64) yaptığı çalışmada ise transtrokanterik osteotomilerin 7 yıllık takibi sonucunda, %73 başarı oranı gösterilmiştir. Buna karşın osteotomiler genel olarak morbiditesi yüksek, tespit yetmezliği, kırılma, kaynamama gibi komplikasyonları olan, zor bir uygulamadır. Ayrıca osteotomi sonrası TKP uygulama işlemi de zor olmaktadır.

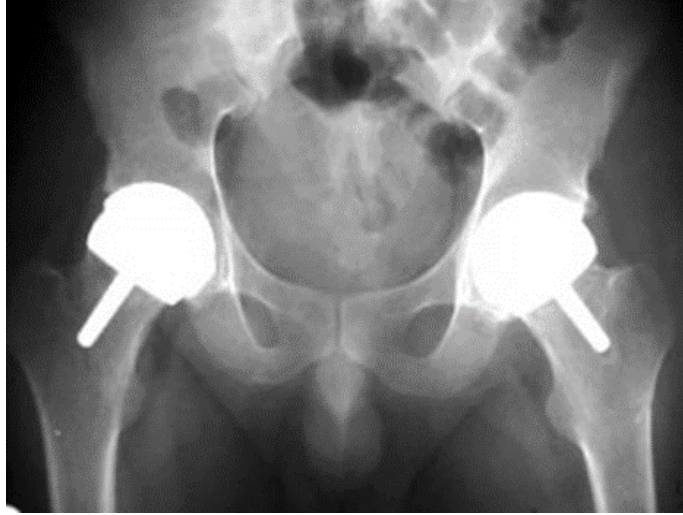
**5.B.d. Tantalum Çubuk:** Tantalum çubuk %75 porozu olan bir materyaldir. Ficat-Arlet evre 1, 2, 3 olan FBO olgularında, çökmeyi önlemek amacıyla nekrotik kemik yerine kullanılır. Porozu sayesinde kemiğin içeri doğru büyümesi kolaylaşır. Son çalışmalarda 6 yıllık takip sonucu TKP gereksinimi %70 oranında azalmıştır (65). Dezavantajı ise TKP yapılması gereken hastalarda, tantalum çubuğun kemik içerisinden çıkarılmasındaki teknik zorluklardır.





**Resim-5:** Tantalum çubuk ve röntgenografi görünümü.

**5.B.e. Yüzey Değişirme Artroplastisi:** Yüzey değişirme artroplastisi, genç, ilerlemiş osteonekrozu olan, erken tanı konulmuş kollaps sonrası, eklem aralığı daralmamış ve asetabular kıkırdağın korunmuş olduğu hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Femur başı kıkırdağı çıkartılır, ancak asetabular kıkırdağa dokunulmaz. Son derece az kemik kaybı oluşturması ve daha sonra yapılabilecek olan TKP gibi uygulamalara minimal zorluk oluşturması ve TKP'ye gidişi geciktirmesi nedeniyle uygun bir yöntemdir. Ancak sonuçları osteonekroz için yapılan primer TKP'ye göre daha kötüdür. Hungerford ve ark. (66) tarafından Ficat-Arlet evre 3-4 olan ve yüzey değişirme artroplastisi uygulanmış 33 hastada 5 yıllık sağkalım %91, 10 yıllık sağkalım %70 olarak bildirilmiştir. TKP'ye giden 13 hastada altta yatan sebep, asetabular aşınmaya bağlı ağrı olarak bildirilmiştir.



**Resim-6:** Bilateral yüzey değıştirme artroplastisi yapılan hastanın röntgenografisi.

**5.B.f. Hemiartroplasti:** Monopolar ya da bipolar parsiyel kalça artroplastilerinde stem yetmezliği ve asetabular hasar nedeniyle sonuçlar kötü olarak raporlanmıştır. Bipolar kalça protezlerinde baş ve insert arasındaki artmış hareket nedeniyle, asetabular kırıkdağın korunabileceği ve daha iyi bir tedavi alternatifi olabileceği düşünölmüştür. Ancak bazı çalışmalarda yük taşıyan alanlarda çok az hareket izlenmiş ya da hiç hareket izlenmemiştir. Bu nedenle yöntemin sonuçlarının monopolar protezlere benzediği öne sürölmüştür. Yamano ve ark (67), bipolar protez olan 29 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, 12 yıllık takipte 6 (%21) hastada femoral gevşeme, 5 (%17) hastada asetabular protrüzyon ve 11 (%38) hastada osteoliz rapor etmişlerdir.

**5.B.g. Total Kalça Protezi:** Artritik değışikliklerle birlikte olan ileri osteonekroz hastalarında TKP endikedir. Renal transplantasyon yapılan ve FBO bulunan hastaların genelde daha genç ve aktif olması, kemik kalitelerinin altta yatan hastalığa bağlı daha düşük olması ve mevcut kronik hastalıkları nedeniyle, uygulanan protezin ömrü etkilenmektedir. Sementleme tekniklerinde ve sementsiz protez tekiklerindeki gelişmeler, büyük başlı protez seçenekleri sayesinde protezlerin ömrü uzamış, çıkık riski azalmıştır. Cheng ve ark. (68) yaptığı çalışmada, böbrek nakli nedeniyle FBO gelişmiş ve çimentolu TKP yapılmış hastaların en az 10 yıllık takiplerinde %78 başarı

oranı saptanmıştır. Bu oran, primer osteoartrit nedeniyle TKP yapılmış, aynı yaş grubundaki hastalarla aynı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada da, böbrek nakli sonrası FBO nedeniyle yapılan çimentosuz TKP'lerde benzer başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (69). 1990'dan sonra TKP uygulanan ve FBO bulunan 3277 hastanın değerlendirildiği 67 çalışmanın sonucunda, bu hastalarda revizyona gitme oranları, diğer nedenlerle TKP yapılan hastaların revizyona gitme oranları ile benzer bulunmuştur (9). FBO sonucu TKP yapılan hastalar incelendiğinde ise, etyolojisinde Gaucher hastalığı, orak hücreli anemi ve böbrek yetmezliği ve/veya nakli olan hastaların TKP revizyon oranları anlamlı yüksek bulunmuştur (9).



**Resim-7:** 33 yaşında, erkek hasta. Bilateral FBO sonrası, kliniğimizde yapılan TKP röntgenografisi.

Bu bilgiler ışığında böbrek nakli yapılan hastalarda, FBO gelişiminde risk faktörü oluşturabilecek etmenleri araştırdık. FBO nedeniyle TKP yapılan hastaların radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma, 27 Mayıs 2014 tarih ve 2014-11/10 nolu karar ile fakültemiz Araştırma Etik Kurulu'nun onayını almıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2008-Haziran 2013 tarihleri arasında, böbrek nakli olan 294 hastanın elektronik hasta dosyaları tarandı. Nakil öncesi kalça ağrısı olmayan, 18 yaşından büyük ve en az 1 senelik klinik takibi olan 205 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmidokuz hasta 18 yaşından küçük olması nedeniyle, 40 hasta 1 seneden az takipli olması ya da ilk 1 sene içerisinde ölmesi nedeniyle, 12 hasta ilk 1 hafta içerisinde başarısız olmuş nakil nedeniyle, 8 hasta da nakil öncesi FBO bulunması nedeniyle çalışmaya alınmamıştır.

İkiyüzbeş hasta'nın 32'sinde (%15,6) nakil sonrası semptomatik FBO saptandı (Grup 1). Bu hastalarla yaş, cinsiyet ve nakil sonrası takip süreleri açısından benzerlik gösteren, FBO olmayan 50 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu (Grup 2). Toplam 82 hastanın elektronik hasta dosyalarından nakil öncesi demografik bilgileri, nakil sonrası laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri incelenerek, FBO gelişimi yönünden risk faktörü oluşturabilecek etmenler araştırıldı.

