

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE KEMİK İLİĞİ ÖDEMİ BULUNAN  
HASTALARDA İNTRAVENÖZ İLOPROST TEDAVİSİNİN  
ERKEN DÖNEM RADYOLOJİK VE SEMPTOMATİK  
SONUÇLARI**

**DR. İFTİKHAR QURBANOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2020**

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE KEMİK İLİĞİ ÖDEMİ BULUNAN  
HASTALARDA İNTRAVENÖZ İLOPROST TEDAVİSİNİN  
ERKEN DÖNEM RADYOLOJİK VE SEMPTOMATİK  
SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İFTİKHAR QURBANOV**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Hasan TATARİ**

## İÇİNDEKİLER

### İçindekiler

|                                                                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| TABLO LİSTESİ .....                                                                                                 | ii    |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                                                                                 | iv    |
| KISALTMALAR.....                                                                                                    | v     |
| ÖZET .....                                                                                                          | vi    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                                              | 4     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                                             | 6     |
| 2.1. Kemik Anatomisi Ve Histolojisi .....                                                                           | 6     |
| 2.2. Kemik Hücreleri .....                                                                                          | 7     |
| 2.3. Kemik İliği .....                                                                                              | 7     |
| 2.4. Kemik İliği Ödemi .....                                                                                        | 8     |
| 2.5. Kemik İliğinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi.....                                                        | 13    |
| 2.6. İloprost Tedavisi .....                                                                                        | 14    |
| 3. YÖNTEM.....                                                                                                      | 17    |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                   | 20    |
| 4.1 İloprost Tedavisi Alan Tüm Hastaların Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması .....                                  | 20    |
| 4.2 Eşleştirme yapılarak seçilen İloprost Tedavisi Alan Hasta Verilerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması ..... | 31    |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                    | 42    |
| 6. SONUÇ .....                                                                                                      | 50    |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                                                                   | 51    |
| 8. EK-1, EK-2, EK-3, EK-4, EK-5.....                                                                                | 59-63 |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Kemik İliği Ödeminin Sınıflandırılması .....                                                                                                            | 9  |
| Tablo 2. Kemik İliği Ödemi Sendromunun Genel Özellikleri.....                                                                                                    | 11 |
| Tablo 3. Çalışmaya katılanların çalışma gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları.....                                                                            | 21 |
| Tablo 4. Hastaların etiyolojilerine göre dağılımları.....                                                                                                        | 22 |
| Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                                               | 23 |
| Tablo 6. Hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                                                         | 23 |
| Tablo 7. Hastaların yaş ve şikayetlerinin sürelerinin ortalamaları.....                                                                                          | 24 |
| Tablo 8. Çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları.....                                | 25 |
| Tablo 9. Çalışma gruplarında hastaların etiyolojilerine göre dağılımları.....                                                                                    | 26 |
| Tablo 10. Çalışma gruplarına göre hastaların tedavi öncesi yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                                 | 27 |
| Tablo 11. Çalışma gruplarına göre hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                                | 28 |
| Tablo 12. Çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması.....          | 29 |
| Tablo 13. Cinsiyete göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması.....                   | 30 |
| Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması.....                                                              | 31 |
| Tablo 15. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların çalışma gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımları .....                                                      | 31 |
| Tablo 16. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların etiyolojilerine göre dağılımları .....                                                                         | 32 |
| Tablo 17. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi öncesi yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                            | 32 |
| Tablo 18. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları.....                                           | 33 |
| Tablo 19. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların VAS skoru ortalamaları.....                                                                                    | 33 |
| Tablo 20. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları ..... | 34 |

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 21. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları .....                                                              | 35 |
| Tablo 22. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların etiyojilerine göre dağılımları .....                                                               | 35 |
| Tablo 23. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların tedavi öncesi yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarındaki dağılımları .....                             | 36 |
| Tablo 24. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları .....                              | 37 |
| Tablo 25. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyete göre dağılımları .....                                                                   | 38 |
| Tablo 26. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları .....             | 39 |
| Tablo 27. Eşleştirme yapılarak seçilen cinsiyete göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması ..... | 40 |
| Tablo 28. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması .....                                            | 40 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Iloprost etkileri.....                                                                               | 15 |
| Şekil 2. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımları.....                                                    | 20 |
| Şekil 3: Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları.....                    | 30 |
| Şekil 4: Tedavi grubu talus kemik iliği ödemi hastasının tedavi öncesi ve sonrası kontrol MR görüntüleri..... | 43 |
| Şekil 5. Kontrol grubu Medial femoral kondil KİÖ tedavi öncesi ve 6 hafta sonrası MR görüntüsü<br>.....       | 44 |
| <br>                                                                                                          |    |
| EK- 1 ( İLOMEDİN TEDAVİSİ HASTA ONAM FORMU) .....                                                             | 57 |
| EK-2 (KEMİK İLİĞİ ÖDEMİ ILOPROST TEDAVİ FORMU) .....                                                          | 58 |
| EK-3 (TEDAVİ GRUBU HASTALARIN VERİLERİ) .....                                                                 | 59 |
| EK-4 (KONTROL GRUBU HASTALARIN VERİLERİ) .....                                                                | 60 |
| EK-5 (GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU) .....                                         | 61 |

## KISALTMALAR

KİÖ: Kemik iliği ödemi

KİÖS: Kemik iliği ödemi sendromu

AEKİÖ: Alt ekstremitte kemik iliği ödemi

İVİ: İntravenöz İloprost

VAS: Vizüel Analog Skala

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

ARCO: Association Research Circulation Osseous

PGI<sub>2</sub>: Prostaglandin I<sub>2</sub>

HBO: Hiperbarik oksijen

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bizlere bilgi ve tecrübeleriyle ışık tutan, tez yapım sürecinin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Prof Dr. Hasan Tatarı'ye saygılarımı sunarım. Hocadan daha çok bir abi gibi, cerrahi nosyon ve beceri kazanmamızdaki en büyük pay sahipleri olan başta sayın Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr. Hasan Havıçcıoğlu, değerli hocalarımız Prof Dr. Halit Pınar, Prof Dr. Haluk Berk, Prof Dr. İzge Hakan Günel, Prof Dr. Mustafa Özkan, Prof Dr. Vasfı Karatosun, Prof Dr. Ömer Akçalı, Prof Dr. Can Koşay, Prof Dr. Kadir Bacakoğlu, Prof Dr. Mehmet Erduran, Doç Dr. Ahmet Karakaşlı, Doç Dr. Onur Hapa, Doç Dr. İsmail Safa Satoğlu, Doç Dr. Onur Başçı Ve Uzm. Dr. Onur Gürsana teşekkürlerimi sunarım.

Bugün sahip olduklarımdaki en büyük pay sahibi olan, çok zor şartlar altında hiçbir şeyin yokluğunu hissettirmeden eğitimimdeki en büyük destekçim olan canım annem (Sevda Gurbanova), babam (Aydın Nureddin oğlu Gurbanov) ve kız kardeşime (Günel Tahirova) teşekkürü borç bilirim.

Poliklinik, servis ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire abla ve kardeşlerimize, sağlık memurlarına, sekreter hanımlara ve personelimize teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Kemik iliği ödemi (KİÖ), kemik ağrısı ve kemik iliğinde interstisyel sıvı artışı ile karakterize nadir görülen ve kendi kendini sınırlayan bir durumdur. KİÖ'nin en çok rastlandığı bölgeler kalça, diz, ayak bileği ve ayak kemikleridir. Alt ekstremitelerde kemik iliği ödemi (AEKİÖ) bulunan hastaların MR görüntüleri ve ağrıları değerlendirilerek intravenöz İloprost (İVİ) tedavisinin etkinliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya retrospektif olarak alt ekstremitelerde kemik iliği ödemi nedeniyle tarafımızca takip edilen toplam 56 hasta alınmıştır. 14 hastaya yük vermeme, 42 hastaya İloprost ve yük vermeme tedavisi uygulanmıştır. İloprost tedavisi alan hastalar servisimize interne edilerek 5 gün süreyle günde bir kez olmak üzere 1 ampul İloprost (20mcg/ml) yavaş infüzyonla 6 saat boyunca monitorize edilerek uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama 6. Haftada MR ve Vizüel Analog Skala (VAS) sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

**Bulgular:** Kliniğimizde AEKİÖ ile takip edilen hastaların 14 (%25) 'ü kontrol (bölgesel yük vermeme ile izlenen) grubunu, 42 (%75) 'si tedavi (intravenöz iloprost + bölgesel yük vermeme ile tedavi edilmiş) grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 47, 7 yaş olup, % 53,6'sı erkek ve % 46, 4'ü kadındır.

Çalışmaya katılanların 45 (% 80, 4)'inin tedavi öncesi MR sonucuna ulaşılmış ve tamamı ARCO evre 1 olarak tespit edilmiştir. Tedavisi sonrası MR sonuçlarında ise 39 (% 69, 6)'unun tedavi sonrası MR sonucuna ulaşılmış olup 1 (%2, 5) hastada ARCO evre1, 38 (%97,5) hastada ARCO evre 0 olarak tespit edilmiştir. Hastaların şikâyetlerinin süre ortalaması 13, 96 ay olup, tedavi öncesi VAS skoru ortalaması 8, 23±1,56 (ortalama±SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması 3,36±2,34 (ortalama±SD) idi.

Tedavi öncesi VAS skor ve tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda tedavi öncesi VAS skoru ve tedavi sonrası VAS skoru ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8,50 (6-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3,50 (1-10) Ortanca

(Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,003$ ). Çalışma grubunda tedavi öncesi VAS skoru ve tedavi sonrası VAS skoru ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** AEKİÖ ile takip edilen, İVİ tedavisi verilen ve verilmeyen tüm hastaların VAS skorlarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu iki tedavi protokolü arasında anlamlı bir klinik, radyolojik fark bulunamamıştır. Kontrol grubunun hasta sayısı İloprost tedavisi alan hasta grubuna göre daha az olup daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar çıkabilir.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bone marrow edema (BME) is a rare and self-limiting condition characterized by bone pain and increased interstitial fluid in the bone marrow. The most common areas of BME are the bones of the hip, knee, ankle and foot. It was aimed to reveal the effectiveness of intravenous Iloprost (IVI) treatment by evaluating the MR images and pain of patients with lower extremity bone marrow edema (LEBME).

**Materials and Method:** A total of 56 patients, who were followed up retrospectively for lower limb bone marrow edema were included in the study. 14 patients were advised not to bear weight on the effected limb, 42 patients were given ilioprost infusion and were advised not to bear weight on the effected limb. Patients who received iloprost treatment were admitted to our service and monitorized while 1 ampule of Iloprost (20mcg / ml) was administered for 6 hours via a slow infusion for 5 days. The evaluation of the MRI and Visual Analogue Scale (VAS) results were done before and 6 weeks after the treatment.

**Results:** In our clinic, 14 (25%) of the patients who were followed up with LEBME constituted the control group (followed with non-weight bearing treatment), and 42 (75%) of the patients were the other group (treated with intravenous iloprost + non-weight bearing treatment). The average age of patients included in the study were 47, 7 years old, 53,6% were males and 46,4% were females.

Forty-five (80,4%) of the participants of the study had MR results before treatment and all of them were identified as ARCO stage 1. After the treatment 39 (69,6%) of the patients' MR results were accessed. After treatment 1 (2,5%) patient, ARCO was stage 1, and 38 (97,5%) patients were identified as ARCO stage 0. The mean duration of complaints of the patients was 13, 96 months, and the mean VAS score before treatment was  $8,23 \pm 1,56$  (mean  $\pm$  SD), and the mean after-treatment VAS score was  $3,36 \pm 2,34$  (mean  $\pm$  SD).

**Conclusion:** All patients who were followed-up with LEBME, regardless of IVI treatment, showed a significant improvement in their VAS scores. There was no significant clinical and radiological difference between these two treatment protocols. The number of patients in the control group is less than that of the patients receiving iloprost treatment, and different results may occur in studies with larger sample.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

KİÖ'nin en çok rastlandığı bölgeler kalça, diz, ayak bileği ve ayak kemikleridir (1). KİÖS durumunda bu kemiklerin MR görüntü kesitlerinde sinyal artışı görülür (2). KİÖS'nun konservatif tedavisinde; ödemli kemiğin yük verilmeyerek istirahati (3), hiperbarik oksijen tedavisi (4), şok dalga tedavisi (5), bifosfonat tedavisi (6) ve iloprost (7) tedavisi gibi seçenekler bulunmaktadır. Tüm konservatif tedavilerdeki amaç kemiğin yeniden perfüzyonudur.

Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi ile görüntülenemeyen kemik iliği ödemi, manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rutin kullanılmasından sonra daha çok tanınır olmuştur. KİÖ, pek çok farklı hastalıkla birliktelik gösteren bir bulgudur. Nonspesifik bulgular çoğunluktadır, bu yüzden hastanın anamnez bilgileri ve klinik bulguları birçok olguda kesin tanı için gereklidir.

KİÖ, kapalı bir kompartman olan kemik yapının içerisinde hücre içi veya dışı sıvı miktarının kemik iliğinde artışıdır. Bu basınç artışı ağrıya yol açar. İstirahat ve hareket durumunda belirgin ağrı gözlenir. MRG tetkikinde ödeme bağlı basınç artışı sonucu oluşan venöz dönüş azalması veya vaskülarizasyonun iyi olası nedeniyle sinyal artışı izlenebilir.

ARCO ilk olarak 1991 yılında Ficat Arlet ve Steinberg sınıflaması baz alınarak geliştirilmiştir. Toplamda 7 evresi olan bu sınıflama 1994 yılında revize edilerek 5 evreye indirilmiştir.

ARCO 0'da preklinik tablo, ARCO 1'de MR görüntülerinde ödem, ARCO 2'de röntgende değişiklikler, ARCO 3'te subkondral kırık, ARCO 4'te eklemde daralma olarak evrelenmiştir (8).

ARCO sınıflaması kalça osteonekroz evrelemesi için kullanılsa da kalça dışı osteonekroz ile ilgili çalışmalarda da geçerliliği bulunmaktadır (7).

Ayak ve ayak bileği Association Research Circulation Osseous (ARCO) (8) Evre I-II kemik iliği ödeminde İVİ tedavisi sonrası 12. haftada hasta bildirimli anket sonuçları, VAS skorlarında anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinde kemik iliği ödeminde tamamen gerileme olduğu bildirilmiştir (7).

Femur başı ARCO Evre I ve Evre II-III kemik iliği ödeminde İVİ etkinliklerini karşılaştıran bir başka çalışmada tedavi sonrası 12. haftada hem Evre I hem de Evre II-III'te İVİ tedavisi hasta

bildirimli anket sonuçları ve VAS skorlarında anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinde kemik iliğinde gerileme olduğu ortaya konmuştur (9). Talus kemik iliği ödeminde İVİ tedavisi sonrası ayak bileği fonksiyon skorunda iyileşme ve MR görüntülerinde 3. ayda kemik ödeminde gerileme gösterilmiştir (10). Diz eklemi ARCO Evre I-II kemi kiliği ödemi bulunan hastalarda İVİ sonrası 3. ayda fonksiyonel skorlarda anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinin %80'inde kemik iliğinde tamamen gerileme bildirilmiştir (11). Ayak ve ayak bileğinde ARCO Evre I-II-III kemik iliği ödemi bulunan hastaların İVİ tedavisi sonrası 3. ayda %60'ında ağrı ve %80'inde kemik ödemi anlamlı olarak azalmış ve ayrıca İVİ etkinliğinin kemik iliği ödemi etiyolojisine ve ARCO evresine göre değişiklik göstermediği de ortaya konmuştur (12).