Hastaların nakil öncesi demografik özellikleri bakımından yaş, cinsiyet, nakil öncesi boy, kilo, vücut kitle indeksi, diyaliz süreleri, diyaliz tipi (hemodiyaliz, periton diyalizi, hemodiyaliz ve periton diyalizi, preemptif), ve nakil tipi (canlı, kadaverik) değerlendirildi. Her iki grup karşılaştırılarak, bu özelliklerin FBO gelişiminde risk faktörü oluşturup oluşturmadığına bakıldı.

Nakil sonrası ilk 1 sene içerisindeki seri laboratuvar ölçümlerinin, böbrek fonksiyonları ve kemik metabolizmasındaki değişikliklerin, FBO gelişimi için riski araştırıldı. Hastaların nakil öncesi ve nakilden sonra 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12. aylarda böbrek fonksiyonları açısından üre, kreatinin, kemik metabolizması açısından kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat (ALP), parathormon (PTH) değerlerine bakıldı. Nakil öncesi laboratuvar kan

değerleri baz alınarak 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylardaki yüzde değişimleri hesaplandı. Nakil sonrası ilk 1 sene içerisinde bakılan Dexa (Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi) sonuçları kaydedildi. T değeri <-1 olan hastalar normal, -1 ile <-2,5 olan hastalar osteopenik, >-2,5 olan hastalar ise osteoporotik olarak sınıflandırıldı. Kalça ve lomber bölgede total t değerleri ayrı ayrı kaydedildi.

Uygulanan toplam steroid dozlarının, akut rejeksiyon gelişiminin ve immunsupresyon amacıyla seçilen tedavi rejiminin, FBO gelişiminde risk faktörü oluşturup oluşturmadığı araştırıldı. Hastalara nakil sırasında IV (intravenöz) 500 mg metilprednizolon uygulandığı ve nakil sonrası dozu, göreceli olarak azaltılarak oral prednizolon'a geçildiği tespit edildi. Hastaların takiplerinde akut rejeksiyon durumunda 1-5 gün anti-timosit globulin (ATG) ile birlikte pulse steroid tedavisi verildiği gözlemlendi. Nakil sonrası ilk 1 sene içinde kullanılan steroid dozları 1.,2.,3.,4.,6. ve 12. aylarda kümülatif olarak hesaplandı. Steroid dozları hesaplanırken, metilprednizolon dozları 1,25 ile çarpılarak, prednizolon eş değerliliği sağlandı. Nakil sonrası immunsupresyon amacıyla seçilen tedavi protokolleri (Siklosporin veya Takrolimus) incelendi. İlk 1 sene içerisinde ve takipler boyunca akut rejeksiyon gelişen hastalar kaydedildi.

FBO gelişen hastalarda osteonekrozun doğal seyrini araştırmak amacıyla semptomlarının başlangıç zamanları, ne zaman tanı aldıkları ve radyolojik olarak Ficat-Arlet sınıflamasına göre hangi evrede oldukları değerlendirildi. Kalça protezi yapılan hastalarda tanı sonrası TKP'ye gitme zamanlarına bakıldı.

Kalça osteonekrozu gelişen hastalarda TKP yapılanlar klinik ve radyolojik olarak incelendi. Gelişen komplikasyonlar kaydedildi. TKP sonrası klinik sonuçları inceleyebilmek için, hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası son muayenelerindeki Harris Kalça Skorları kaydedildi. Radyolojik sonuçları değerlendirebilmek için de aynı dönemlerde elde olunan röntgenografiler baz alınarak, aseptik gevşemeye, osteolitik alanlara, ektopik ossifikasyona bakıldı. Femur, Gruen ve ark. (70) tarafından 7 zona ayrılmıştır. Bu zonlarda Engh ve ark. (71) tarafından tespit edilen kriterlere

bakılarak femoral stemin stabilitesi değerlendirildi. Asetabulum, DeLee ve Charnley (72) tarafından 3 zona ayrılmıştır. Callaghan ve ark. (73) tarafından tanımlanan kriterler dikkate alınarak asetabular komponent stabilite yönünden değerlendirildi. Ektopik kemik oluşumu ise, Brooker ve ark'nın tanımladığı sınıflamaya göre değerlendirildi (74). TKP sonrası oluşabilecek enfeksiyon, dislokasyon, periprotetik kırık, derin ven trombozu, yara problemi, sinir felci gibi komplikasyonlara bakıldı. böbrek nakli sonrası femur başı osteonekrozu gelişen hastalarda risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile karşılaştırıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney testi kullanıldı. Parametrik olmayan istatistiksel testlerin kullanılmasından dolayı betimleyici değerler median (min-maks) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve Fisher–Freeman–Halton testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak verildi. Anlamlık sınamalarında  $\alpha:0,05$  alındı.

## BULGULAR

Femur başı osteonekrozu gelişen hasta grubunda böbrek yetmezliklerinin nedeni 9 (%28,1) hastada hipertansiyon, 4 (%12,5) hastada vezikoüreteral reflü (VUR), 4 (%12,5) hastada diyabetik nefropati, 3 (%9,3) hastada polikistik böbrek sendromu, 3 (%9,3) hastada nefrolitiazis, 2 (%6,2) hastada kronik pyelonefrit, 1 (%3,1) hastada kronik glomerülonefrit, 1 (%3,1) hastada ise ailevi akdeniz ateşi ve 5 (%15,6) hastada idiyopatikti. Kontrol hasta grubunda ise böbrek yetmezliklerinin nedeni 12 (%24) hastada hipertansiyon, 9 (%18) hastada kronik glomerülonefrit, 7 (%14) hastada polikistik böbrek sendromu, 5 (%10) hastada VUR, 2 (%4) hastada ailevi akdeniz ateşi, 2 (%4) hastada nefrolitiazis, 1 (%2) hastada kronik pyelonefrit, 1 (%2) hastada diyabetik nefropati, 1 (%2) hastada gut, 1 (%2) hastada Alport sendromu, 9 (%18) hastada ise idiyopatikti.

Nakil sonrası osteonekroz gelişen (grup 1) ve gelişmeyen (grup 2) hastalar arasında cinsiyet (p:0,861), yaş (p:0,864) ve takip süreleri (p:0,827) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grupların yaş, takip süreleri açısından median, minimum ve maksimum değerleri ve gruplar içerisindeki cinsiyet dağılımları Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Gruplara göre cinsiyet dağılımı, yaş ve takip süreleri.

Gruplar	Cinsiyet (erkek/kadın)(n)	Yaş (Yıl)	Takip Zamanı (Ay)
Grup 1	20/12	40 (25-66)	42,5 (16-73)
Grup 2	29/21	44,5 (24-64)	40,5 (16-74)
<i>p</i>	0,861	0,864	0,827

**Not:** Değerler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.  
n: hasta sayısı

FBO gelişmesinde etkili olabilecek nakil öncesi risk faktörlerini araştırmak için hastaların diyaliz süreleri, diyaliz tipi, boyu, kilosu, verici tipi araştırıldı. Grup 1'in diyaliz süresi median değeri 36 ay (min:0 ay, maks:168 ay), grup 2'nin 50 ay (min:0 ay, maks:228 ay) idi. Nakil öncesi grup 1'deki

hastaların 24'üne (%75) hemodiyaliz, 4'üne (%12,5) periton diyalizi, 1'ine (%3,1) hem hemodiyaliz hem periton diyalizi yapılmıştı. Üç (%9,4) hastaya ise diyaliz yapılmadan (preemptif) nakil uygulanmıştı. Grup 2'deki hastaların 33'üne (%66) hemodiyaliz, 9'una (%18) periton diyalizi, 2'sine (%4) hem hemodiyaliz hem periton diyalizi yapılmıştı. Altı (%12) hastaya ise preemptif nakil yapılmıştı. Diyaliz süreleri ve diyaliz tipi açısından osteonekroz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,304, p:0,871). Grup 1'de böbrek vericilerinin tipine bakıldığında 18'i (%56,3) canlı, 14'ü (%43,8) kadaverikti. Grup 2' deki böbrek vericilerinin 22'si (%44) canlı, 28'i (%56) kadaverikti. Böbrek vericilerinin tipi bakımından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,392). Hastaların nakil öncesi boy ve kilo değerleri kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. 1.grupta VKİ median değeri 21,77 kg/m<sup>2</sup> (min:17,99 kg/m<sup>2</sup>, maks:29,38 kg/m<sup>2</sup>), 2.grupta VKİ median değeri 23,53 kg/m<sup>2</sup> (min:16,16 kg/m<sup>2</sup>, maks:39,86 kg/m<sup>2</sup>) idi. Nakil öncesi VKİ değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,201).

Hastaların nakil sonrası böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla üre, kreatinin değerleri, kemik metabolizmasını değerlendirmek amacıyla da kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerleri araştırıldı. Nakil öncesi değerler baz alınarak, nakil sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylarda değerlerdeki değişiklikler, yüzde olarak hesaplandı. İlk 1 sene içerisinde bakılan laboratuvar değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Laboratuvar değerlerinin nakil öncesi ve nakil sonrası 1.ay ve 12. aydaki sonuçları Tablo-7'de gösterilmiştir.



**Tablo-7:** Nakil öncesi ve sonrasında 1. ve 12. ay laboratuvar değerleri.

NAKİL ÖNCESİ						
Gruplar	Kreatinin (mg/dl)	Üre (mg/dl)	Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	ALP (IU/L)	PTH (pg/ml)
Grup 1	7,85 (4,9-15,7)	124 (68-227)	9,25 (6,9-11)	4,6 (3,3-8,4)	75,50 (36-277)	437,8 (131-1690,7)
Grup 2	8,05 (3,8-15,7)	120,5 (39-222)	9,55 (6,9-11,8)	4,7 (3,1-9,9)	76 (25-808)	362,8 (36,6-2265,5)
<i>P</i>	0,97	0,665	0,49	0,531	0,797	0,246

**ALP:** Alkalem fosfataz, **PTH:** Parathormon, **mg/dl:** miligram/desilitre, **IU/L:** International Unit/Litre, **pg/ml:** pikogram/mililitre.

NAKİL SONRASI 1. AY YÜZDE DEĞİŞİMİ						
Gruplar	Kreatinin (%)	Üre (%)	Kalsiyum (%)	Fosfor (%)	ALP (%)	PTH (%)
Grup 1	-82 (-92,-22)	-30 (-69,60)	1 (-32,31)	-44 (-64,-19)	19 (-44,170)	YOK
Grup 2	-84 (-92,-46)	-36 (-76-125)	1 (-25,33)	-45 (-84,2)	-11 (-81,85)	YOK
<i>P</i>	0,470	0,488	0,244	1	0,614	

**ALP:** Alkalem fosfataz, **PTH:** Parathormon.

NAKİL SONRASI 12. AY YÜZDE DEĞİŞİMİ						
Gruplar	Kreatinin (%)	Üre (%)	Kalsiyum (%)	Fosfor (%)	ALP (%)	PTH (%)
Grup 1	-83 (-91,-47)	-56 (-85,80)	5 (-17,40)	-15 (-67,-21)	10,8 (-63,230)	-66 (-94,155)
Grup 2	-81 (-93,-42)	-50 (-83,110)	1 (-50,46)	-31 (-51,4)	18 (-87,286)	-48 (-94,155)
<i>P</i>	0,676	0,989	0,074	0,655	0,708	0,154

**Not:** Değerler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

**ALP:** Alkalem fosfataz, **PTH:** Parathormon.

Hastaların nakil sonrası ilk 1 sene içerisinde mevcut olan dexa tetkikleri değerlendirildi. Kalça ve lomber total değerleri ayrı ayrı değerlendirilerek gruplar karşılaştırıldı. 1. grupta 31 hastanın, 2.grupta ise 37 hastanın dexa sonuçlarına ulaşılabildi. Gruplar arasında kalça ve lomber dexa değerlerinin osteonekroz gelişimi açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi. Hastaların dexa sonuçları Tablo-8'de gösterilmiştir.

**Tablo-8:** Dexa sonuçları.

LOMBER					<i>p</i>
Gruplar	Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	Toplam n (%)	
Grup 1	9 (29)	10 (32,3)	12 (38,7)	31 (100)	0,191
Grup 2	15 (40,5)	15 (40,5)	7 (18,9)	37 (100)	
KALÇA					<i>p</i>
Gruplar	Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	Toplam n (%)	
Grup 1	13 (41,9)	10 (32,3)	8 (25,8)	31 (100)	0,429
Grup 2	19 (51,4)	13 (35,1)	5 (15,5)	37 (100)	

n: hasta sayısı.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası aldığı steroid dozları değerlendirildi. Hastaların daha önceden aldığı steroid dozları hesaplanamadığından nakil öncesi steroid kullanan ve kullanmayan hastalar şeklinde kategorize edildi. Osteonekroz gelişen grupta 3 (%9,4) hasta, gelişmeyen grupta ise 7 (%14) hasta nakil öncesi steroid tedavisi almıştı. Daha önce steroid tedavisi almayan hasta sayısı 1. grupta 29 (%90,6), 2. grupta ise 43 (%86) idi. Osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında nakil öncesi

steroid kullanmanın osteonekroz gelişimi açısından risk faktörü olmadığı görüldü (p:0,733). Nakil sonrası hastaların aldığı steroid dozları gruplar arasında karşılaştırıldığında steroid dozları ile osteonekroz gelişmesi arasında ilişki saptanmadı. Grupların steroid dozları Tablo-9'da gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Gruplara göre kümülatif steroid dozları.

STEROİD DOZLARI (mg)						
Süre	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	2057,5 (1285-6690)	2893,7 (1635-7420)	3443,7 (1865-8040)	3967,5 (2015-8990)	4717,5 (2325-9685)	6366,2 (3230-10947,5)
Grup 2	2061,2 (1277,5-6932,5)	2728,7 (1642,5-8517,5)	3330 (1925,5-9447,5)	3846,2 (2252,5-10127,5)	4603,7 (2812,5-11212,5)	5664,3 (3717,5-13887,5)
<i>P</i>	0,905	0,180	0,242	0,138	0,142	0,068