İVİ tedavisi sonrası ilgili ekstremiteye kemik iliği ödemi gerileyinceye kadar yük verdirmemek, rutin kullanılan bir tedavi protokolüdür. Bu istirahat döneminde hastalar ambulasyonunu çift koltuk değneği ya da tekerlekli sandalye ile sağlamaktadır. Bu açıdan hastaların günlük yaşam aktiviteleri önemli ölçüde etkilenmektedir. Literatür incelendiğinde AEKİÖ'de İVİ tedavisinin etkinliği en erken 12. haftada incelenmiş ve gösterilmiştir. Fakat daha erken dönemde İVİ etkinliğini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden AEKİÖ bulunan ve İVİ ile tedavi edilen hastaların VAS skorları ve MR görüntüleri iyileşme beklediğimiz daha erken dönem olan 6. haftada incelenecektir. Çalışmamızın sonuçları hastaların günlük yaşama daha çabuk katılmalarına olanak sağlayacak bilgiler sunacak, literatür ve klinisyenlere fikri katkılar sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Anatomisi Ve Histolojisi

Kemik, kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özelleşmiş, canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Toplam vücut ağırlığının %15'ini teşkil eder. Ağırlığının %70'ini mineraller ve inorganik maddeler, %22'sini organik maddeler ve %8'ini su oluşturur.

Kemik dokusunun 3 ana işlevi vardır (13) :

- Mekanik destek ve hareket (kaslar için yapışma yeri oluşturarak vücut hareketlerinin ve postürün sağlanması)
- Koruma (tüm organlar ve kemik iliği için)
- Metabolik ve depo (vücudun en önemli mineral deposudur. Kalsiyumun %99'u, fosfatın %85'i, magnezyumun %50'si kemiklerde depolanmaktadır).
- Ayrıca hematopoezde ve immün sistem fonksiyonlarında da görev alır.

Kemikler yapısal olarak kompakt ve spongiyöz olarak 2 farklı formdadırlar.

Kompakt kemiğin kalınlığı onun lokalizasyonuna ve mekanik olarak yaptığı işe göre değişir. Sert kemik olarak da bilinir. Sert olmalarına rağmen kıkırdak dokusundan farklıdır, damar içermeleridir. Ağırlık taşıyan kuvvetlere ve büyük gerilim kuvvetlerine maruz olan sahalarda en kalın, ağırlık taşıyan kuvvetleri ileten yerlerde ise en ince durumdadır (14). Kortikal kemikler, vücut iskelet kemiklerinin %80'ini oluşturmakla birlikte esas olarak koruyucu ve mekanik bir fonksiyon üstlenir.

Spongiyöz (trabeküler, süngerimsi) kemik gözenekli bir yapıya sahiptir, birbirleriyle bağlanmış tabakalardan ve trabeküler kemik desteklerinden oluşmuştur. Medüller kavite içinde yerleşmiştir. Yetişkinlerde lamelli kemiğin 4. tipidir. Lamelli kemiğin uzun eksenine paralel olarak düzenlenmiştir. Yaş ilerledikçe buradaki yağlı doku artışı nedeniyle medulla osseum flava adını alır. Sternum, ilyak kemik ve vertebralar gibi bazı kemiklerde ise ileri yaşa rağmen bu dönüşüm gerçekleşmez. Spongiyöz kemikler vücut iskelet kitlesinin %20'sini oluşturur. Vertebra korpusları, pelvis ve diğer büyük düz kemiklerin iç kısmında yerleşirler. Yaşam boyu kan hücrelerinin üretildiği yerdir. Normal kemik iliği üç bölüm içerir. Bunlar trabeküler kemik,

kırmızı kemik iliği ve sarı kemik iliğidir. Trabeküler kemik, kırmızı ve sarı kemik iliği hücrelerine destek görevi görür ve yaşla beraber trabekül sayısı azalır (14).

## **2.2. Kemik Hücreleri**

Kemik dokusunda bulunan üç tür temel hücre vardır. Bunlar osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir. Osteoblastlar ve osteoklastlar kemik matriks döngüsünün temel hücre aktörleridir. Bu hücreler, kemikteki yapım ve yıkım döngüsü yani remodelasyondan sorumludur.

Osteoblastlar, kemik matriksinden sorumludur. Mineralize olacak matriksi (osteoid) üretir ve osteoid içerisinde yerleşmiş olanlarına osteosit adı verilir. Matriksin kanalcıkları arasındaki boşluklara laküna adı verilir ve her bir lakünada bir osteosit bulunur. Osteoklastlarise mineralize olmuş olan yaşlanmış matriksin programlı olarak yıkılmasında görev yapar. Hematopoietik hücrelerin mononükleer serisinden köken alırlar. Osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörü bulunur.

Howship lakünası adı verilen yerlerde osteoklastlar bulunur. Bunlar, kemiğin rezorpsiyon yapan hücreleridir. Büyüklükleri ve birden fazla nükleusları ile karakterizedir. Monositler ve makrofajlar gibi kemik iliğinin pluripotent hücrelerinden oluşurlar. Osteoklastların işlevi sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilir. Kalsitonin reseptörlerine sahip osteoklastların paratiroid hormon reseptörü bulunmaz (15).

Osteositler, osteonun santral lümeni ve lameller kemik arasında bulunur. Osteositler osteoblastların yüzey rezorpsiyonuna bağlı olmadan rezorpsiyon ve sekresyon görevlerini yürütebilir. Her lakunada bir osteosit bulunur. Osteoblastlar ile karşılaştırıldığında, yassı badem şeklindeki osteositler, epeyce azalmış granüllü endoplazmatik retikulumu, golgi ve daha koyulaşmış kromatin sergilerler. Bu hücreler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludur. Ölümelerini takiben matriks erimesi görülür.

## **2.3. Kemik İliği**

Bol boşluklu, adeta petek gibi bir dokusu olan trabeküler kemik dokusu kemik iliği ile doludur. Vücudun oksijenasyonunu, bağışıklık ve pıhtılaşma faktörü gereksinimini sağlayan yaşamsal

öneme sahip bir organdır. Embriyoda yaklaşık on altıncı haftada kemik iliği aktive olur ve yirmi sekizinci haftadan sonra da kan hücreleri yapımında primer yer alarak fonksiyon görür. Kemik iliğindeki kan hücreleri yapımı, doğumdan sonra da yaş ilerledikçe azalan bir şekilde devam eder. Erişkinlerde total ağırlığı 1600-3700 gram civarındadır. Bu ağırlığın %50'si hematopoietik olarak inaktif yağ hücrelerinden oluşan ilikten ve geri kalanı hematopoietik olarak aktif ilikten meydana gelir.

Kemik iliği iki formda bulunur: Hematopoietik olarak aktif olan kırmızı ilik ve aktif olmayan sarı ilik. Sarı ilikte yağ hücreleri çok yoğun olarak bulunur.

**Kırmızı Kemik İliği:** Eritrositler, lenfositler ve trombositler burada üretilmekte olup miyeloid dokudan zengindir. Kırmızı ilik başlıca yassı kemiklerde (sternum, kafatası, kaburgalar, omurgalar ve kürek kemikleri gibi) ve uzun kemiklerden olan femur ve humerusun proksimal ucundaki süngerimsi kısımda bulunur. Kırmızı kemik iliğinde %40 su (serbest ve bağlı), %20 protein ve %40 (%25- 50) yağ bulunmasına karşın; sarı kemik iliğinde %15 su, %5 protein ve %80 yağ bulunur (16, 17). Doğumda kemik iliğinin tümü aktif kırmızı ilik formundadır. Yerel ısı, oksijenasyon, damarlanma gibi nedenler öne sürülmekle birlikte, kesin olarak ispatlanamayan uyarılar ile kırmızı ilik, sarı iliğe dönüşmeye başlar. Doğumdan sonraki ilk haftalar içinde el ve ayak terminal falanksların da bu değişim (konversiyon) saptanır. Erişkinde aktif kemik iliği; kranium, vertebralar, kostalar, pelvis, humerus ve femurun proksimal metafizinde bulunur.

**Sarı Kemik İliği:** İçerisinde çok fazla yağ hücresi olduğundan sarı renklidir. Sarı kemik iliği, kan hücreleri yapımı açısından aktif değildir. Sarı kemik iliğinde yağ hücrelerinin amacının, kırmızı kemik iliği hücreleri için yüzey ya da beslenme desteği sağladığı düşünülmektedir. Yaşlanmayla beraber gerçekleşen osteoporoz ile trabeküler kemik azalır ve oluşan boşlukları yağ hücreleri doldurur.

#### **2.4. Kemik İliği Ödemi**

Kemik iliği ödemi (KİÖ) 1988 yılında ilk olarak diz ekleminde Yao ve Lee tarafından tanımlanmıştır (18). Yapısal olarak, etkilenen kemik iliğinde sıvı birikimi olarak tanımlanır. Tek başına bir klinik rahatsızlık olarak ya da başka patolojilere eşlik eden bir bulgu olarak karşılaşılabılır (19). Yakın zamana kadar KİÖ'nin hastalıklara katkısı veya ağrıyla ilişkisi net

bilinmemekteydi. Son yıllarda ise hastaların semptomlarıyla ilişkisi, hastalık prognozu ve klinik durumlarıyla önemsenen bir konu olmuştur. Uygun görüntüleme teknikleri kullanılarak ayırıcı tanısının yapılması, olguların yönetiminde esastır ve belirli patolojilerin progresyonunun azaltılması veya önlenmesinde önemlidir (20,21). Direkt grafi ya da bilgisayarlı tomografi ile görüntülenemeyen kemik iliği ödemi, manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rutin kullanılmasından sonra daha çok tanınır olmuştur.

KİÖ, pek çok farklı hastalıkla birliktelik gösteren bir bulgudur. İlk sınıflama, Hoffman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (22). Bu sınıflamada, KİÖ'nin nedenleri üç grupta toplanmıştır.

1. İskemik KİÖ: Osteonekroz, kemik iliği ödemi sendromu, osteokondritis dissekans, kompleks rejyonel ağrı sendromu
2. Mekanik KİÖ: Kemik kontüzyonu, mikrokırık, stres kaynaklı, stres kırığı
3. Reaktif KİÖ: Gonartroz, osteoartrit, ameliyat sonrası KİÖ, tümör kaynaklı KİÖ

2008 yılında Starr ve arkadaşları KİÖ için detaylı bir sınıflandırma yapmışlardır (23) (Tablo:1).

**Tablo 1. Kemik İliği Ödeminin Sınıflandırılması**

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| Dejeneratif lezyonlar                                |
| Dejeneratif artropati                                |
| Enflamatuvar lezyonlar                               |
| Enflamatuvar artropatiler (seropozitif, seronegatif) |
| Fibrosis ile giden sistemik kronik enflamasyon       |
| İskemikLezyonlar                                     |
| Kemik iliği ödemi sendromu                           |
| Avasküler nekroz                                     |

|                                 |
|---------------------------------|
| Kompleks bölgesel ağrı sendromu |
| Orak hücreli anemi              |
| Enfeksiyöz lezyonlar            |
| Osteomiyelit                    |
| Septik artrit                   |
| Metabolik/endokrin lezyonlar    |
| Hidroksiapetit depo hastalığı   |
| Gut                             |
| İyatrojenik lezyonlar           |
| Lokal cerrahi                   |
| Radyoterapi                     |
| İlaca bağlı/toksik miyelopati   |
| Kalsiurin inhibitör sendromu    |

Bu sınıflamadan da görüldüğü gibi KİÖ basit bir travmadan neoplastik lezyonlara kadar birçok farklı hastalıkla birlikte görülebilir. Bu nedenle ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir.

Kemik iliği ödemi sendromu (KİÖS), kemik ağrısı ve kemik iliğinde interstisiyel sıvı artışı ile karakterize, nadir görülen ve kendi kendini sınırlayan bir sendromdur (24, 25). Algodistrofi, geçici osteoporoz ya da geçici KİÖ sendromu gibi değişik terimlerle tanımlanan bu patoloji, kendisini sınırlayan bir hastalıktır. KİÖS'nun en çok rastlandığı bölgeler; kalça, diz, ayak bileği ve ayak kemikleridir. Patoloji, ekleme yakın yerleşimde olduğunda genellikle ağrılı olmaktadır. Ağrı, kemik iliğindeki neovasküler yapılarda bulunan duyu sinirlerinin irritasyonu veya zarar görmesi sonucu oluşmaktadır (26). Normalde 20-30 mmHg olan kemik içi basıncın kemik iliği ödemi sonucu 50-90 mmHg'ya çıkması, sinirlerde irritasyona neden olur (27). KİÖS durumunda

bu kemiklerin MR görüntü kesitlerinde sinyal artışı görülür. KİÖS konservatif tedavisinde; ödemli kemiğin yük taşıtılmayarak istirahati, hiperbarik oksijen tedavisi, şok dalga tedavisi, bifosfonat tedavisi ve iloprost tedavisi gibi seçenekler bulunmaktadır (3). Dekompresyonun ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (28). Tüm konservatif tedavilerdeki amaç, kemiğin yeniden perfüzyonudur.

**Tablo 2. Kemik İliği Ödemi Sendromunun Genel Özellikleri**

|                       |                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patofizyoloji         | Epifizyel ve emetafizyel kemiğin yaygın Arteriyel inflow, venöz outflow, intravasküler geri dönüşümlü iskemisi                                                                          |
| İki taraflı etkileşim | %50                                                                                                                                                                                     |
| Risk faktörleri       | Hastaların çoğunda yok; hamilelik, Hiperkalsiüri,Vitamin D eksikliği, Primer hiperparatiroidizm , Sigara, Alkol                                                                         |
| Doğal süreç           | 6-18 ay içerisinde kendiliğinden iyileşir, osteonekroza ilerlemesi tartışmalı                                                                                                           |
| Histoloji             | Kemik iliği kavitelerinde intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı birikimi, yağ hücresi yıkımı, fibrovasküler rejenerasyon, azalmış kemik mineral yoğunluğu, trabekül sayısında azalma yok |
| Radyoloji             | Başlangıçta normal görünüm, haftalar sonra yaygın demineralizasyon (transient osteoporoz)                                                                                               |
| MRG                   | Erken dönemde tanı, T1 ağırlıklı düşük sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi                                                              |
| Klinik süreç          | Ağrının ani veya aşamalı olarak başlaması, aktivite sırasında, istirahatte ve geceleri ağrı ve harekette kısıtlanma                                                                     |

KİÖS erkeklerde kadınlara göre 3 kat fazla görülür. Laboratuvar testleri genellikle normaldir. Etiyolojisiyle ilgili farklı görüşler vardır. Tromboembolizm, arteriyel veya venöz akımda obstrüksiyon, vaskülitte sekonder damar duvarı zedelenmesi gibi intramedüller basınç artışı nedenleri ve bozulmuş lipid metabolizması, azalmış fibrinoliz, protein S eksikliği, sistemik osteoporoz, D vitamini eksikliği, C vitamini eksikliği, mikrotravma ve sigara etiolojide suçlanmıştır. Biyomekaniğin etiyolojik faktör olduğunu iddia eden yazarların yanında en yaygın görüş KİÖS'nun etiyojisinin iskemik olduğudur. KİÖS'ta asemptomatik intravenöz tromboz geliştiği ve bu iskeminin ancak adipositlerde nekroza ve hematopoietik hücrelerde azalmaya neden olduğu, kan akımının yeniden sağlanması ile ortaya çıkan reaktif hiperemi ve vazodilatasyonun ise KİÖS'na ve ağrıya neden olduğu düşünülmektedir. Histolojik olarak trabekül sayısı normaldir fakat kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Kemik iliğinde hücre içi ve dışı sıvı tutulumu, yağ hücresi yıkımı, yeni kemik yapımı kemik sıvısında artış, düzensiz kemikler, dilate sinüsler, yeni kemik oluşumları ve fibrovasküler rejenerasyon görülmüştür (29).

Ağrı, KİÖS'nda erken dönemde en sık karşılaşılan semptomdur. Özellikle eklem yakın yerleşimli olduğunda ağrı daha da belirginleşir. Kemik iliğindeki neovasküler yapılarda bulunan duyu sinirlerinin irritasyonu veya zarar görmesi sonucu oluşmaktadır. Normalde 20-30 mmHg olan kemik içi basıncın kemik iliği ödemi sonucu 50-90 mmHg'ya çıkması sinirlerde irritasyona neden olur (22). Sinir dokunun hasarlanması ise tümör, travma veya diğer eksternal nedenlerden meydana gelir.

KİÖS'nda ağrı spontan başlangıçlı ve geri dönüşlüdür. Aktif kemik oluşumu ve yaşayan trabeküller sebebiyle kemiğin onarım kapasitesi, iyileşme ve ağrının spontan gerilemesinde primer etken olabilir (30).