**mg:** miligram.

**Not:** Değerler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

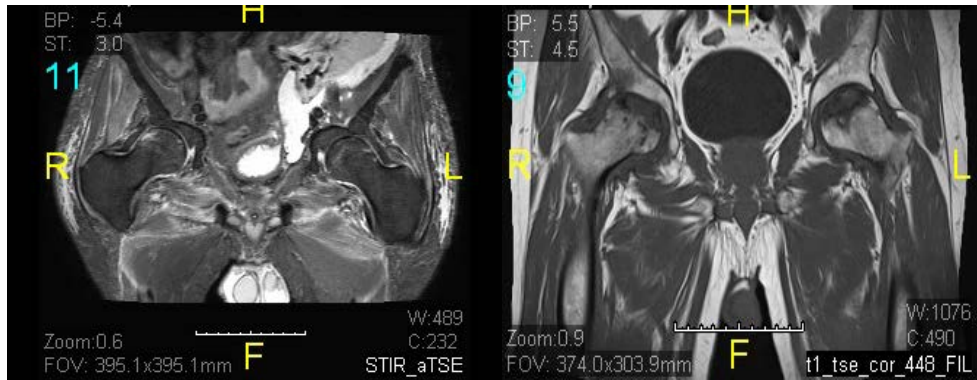
Hastaların takiplerinde gelişen akut rejeksiyon durumları incelendi. Osteonekroz grubunda ilk sene içinde 7 (%21,9) hastada, kontrol grubunda 5 (%10) hastada akut rejeksiyon gözlemlendi. Tüm takip süreleri içinde ise osteonekroz grubunda 10 (%31,3) hastada, kontrol grubunda 6 (%12) hastada akut rejeksiyon gözlemlendi. İki grup karşılaştırıldığında osteonekroz gelişimi açısından ilk 1 sene içinde (p:0,2) ya da takip süresince (p:0,063) akut rejeksiyon gelişme oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca immünsupresyon tedavisinde kullanılan takrolimus ya da siklosporin seçiminin osteonekroz oluşmasında etkili olup olmadığını araştırıldı. Her iki grup arasında, siklosporin ya da takrolimus kullanımının osteonekroz gelişme riski yönünden anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptandı. Hastaların ilaç rejimleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

**Tablo-10:** Hastaların gruplara göre kullandıkları ilaçların dağılımı.

İMMÜNSUPRESYON TEDAVİSİ			
Gruplar	Siklosporin n (%)	Takrolimus n (%)	<i>p</i>
Grup 1	19 (59,4)	13 (40,6)	1,000
Grup 2	29 (58)	21 (42)	

n: hasta sayısı.

FBO gelişen 32 (%15,6) hastada osteonekrozun doğal seyri araştırıldı. Semptomların başlangıç sürelerinin median değeri 6 ay (min:1ay, maks:40 ay) olarak bulundu. Bilateral FBO gelişen hastalarda, diğer kalçanın semptomatik hale gelme süresi ise ortalama 2,1 aydı (0 ay-6 ay). Hastaların 28'inin (%87,5) tanısı MRG ile, 4'ünün (%12,5) tanısı röntgenografi ile konuldu. Hastaların tanı alma zamanlarının median değeri 9 aydı (min:1 ay, maks: 40 ay). Hastaların radyolojik değerlendirmesi Ficat-Arlet sınıflamasına göre yapıldı. Toplam 58 kalça değerlendirildi. Otuziki hastanın 26'sında (%81,5) bilateral FBO geliştiği görüldü. Tanı anında 8'i (%13,7) Ficat-Arlet evre 1, 39'u (%67,2) Ficat-Arlet evre 2, 11'i (%18,9) Ficat-Arlet evre 3 olarak sınıflandırıldı.



**Resim-8:** Nakil sonrası en erken FBO tanısı alan hastamızın MRG görüntüleri. Solda, nakilden 1 ay sonra sağda belirgin olmak üzere bilateral femur başlarında hafif ödem (Ficat-Arlet evre 1); Sağda, nakilden 1 yıl sonra sağ kalça Ficat-Arlet evre 3, sol kalça Ficat-Arlet evre 2'ye ilerlemiş.

FBO gelişen 11 hastanın, toplam 17 kaçasına TKP uygulandı. Bu hastaların 6'sı (%54,5) kadın, 5'i (%45,5) erkekti. Ortalama yaşları 45,2 (32-58) idi. Hastalardaki böbrek yetmezliklerinin nedenleri, 5 (%46) hastada hipertansiyon, 2 (%18) hastada VUR, 1 (%9) hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 (%9) hastada nefrolitiazis, 1 (%9) hastada kronik pyelonefrit, 1 (%9) hastada kronik glomerülonefrit olarak bulundu. Tüm hastalarda bilateral FBO mevcuttu. TKP uygulaması öncesinde 17 kalçanın radyolojik değerlendirilmesinde, 1 (%6) kalça Ficat-Arlet evre 4, 13 (%76) kalça Ficat-Arlet evre 3, 3 (%18) kalça Ficat-Arlet evre 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların nakil sonrası kalça ağrısı başlama zamanı ortalama 11 ay (1 ay-40 ay) idi. Hastalara ağrı başladıktan sonra ortalama 23,2 ay (1 ay-20 ay) içerisinde TKP yapıldığı görüldü. Nakil sonrası ilk kalça protezi uygulanana kadar geçen süre 24,36 aydı (6 ay-52 ay). Hastaların TKP sonrası ortalama takip süresi 25,81 ay (4 ay-61 ay) idi. Hastaların 4 farklı ortopedik cerrah tarafından, posterolateral yaklaşımla ameliyat edildiği saptandı. Hastalara çimentosuz asetabular cup ve femoral stem press-fit olarak uygulandığı görüldü. Depuy Corail (Warsaw, IN), Depuy Summit Procoat (Warsaw, IN), Smith And Nephew Polarstem (Memphis, TN), Smith And Nephew Synergy (Memphis, TN), Biomet Taperloc (Warsaw, IN) marka femoral stemler kullanılmıştır. Bir kalçada polietilen insert ve metal baş, diğer kalçalarda ise seramik baş ve seramik insert kullanılmıştır.

Hastaların klinik değerlendirmesinde,TKP öncesi HKS ortalama puanı 31,06 (22,25-41,75), TKP sonrası son kontrollerindeki HKS puanı ortalama 97,6 (69,8-100) idi. Ameliyat sonrası bir hastanın klinik sonucu kötü (HKS: 69,8) olarak değerlendirildi. Hastanın ciddi uyluk ağrısı mevcuttu. Diğer hastaların sonuçları ise mükemmel olarak değerlendirildi.



**Resim-9:** Hipertansiyona bağlı KRY nedeniyle nakil yapılan, 56 yaşında, kadın hasta. FBO sonucu TKP yapılmış. Asetabular inklüzyon açısı  $66,1^{\circ}$ dir. Bir sene sonraki HKS:  $69,8$  idi.

Hastaların radyolojik değerlendirilmesinde asetabulumun inklinasyon açısı ortalama  $46,6^{\circ}$  ( $31,7^{\circ}$ - $66,1^{\circ}$ ) idi. Hiç bir femoral stemde gevşeme bulgusu ya da instabilite saptanmadı. İki femoral stemde gruen zone 1'de, 1 femoral stemde gruen zone 2'de osteoliz görüldü. Asetabular komponentlerin hiç birisinde osteoliz saptanmadı. Toplam 7 (%41) kalçada heterotopik ossifikasyon izlendi. Brooker sınıflamasına göre 3 kalçada 1. derece, 2 kalçada 2. derece, 1 kalçada ise 3. derece heterotopik ossifikasyon saptandı. Hiç bir hastada postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi. Yara problemi, çıkık ya da enfeksiyon oluşmadı.



**Resim-10:** Hipertansiyona bağlı KRY nedeniyle nakil yapılan, 48 yaşında, erkek hastanın bilateral TKP sonrası röntgenografileri (en uzun takip süreli hasta). TKP'lerde gevşeme ve osteoliz saptanmadı.

## TARTIŞMA

FBO progrese olduğunda, femur başında çökmeye yol açıp, dejeneratif artrit ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. En sık nedeni travma olmakla birlikte, non-travmatik nedenlerin %90'ını kortikosteroid kullanımı ve alkolizm oluşturmaktadır (1,2). ABD'de yılda yaklaşık 12000 böbrek nakli yapılmaktadır (5). Böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası osteonekroz görülme oranları %3-%41'dir (4). FBO, toplumda ciddi bir morbidite oluşturur ve ABD'de 1 yılda yapılan TKP'lerin yaklaşık %10'unun nedenidir (8).

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2008-Haziran 2013 tarihleri arasında yapılan böbrek nakli sonrası, femur başında osteonekroz gelişen hastalarda risk faktörü oluşturabilecek etmenleri araştırdık. Nakil öncesinde kalça ağrısı olmayan hastaları değerlendirmeye aldık. Nakil sonrası hastalara tarama amaçlı rutin MRG kontrolleri yapılmadığını, görüntülemelerin, hastalarda kalça ağrısı başladıktan sonra yapıldığını gördük. Bu nedenle çalışmamızda asemptomatik FBO'su olan hastaları inceleyemedik. Elektronik hasta dosyalarından taranan 295 hastadan, 205'ini çalışmamıza dahil ettik. Bu hastalardan 32'sinde (%15,6) semptomatik FBO saptandı. FBO saptanan bu hastalardaki risk faktörlerini incelemek amacıyla yaş, cinsiyet ve takip süreleri açısından benzer özellik gösteren ve 50 hastadan oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların nakil öncesi demografik özellikleri bakımından yaş, cinsiyet, nakil öncesi boy, kilo, vücut kitle indeksi, diyaliz süreleri, diyaliz tipi (hemodiyaliz, periton diyalizi, hemodiyaliz ve periton diyalizi, preemptif), ve nakil tipi (canlı, kadaverik) değerlendirildiğinde, osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatüre baktığımızda birçok çalışmada nakil sonrası osteonekroz gelişmesinde, diyaliz süresinin, diyalizin tipinin belirleyici bir faktör olmadığı, VKİ'nin risk faktörü oluşturmadığı, donörün canlı ya da kadaverik olmasının önemli olmadığı belirtilmiştir (75-77).



Hastaların böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılan üre, kreatinin değerlerine bakıldığında; nakil öncesi ve sonrası değerlerde gruplar arası bir farklılık olmadığı gösterildi. Paydaş ve ark'nın (78), böbrek nakli olan 38 hasta ile yaptığı çalışmada, osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grupta laboratuvar değerlerini karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak osteonekroz gelişen grupta alkalen fosfotaz değerlerinin anlamlı derecede yüksek çıktığı belirtilmiştir (78). Çalışmada 12 hastanın dexta değerleri de incelenmiş ve lomber t değerlerinde azalma olmasına rağmen femur t değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. Lomber t değerlerindeki azalmanın da osteonekroz gelişiminin göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Kalsiyum, PTH ve fosfor değerlerinin benzer olmasına rağmen ALP değerlerindeki fazlalığın osteonekrozdaki kemik kaybının fazla olması lehine yorumlanmıştır. Fakat femur t değerlerinde de bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (78). Atallah ve ark'nın 180 hasta ile yaptığı çalışmada ise, kalsiyum, fosfor ve ALP değerleri arasında farklılık saptanmazken, osteonekroz gelişen grupta hipokalsemi saptanmıştır. Yapılan dexta ölçümlerinde de her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (75). Benzer sonuçları olan her iki çalışmada da kalsiyum, ALP ve dexta ölçümlerinin tek başına FBO için bir risk faktörü oluşturmadığı ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (75, 78). Çalışmamızda, kemik metabolizmasını incelenmek amacıyla bakılan seri laboratuvar değerlerinde (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfotaz ve parathormon), gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlk bir sene içerisindeki dexta ölçümlerine bakıldığında, Grup 1'de 12 (%38,7) hastada lomber osteoporozu, 8 (%25,8) hastada kalça osteoporozu, Grup 2'de 7 (%18,9) hastada lomber osteoporozu, 5 (%15,5) hastada kalça osteoporozu saptandı. Osteonekroz gelişen grupta daha fazla osteoporoz geliştiği görüldü. Ancak gruplar arasında osteoporoz ile osteonekroz gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Bulguların osteonekroz gelişimi için bir risk faktörü oluşturmadığı görüldü. Nakil sonrası, böbrek fonksiyon değerleri ve kemik metabolizması

laboratuvar değerlerine bakılarak, FBO gelişmesi açısından riskli hasta gruplarının belirlenemeyeceğini düşünmekteyiz.

Kortikosteroidlerin FBO gelişmesinde etkili olduğu bilinmekle birlikte, dozu, verilme yolu, kullanılma süresi ile ilişkisi araştırılmaktadır (27, 77, 79-82, 84, 85, 87). Harrington ve ark'nın (79) çalışmasında, ilk 3 haftada, ortalama toplam 2960 mg ve üzeri dozda steroid alan 68 hastanın 16'sında osteonekroz saptanırken, ortalama toplam 1180 mg doz alan 101 hastanın sadece 2'sinde osteonekroz görülmüştür. Tang ve ark'nın (80), 397 böbrek nakilli hasta ile yaptıkları çalışmada, osteonekroz gelişiminin ilk 1 sene içinde alınan oral steroidin toplam dozu ve idame günlük dozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Shibatani ve ark (27), nakil sonrası ilk 8 haftada alınan toplam steroid dozunun FBO gelişmesi yönünden anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Saito ve ark. (81) ise nakil sonrası ilk 2 hafta içinde alınan toplam steroid dozunun daha belirleyici olduğu bildirmişlerdir. Diğer taraftan literatürde, alınan steroid dozu ile osteonekroz gelişmesi arasında bir ilişki olmadığını gösteren retrospektif çalışmalar (82, 84) ve prospektif MRG tarama çalışmaları da (85, 87) bulunmaktadır. Takao ve ark'nın (77), 232 böbrek nakilli hasta ile yaptıkları çalışmada, ilk 8 haftada verilen toplam steroid dozu veya pulse steroid dozları ile osteonekroz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda nakil sonrası 1., 2., 3., 4., 6. ve 12. aylardaki toplam steroid dozları hesaplandı. Osteonekroz gelişen grupta, alınan steroid dozunun 1. ayda median değeri 2057,5 mg (1285-6690 mg), 12. ayda 6366,2 mg (3230-10947,5 mg) idi. Osteonekroz gelişmeyen grupta ise, alınan steroid dozunun 1. ayda median değeri 2061,2 mg (1277,5-6932,5 mg), 12. ayda 5664,3 mg (3717,5-13887,5 mg) idi. Her iki grupta steroid kullanımı ve FBO gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle ilk 1 sene içerisinde kullanılan toplam steroid dozunun, FBO gelişim riskini arttırmadığını düşünmekteyiz.

Greftin akut rejeksiyon durumlarında anti-timosit-globulin (ATG) ile birlikte verilen pulse metilprednizolonun, hastanın aldığı pulse steroid dozunu ve tedavi sıklığını arttırdığından, akut rejeksiyon oluşan hastalarda FBO'nun daha fazla görüldüğü düşünülmüştür (79, 89). Fakat son yıllarda yapılan

çalışmalarda, akut rejeksiyon gelişimi ile FBO görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanamamıştır (76, 77, 80). Çalışmamızda hastaların takip süreleri boyunca osteonekroz grubunda 10 (%31,3) hastada, kontrol grubunda ise 6 (%12) hastada akut rejeksiyon gözlemlendi. Osteonekroz grubunda daha fazla akut rejeksiyon gözlenmesine rağmen, FBO gelişimi yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,063$ ).