Sebebi tam olarak bilinmeyen kemik iliği ödemi sendromunun başka klinik durumlarla karışması sık karşılaşılan bir durumdur. Avasküler nekroz ayırıcı tanıya giren klinik durumlardan biridir. Her iki hastalığın prognozu tamamen farklı olduğu için ayırıcı tanısı önemlidir. KİÖS 6-8 ayda konservatif tedavi ile spontan olarak gerileyebilirken avasküler nekroz progresif seyreder.

Travmayı takiben ortaya çıkan, ekstremitte distalinde ağrı, ödem ve trofik değişikliklerle seyreden Refleks sempatik distrofi (RDS) genellikle el ve ayakta görülür. Akut RSD'de periartiküler

yumuşak dokuda ödem ve eklem efüzyonu görülebilmekle birlikte, birçok yazar her zaman eşlik etmemesi nedeni ile kemik iliği ödeminin RSD'nin karakteristik şekli içerisinde almamaktadır. Bununla birlikte kemik iliği ödeminin de olaya eşlik ettiği durumlarda, MRG'de RSD'nin, geçici osteoporozdan ayrımı oldukça güçtür (31).

Lokal osteoporozun primer nedenlerinden biri olan geçici bölgesel osteoporozun temel bulgularından biri MRG'de görülen kemik iliği ödemidir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından KİÖS 'da denilmektedir (32).

60 yaşından sonra ve kadınlarda daha sık görülen dizin spontan osteonekrozu da KİÖS ile ayırıcı tanıya girer. Dizin geçici kemik iliği ödeminden en önemli ayırıcı tanısı fokal subkondral lezyon varlığıdır (33).

## **2.5. Kemik İliğinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi**

MRG, kemik iliği görüntülenmesinde en fazla yarar sağlayan tekniktir (34). Sarı ve kırmızı kemik iliğinden gelen farklı sinyaller sayesinde mükemmel bir şekilde ayrılmasını sağlar. Kemik iliği patolojilerinde ve aynı zamanda KİÖ tanısı koymada altın standart görüntüleme yöntemidir (19).MR görüntülemenin ortaya çıkışından önce, travmatik durumlarda, kemik iliğini de içeren trabeküler kemiği radyolojik yöntemlerle değerlendirmek, üzerini örten kortikal kemik tabakası genellikle sağlam görüldüğünden, zor olmaktadır (35).

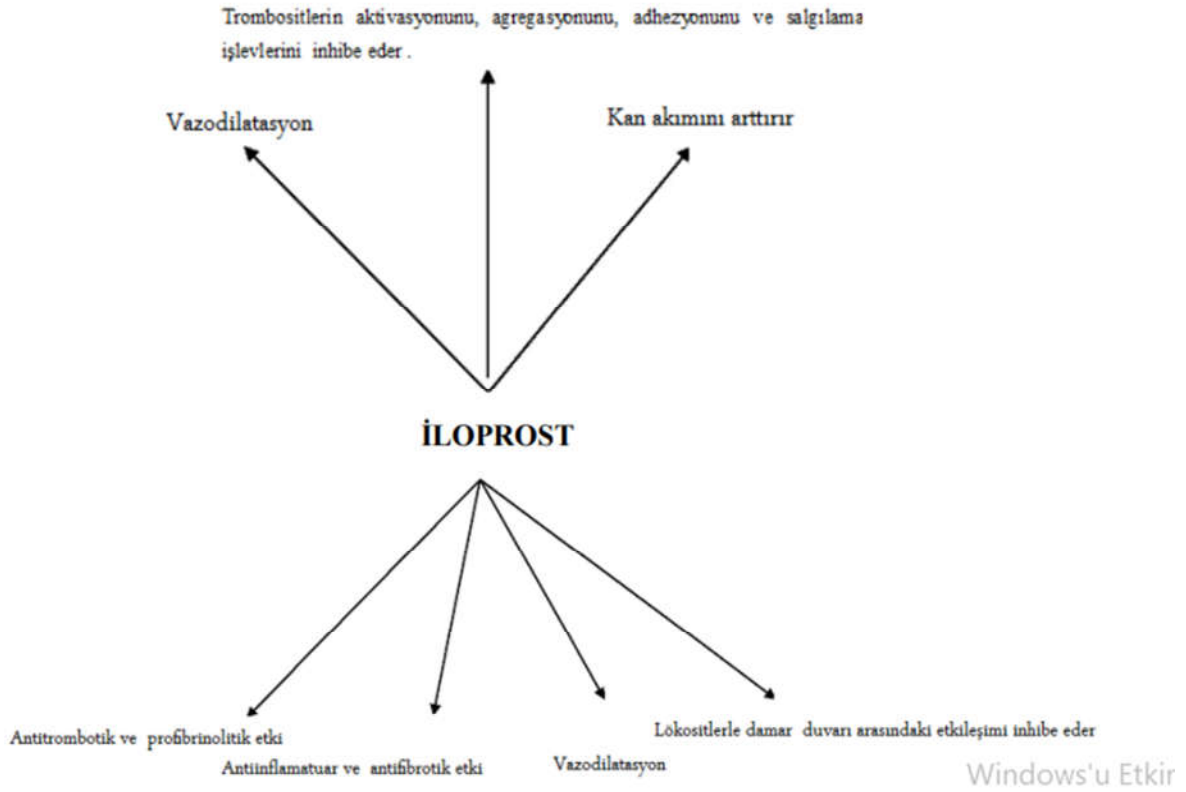
Kemik iliği sinyal intensitesi yağ, su ve hücre miktarına bağlıdır. Yağ içeriği, T1A görüntülerde farklı intensite değeri ile belirgin şekilde seçilmektedir (36). Aktif hematopoietik dokudan zengin olan kırmızı kemik iliği düşük sinyal intensitede izlenirken, yağ miktarı artmış sarı kemik iliği ise yüksek sinyal intensitede izlenir. Kemik iliği için MRG incelemelerinde T1A ve T2A sekansları kullanılmaktadır. STIR ya da kimyasal kayma sekansı T2A yerine kullanılabilir (37). MRG periost ödeminin ve kemik iliği (endosteal) ödeminin detaylı değerlendirilmesine olanak tanır (38). KİÖ, MRG görüntülerinde etkilenmemiş kemik iliğine kıyasla, T1-ağırlıklı görüntülerde orta düzeyde ya da düşük sinyal intensitesiyle (kas ya da diskten yüksek) karakterize iken; özellikle yağ-baskılı tekniklerin kullanıldığı T2 ağırlıklı görüntülerde, yüksek sinyal intensitesi KİÖ için tanımlayıcıdır (39).

BT, kemik iliğine ait sınırlı bilgi verir. BT’de lezyonun iyi bir şekilde tanımlana bilmesi için spongios kemikte belirgin değişiklikler olması gerekir. Radyonüklid kemik tarama yöntemleri, metastatik kemik hastalıklarında standart yöntemlerdir. Lösemi, lenfoma gibi bazı kemik iliği hastalıklarında nispeten duyarlıdır.

## **2.6. İloprost Tedavisi**

Tedavi seçenekleri analjezik ilaçlardan, farmakolojik ilaçlardan, fizyoterapiden cerrahi yaklaşıma kadar değişir.

Farmakolojik bir ajan olan İloprost, (prostasiklin, PGI<sub>2</sub> analogu) araşidonik asitten sentezlenen eposprostenol (prostasiklin, PGI<sub>2</sub>) analogu olup güçlü ancak kısa ömürlüdür. Damar endotelinden üretilmektedir. Tuz çözeltisi içinde infüzyon yoluyla uygulanır. Etki mekanizması vazodilatasyonda artış, kapiller geçirgenlik ve trombosit agregasyonunda ise düşüşten kaynaklanır. İloprost platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder; bu işi spesifik prostasiklin reseptörlerine bağlanıp adenil siklaz enzimini aktive ederek yapar. Lökosit aktivasyonu ve adhezyonu için de bir inhibitördür. Aktif plateletler tarafından indüklenen insan lökosit agregasyonunu inhibe ettiği ve ayrıca tüm insan kanındaki polimorf nüveli lökositlerin adhezyonunu ve agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir (40).



**Şekil 1. İloprost etki mekanizması :** vasküler düz kas hücrelerinde adenilsiklaz enzimini aktive ederek hücre içi cAMP artışına, bu da vazodilatasyona neden olur. PGI<sub>2</sub> aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca endotelial doku üzerinde hücre koruyucu etkisi de varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A<sub>2</sub> ile vazodilatasyon etkisi olan PGI<sub>2</sub> arasında bir denge vardır

### İloprost Etki Mekanizması

İloprost tedavisinde ilaç dozu kişiselleştirilerek 0.5 – 2.0 nanogram İloprost / kg vücut ağırlığı / dakika, sınırları arasında ayarlanır. Günlük doz günde 6 saat süreyle intravenöz yol ile uygulanır. İloprost platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Intravenöz yolla 2 ng/kg/dk uygulandığında 85ng/l kararlı durum plazma seviyesine ulaşır. Tedavi sonrası proagregatuar olan thromboxane A<sub>2</sub>'yi artırdığına yönelik bildiriler mevcuttur (rebound hiperreaktivite). İnsanda periferik vasküler direnç ve orta arteriyel basıncı azaltarak taşikardi ve kardiyak indeksi artırır. İloprostun %70'i Beta oksidasyonla böbreklerden, fekal olarak ise %12- %17 arası atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakika olarak bilinmektedir.

Kritik iskemik ekstremite hastalarında 6 ay ve 1 senelik takiplerde %40 ile %60 arası iyileşme saptanmıştır. Belch ve arkadaşları, 2 ng/kg/dk verilerek 60 dakikalık infüzyonlarda kan viskozitesi ve kırmızı kan hücresi üzerinde deformasyon yapmadığını saptamışlardır.

İloprostun hamilelerde ve emziren annelerde kullanımı kontraendikedir. Sebebi proagregatuar olan thromboxane A<sub>2</sub>'yi artırdığına yönelik bildiriler mevcuttur (rebound hiperreaktivite). Üreme çağındaki kadınlarda İloprost tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Karaciğer sirozu ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılmalıdır. Dispne, tansiyon düşmesi, baş dönmesi, deride kızarıklık, bayılma, angina pectoris, pulmoner ödem, trombositopeni, sersemlik görülen yan etkilerdendir.

Dekompresyonla karşılaştırılan bir çalışmada her iki grupta da klinik semptomlar hızla düzelirken, iloprost ile tedavi edilen grupta kemik iliği ödeminin daha hızlı düzeldiği bildirilmiştir (41). Ancak iloprostun hamilelerde kullanımı kontraendikedir. İloprost, ortopedide kemik iliği ödemi dışında diyabetik ayak, avasküler kemik nekrozu, kronik osteomyelit, ülserli yara, parmak reimplantasyonlarında ve fleplerde kullanılmaya başlanmıştır (42, 43).

Yine romatolojide polimiyozit, skleroderma ve Reynaoud fenomenli hastalarda, kalp ve damar cerrahisinde pulmoner hipertansiyon ve Buerger hastalığında kullanılır (44, 45).

## **2.7. Diğer Tedavi Yöntemleri**

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT):

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi yüksek amplitüdlü ses dalgalarının vücudun istenen bölgesine odaklanması ve o bölgede tedavi sağlaması esasına dayalı tedavi yöntemidir. Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde giderek artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Uygulama sonrası günler, haftalar içerisinde aşamalı bir iyileşme süreci beklenir. Kişiye özel olarak değerlendirme yapılarak atım sayısı, tedavi dozu ve süresi belirlenir. Kemik iliği ödemi olan hastaların, daha çok vaskülarite ve enflamasyonun ESWT'ye daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (46).

ESWT'nin ortamdaki TGF-B1 ve BMP-2 üretimini artırdığı ve bunlar aracılığı ile kemik iliğinden mezenkimal kökhücrelerin çağrılmasını ve osteoprogenitör hücrelere farklılaşmasını hızlandırdığı iddia edilmiştir (47).

Hayvan deneylerinde ise şok dalgalarının kemik iyileşmesini hızlandırdığını gösteren bir çok çalışmaya karşılık, mekanik stabiliteyi azalttığını, kemik iliği nekrozuna ve iyileşmede gecikmeye neden olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (48).

### **Bifosfonatlar:**

Bifosfanatlar stabil bir pirofosfat analogu olup oksijen bağı bir karbon atomu ile yer değiştirdiğinden alkalın fosfataz ile hidrolize karşı rezistans hale gelmiştir. Kemikte hidroksiapatite bağlanarak osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltarak rezorpsiyonu inhibe ederler. Bifosfanatların oral biyoyararlanımı %1-3 kadardır, yiyecek, kalsiyum, demir, kahve ve çay gibi gıdalardan etkilenirler. Plazmadan hızla temizlenirler, %50 'si kemikte depolanırken diğer bir %50 'si idrarla atılır. Kemikteki yarı ömrü çok uzundur. Gastrointestinal etkileri dışında güvenli bir ilaç grubudur (49).

KİÖS'nda belirtilerin süresinin oral veya intravenöz bifosfonatlarla azaltılabileceği gösterilmiştir (50). Kemik döngüsünü inhibe etmesi ve analjezi sağlaması nedeniyle kullanımı önerilir.

### **HİPOTEZ:**

**Alt ekstremitte kemik iliği ödemi sendromunda** yük vermemeye ek olarak uygulanan **iloprost** tedavisi **6 hafta sonrasında klinik ve radyolojik olarak** sadece yük vermemekten daha iyi **iyileşme** sağlar.

### **AMAÇ:**

AEKİÖ bulunan ve İVİ ile tedavi edilen hastaların VAS skorları ve MR görüntülerinin yük vermeme tedavisi uygulanan kontrol grubu ile 6. Hafta sonuçlarının karşılaştırılması.

Çalışmamızın sonuçları hastaların günlük yaşama daha çabuk katılmalarına olanak sağlayacak bilgiler sunacak, literatür ve klinisyenlere fikri katkılar sağlayacaktır.

### 3. YÖNTEM

Çalışmamızda 18.11.2019 tarihli, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onay kararı (Karar No: 2019/28-50) alınarak retrospektif olarak (2015-2019 yılları) polikliniğimize başvuran ve MR tetkiki yorumlanarak tarafımızca KIÖ tanısı konulmuş hastaların muayene kayıtları incelenmiştir. Bilinen otoimmün hastalık, osteomyelit, tümör ve organ transplantasyonu olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Alt ekstremitte (kalça,diz,ayak bileği,ayak) kemik iliği ödemi nedeniyle tarafımızca takip edilen 18 yaşından büyük 26 kadın hasta 30 erkek hasta olmak üzere toplamda 56 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda KIÖ görülme sıklığına göre talus kemiğinde (27 hasta), femoral kondilde (12 hasta), proksimal tibiada (8 hasta), proksimal femurda (7 hasta) ve distal tibiada (2 hasta) olarak tespit edilmiştir.

14 hasta yüklenmeme, 42 hasta İloprost (İLOMEDIN® 20 mcg/ml 1 ml i.v, Bayer Farma) ve yüklenmeme tedavisi almıştır. İloprost tedavisi alan hastalar, servisimize yatırılarak 5 gün süreyle günde bir kez olmak üzere 1 ampul İloprost (20mcg/ml) yavaş infüzyonla 6 saat boyunca monitörize edilerek uygulanmıştır. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Vizüel Analog Skala (VAS) ve MR sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

Vizüel Analog Skala (VAS): Değerlendirmeler kapsamında hastaların ağrı düzeyleri Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanılarak belirlenmiştir. Bu skala 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde 0-10 arasındaki değerleri içeren bir puanlamadır. Puanlamada 0 puan ağrının olmadığı durumu ifade ederken, 10 puan dayanılamayacak derecede ağrıyı ifade eder. Hastalardan 10 cm'lik çizgi üzerinde kendi ağrıları ile eşdeğer olan kısmı işaretlemeleri istenir. Böylelikle hastaların ağrı düzeyi belirlenmiş olur. VAS, her hastaya hastaneye ilk başvurusunda ve 6 hafta sonra olmak üzere iki kez uygulanmıştır.

Çalışmamızda İloprost tedavisi verilen ve kontrol grubu olarak alınan tüm hastaların MR görüntülemesi, tedavi öncesi ve sonrası ARCO (Association Research Circulation Osseous) evrelemesi yapılmış ve not edilmiştir.