Daha güçlü bir immünyüpresan olan takrolimus kullanımının siklosporine göre verilen steroid dozunu ve osteonekroz gelişimini azalttığı bildirilmiştir (88). Takashi ve ark (25), takrolimus kullanımının siklosporine göre akut rejeksiyonu, pulse steroid kullanımını ve buna bağlı olarak osteonekroz gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Abbott ve ark'nın (90) 27772 böbrek nakilli hastada immünyüpresyon tedavilerinin osteonekroz gelişimi üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmalarında, siklosporin ya da takrolimus kullanımının ilk bir sene içinde osteonekroz gelişimi üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir. Fakat bir seneden sonra siklosporin kullanan hastalarda osteonekroz gelişim riskinin arttığını belirtmişlerdir (90). Çalışmamızda immünyüpresyon amacıyla Grup 1'de 19 (%59,4) hastaya siklosporin, 13 (%40,6) hastaya takrolimus, Grup 2'de ise 29 (%58) hastaya siklosporin, 21 (%42) hastaya takrolimus tedavisi verildiği saptandı. Siklosporin ya da takrolimus kullanımının FBO gelişimiyle ilişkisi gözlemlenmedi. Pulse steroid dozları ve oral yolla alınan steroid dozları ayrı ayrı değerlendirilmedi. Ancak toplam steroid dozunun ve akut rejeksiyon gelişmesinin, FBO gelişiminde bir risk faktörü olmadığı tespit edilen çalışmamızda, steroid verilmiş yolunun da bir risk faktörü oluşturmayacağı kanısındayız.

FBO, böbrek nakli sonrası, yüksek doz steroid verilmesini takiben genelde ilk bir yıl içerisinde gelişir. Ancak daha sonraki zamanlarda da gelişebilmektedir. Bu hastaları, semptom oluşmadan, erken evrede yakalayabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (82, 92, 93). Prospektif MRG tarama çalışmalarında, hastaların büyük kısmında, 2-6. aylarda FBO geliştiği görülmüştür. Bazı hastalarda ise ilk bir ay içinde FBO görülmüş, 6 aydan sonra yeni gelişen bir FBO olmamıştır (92, 93). Hayvan deneylerinde ise,

steroid kullanımı sonrası FBO gelişimi MRG ile 6-12 hafta sonra, gadolinumlu MRG ile 72 saat sonra gösterilebilmiştir (104). Prospektif MRG tarama çalışmaları, erken dönemde osteonekroz gelişimini gösterebilse de, retrospektif çalışmalarda osteonekroz saptayabilme zamanı daha uzun bulunmuştur (82, 94). Le Parc ve ark.(94) çalışmasında, 305 böbrek nakli sonrası 14 (%4,5) hastada ortalama 8,9 ay sonra FBO saptanmıştır. Inoue ve ark'nın (82) çalışmasında ise böbrek nakli sonrası, hastaların FBO tanısı alma zamanı ortalama 7,8 aydır (21 gün-4,6 yıl). Hastaların %48'i ilk 6 ayda, %70'i ilk 1 sene içinde tanı almıştır (82). Tang ve ark'nın (80) çalışmasında, hastaların semptomatik FBO tanısı alma zamanları nakil sonrası ortalama 18,6 aydır (6 ay-121 ay). Çalışmamızda ise hastaların semptomlarının başlangıç zamanının median değeri 6 aydır (min:1 ay, maks:40 ay). Tanı zamanının median değeri ise 9 aydır (min:1 ay, maks:40 ay). Bu bulgular erken dönem osteonekrozun ilk 1 ay gibi kısa bir sürede yakalanabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte 11 (%34,3) hasta ilk 1 seneden sonra tanı almıştır. Bu nedenle erken tanı amacıyla yapılacak taramalar, uzun bir zamana yayılacağından maliyeti arttıracaktır.

Tanı anında kalçaların 8'i (%13,7) Ficat-Arlet evre 1, 39'u (%67,2) Ficat-Arlet evre 2, 11'i (%18,9) Ficat-Arlet evre 3 olarak sınıflandırılmıştı. Bu hastalara, konservatif (yük vermeme ve yatak istirahati) tedavi uygulanmıştı. Ondört hastaya ise bifosfanat tedavisi başlanmıştı. İlk tanı anında kalçaların 47'si (%81) erken evrede idi (Ficat-Arlet evre 1-2). Buna rağmen hiçbir hastaya kor de-kompresyon, fibular greft ve proksimal femoral osteotomi gibi kalça koruyucu cerrahiler uygulanmadı. Çünkü uzun süre immünsüpresif tedavi almak zorunda olan, kemik kalitesi kötü ve FBO tanısı aldıktan sonraki süreçlerde yeniden yüksek doz steroide maruz kalma riski olan böbrek nakilli hastalarda kalça koruyucu cerrahileri uygun bulmamaktayız.

Litaratürde böbrek nakilli hastaların, genel populusyona göre TKP ihtiyacının 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (50, 56, 91). Çalışmamızda 205 hastanın 32'si (%15,6) FBO tanısı almış, bu hastaların 11'ine (17 kalça) TKP uygulanmıştı. TKP uygulanan hastaların yaş ortalamaları 45,2 (32-58) idi. Geçmiş yıllardaki çalışmalarda; hastaların genç ve yüksek aktivite

seviyesinde olmaları, her iki kalçalarının etkilenmiş olması, nakil öncesi renal osteodistrofinin ve kronik steroid kullanımına bağlı hiperparatiroidizmin gelişmiş olması nedeniyle, TKP'lerin sağkalımının düşük olduğu hipotezi vardı (50, 84, 98). Böbrek nakilli hastalarda, uzun dönem TKP sonuçlarını ilk açıklayan Cheng ve ark'na (68) göre, minimum 10 yıllık takipte protezlerin sağkalım oranı %78'di. TKP'leri çimentolu olarak uygulamışlardı. Sonuçlar, nakil yapılmamış, genç yaşta gelişen osteoartrit nedeniyle TKP yapılan hastalarla benzerdi. Shrader ve ark'nın (95) 37 hasta (45 kalça) ile yaptıkları çalışmada, çimentolu protezler sonrası %36 oranında gevşeme ve %33 oranında revizyona rağmen, hastaların %81'inde iyi ve mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, düşük kemik kalitesi nedeniyle çimentolu fiksasyonun en sağlam metod olduğu düşünülmekle birlikte, böbrek nakili hastalara press-fit uygulanan çimentosuz TKP'lerin de aynı sağkalımı gösterdiği belirtilmiştir (69, 96).

Çalışmamızın zayıf tarafı, TKP'lerin 4 farklı cerrah tarafından yapılmış olması ve farklı marka protezlerin kullanılmış olmasıdır. Bununla birlikte tüm protezler çimentosuz olarak press-fit fikse edilmişti. Polietilen metal yüzey uygulanan 1 kalça dışında, diğer 16 kalçaya seramik-seramik yüzey uygulanmıştı.

Çalışmamızda, TKP yapılan hastaların erken-orta dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirdik. Komplikasyonlarını araştırdık. Sadece bir hastanın ameliyat sonrası klinik sonucu kötü (HKS: 69,8) olarak değerlendirildi. Hastanın ciddi uyluk ağrısı mevcuttu. Kalan 10 hastanın (16 kalça) sonuçları mükemmel olarak değerlendirildi. TKP sonrası ortalama takip süresi 25,81 ay (4 ay-61 ay) idi. Hiçbir hastada femoral ve asetabular komponentte gevşeme veya instabilite saptanmadı. Ancak takip süresinin en fazla 61 ay olması, TKP'lerin uzun dönem sonuçlarını optimal olarak yansıtmamaktadır.