**TABLO 3.** ARCO (Association Research Circulation Osseous) evrelemesi

| EVRE                          | 0                                              | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                                           | 3                                       | 4                                            |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
|-------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------|---------------|-----------------|---------|----------------|----------------|-----------|-------------------|---------------|---------|--------------|-------|
| BULGULAR                      | Radyoloji normal<br><br>Sadece histolojik tanı | X-RAY,BT normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | X-RAY: anormal, skleroz<br><br>Düzleşme yok | X-RAY: yarımay bulgusu,subkondral kırık | X-RAY: osteoartrit,ase tabuler değişiklikler |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| TEKNİK                        | X-RAY, BT, SİNTİGRAFİ, MR                      | Sadece MR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MR ve X-ray                                 | X-RAY, BT, MR                           | Sadece X-RAY, BT                             |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| LOKASYON                      | Hayır                                          | Subkondral kemik içinde foveadan lateral köşeye kadar Medial 1/3, santral 1/3, lateral 1/3                                                                                                                                                                                                                                                           |                                             |                                         | Hayır                                        |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| BOYUT                         | Hayır                                          | <table><tr><td>% Tutulan alan ve domda çökme</td><td>Uzunluk</td><td>Yüzey çökmesi</td></tr><tr><td>Minimal A &lt; %15</td><td>A &lt; %15</td><td>A &lt; %15, &lt; 2mm</td></tr><tr><td>Orta B %15-%30</td><td>B %15-%30</td><td>B %15-%30, 2-4 mm</td></tr><tr><td>Yaygın C &gt;%30</td><td>C &gt; %30</td><td>C &gt;%30, &gt;4mm</td></tr></table> |                                             |                                         | % Tutulan alan ve domda çökme                | Uzunluk | Yüzey çökmesi | Minimal A < %15 | A < %15 | A < %15, < 2mm | Orta B %15-%30 | B %15-%30 | B %15-%30, 2-4 mm | Yaygın C >%30 | C > %30 | C >%30, >4mm | Hayır |
| % Tutulan alan ve domda çökme | Uzunluk                                        | Yüzey çökmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                             |                                         |                                              |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| Minimal A < %15               | A < %15                                        | A < %15, < 2mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             |                                         |                                              |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| Orta B %15-%30                | B %15-%30                                      | B %15-%30, 2-4 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                             |                                         |                                              |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |
| Yaygın C >%30                 | C > %30                                        | C >%30, >4mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                         |                                              |         |               |                 |         |                |                |           |                   |               |         |              |       |

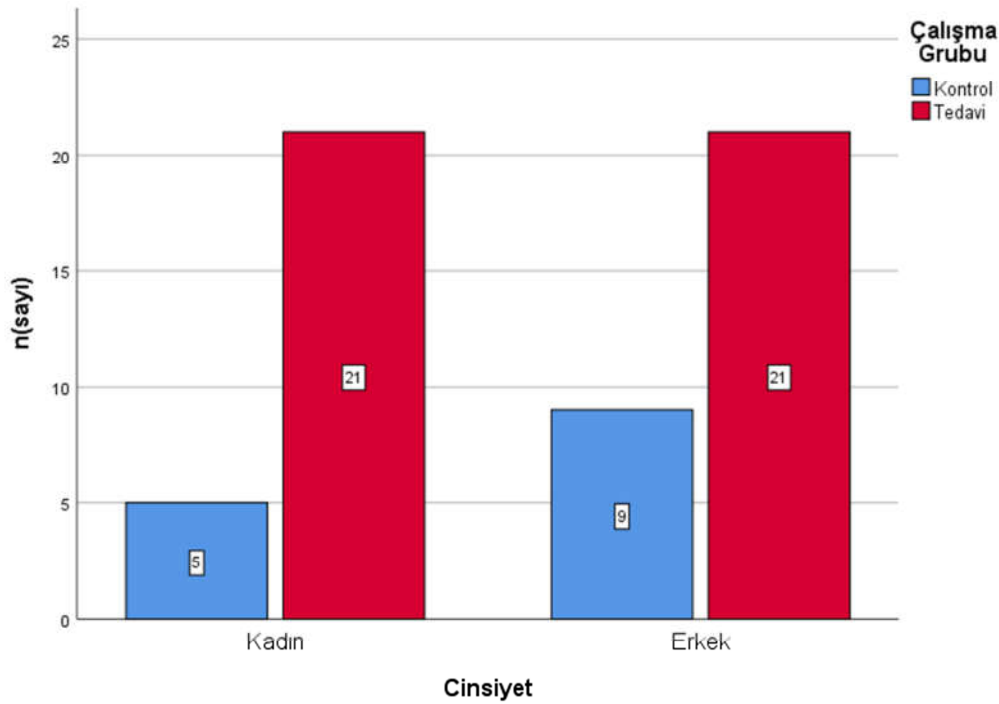
Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma/ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda bulgular, iki başlık altında sunulmuştur. İlkinde, çalışmaya alınan ve İloprost tedavisi alan 42 hastanın verileri dahil edilmiştir. İkinci başlık altında ise İloprost tedavisi alan hastalardan 14 hasta eşleştirme ile seçilerek analizler yapılmıştır.

##### 4.1 İloprost Tedavisi Alan Tüm Hastaların Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Kliniğimizde alt ekstremitte kemik iliği ödemi (femur başı kemik iliği ödemi, talus kemik iliği ödemi vb.) tanısıyla takip edilen hastaların 14 (%25)'ü kontrol (bölgesel istirahat ile izlenen) grubu, 42 (%75)'si ise tedavi (intravenöz İloprost ile tedavi edilmiş) grubundan oluşmuştur. Çalışmaya katılan 56 hastanın 26'sı kadın (%46,4), 30'u erkektir (%53,6) (Şekil 2). Hastaların yaş ortalaması,  $47,77 \pm 12,99$  yıl (ortalama  $\pm$  SD), ortanca değeri 45 yıl olup, yaş dağılımı 22-79 yıl arasındaydı. Çalışmaya katılanların 45 (%80,4)'ünün tedavi öncesi MR tetkiki görüntülerine ulaşılmış olup MR sonuçlarının tamamında ödem tespit edilmiştir. Tedavi sonrası MR tetkiki görüntülerine ulaşılan hastaların sayısı ise 39 (%69,6)'dur. Hastane sistemimize yükletilemeyen ve dış merkezde çekilen MR görüntülerine ve MR rapor sonuçlarına ulaşılmıştır. Sadece 1 hastada ödemin devam ettiği görülmüştür (Tablo 4).



Şekil 2. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımları

Çalışmaya katılan 56 hastanın 26'sı kadın (%46,4), 30'u erkektir (%53,6) (Şekil 2) Çalışmaya katılan kontrol grubunda olan 14 hastanın 5 (%35,7)'i kadın, 9 (%64,3)'u erkek, tedavi grubunda olan 42 hastanın 21 (%50)'i kadın 21 (%50)'i erkek idi (Tablo 5).

**Tablo 4. Çalışmaya katılanların çalışma gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları**

| <b>Çalışma Grubu</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>%(yüzde)</b> |
|----------------------|-----------------|-----------------|
| Kontrol              | 14              | 25,0            |
| Tedavi               | 42              | 75,0            |
| Toplam               | 56              | 100,0           |

| <b>Cinsiyet</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>%(yüzde)</b> |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Kadın           | 26              | 46,4            |
| Erkek           | 30              | 53,6            |
| Toplam          | 56              | 100,0           |

| <b>Çalışma Grubu</b> | <b>Cins</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>%(yüzde)</b> |
|----------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| Kontrol              | Kadın       | 5               | 35,7            |
|                      | Erkek       | 9               | 64,3            |
|                      | Toplam      | 14              | 100,0           |
| Tedavi               | Kadın       | 21              | 50,0            |
|                      | Erkek       | 21              | 50,0            |
|                      | Toplam      | 42              | 100,0           |

Çalışmaya katılanların 3 (%5,4)'ü burkulma, 52 (%92,9)'si idiyopatik nedenlerle, 1 (%1,8)'i çarpma nedeniyle kliniğimize başvurmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların etiyolojilerine göre dağılımları**

| <b>Etyoloji</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>%(yüzde)</b> |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Burkulma        | 3               | 5,4             |
| İdiopatik       | 52              | 92,9            |
| Çarpma          | 1               | 1,8             |
| Toplam          | 56              | 100,0           |

Çalışmaya katılanların 45 (%80,4)'in tedavi öncesi MR tetkikine ulaşılmış olup tamamında ARCO evre 1 tespit edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

|                                    | n (sayı) | % (yüzde) |       |
|------------------------------------|----------|-----------|-------|
|                                    | Var      | Yok       | Var   |
| <b>Tedavi Öncesi MR Görüntüsü</b>  | 45       | 11        | 80,4  |
| <b>Tedavi Sonrası MR Görüntüsü</b> | 39       | 17        | 69,6  |
| Toplam                             | 56       |           | 100,0 |

|                                | n (sayı) | % (yüzde) |
|--------------------------------|----------|-----------|
|                                | ARCO 1   |           |
| <b>Tedavi Öncesi MR sonuç</b>  | 45       | 100       |
| <b>Tedavi sonrası MR sonuç</b> | 39       | 100       |

Çalışmaya alınan hastaların 39 (%69,6)'unun tedavi sonrası MR görüntülerine ulaşılmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7. Hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

|        | n (sayı) | %(yüzde) |
|--------|----------|----------|
| Var    | 39       | 69,6     |
| Yok    | 17       | 30,4     |
| Toplam | 56       | 100,0    |

Hastaların şikâyetlerinin süre ortalaması 13,96±28,29ay (ortalama±SD), şikâyetlerin süre dağılımı 1 hafta-15 yıl arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması 8,23±1,56 (ortalama±SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması 3,36±2,34 (ortalama±SD) idi (Tablo 8-9).

**Tablo 8. Hastaların yaş ve şikayetlerinin sürelerinin ortalamaları**

|                               | <b>n</b> | <b>Ortalama</b> | <b>±SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum<br/>(ay)</b> |
|-------------------------------|----------|-----------------|------------|----------------|----------------|--------------------------|
| Yaş                           | 56       | 47,77           | 12,99      | 45,00          | 22             | 79                       |
| Şikayetlerinin<br>süresi (ay) | 56       | 13,96           | 28,29      | 4,50           | 0,25           | 180                      |

Çalışmaya katılanların Kontrol grubunda olanların şikayetlerinin süre ortalaması  $10,95 \pm 16,63$  ay (ortalama $\pm$ SD), şikayetlerin süre dağılımı 1 hafta - 5 yıl arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $8,50 \pm 1,29$  (ortalama $\pm$ SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması  $4,29 \pm 3,07$  (ortalama $\pm$ SD) idi (Tablo 9).

Tedavi grubunda olanların şikâyetlerinin süre ortalaması  $14,97 \pm 31,33$  ay (ortalama $\pm$ SD) şikâyetlerin süre dağılımı 18 gün-15 yıl arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $8,14 \pm 1,65$  (ortalama $\pm$ SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması  $3,05 \pm 1,99$  (ortalama $\pm$ SD) idi (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları**

| <b>Çalışma Grubu</b> | <b>n</b> | <b>Ortalama</b> | <b>±SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum</b> |
|----------------------|----------|-----------------|------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Kontrol</b>       |          |                 |            |                |                |                 |
| Yaş                  | 14       | 53,71           | 12,57      | 50,00          | 39             | 79              |
| Şikayet süresi (ay)  | 14       | 10,95           | 16,63      | 2,50           | 0,25           | 60,00           |
| Tedavi Öncesi VAS    | 14       | 8,50            | 1,29       | 8,50           | 6              | 10              |
| Tedavi Sonrası VAS   | 14       | 4,29            | 3,07       | 3,50           | 1              | 10              |
| <b>Tedavi</b>        |          |                 |            |                |                |                 |
| Yaş                  | 42       | 45,79           | 12,65      | 42,50          | 22             | 75              |
| Şikayet süresi (ay)  | 42       | 14,97           | 31,33      | 5,50           | 0,60           | 180,00          |
| Tedavi Öncesi VAS    | 42       | 8,14            | 1,65       | 8,00           | 3              | 10              |
| Tedavi Sonrası VAS   | 42       | 3,05            | 1,99       | 3,00           | 0              | 9               |
| <b>Tüm grup</b>      |          |                 |            |                |                |                 |
| Tedavi Öncesi VAS    | 56       | 8,23            | 1,56       | 8,00           | 3              | 10              |
| Tedavi Sonrası VAS   | 56       | 3,36            | 2,34       | 3,00           | 0              | 10              |

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 1 (%7,1)'i burkulma, 13 (%92,9)'ü idiyopatik, hasta grubunda olanların 2 (%4,8)'si burkulma, 39 (%92,9)'u idiyopatik nedenlerle, 1 (%2,4)'i çarpma nedeniyle kliniğimize başvurmuştur (Tablo 10).

**Tablo 10. Çalışma gruplarında hastaların etiyolojilerine göre dağılımları**

| <b>Etiyoloji</b> | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>Tedavi Grubu</b> |
|------------------|----------------------|---------------------|
|                  | <b>n (%)</b>         | <b>n (%)</b>        |
| Burkulma         | 1 (7,1)              | 2 (4,8)             |
| İdiyopatik       | 13 (92,9)            | 39 (92,9)           |
| Çarpma           | 0 (0)                | 1 (2,4)             |
| <b>Toplam</b>    | <b>14 (100)</b>      | <b>42 (100)</b>     |

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 11 (%78,6)'inin tedavi öncesi MR tetkikine ulaşılmış olup; tamamında ARCO evre1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya katılanların tedavi grubunda 34 (%81,0)'ünün tedavi öncesi MR görüntülerine ulaşılmış olup tamamında ARCO evre 1 olarak saptanmıştır (Tablo 10-11). MR görüntüleri hastane sistemimize yükletilemeyen hastalara istatistiksel analiz yapılmadı, ancak bütün hastaların MR görüntüleri ve raporları tarafımızca görüldü.

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 10 (%71,4)'unun tedavi sonrası MR tetkiki görülmüş olup; tamamında ARCO evre 0 saptanmıştır. Çalışmaya katılanların tedavi grubunda 29 (%69)'unun tedavi sonrası MR tetkiki görülmüş olup; 28 (%96,6)'i ARCO evre 0, 1 (%3,4)'i ARCO evre 1 olarak tespit edilmiştir (Tablo11).

**Tablo 11. Çalışma gruplarına göre hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

| Çalışma Grubu | Tedavi Sonrası MR       | n (sayı) | % (yüzde) |
|---------------|-------------------------|----------|-----------|
| Kontrol       | Var                     | 10       | 71,4      |
|               | Yok                     | 4        | 28,6      |
|               | Toplam                  | 14       | 100,0     |
| Tedavi        | Var                     | 29       | 69,0      |
|               | Yok                     | 13       | 31,0      |
|               | Toplam                  | 42       | 100,0     |
| Çalışma Grubu | Tedavi Sonrası MR Sonuç | n (sayı) | % (yüzde) |
| Kontrol       | ARCO evre 0             | 10       | 100,0     |
|               | Toplam                  | 10       | 100,0     |
| Tedavi        | ARCO evre0              | 28       | 96,6      |
|               | ARCO evre I             | 1        | 3,4       |
|               | Toplam                  | 29       | 100,0     |

Çalışma grupları arasında tedavi öncesi VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun 8,50 (6-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,565) (Tablo 12).

Çalışma grupları arasında tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun 3,50 (1-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 3,00 (0-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,269$ ) (Tablo12).

Çalışma grupları arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun 50,00 (39-79) yıl Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 42,50 (22-75) yıl Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,033$ ) (Tablo12).

Çalışma grupları arasında semptom süresi ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun 2,50 (0,25-60,00) ay Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 5,50 (0,60-180,00) ay Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,200$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması**

|                    | <b>Kontrol (n=14)</b>     | <b>Tedavi (n=42)</b>      |          |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                    | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>P</b> |
| Tedavi Öncesi VAS  | 8,50 (6-10)               | 8,00 (3-10)               | 0,565    |
| Tedavi Sonrası VAS | 3,50 (1-10)               | 3,00 (0-9)                | 0,269    |
| Yaş (yıl)          | 50,00 (39-79)             | 42,50 (22-75)             | 0,033    |
| Şikayet süresi-ay  | 2,50 (0,25-60,00)         | 5,50 (0,60-180,00)        | 0,200    |

Cinsiyetler arasında tedavi öncesi VAS ortalamaları karşılaştırıldığında kadınların 9,00 (5-10) Ortanca (Min-Maks), erkeklerin 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,103$ ) (Tablo 13).

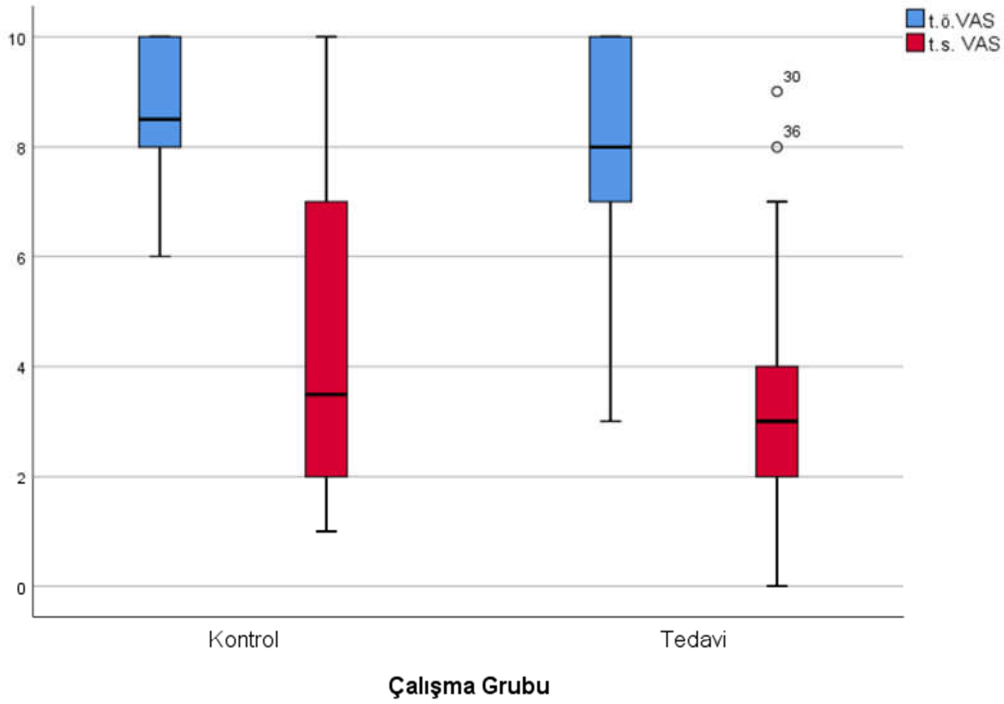
Cinsiyetler arasında tedavi sonrası VAS ortalamaları karşılaştırıldığında kadınların 3 (0-10) Ortanca (Min-Maks), erkeklerin 2,50 (0-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0,243$ ) (Tablo 13).

Cinsiyetler arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kadınların 46,50 (34-75) yıl Ortanca (Min-Maks), erkeklerin 42,00 (22-79) yıl Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,044$ ) (Tablo 13).

Cinsiyetler arasında semptom süresi ortalamaları karşılaştırıldığında kadınların 3,50 (0,25-180,00) ay Ortanca (Min-Maks), erkeklerin 6,00 (0,60-108,00) ay Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,480$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Cinsiyete göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması**

|                     | <b>Kadın (n=26)</b>       | <b>Erkek (n=30)</b>       |          |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                     | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>P</b> |
| Tedavi Öncesi VAS   | 9,00 (5-10)               | 8,00 (3-10)               | 0,103    |
| Tedavi Sonrası VAS  | 3,00 (0-10)               | 2,50 (0-9)                | 0,243    |
| Yaş (yıl)           | 46,50 (34-75)             | 42,00 (22-79)             | 0,044    |
| Şikâyet süresi (ay) | 3,50 (0,25-180,00)        | 6,00 (0,60-108,00)        | 0,480    |



**Şekil 3: Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları**

Tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS 3 (0-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ) (Tablo14).

**Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması**

|         | n(sayı) | Tedavi Öncesi VAS<br>Ortanca (min-maks) | Tedavi Sonrası VAS<br>Ortanca (min-maks) | P      |
|---------|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------|
|         | 56      | 8,00 (3-10)                             | 3 (0-10)                                 | <0,001 |
| Kontrol | 14      | 8,50 (6-10)                             | 3,50 (1-10)                              | 0,003  |
| Tedavi  | 42      | 8 (3-10)                                | 3 (0-9)                                  | <0,001 |

Kontrol grubunda tedavi öncesi VAS skor ve tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8,50 (6-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3,50 (1-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,003$ ) (Tablo 14).

Tedavi grubunda tedavi öncesi VAS skoru ve tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 14).

#### 4.2 Eşleştirme yapılarak seçilen İloprost Tedavisi Alan Hasta Verilerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Kliniğimizde alt ekstremitte kemik iliği ödemi (femur başı kemik iliği ödemi, talus kemik iliği ödemi vb.) tanısıyla takip edilen hastaların 14 (%50)'ü kontrol (bölgesel istirahat ile izlenen) grubu, 14 (%50)'ü tedavi grubudur. Bu hastalar, intravenöz İloprost ile tedavi edilmiş tedavi grubundan (n: 42) eşleştirme ile seçilmiştir (Tablo 15).

Çalışmaya alınan 28 hastanın 12'si kadın (%42,9), 16'sı erkek (%57,1) idi (Tablo 15).

**Tablo 15. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların çalışma gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımları**

| Çalışma Grubu | n (sayı) | % (yüzde) |         |           |
|---------------|----------|-----------|---------|-----------|
| Kontrol       | 14       | 50,0      |         |           |
| Tedavi        | 14       | 50,0      |         |           |
| Toplam        | 28       | 100,0     |         |           |
| Cinsiyet      | n (sayı) | Tedavi    | Kontrol | % (yüzde) |
| Kadın         | 12       | 7         | 5       | 42,9      |
| Erkek         | 16       | 7         | 9       | 57,1      |
| Toplam        | 28       | 100,0     |         |           |

Çalışmaya alınan hastaların 2 (%7,2)'si burkulma, 26 (%92,8)'si idiyopatik nedenlerle kliniğimize başvurmuştur (Tablo 16).

**Tablo 16. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların etiyolojilerine göre dağılımları**

| Etiyoloji  | n (sayı) | % (yüzde) |
|------------|----------|-----------|
| Burkulma   | 2        | 7,2       |
| İdiyopatik | 26       | 92,8      |
| Toplam     | 28       | 100,0     |

Çalışmaya katılanların 23 (%82,1)' ünün tedavi öncesi MR tetkiki görülmüş olup tamamında ARCO evre 1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 17).

**Tablo 17. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi öncesi yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

| Tedavi Öncesi MR | n (sayı) | %(yüzde) |
|------------------|----------|----------|
| Var              | 23       | 82,1     |
| Yok              | 5        | 17,9     |
| Toplam           | 28       | 100,0    |

| Tedavi Öncesi MR Sonuç | n(sayı) | %(yüzde) |
|------------------------|---------|----------|
| ARCO I                 | 23      | 100,0    |
| Toplam                 | 23      | 100,0    |

Çalışmaya katılanların 21 (%75,0)'inin tedavi sonrası MR tetkiki görülmüş olup; 21 (%100,0)'i ARCO evre 0 olarak tespit edilmiştir (Tablo 18).

**Tablo 18. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

| <b>Tedavi Sonrası MR</b>       | <b>n (sayı)</b> | <b>% (yüzde)</b> |
|--------------------------------|-----------------|------------------|
| Var                            | 21              | 75,0             |
| Yok                            | 7               | 25,0             |
| Toplam                         | 28              | 100,0            |
| <b>Tedavi Sonrası MR Sonuç</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>% (yüzde)</b> |
| ARCO 0                         | 21              | 100,0            |
| Toplam                         | 21              | 100,0            |

Hastaların şikâyetlerinin süre ortalaması 8,67±12,43 ay (ortalama±SD) şikâyetlerin süre dağılımı 1 hafta-5 yıl arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması 8,21±1,59 (ortalama±SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması 3,82±2,63 (ortalama±SD) idi (Tablo 19).

**Tablo 19. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların VAS skoru ortalamaları**

|                     | <b>n</b> | <b>Ortalama</b> | <b>±SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum</b> |
|---------------------|----------|-----------------|------------|----------------|----------------|-----------------|
| Yaş (yıl)           | 28       | 53,00           | 10,60      | 51,50          | 39             | 79              |
| Şikâyet süresi (ay) | 28       | 8,67            | 12,43      | 3,5            | 0,25           | 60,00           |
| Tedavi Öncesi VAS   | 28       | 8,21            | 1,59       | 8,00           | 3              | 10              |
| Tedavi Sonrası VAS  | 28       | 3,82            | 2,63       | 3,00           | 0              | 10              |

Çalışmaya katılanların Kontrol grubunda olanlarının şikâyetlerinin süre ortalaması  $10,95 \pm 16,63$  ay (ortalama $\pm$ SD) şikâyetlerin süre dağılımı 1 hafta-5 yıl arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $8,50 \pm 1,29$  (ortalama $\pm$ SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması  $4,29 \pm 3,07$  (ortalama $\pm$ SD) idi (Tablo 20).

Tedavi grubunda olanların şikâyetlerinin süre ortalaması  $6,40 \pm 5,79$  ay (ortalama $\pm$ SD) şikâyetlerin süre dağılımı 0,6-24 ay arasındaydı. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $7,93 \pm 1,85$  (ortalama $\pm$ SD), tedavi sonrası VAS skoru ortalaması  $3,36 \pm 2,13$  (ortalama $\pm$ SD) idi (Tablo 20).

**Tablo 20. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları**

| Çalışma Grubu       | n  | Ortalama | $\pm$ SD | Ortanca | Minimum | Maksimum |
|---------------------|----|----------|----------|---------|---------|----------|
| <b>Kontrol</b>      |    |          |          |         |         |          |
| Yaş (yıl)           | 14 | 53,71    | 12,57    | 50,00   | 39      | 79       |
| Şikâyet süresi (ay) | 14 | 10,95    | 16,63    | 2,50    | 0,25    | 60,00    |
| Tedavi Öncesi VAS   | 14 | 8,50     | 1,29     | 8,50    | 6       | 10       |
| Tedavi Sonrası VAS  | 14 | 4,29     | 3,07     | 3,50    | 1       | 10       |
| <b>Tedavi</b>       |    |          |          |         |         |          |
| Yaş (yıl)           | 14 | 52,29    | 8,63     | 51,50   | 41      | 66       |
| Şikâyet süresi (ay) | 14 | 6,40     | 5,79     | 5,00    | 0,6     | 24       |
| Tedavi Öncesi VAS   | 14 | 7,93     | 1,85     | 8,00    | 3       | 10       |
| Tedavi Sonrası VAS  | 14 | 3,36     | 2,13     | 3,00    | 0       | 8        |

Çalışmaya katılan kontrol grubunda olan 14 hastanın 5 (%35,7)'i kadın, 9 (%64,3)'ü erkek, tedavi grubunda olan 14 hastanın 7 (%50)'si kadın 7 (%50)'si erkek idi (Tablo 21).

**Tablo 21. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları**

| Çalışma Grubu | Cinsiyet | n (sayı) | % (yüzde) |
|---------------|----------|----------|-----------|
| Kontrol       | Kadın    | 5        | 35,7      |
|               | Erkek    | 9        | 64,3      |
|               | Toplam   | 14       | 100,0     |
| Tedavi        | Kadın    | 7        | 50,0      |
|               | Erkek    | 7        | 50,0      |
|               | Toplam   | 14       | 100,0     |

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 1 (%7,1)'i burkulma, 13 (%92,9)'ü idiyopatik, tedavi grubunda olanların 1 (%7,1)'i burkulma, 13 (%92,9)'i idiyopatik nedenlerle kliniğimize başvurmuştur (Tablo 22).

**Tablo 22. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların etiyolojilerine göre dağılımları**

| Çalışma Grubu | Etiyoloji  | n (sayı) | % (yüzde) |
|---------------|------------|----------|-----------|
| Kontrol       | Burkulma   | 1        | 7,1       |
|               | İdiyopatik | 13       | 92,9      |
|               | Toplam     | 14       | 100,0     |
| Tedavi        | Burkulma   | 1        | 7,1       |
|               | İdiyopatik | 13       | 92,9      |
|               | Toplam     | 14       | 100,0     |

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 11 (%78,6)'inin tedavi öncesi MR tetkiki görülmüş olup; 3 hastanın tedavi öncesi MR görüntüsüne ulaşılammıştır. Çalışmaya katılanların tedavi grubunda 12 (%85,7)'sinin tedavi öncesi MR tetkiki görülmüştür (Tablo 23).

**Tablo 23. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların tedavi öncesi yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

| Çalışma Grubu | Tedavi Öncesi MR | n (sayı) | % (yüzde) |
|---------------|------------------|----------|-----------|
| Kontrol       | Var              | 11       | 78,6      |
|               | Yok              | 3        | 21,4      |
|               | Toplam           | 14       | 100,0     |
| Tedavi        | Var              | 12       | 85,7      |
|               | Yok              | 2        | 14,3      |
|               | Toplam           | 14       | 100,0     |

| Çalışma Grubu | Tedavi Öncesi MR Sonuç | n (sayı) | % (yüzde) |
|---------------|------------------------|----------|-----------|
| Kontrol       | ARCO I                 | 11       | 100,0     |
|               | Toplam                 | 11       | 100,0     |
| Tedavi        | ARCO I                 | 12       | 100,0     |
|               | Toplam                 | 9        | 100,0     |

Çalışmaya katılanların kontrol grubunda 10 (%71,4)'unun tedavi sonrası MR tetkiki istenmiş olup; 10 (%100)'u da ARCO evre 0 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya katılanların tedavi grubunda 11 (%78,6)'inin tedavi sonrası MR tetkiki istenmiş olup; 11 (%100,0)'ide ARCO evre 0 olarak tespit edilmiştir (Tablo 24).

**Tablo 24. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların tedavi sonrası yapılan MR tetkik ve MR sonuçlarının dağılımları**

| <b>Çalışma Grubu</b> | <b>Tedavi Sonrası MR</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>% (yüzde)</b> |
|----------------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| Kontrol              | Var                      | 10              | 71,4             |
|                      | Yok                      | 4               | 28,6             |
|                      | Toplam                   | 14              | 100,0            |
| Tedavi               | Var                      | 11              | 78,6             |
|                      | Yok                      | 3               | 21,4             |
|                      | Toplam                   | 14              | 100,0            |

| <b>Çalışma Grubu</b> | <b>Tedavi Sonrası MR</b> | <b>n (sayı)</b> | <b>% (yüzde)</b> |
|----------------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| Kontrol              | ARCO 0                   | 10              | 100,0            |
|                      | Toplam                   | 10              | 100,0            |
| Tedavi               | ARCO 0                   | 11              | 100,0            |
|                      | Toplam                   | 11              | 100,0            |

Cinsiyete göre çalışma grupları arasında karşılaştırma yapıldığında kadınların 5 (41,7%)'i kontrol grubunda, 7 (58,3%)'si tedavi grubunda bulunurken, erkeklerin 9 (56,3%)'u kontrol grubunda 7 (43,8%)'si tedavi grubunda bulunmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,445$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyete göre dağılımları**

| Cinsiyet | Çalışma Grubu |              | Toplam n (%) | P     |
|----------|---------------|--------------|--------------|-------|
|          | Kontrol n (%) | Tedavi n (%) |              |       |
| Kadın    | 5 (41,7%)     | 7 (58,3%)    | 12 (100,0%)  | 0,445 |
| Erkek    | 9 (56,3%)     | 7 (43,8%)    | 16 (100,0%)  |       |
| Toplam   | 14 (50,0%)    | 14 (50,0%)   | 28 (100,0%)  |       |

Çalışma grupları arasında tedavi öncesi VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun VAS skoru 8,50 (6-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,419$ ) (Tablo 26).