Litaratürde, böbrek nakli olup, TKP yapılan hastalarda enfeksiyon, dislokasyon, heterotopik ossifikasyon gibi komplikasyonlara rastlanmıştır. Bu komplikasyonların oranları değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalarda enfeksiyon oranı %1,3 ile %19 arasında değişmekte iken (6, 84, 95, 99), bazı

çalışmalarda ise (7, 97, 98) enfeksiyon riskinde hiçbir artış gösterilememiştir. Deo ve ark. (98) da, TKP'den 3,5 yıl sonra herhangi bir enfeksiyon bildirmişlerdir. Karas ve ark. (100) ise %6 oranında, hematogen yayılıma bağlı geç enfeksiyon saptamışlardır. Çalışmamızda hiçbir hastada enfeksiyon ya da yara yeri problemi saptanmamıştır.

TKP'lerdeki dislokasyon oranları, %0 ile %16,7 arasında değişmektedir (6, 95, 98, 101). Dislokasyonların, hastaların genç olmasından, kronik steroide bağlı yumuşak dokuda iyileşmenin gecikmesinden ve protez öncesi kalça eklem hareket açıklığının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, hastaların ortalama yaşı 45,2 olmasına rağmen, hiçbir hastada dislokasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda görülen tek komplikasyon, heterotopik ossifikasyondur. Dört (%41,1) hastada (7 kalça), ektopik kemik oluşumu gösterilmiştir. Üç kalçada 1. derece, 2 kalçada 2. derece, 1 kalçada ise 3. derece heterotopik ossifikasyon saptanmıştır. Hastaların hepsi asemptomatikti ve bu durum herhangi bir müdahale gerektirmemişti. Litaratürde böbrek nakli sonrası TKP uygulanan hastalarda, heterotopik ossifikasyonun sık görüldüğü belirtilmektedir. Görülme oranları %19 ile %80 arasındadır ve evreleri Brooker sınıflamasına göre genelde 1. ve 2. derecedir (6, 73, 95, 102). Oranın bu kadar yüksek olması, bozulmuş kalsiyum metabolizmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda, FBO gelişiminde risk faktörü oluşturabilecek durumları araştırdık. FBO gelişiminde, nakil öncesindeki diyaliz süresi ve şeklinin, verici tipinin ve hastaların VKİ'lerinin etkili olmadığını gördük. Nakil sonrası ilk 1 sene içindeki lomber ve femoral kemik yoğunluğu ölçümleri ile FBO gelişimi arasında bir ilişki saptayamadık. FBO saptanan ve saptanmayan hastaların seri laboratuvar ölçümlerinde (üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ALP, PTH) herhangi bir farklılık bulamadık.

Hastaların nakil sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay,4. ay,6. ay ve 12. aylarda kullandıkları steroid dozlarına göre, FBO gelişimi açısından riskli olabilecek

hasta grubunun belirlenemeyeceği kanısındaız. Siklosporin ya da takrolimus kullanımının ve hastaların takipleri süresince geçirdikleri akut rejeksiyon dönemlerinin FBO riskini arttırmadığını düşünmekteyiz.

FBO nedeniyle yapılan TKP'lerin, hastaların fonksiyonel sonuçlarını mükemmel şekilde değiştirdiğini ve press-fit uygulanan çimentosuz kalça protezlerinin erken-orta dönem takiplerinde yüzde yüz sağkalım sağladığını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Assouline-Dayyan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94-124.
2. Michael AM, David H. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:459-74.
3. Kelman GJ, Williams GW, Colwell Jr CW. Steroid-related osteonecrosis of the knee. Two case reports and a literature review. *Clin Orthop Relat Res* 1990;257:171-6.
4. Drescher W, Schlieper G, Floege J, Eitner F. Steroid-related osteonecrosis-an update. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2728-31.
5. Barry JM. Current status of renal transplantation: patient evaluation and outcomes. *Urol Clin North Am* 2001;28:677-86.
6. Murzic WJ, McCollum DE. Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop* 1994;299:212-19.
7. Radford PJ, Doran A, Greatorex RA, Rushton N. Total hip replacement in the renal transplant recipient. *J Bone Joint Surg* 1989;71:456-9.
8. Hungerford DS, Jones LC. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated?. *Clin Orthop Relat Res* 2004;429:124–30.
9. Michael AM, Henning RJ, Michael GZ, et al. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *International Orthopaedics (SICOT)* 2011;35:465–73.
10. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:729-35.
11. Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:729-35.
12. Jones JP Jr. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985;16:595-633.
13. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2000;370:295-310.
14. Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al. Effect of simvastatin on steroid induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J Orthop Sci* 2008;13:463-8.
15. Wang GJ, Rawles JG, Hubbard SL, Stamp WG. Steroid induced femoral head pressure changes and their response to lipid clearing agents. *Clin Orthop* 1983;174:298-302.
16. Kabata T, Kubo T, Matsumoto T. Apoptotic cell death in steroid induced osteonecrosis: an experimental study in rabbits. *J Rheumatol* 2000;27:2166-71.



17. Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis- a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:1209-13.
18. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. *Endocrinology* 2000;85:2907-12.
19. Mc Avoy S, Baker KS, Mulrooney D, et al. Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1231-6.
20. Yildiz N, Ardic F, Deniz S. Very early onset of steroid-induced avascular necrosis of the hip and knee in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2008;44:1989-92.
21. Massardo L, Jacobelli S, Leissner M, et al. High dose intravenous methylprednisolone therap associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992;1:401-5.
22. Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1992;277:89-97.
23. Asano T, Takahashi K, Fujioka M, et al. Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2003;8:329-33.
24. Landmann J, Renner N, Gachter A, Thiel G, Harder F. Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 1987;69:1226-8.
25. Sakai T, Sugano N, Kokado Y, et al. Tacrolimus may be association with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop* 2003;415:163-70.
26. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 2005;14:385-90.
27. Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008;79:631-6.
28. Saisu T, Sakamoto K, Yamada K, et al. High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:1559-60.
29. Stevens K, Tao C, Lee SU, et al. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: Comparison of radiography, CT, and MR Imaging. *AJR* 2003;180:363-8.
30. Saini A, Saifuddin A. MRI of osteonecrosis. *Clinical Radiology* 2004;59:1079-93.
31. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr Course Lect* 2003;52:337-55.
32. Aaron RK, Gray RRL. Osteonecrosis: Etiology, natural history, pathophysiology, and diagnosis. Callaghan JJ, Rosenberg AG,

- Rubash HE (eds). The adult hip. 2nd edition. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins;2007:463-77.
33. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:16-26.
  34. Parsons SJ, Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 1 Aetiology, pathogenesis, investigation, classification. *Current Orthopaedics* 2007;21:457-63.
  35. Ohzono K, Saito M, Takaoka K, et al. Natural history of nontraumatic avascular necrosis of femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:68-72.
  36. Kopecky KK, Braunstein EM, Brandt KD, et al. Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology* 1991;179:5237.
  37. Hernigou P, Lambotte JC. Bilateral hip osteonecrosis: influence of hip size on outcome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:817–21.
  38. Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:215–23.
  39. Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, et al. Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:217–21.
  40. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 2006;73:500–7.
  41. Iida S, Harada Y, Shimizu K, et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:735–43.
  42. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:459-74.
  43. Dayan YA, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2002;32:94-124.
  44. Lai KA, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 2005;87:2155-9.
  45. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology* 2005;44:352-9.
  46. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 2001;386:173-8.
  47. Donohue JP. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone). In: Rose BD (ed). *Up to date*. Wellesley, Massachusetts, 2005:146-50.
  48. Tsao AK, Roberson JR, Christie MJ, et al. Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 2005;87:22-7.
  49. Kim SY, Kim YG, Kim PT, et al. Vascularized compared with non-vascularized fibular grafts for large osteonecrotic lesions of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 2005;87:2012-18.