Çalışma grupları arasında tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun VAS skoru 3,50 (1-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun 3,00 (0-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,544$ ) (Tablo 26).

Çalışma grupları arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun yaşı 50,00 (39-79) yıl Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunun ise 51,50 (41,66) yıl Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,945$ ) (Tablo 26).

Çalışma grupları arasında semptom süresi ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunda semptom süresi 2,50 (0,25-60,00) ay Ortanca (Min-Maks), tedavi grubunda 5 (0,6-24,00) ay Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,367$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26. Eşleştirme yapılarak seçilen çalışma gruplarına göre hastaların yaş, şikâyetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamaları**

|                    | <b>Kontrol (n=14)</b>     | <b>Tedavi (n=14)</b>      |          |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                    | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>P</b> |
| Tedavi Öncesi VAS  | 8,50 (6-10)               | 8,00 (3-10)               | 0,419    |
| Tedavi Sonrası VAS | 3,50 (1-10)               | 3,00 (0-8)                | 0,544    |
| Yaş(yıl)           | 50,00 (39-79)             | 51,50 (41-66)             | 0,945    |
| Şikâyet süresi(ay) | 2,50 (0,25-60,00)         | 5,00 (0,6-24)             | 0,367    |

Cinsiyetler arasında tedavi öncesi VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kadınlarda VAS skoru 9,50 (7-10) Ortanca (Min-Maks), erkeklerde 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,097$ ) (Tablo 27).

Cinsiyetler arasında tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında kadınlarda VAS skoru 3,50 (0-10) Ortanca (Min-Maks) erkeklerin 3,00 (1-9) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,370$ ) (Tablo 27).

Cinsiyetler arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kadınlarda 58,00 (45-66) yıl Ortanca (Min-Maks), erkeklerde 45,50 (39-79) yıl Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,039$ ) (Tablo 27).

Cinsiyetler arasında semptom süresi ortalamaları karşılaştırıldığında kadınlarda semptom süresi 3,50 (0,25-24,00) ay Ortanca (Min-Maks), erkeklerde 4,50 (0,60-60,00) ay Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,870$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27. Eşleştirme yapılarak seçilen cinsiyete göre hastaların yaş, şikayetlerinin süresi, tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması**

|                     | <b>Kadın (n=12)</b>       | <b>Erkek (n=16)</b>       |          |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                     | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>P</b> |
| Tedavi Öncesi VAS   | 9,50 (7-10)               | 8,00 (3-10)               | 0,097    |
| Tedavi Sonrası VAS  | 3,50 (0-10)               | 3,00 (1-9)                | 0,370    |
| Yaş (yıl)           | 58,00 (45-66)             | 45,50 (39-79)             | 0,039    |
| Şikayet Süresi (ay) | 3,50 (0,25-24,00)         | 4,50 (0,60-60,00)         | 0,870    |

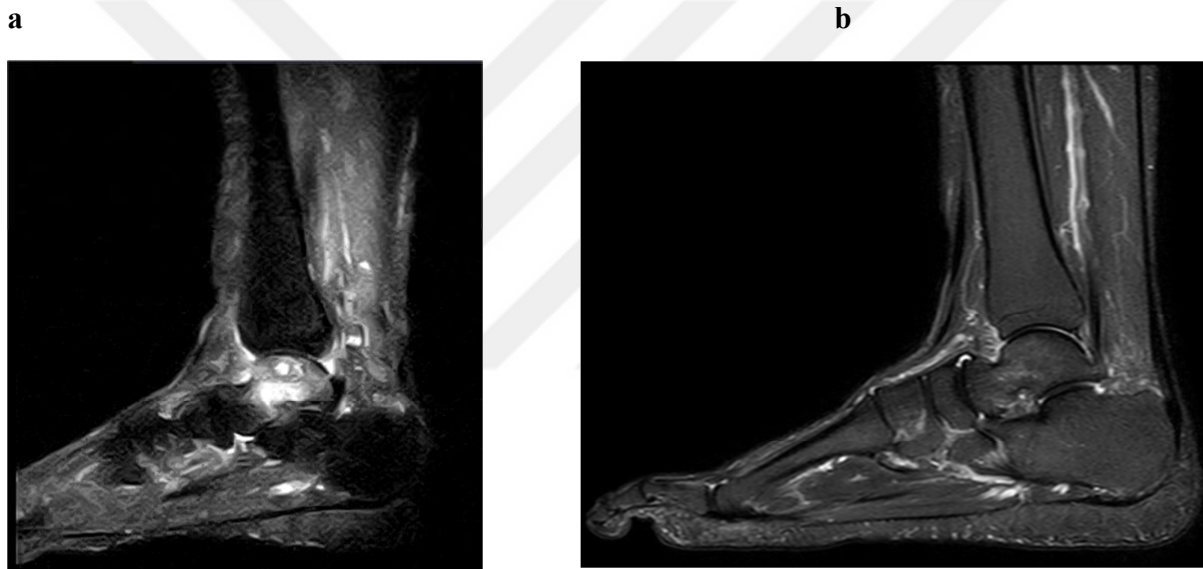
Tedavi öncesi VAS skor ve tedavi sonrası VAS skor ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8,00 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-10) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 28).

**Tablo 28. Eşleştirme yapılarak seçilen hastaların tedavi öncesi VAS ve tedavi sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması**

|          | <b>n (sayı)</b> | <b>Tedavi Öncesi VAS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>Tedavi Sonrası VAS<br/>Ortanca (min-maks)</b> | <b>P</b> |
|----------|-----------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|
| Tüm grup | 28              | 8,00 (3-10)                                     | 3 (0-10)                                         | <0,001   |
| Kontrol  | 14              | 8,50 (6-10)                                     | 3,50 (1-10)                                      | 0,003    |
| Tedavi   | 14              | 8 (3-10)                                        | 3 (0-8)                                          | 0,001    |

Tedavi grubunda tedavi öncesi VAS skoru ve tedavi sonrası VAS skoru ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-8) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ) (Tablo 28).

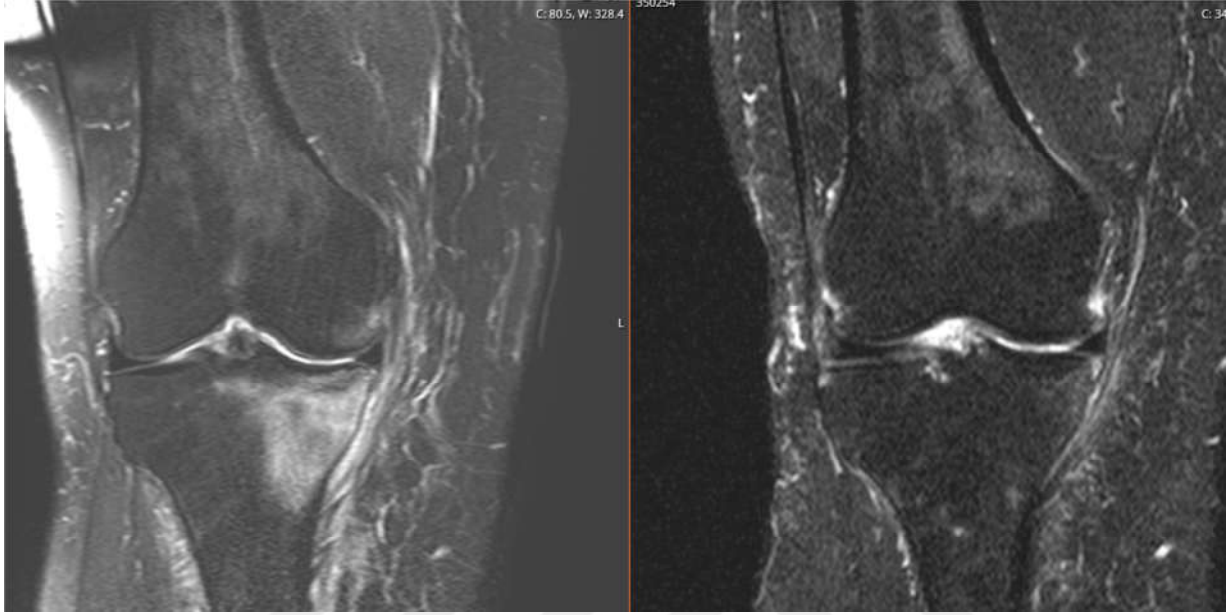
Tedavi grubunda tedavi öncesi VAS skoru ve tedavi sonrası VAS skoru ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi öncesi VAS skoru 8 (3-10) Ortanca (Min-Maks), tedavi sonrası VAS skoru 3 (0-8) Ortanca (Min-Maks) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ) (Tablo 28).



**Şekil 4. İloprost tedavisi uygulanan Talus KIÖ hastanın tedavi öncesi (a), tedavi sonrası altıncı haftadaki MR görüntüsü (b)**

**a**

**b**



**Şekil 5. Kontrol grubu Medial tibial kondil KIÖ tedavi öncesi (a) ve 6 hafta sonrası MR görüntüsü (b)**

## 5. TARTIŞMA

Kemik iliği ödemi sıklıkla geçici ve kendini sınırlayan bir durum olsa da erken tanı ve tedavi önemlidir. KIÖS'ta sonuç olarak patofizyoloji net olarak bilinmemektedir. Ancak yaygın görüş KIÖS ve osteonekroz patofizyolojisinin aynı olduğu ancak erken dönemde kendini sınırlayıp geriye dönebilme potansiyelleri açısından farklılıklar olduğu yönündedir. Henüz fikir birliği olmasa da KIÖS'nda osteonekroz gelişimi mümkündür (31) (51) . Vakanın histolojik analizinde KIÖS ve osteonekroz arasındaki ilişki gösterilmiştir (30).

Alt ekstremitte kemik iliği ödemi (AEKIÖ) MRG'nin rutin kullanılmasından sonra sık tanınır bir patoloji olmuştur. Kendini sınırlayan bir durum olmakla birlikte en sık alt ekstremitte (kalça, diz ve ayak bileği) yerleşimlidir. Meizer ve arkadaşlarına göre KIÖS'ndan en fazla diz (%48.1), talus (18.3) femur (%17.3) ve diğer bölgeler (%16.3) etkilenmektedir (52). Çalışmamızda da bu nedenle en sık görülen alt ekstremitte kemik iliği ödemi bölgeleri incelenmiştir. İncelediğimiz hastalarda KIÖ görülme sıklığına göre talus kemiğinde (27 hasta), medial/lateral femoral kondilde (12 hasta), proksimal tibiada (8 hasta), proksimal femurda (7 hasta) ve distal tibiada (2 hasta) olarak tespit edilmiştir.

KIÖ genellikle 30-60 yaş arasında görülür ve erkek cinsiyette daha fazladır (23). Çalışmamızdaki KIÖ bulunarak çalışmaya dâhil edilen hastaların %53,6'sı erkektir. Çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 47,77 yıl olarak bulunmuştur. Kemik iliği ödemi bulunan 41 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 37,2 yıl olarak bulunmuştur (47). 19 KIÖ olgusunun incelendiği başka bir çalışmada da yaş ortalamasının 36,5 yıl olduğu görülmüştür (53).

Çalışmamızda KIÖ olan hastaların yaş ortalaması 47.7'dir. KIÖ'nin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bilinmekteydi (54). Bunun yanında erkek cinsiyette daha erken yaşta ortaya çıkabilir. Literatürde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kemik iliği ödeminde kemik yapının içerisinde hücre içi veya dışı sıvı miktarında artış ortaya çıkar. Bu, basınç artışına ve ağrıya neden olur. Kemik iliği ödeminde genellikle ilk 1 ayda ağrı devam etmekle birlikte hasta fonksiyonları 3-6 ay kısıtlanabilir. Bunun yanında artroz gelişmesi riski bulunur ve uzun dönem etkileri net bilinmemektedir (55). KIÖS artmış kemik döngüsü ile birliktedir ve beraberinde stres kırığı eşlik edebilir (56).

KİÖ bazen asemptomatik olabilirken, bazı hastalarda ise uzun süren semptomlara yol açmaktadır (22). Semptomların başlangıcıyla klinik düzelme arasındaki süre 4-24 ay arasında sürebilmektedir. Ağrı semptomunun genellikle 6 ay içerisinde gerilediği bildirilmiştir (57). 17 hasta ile yapılan bir çalışmada semptomların ortalama süresi 7-12 ay olarak bulunmuştur (53). Çalışmamızda hastaların şikayetlerinin süre ortalaması 13,9 ay olarak bulunmuştur.

Hastaların sübjektif olarak ağrı durumunu gösteren VAS skoru, tedavi öncesi ve sonrasında hasta ve kontrol grubunda uygulandı. KİÖ olan 56 hastanın da tedavi sonrası VAS skorunun anlamlı olarak düştüğü görüldü. İlioprost tedavisi verilen grupta VAS skoru 8'den 3'e düşerken kontrol grubunda da VAS skoru 8,5'ten 3,5'e düşmüştür. Her iki durumda da KİÖ'nde ağrının ve ödemin gerilediği görülürken aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildir. Bir çalışmada HBO tedavisi alanlar ve kontrol grubu alınarak iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrası VAS skorlarına bakılmış olup çalışmamızla benzer olarak iki grupta da VAS skorunda anlamlı düşme görülmüştür (56).

KİÖ travma kaynaklı, iskemiye bağlı olarak, enfeksiyon nedeniyle, endokrin lezyonlar sebebiyle ya da iatrojenik olarak ortaya çıkabilir (23). Çalışmamızda da olguların %92,9'unun idiyopatik nedenlerle, 4 olgunun ise travmaya bağlı ortaya çıktığı görülmüştür. Son yıllarda oldukça fazla olgu bildirilmesine rağmen nedeni anlaşılamamış olgu sayısı fazladır.

MR görüntüleme, kemik iliği lezyonlarının değerlendirilmesinde, sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi kadar yüksek sensitivite ve spesifiteyle öne çıkmaktadır. Kemik iliği görüntülenmesinde en fazla yarar sağlayan altın standart tekniktir. Kırmızı ve sarı kemik iliğinden gelen farklı sinyaller sayesinde kolayca ayrılır ve bunun yanında iyonize radyasyon içermemesi büyük avantajdır (58). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 45'inde tedavi öncesi MR tetkiki yapılmış olup tamamında kemik iliği ödemi saptanmıştır. Tedavi sonrası MR görüntülenmesinde ise sadece 1 hastada kemik iliği ödeminin devam ettiği görülmüştür.

Son yıllarda vitamin D eksikliğinin KİÖ's'na yol açtığını bildiren çalışmalar etiyolojik araştırmalarda öne çıkmıştır. Konstantin ve ark.nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada, ayak bileği KİÖ saptanan ve ortalama yaşı 44.4 (18-76) olan 31 hastada vitamin D düzeyleri değerlendirilmiş ve %84'ünde vitamin D eksikliği (19.03 ng/ml) saptanmıştır (%61'inde vitamin D eksikliği ( $\leq 20$

ng/mL) %23'ünde vitamin D yetersizliği (21 - 29 ng/mL) ve %16'sında ise yeterli vitamin D düzeyleri ( $\geq 30$  ng/mL)). Çalışmada, vitamin D düzeyi ile KİÖS'nun lokalizasyonu ve kemik odakları arasında ilişki saptanamamış, fakat vitamin D düzeyi düşüklüğünün KİÖS ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (59).

Sprinchorn ve ark.nın yaptığı çalışmada ayak ve ayak bileği KİÖ saptanan 10 hasta incelenmiş, KİÖ ve vücut mineral dansitesi araştırılmış, DEXA sonuçlarında 4 hastada osteoporoz, 5 hastada osteopeni ve bir hastada normal değerler saptanmıştır (1).

Çalışmamız etyolojiye yönelik çalışma olmadığı için D vit ve diğer laboratuvar bulguları değerlendirilmemiştir.

Berger ve ark.nın 2000 yılındaki vaka bildirimde lipoprotein a yüksekliğinin ailesel KİÖS ile ilişkisi araştırılmış, iki kız kardeş ve onlardan birinin kızındaki kalça ağrısı incelenmiş ve sonuç olarak lipoprotein a yüksekliğinin ailesel KİÖS patogenezinde güçlü belirteç olduğu saptanmıştır (60).