50. Bucci JR, Oglesby RJ, Agodoa LY, Abbott KC. Hospitalizations for total hip arthroplasty after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2002;2:999-1004.
51. Abbott KC, Oglesby RJ, Agodoa LY. Hospitalized avascular necrosis after renal transplantation in the United States 2002;62:2250-6.
52. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM. Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1989;246:172-85.
53. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, et al. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res* 2001;387:119-26.
54. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:56-60.
55. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty* 2010;25:118-23.
56. Demirors J, Kaya A, Akpınar S, Tuncay C, Tandogan RN. Effect of long-term steroid use on prognosis for patients with surgically treated avascular necrosis of the hip. *Transplant Proc* 2002;34:2114-8.
57. Hungerford DS, Jones LC. Core Decompression. *Techniques in Orthopaedics* 2008;23:26-34.
58. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996;324:169-78.
59. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res* 1991;268:140-51.
60. Koo KH, Kim R, Kim YS, et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21:299-303.
61. Deirmengian GK, Israelite CL, Nelson CL, Garino JP. Bone grafting procedures. *Techniques in Orthopaedics* 2008;23:35-43.
62. Plakseychuk AY, Kim SY, Park BC, et al. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:589-96.
63. Dabov G, Perez EA. Miscellaneous nontraumatic disorders. Canale ST. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 10th edition. United States Of America: Mosby; 2003:946-55.
64. Biswal S, Hazra S, Yun HH, Hur CY, Shon WY. Transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in young adults. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1529-37.
65. Varitimidis SE, Dimitroulias AP, Karachalios TS, Dailiana ZH, Malizos KN. Outcome after tantalum rod implantation for treatment of femoral head osteonecrosis: 26 hips followed for an average of 3 years. *Acta Orthop* 2009;80:20-5.

66. Hungerford MW, Mont MA, Scott R, et al. Surface replacement hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1656-64.
67. Yamano K, Atsumi T, Kajiwara T, et al. Bipolar endoprosthesis for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:150-1.
68. Cheng EY, Klibanoff JE, Robinson HJ, Bradford DS. Total hip arthroplasty with cement after renal transplantation. *J Bone Joint Surg* 1995;77:1535-42.
69. Alpert B, Waddell JP, Morton J, Bear RA. Cementless total hip arthroplasty in renal transplant patients. *Clin Orthop* 1992;284:164-9.
70. Gruen TA, McNeice GM. Modes of failure of cemented stem-type femoral components. A radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop* 1979;141:17-47.
71. Engh CA, Bobyn JD, Glassman AH. Porus-coated hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1987;69:45-55.
72. De Lee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop* 1976;121:20-32.
73. Callaghan JJ, Dysart SH, Savory CG. The uncemented porous coated anatomic total hip prosthesis. *JBJS* 1988;70:337-46.
74. Broker A, Bowerman JW, Robinson RA, et al. Ectopic ossification following total hip replacement incidence and a method of classification. *JBJS* 1973;55:1629-32.
75. Atallah AM, Abou El-Ghar ME, Ghoneim MA. Osteonecrosis in kidney recipients: has hypocalcaemia a role? *Rheumatol Int* 2009;30:75-9.
76. Hedri H, Cherif M, Zouaghi K, et al. Avascular osteonecrosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1036-8.
77. Takao M, Sakai T, Nishii T, et al. Incidence and predictors of osteonecrosis among cyclosporin or tacrolimus treated renal allograft recipients. *Rheumatol Int* 2011;31:165-70.
78. Paydas S, Balal M, Demir E, Sertdemir Y, Erken U. Avascular osteonecrosis and accompanying anemia, leucocytosis, and decreased bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:863-6.
79. Harrington KD, Murray WR, Kountz SL, Belzer FO. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *J Bone Joint Surg* 1971;53:203-15.
80. Tang S, Chan TM, Lui SL, et al. Risk factors for avascular bone necrosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1873-5.
81. Saito M, Ueshima K, Fujioka M, et al. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop* 2014;85:266-70.
82. Inoue S, Horii M, Asano T, et al. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci* 2003;8:751-6.
83. Ekmekci Y, Keven K, Akar N, et al. Thrombophilia and avascular necrosis of femoral head in kidney allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3555-8.

84. Han D, Kim S, Chang J. Avascular necrosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3034–5.
85. Tervonen O, Mueller DM, Matteson EL, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip: prevalence in an asymptomatic population at risk. *Radiology* 1992;182:845–7.
86. Mulliken BD, Renfrew DL, Brand RA, Whitten CG. Prevalence of previously undetected osteonecrosis of the femoral head in renal transplant recipients. *Radiology* 1994;192:831–4.
87. Fink B, Degenhardt S, Paselk C, et al. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116:151–6.
88. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1997;63:977-83.
89. Kubo T, Fujioka M, Yamazoe S, et al. Relationship between steroid dosage and osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation as measured by magnetic resonance imaging. *Transplant Proc* 1998;30:3039-40.
90. Abbott KC, Koff J, Bohlen EM, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2005;79:330-6.
91. Beaulé PE, Amstutz HC. Management of Ficat stage III and IV osteonecrosis of the hip. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:96-105.
92. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:213–9.
93. Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, et al. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magn Reson Imaging* 2001;19:985–91.
94. Le Parc JM, André T, Helenon O, et al. Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:413-20.
95. Shrader MW, Schal D, Parvizi J, McCarthy JT, Lewallen DG. Total hip arthroplasty in patients with renal failure: a comparison between transplant and dialysis patients. *J Arthroplasty* 2006;3:324-9.
96. Orwin JF, Fisher RC, Wiedel JD. Use of the uncemented bipolar endoprosthesis for the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the hip in renal transplantation patients. *J Arthroplasty* 1991;6:1-9.
97. Devlin VJ, Einhorn TA, Gordon SL, Alvarez EV, Butt KMH. Total hip arthroplasty after renal transplantation: long-term follow-up study and assessment of metabolic bone status. *J Arthroplasty* 1988;3:205-13.
98. Deo S, Gibbons CL, Emerton M, Simpson AH. Total hip replacement in renal transplant patients. *J Bone Joint Surg* 1995;77:299-302.
99. Tannenbaum DA, Matthews LS, Grady-Benson JC. Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation. *J Bone Joint Surg* 1997;79:36-43.

100. Karas SE, Gebhardt EM, Kenzora JE, Thornhill TS. Total hip arthroplasty for osteonecrosis following renal transplantation. *Orthop Trans* 1984;8:379-80.
101. Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Baczkowska T, et al. Bisphosphonates are effective prophylactic of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:165-7.
102. Morris CD, Einhorn TA. Bisphosphonates in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 2005;87:1609-18.
103. Malizos KN. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007;63:16-28.
104. Sakaia T, Sugano N, Tsuji T, et al. Serial magnetic resonance imaging in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model: an experimental longitudinal study. *Magn Reson Imaging* 2000;18:897-905.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ömer Faruk Bilgen'e, Anabilim Dalı başkanımız ve eğitimime büyük katkısı bulunan Prof. Dr. Burak Demirağ'a, ortopedi eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tufan Kaleli, Prof. Dr. Kemal Durak, Prof. Dr. Bartu Sarısözen, Doç. Dr. Sadık Bilgen, Doç. Dr. Burak Akesen, Doç. Dr. Teoman Atıcı ve Dahiliye Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Alpaslan Ersoy'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm ortopedi personeline, beni her zaman destekleyen sevgili eşim Başak Erdemli Gürsel'e ve bu günlere gelmemde büyük emekleri olan aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Enis Gürsel

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa Özel İnal Ertekin İlkokulu'nda, ortaokulu Bursa Anadolu Lisesi'nde, lise eğitimimi Bursa Özel Nilüfer Fen Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2007 yılında bitirdim. Ekim 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. Haziran 2009 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.