KİÖ için çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. İstirahat, yükten kurtarma, analjezi tedavisi, İVİ, bifosfonatlar, fizyoterapi, hiperbarik oksijen tedavisi, ekstra korporeal şok dalga tedavisi veya cerrahi tedavi gibi tedavi yöntemleri, KİÖ tedavisinde kullanılmaktadır (52, 61). Tanımlı tedavi seçeneklerini hastalığın prognozunu değiştirmede gösterilmiştir (62). Çalışmamızda 14 olgu kontrol grubu olarak alınmış olup, bu hastalar\_sadece istirahat ve bölgesel yük vermeyerek tedavi edilmiştir. İstirahatin ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (40).

Singh ve arkadaşları KİÖS hastalarında bifosfonat tedavisini kullanmışlar ve yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (25). Ayak ve ayak bileği KİÖS olan (sadece travmatik olmayan vakalar) 7 yüksek performanslı sporcunun incelendiği bir çalışmada, tedavide ibandronat (3 mg intravenöz), D vitamini (400 Günlük IU) ve kalsiyum (günde 600 mg) verilerek, erken tanı ve tedavilerine başlanması spora daha erken dönüşle sonuçlanmıştır (40 gün içinde tanı: rekabete dönüş,  $64 \pm 48$  gün) geç tanıda rekabete dönüş,  $124 \pm 63$  gün;  $P = 0.05$ ). Hipokalsemi riskini en aza indirmek için D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin önemli olduğu düşünülmüştür. Hastalarda ibandronatın ilk dozundan sonra klinik iyileşme olmayan ve MRG'de kemik iliği ödeminde azalma olmayan hastalara, ek ibandronat (1 veya 2 doz) verilmiştir (51).

Gao ve ark. 20 kişilik iki grupta ESWT ve bifosfonat tedavisini 13 ay süreyle takip etmiş ve ESWT uygulanan hastalarda VAS parametrelerinde anlamlı erken iyileşme saptamışlardır (63).

Dishan ve ark. alt ekstremitte ödemi olan 18 hastaya hem oral hem IV bifosfonat tedavisi verilmiş ve bu hastalar pnömotik yürüme botu tedavisi ile karşılaştırmışlardır. En az 2 yıl takip edilen hastalarda sadece yürüme botu tedavisi uygulanan hastaların iyileşme süresi 26 hafta olarak bulunmuştur. İntravenöz bifosfonat alan hastaların ağrısı 14 haftada azalırken oral bifosfonat alanların 24 hafta olarak belirtilmiştir (63).

Bir başka retrospektif çalışmada, femur medial kondilinde kemik iliği ödemi saptanan 56 hastada ESWT ve NSAİD, tedaviden sonra birinci ve dördüncü aylarında karşılaştırılmış. Dört ay sonra ESWT tedavisi alan hastaların MR görüntülerinde ve VAS, KSS’de ciddi iyileşme saptanmıştır (70).

Bosco ve ark. femur başı erken dönem avasküler nekrozu olan 23 erkek hastaya toplamda 60 seans HBO tedavisi uygulamış ve tedavi sonrası serumda inflamatuvar belirteçler incelenmiştir. TNF- $\alpha$ , interlökin 6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) değerlerinde düşme ve ağrıda azalma olduğu tespit edilmiştir (60).

Capone ve ark.nın yaptığı çalışmada, femur başı KİÖ bulunan hastalarda HBO tedavisi ve farmakolojik tedavi karşılaştırılmış, üç ay sonra yapılan WOMAC skor ve MR görüntülerinde HBO tedavisinin etkin olduğu bulunmuştur (4).

AEKİÖS’nda İVİ etkinliğini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Ayak ve ayak bileği Association Research Circulation Osseous (ARCO) Evre I-II kemik iliği ödeminde İVİ tedavisi sonrası 12. haftada hasta bildirimli anket sonuçları, VAS skorlarında anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinde kemik iliği ödeminde tamamen gerileme olduğunu göstermiştir (7). Femur başı ARCO Evre I ve Evre II-III kemik iliği ödeminde İVİ etkinliklerini karşılaştıran bir başka çalışmada tedavi sonrası 12. haftada hem Evre I hem de Evre II-III’te İVİ tedavisi hasta bildirimli anket sonuçları ve VAS skorlarında anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinde kemik iliğinde gerileme olduğu ortaya konmuştur (9). Talus kemik iliği ödeminde İVİ tedavisi sonrası ayak bileği fonksiyon skorunda iyileşme ve MR görüntülerinde 3. Ayda kemik iliği ödeminde gerileme gösterilmiştir (10). Kalça eklemi ARCO Evre I-II kemik iliği ödeminde İVİ tedavisi

sonrası 3. Ayda fonksiyonel skorlamalar ve VAS'ta anlamlı iyileşme MR görüntülerinde kemik iliği ödeminde tamamen gerileme olduğu gösterilmiştir (3). Diz eklemi ARCO Evre I-II kemik iliği ödemi bulunan hastalarda İVİ sonrası 3. Ayda fonksiyonel skorlarda anlamlı iyileşme ve MR görüntülerinin %80'inde kemik iliğinde tamamen gerileme bildirilmiştir (11). Ayak ve ayak bileğinde ARCO Evre I-II-III kemik iliği ödemi bulunan hastaların İVİ tedavisi sonrası 3. ayda %60'ında ağrının ve %80'inde kemik iliği ödeminin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiş ve ayrıca İVİ etkinliğinin kemik iliği ödemi etiyolojisine ve ARCO evresine göre değişiklik göstermediği de ortaya konmuştur (12). Femur başı ARCO Evre I-IV kemik iliği ödemi bulunan hastalarda İVİ tedavisi sonrası uzun dönemde (15-96 ay) Evre I-II'de olumlu sonuçların devam ettiği bildirilirken Evre III-IV'ün cerrahiye gittiği görülmüştür (64).

RDS'li çocuklarda Radler ve ark. tarafından İloprost infüzyonu kullanılmış, tedavinin ardından hastaların ağrılarında anlamlı azalma olmuşve İloprost kullanımının efektif ve güvenli olduğu söylenmiştir (65).

Diyabeti ve alt ekstremitte iskemisi olan 64 hasta üzerinde İloprostun kullanıldığı bir çalışmada da amputasyon ve yatağa bağımlılık oranının azaldığı gözlemlenmiştir (66). Kritik bacak iskemisinde İloprost kullanılan bir pilot çalışmada lokal metabolizmayı artırdığı görülmüştür (67).

Mayerhoefer ve ark.nın yaptığı çalışmada oral İloprost ve Tramadol tedavisinin kısa dönem sonuçları karşılaştırılmış, 21 kişilik iki grup 4 hafta süreyle oral İloprost ya da Tramadol tedavisi almış ve Tramadol ve oral İloprostun ağrı üzerinde etkisinin aynı olduğu ancak MR sonuçlarında İloprostun daha etkin olduğu raporlanmıştır (68).

Alt ekstremitte kemik iliği ödemi olan hastalarda İloprost tedavisi sonrası uzun dönemde geç evre ve erken evre ARCO sınıflamasına göre hastaların klinik sonuçlarına bakılmıştır. Toplam 108 hasta ve 136 alt ekstremitte osteonekrozlu eklem çalışmaya alınmıştır. Tedaviden yaklaşık 50 ay sonrasında VAS değerlendirilmiştir. ARCO evre 1 ve 2 de İloprostun daha etkili olduğu bildirilmiştir (64).

KİÖS'nun cerrahi tedavisinde, kor dekompresyon ve son yıllarda uygulanmaya başlanan subkondroplasti öne çıkmaktadır.

Bonadio ve ark.nın yaptıkları çalışmada 40 ile 75 yaşları arası en az 6 ay diz ağrısı olan ve MR T2 sekanslarında tibia proksimali ve femur distalinde KIÖ saptanan 5 hasta subkondroplasti öncesi ve sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve 12.haftalarda VAS skoru ile değerlendirilmiş ve kısa dönemde fonksiyon ve ağrıda iyileşme saptanmıştır (69).

Athanasios ve ark. nın yaptığı meta-analizde kor dekompresyon ve subkondroplasti uygulanan 180 olgu değerlendirilmiş, 166 olguda başarılı sonuç alınmıştır. Başarı oranı, kor dekompresyon uygulanan hastalarda %100, subkondroplasti uygulanan olgularda ise %90.7 olarak bildirilmiştir (70).

Aigner ve ark. femur başı KIÖ saptanan 36 hastalık çalışmalarında kor dekompresyon ve İloprost tedavisini karşılaştırmış ve 11 aylık izlemde her iki grupta yüksek klinik iyileşme, hatta İloprost tedavisi alanlarda daha iyi sonuç alındığını belirtmişlerdir (74). Yine literature baktığımızda hastaya yalnızca dekompresyon uygulamanın semptomların süresini kısaltabileceği gösterilmiştir (71).

ARCO evre 1 ve 2 olan 23 ayak bileği ödemli hastanın IV İloprost tedavisi sonrası VAS, Kaikkonen SF-36 ve 3 ay sonrasında MR sonuçlarına bakılmıştır. 22 hastanın tamamında 3 ay sonrasında MR görüntülerinde ödemin kaybolduğu görülmüştür (7).

Çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın 42'inde İVİ tedavisi uygulanmıştır. Farmakolojik bir ajan olan İloprost, tuz çözeltisi içinde infüzyon ile uygulanır. Vazodilatasyonda artış, kapiller geçirgenliği ve trombosit agregasyonunu azaltması ile etki gösterir. Bir çok çalışmada iloprostun, avasküler nekroz, geçici osteoporoz üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (41, 72). İstirahat ve İloprost tedavisini karşılaştıran bir çalışmada her iki grupta da klinik semptomlar hızla düzelirken, İloprost ile tedavi edilen grupta kemik iliği ödeminin daha hızlı düzeldiği bildirilmiştir (41).

Bizim çalışmamızda İloprost tedavisi alan ve almayan kontrol grubu arasında yapılan çalışmalardan farklı olarak klinik ve radyolojik fark bulunamamıştır.

Yine Aigner ve arkadaşları KIÖS hastalarının tedavisinde İloprost kullanmış ve damar dilatasyonu yapması, kapiller geçirgenliği azaltması ve oksijen radikallerinin ve lökotrienlerin azalmasını sağlayarak iyileşmede olumlu sonuçlar elde ettiklerini göstermişlerdir (73).

Çalışmamızda kontrol grubundaki hasta sayısı İloprost verilen gruptaki hasta sayısına göre daha az olduğu için SPSS programında eşleştirme yapılarak İloprost alan 42 hastadan 14'ü seçilerek analizler tekrar edilmiştir.

Eşleştirilerek seçilen İloprost tedavisi alan hasta verilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler, İloprost tedavisi alan tüm hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılması ile elde edilen veriler ile paralel bulunmuştur.

Randomize seçilen 14 hastadan İloprost tedavisi alan gruptaki hastaların VAS skoru ortanca değeri tedavi öncesi 9 iken tedavi sonrası 3'e gerilemiştir. Kontrol grubunda da VAS skoru ortanca değeri, tedavi öncesinde 8,5 iken sonrasında 3,5'e gerilemiştir.

#### ***Çalışmanın kısıtlılıkları:***

Çalışmamızdaki kısıtlılıklara bakacak olursak kontrol grubundaki hasta sayısı İloprost alan gruptaki hasta sayısından daha azdır. İloprost tedavisi verilen tedavi grubundan randomize olarak kontrol grubuyla aynı sayıda hasta seçerek bu durumu aşmaya çalıştık. Vaka kontrol tipi çalışmalarda kısıtlılıkları içermektedir. Retrospektif çalışma olduğu için tüm hastaların MR görüntüsü bulunmamaktadır. Çalışmamız tek bir merkezde yapıldığı için toplum örneklemini yansıtmayabilir.

## 6. SONUÇ

Ağrı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalara sebep olan ve etkilenen kemikte sıvı birikimi olarak tanımlanan kemik iliği ödemi, MR görüntüleme yönteminin sık kullanılması ile daha fazla tanı konulabilir hale gelmiştir. Osteonekroza ilerleyebilmesi ve kişinin günlük aktivitelerini kısıtlayacak düzeyde ağrıya sebep olması nedeniyle etkili şekilde tedavi edilmesi önemlidir.

Tedavisi için çeşitli seçenekler olmakla birlikte hangisinin daha etkili olduğu tartışılan bir konudur. Yükten kaldırma, analjezik tedavi, bifosfonatlar ve İloprost bu tedavi yöntemlerinden en sık kullanılanlardır. Bizim çalışmamızda İloprost tedavisi ve yükten kaldırma tedavisi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kontrol grubu ile İloprost tedavisi alan grup arasında VAS skoru ile değerlendirmede fark bulunamamıştır. İloprost tedavisinin VAS skoru düzeyinde ve MR görüntülerinde kontrol grubuna göre üstünlüğü görülmemiştir. Daha fazla hasta sayısına ulaşılarak tasarlanan çalışmalarla, istatistiksel olarak anlamlı ve daha güçlü sonuçlar elde edilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sprinchorn AE, O'Sullivan R, Beischer AD. Transient bone marrow edema of the foot and ankle and its association with reduced systemic bone mineral density. *Foot & ankle international*. 2011;32(5):508-12.
2. Toslak IE, Cekic B, Turk A, Eraslan A, Parlak AE. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging as a technique for detecting bone marrow edema in patients with osteitis pubis. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2017;16(4):317.
3. Zippelius T, Perka C, Preininger B, Matziolis G, Strube P, Röhner E. Long-term effects of intravenous iloprost therapy in patients with bone marrow oedema of the hip. *Acta Orthop Belg*. 2018;84:172-8.
4. Capone A, Podda D, Ennas F, Iesu C, Casciu L, Civinini R. Hyperbaric oxygen therapy for transient bone marrow oedema syndrome of the hip. *Hip International*. 2011;21(2):211-6.
5. Vitali M, Rodriguez NN, Pedretti A, Drossinos A, Pironti P, Di Carlo G, et al. Bone marrow edema syndrome of the medial femoral condyle treated with extracorporeal shock wave therapy: a clinical and MRI retrospective comparative study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018;99(5):873-9.
6. Simon MJ, Barvencik F, Luttke M, Amling M, Mueller-Wohlfahrt H-W, Ueblacker P. Intravenous bisphosphonates and vitamin D in the treatment of bone marrow oedema in professional athletes. *Injury*. 2014;45(6):981-7.
7. Röhner E, Zippelius T, Steindl D, Fussi J, Perka C. Effects of intravenous iloprost therapy in patients with bone marrow oedema of the foot and ankle. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2014;24(8):1609-16.
8. Yoon B-H, Mont MA, Koo K-H, Chen C-H, Cheng EY, Cui Q, et al. The 2019 revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Arthroplasty*. 2019.
9. Disch A, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87(4):560-4.
10. Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F. Treatment of bone-marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost: an MRI-controlled investigation of a new method. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2001;83(6):855-8.

11. Zippelius T, Matziolis G, Perka C, Putzier M, Strube P, Röhner E. Long-Term Effects of Intravenous Iloprost Therapy in Patients with Bone Marrow Oedema of the Knee Joint. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2018;85(1):17-21.
12. Hörterer H, Baumbach SF, Gregersen J, Kriegelstein S, Gottschalk O, Szeimies U, et al. Treatment of bone marrow edema of the foot and ankle with the prostacyclin analog iloprost. *Foot & ankle international.* 2018;39(10):1183-91.
13. Aydın S. İnsan anatomisi ve fizyolojisi: Anadolu Universitesi; 2000.
14. Helms C, Major N, Anderson M, Kaplan P, Dussault R. *Knee. Musculoskeletal MRI 2nd ed* Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2009:353-83.
15. Anthony LM. Junqueira's basic histology: text and atlas. LANGE Series, McGraw-Hill Medical; 2013.
16. Vogler 3rd J, Murphy W. Bone marrow imaging. *Radiology.* 1988;168(3):679-93.
17. Caldemeyer KS, Smith RR, Harris A, Williams T, Huang Y, Eckert GJ, et al. Hematopoietic bone marrow hyperplasia: Correlation of spinal MR findings, hematologic parameters, and bone mineral density in endurance athletes. *Radiology.* 1996;198(2):503-8.
18. Yao L, Lee J. Occult intraosseous fracture: detection with MR imaging. *Radiology.* 1988;167(3):749-51.
19. Quack V, Betsch M, Schenker H, Beckmann J, Rath B, Lüring C, et al. Pathophysiology of traumatic bone marrow edema. *Der Unfallchirurg.* 2015;118(3):199-205.
20. Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? *Rheumatology international.* 2012;32(3):575-84.
21. Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, Jannausch ML, Lachance LL, Capul DC, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology.* 2005;237(3):998-1007.
22. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthopedic Clinics.* 2004;35(3):321-33.
23. Starr A, Wessely M, Albastaki U, Pierre-Jerome C, Kettner N. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta radiologica.* 2008;49(7):771-86.
24. Arazi M, Yel M, Uguz B, Emlik D. Be aware of bone marrow edema syndrome in ankle arthroscopy: a case successfully treated with iloprost. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2006;22(8):909. e1-. e3.
25. Singh D, Ferrero A, Rose B, Goldberg A, Cullen N. Bone marrow edema syndrome of the foot and ankle: mid-to long-term follow-up in 18 patients. *Foot & ankle specialist.* 2016;9(3):218-26.

26. Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward R, Oder P, Dimasi M. MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation: pictorial review. *Clinical radiology*. 2001;56(1):4-12.
27. Papadopoulos EC, Papagelopoulos PJ, Boscainos PJ, Paschaloglou D, Gandaifis ND, Kaseta M, et al. Bone marrow edema syndrome. *Orthopedics*. 2001;24(1):69-73.
28. Hofmann S, Schneider W, Breitensteiner M, Urban M, Plenck Jr H. "Transient osteoporosis" as a special reversible form of femur head necrosis. *Der Orthopade*. 2000;29(5):411-9.
29. Mirghasemi SA, Trepman E, Sadeghi MS, Rahimi N, Rashidinia S. Bone marrow edema syndrome in the foot and ankle. *Foot & ankle international*. 2016;37(12):1364-73.
30. Plenck JH, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(334):73-84.
31. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal radiology*. 2009;38(5):425-36.
32. Turner D, Templeton A, Selzer P, Rosenberg A, Petasnick J. Femoral capital osteonecrosis: MR finding of diffuse marrow abnormalities without focal lesions. *Radiology*. 1989;171(1):135-40.
33. Yates PJ, Calder JD, Stranks GJ, Conn KS, Peppercorn D, Thomas NP. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee. *The Knee*. 2007;14(2):112-6.
34. Ruzal-Shapiro C, Berdon W, Cohen M, Abramson S. MR imaging of diffuse bone marrow replacement in pediatric patients with cancer. *Radiology*. 1991;181(2):587-9.
35. Mandalia V, Fogg A, Chari R, Murray J, Beale A, Henson J. Bone bruising of the knee. *Clinical radiology*. 2005;60(6):627-36.
36. Loevner LA, Tobey JD, Yousem DM, Sonners AI, Hsu WC. MR imaging characteristics of cranial bone marrow in adult patients with underlying systemic disorders compared with healthy control subjects. *American journal of neuroradiology*. 2002;23(2):248-54.
37. Mankad VN, Williams J, Harpen M, Mancini E, Longenecker G, Moore R, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in sickle cell disease: clinical, hematologic, and pathologic correlations. 1990.
38. Navas A, Kassarian A, editors. Bone marrow changes in stress injuries. *Seminars in musculoskeletal radiology*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
39. Manara M, Varena M. A clinical overview of bone marrow edema. *Reumatismo*. 2014:184-96.
40. Aigner N, Petje G, Schneider W, Krasny C, Grill F, Landsiedl F. Juvenile bone-marrow oedema of the acetabulum treated by iloprost: CASE REPORT. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2002;84(7):1050-2.

41. Meizer, Roland, et al. "Outcome of painful bone marrow edema of the femoral head following treatment with parenteral iloprost." *Indian journal of orthopaedics* 43.1 (2009): 36.42. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin H, et al. Iloprost, ein stabiles Prostacyclinderivat, bei arterieller Verschußkrankheit im Stadium IV: Eine placebo-kontrollierte Multizenterstudie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1989;114(20):783-8.
43. Sieradzki J, Wolan H, Szczeklik A. Effects of prostacyclin and its stable analog, iloprost, upon insulin secretion in isolated pancreatic islets. *Prostaglandins*. 1984;28(3):289-96.
44. Martin W, Spyt T, Thomas I, Davidson JF, Wheatley DJ. Quantification of extracorporeal platelet deposition in cardiopulmonary bypass: effects of ZK 36374, a prostacyclin analogue. *European journal of nuclear medicine*. 1989;15(3):128-32.
45. Scott J, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *The British journal of clinical practice*. 1990;44(6):231-4.
46. Maier M, Steinborn M, Schmitz C, Stäbler A, Köhler S, Pfahler M, et al. Extracorporeal shock wave application for chronic plantar fasciitis associated with heel spurs: prediction of outcome by magnetic resonance imaging. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(10):2455.
47. Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Huang HC, Wang FS. Shock Wave Application Enhances Pertussis Toxin Protein-Sensitive Bone Formation of Segmental Femoral Defect in Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(12):2169-79.
48. Wang C-J. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung medical journal*. 2003;26(4):220-32.
49. Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SRP, Pinto MdGF, de Moura Santos P, Toralles MBP, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2016;42:212-7.
50. Aigner N, Meizer R, Petje G, Meizer E, Abdelkafy A, Landsiedl F. Natural course of intra-articular shifting bone marrow edema syndrome of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*. 2008;9(1):1-6.
51. Rozenbaum M, Zinman C, Nagler A, Pollak S. Transient osteoporosis of hip joint with liver cirrhosis. *The Journal of Rheumatology*. 1984;11(2):241-3.
52. Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, et al. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117(7-8):278-86.
53. Çeçen G, Gülabi D, Bulut G, Baysal Ö, Çevik H, Eceviz E. Foot pain frequently associated with vitamin D deficiency: Bone marrow edema syndrome| D vitamini eksikliği ile sıklıkla birliktelik gösteren bir ayak ağrısı nedeni: Kemik iliği ödemi sendromu. 2018.

54. Miltner O, Niedhart C, Piroth W, Weber M, Siebert C. Transient osteoporosis of the navicular bone in a runner. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2003;123(9):505-8.
55. Lattermann C, Jacobs CA, Reinke EK, Scaramuzza EA, Huston LJ, Dunn WR, et al. Are bone bruise characteristics and articular cartilage pathology associated with inferior outcomes 2 and 6 years after anterior cruciate ligament reconstruction? *Cartilage*. 2017;8(2):139-45.
56. Fernández-Cantón G. From bone marrow edema to osteonecrosis. New concepts. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2009;5(5):223-7.
57. Keys G, Walters J. Idiopathic transient osteoporosis of the hip: brief report. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1987;69(5):773-4.
58. Bayer T, Schöffl VR, Lenhart M, Herold T. Epiphyseal stress fractures of finger phalanges in adolescent climbing athletes: a 3.0-Tesla magnetic resonance imaging evaluation. *Skeletal radiology*. 2013;42(11):1521-5.
59. Horas K, Fraissler L, Maier G, Jakob F, Seefried L, Konrads C, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone marrow edema syndrome of the foot and ankle. *Foot & ankle international*. 2017;38(7):760-6.
60. Bosco G, Vezzani G, Mrakic Sposta S, Rizzato A, Enten G, Abou-Samra A, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2018;33(1):1501-5.
61. Bartl C, Imhoff A, Bartl R. Treatment of bone marrow edema syndrome with intravenous ibandronate. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2012;132(12):1781-8.
62. Radke S, Vispo-Seara J, Walther M, Ettl V, Eulert J. Transient bone marrow oedema of the foot. *International orthopaedics*. 2001;25(4):263-7.
63. Gao F, Sun W, Li Z, Guo W, Wang W, Cheng L, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of primary bone marrow edema syndrome of the knee: a prospective randomised controlled study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1):379.
64. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C, et al. Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. *Orthopedic reviews*. 2016;8(1).
65. Radler C, Petje G, Aigner N, Walik N, Ganger R, Grill F, editors. TREATMENT OF REFLEX SYMPATHETIC DYSTROPHY IN CHILDREN USING ILOPROST, A PROSTACYCLIN ANALOGUE. *Orthopaedic Proceedings*; 2003: The British Editorial Society of Bone & Joint Surgery.
66. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H. Tolerance of Iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes & metabolism*. 2003;29(1):36-43.

67. Danielsson P, Metzsch C, Norgren L. Effect of Iloprost infusion on metabolism in critical limb ischemia, utilizing microdialysis: A pilot study. *International angiology*. 2004;23(3):259.
68. Mayerhoefer M, Kramer J, Breitenseher M, Norden C, Vakil-Adli A, Hofmann S, et al. Short-term outcome of painful bone marrow oedema of the knee following oral treatment with iloprost or tramadol: results of an exploratory phase II study of 41 patients. *Rheumatology*. 2007;46(9):1460-5.
69. Bonadio MB, Giglio PN, Helito CP, Pécora JR, Camanho GL, Demange MK. Subchondroplasty for treating bone marrow lesions in the knee—initial experience. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2017;52(3):325-30.
70. Ververidis AN, Paraskevopoulos K, Tilkeridis K, Riziotis G, Tottas S, Drosos GI. Surgical modalities for the management of bone marrow edema of the knee joint. *Journal of Orthopaedics*. 2020;17:30-7.
71. Hofmann S, Engel A, Neuhold A, Leder K, Kramer J, Plenck Jr H. Bone-marrow oedema syndrome and transient osteoporosis of the hip. An MRI-controlled study of treatment by core decompression. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1993;75(2):210-6.
72. Jäger M, Tillmann FP, Thornhill TS, Mahmoudi M, Blondin D, Hetzel GR, et al. Rationale for prostaglandin I<sub>2</sub> in bone marrow oedema—from theory to application. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):R120.
73. Group GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.

## İLİOMEDİN TEDAVİ PROTOKOLÜ ONAM FORMU

Adı soyadı:

Yaş:

Tarih:

..... bölgenizdeki kemik iliği ödemi için hastanede yatırılarak tedaviniz planlanmıştır. Planlanan tedavi süresi 5 gündür. Tedavi için Kalp Damar Cerrahisi hekimlerinin de onayı alınarak İliomedin isimli ilaç size serum içinde verilecektir. Serum 6-8 saat içinde verilecek ve bu süre zarfında ve 1 saat sonrasına kadar yatağınızda olmanız gerekecektir.

Bu süreç zarfında meydana gelmesi muhtemelen olan;

- Baş ağrısı
- Kulak çınlaması
- Baş dönmesi
- Ateş basması
- Bulantı, kusma
- Taşikardi
- Lokal irritasyon
- Kalp ritm düzensizliği
- Ödem
- Nefes darlığı
- Şok

## KEMİK İLİĞİ ÖDEMI İLİOPROST TEDAVİ FORMU

(MR dış merkezli ise sisteme aktarılacak. Ayakta AP ve lateral diz grafileri çekilecek).

Adı soyadı:

Protokol no:

Yaşı:

Mesleği:

Tarih:

Kilo: Boy:

Yakınması:

Süresi:

Ağrılı bölge:

Önceki tedaviler:

Travma: Var Yok

Travma şekli: Direkt İndirekt

Klinik bulgular:

Kalp Damar Cerrahisinden İlomedin için onay alındıktan sonra....

5 gün süreyle her gün 1 amp ilomedin 500 ml SF içinde ortalama 6 saatte infüzyonla iv verilecek. Saatlik ANTA takibi ve ateş basması hissi, baş ağrısı-dolgunluk hissi sorgulanacak. Bunların hafif hissedilmesi istenen bir durum. Ancak çok belirgin değişiklik durumunda ilacın hızı azaltılacak, hatta gerekirse durdurulacak. İnfüzyon süresi bazen 5 saat bazen 8 saat olabilir.

5 gün süre ile mutlaka hasta yatırılacak. İlaç verilmesini takiben bir saat bekletilecek.

Beşinci gün taburcu edilecek. Toplam 40 gün kadar çift koltuk değneği verilecek ama kas ve EHA egzersizleri yapılacak. Sonra MR tekrarı yapılacak.

| 1  | Hasta adı | Yaş | Etyo      | Lok.          | süre   | t.ö. MR | t.s. MR | t.ö.VAS | t.s. VAS | t.ö. ARCO | t.s. ARCO |
|----|-----------|-----|-----------|---------------|--------|---------|---------|---------|----------|-----------|-----------|
| 2  | M.A.A.    | 51  | burkulma  | sol Talus     | 3 ay   | yok     | yok     | 8       | 3        |           |           |
| 3  | M.B.      | 65  | idiopatik | sağ MFK       | 8 ay   | var     | var     | 10      | 2        | 1         | 0         |
| 4  | A.A.      | 54  | idiopatik | sağ MFK       | 6 ay   | var     | var     | 10      | 1        | 1         | 0         |
| 5  | Z.T.      | 57  | idiopatik | bil. MTK      | 3 ay   | var     | var     | 7       | 3        | 1         | 0         |
| 6  | N.T.      | 44  | idiopatik | sol talus     | 12 ay  | yok     | var     | 9       | 5        |           | 0         |
| 7  | A.T.Ö.    | 31  | idiopatik | sağ talus     | 12 ay  | var     | var     | 7       | 2        | 1         | 0         |
| 8  | U.D.      | 27  | idiopatik | sol dis.tibia | 3 ay   | var     | var     | 8       | 4        | 1         | 0         |
| 9  | S.Ö.      | 75  | idiopatik | sağ MFK       | 1 ay   | var     | yok     | 10      | 0        | 1         |           |
| 10 | M.S.      | 37  | çarpma    | sağ MFK       | 2 ay   | var     | var     | 10      | 2        | 1         | 0         |
| 11 | K.U.      | 41  | idiopatik | sağ talus     | 1 ay   | var     | var     | 8       | 3        | 1         | 0         |
| 12 | B.K.      | 58  | idiopatik | sağ MFK       | 32 ay  | var     | var     | 9       | 2        | 1         | 0         |
| 13 | A.E.      | 37  | idiopatik | sol MTK       | 2 ay   | var     | var     | 9       | 3        | 1         | 0         |
| 14 | N.G.      | 60  | idiopatik | Sol MFK       | 3 ay   | var     | var     | 8       | 8        | 1         | 0         |
| 15 | H.N.      | 48  | idiopatik | sol MFK       | 6 ay   | var     | var     | 8       | 3        | 1         | 0         |
| 16 | A.B.U.    | 41  | idiopatik | sol MFK       | 1 ay   | var     | var     | 7       | 7        | 1         | 0         |
| 17 | S.U.      | 58  | idiopatik | sol talus     | 6 ay   | var     | var     | 8       | 3        | 1         | 0         |
| 18 | Ş.İ.      | 43  | idiopatik | sol talus     | 3 ay   | yok     | yok     | 7       | 3        |           |           |
| 19 | A.V.      | 68  | idiopatik | sol talus     | 12 ay  | var     | var     | 10      | 4        | 1         | 0         |
| 20 | S.Ö.      | 26  | idiopatik | sol talus     | 108 ay | var     | yok     | 8       | 1        | 1         |           |
| 21 | H.E.      | 33  | idiopatik | sağ talus     | 12 ay  | var     | var     | 9       | 9        | 1         | 1         |
| 22 | H.U.      | 35  | burkulma  | sol talus     | 5 ay   | yok     | var     | 10      | 2        |           | 0         |
| 23 | H.A.      | 52  | idiopatik | sağ talus     | 7 ay   | var     | var     | 10      | 3        | 1         | 0         |

|    |        |    |           |           |        |     |     |    |   |   |   |
|----|--------|----|-----------|-----------|--------|-----|-----|----|---|---|---|
| 24 | A.A.Ç. | 62 | idiopatik | sol talus | 4 ay   | var | var | 10 | 5 | 1 | 0 |
| 25 | U.S.   | 41 | idiopatik | sol talus | 2 ay   | yok | yok | 10 | 4 |   |   |
| 26 | N.E.   | 47 | idiopatik | sağ MTK   | 4 ay   | var | var | 7  | 4 | 1 | 0 |
| 27 | K.A.   | 41 | idiopatik | sağ talus | 24 ay  | var | var | 8  | 2 | 1 | 0 |
| 28 | C.Y.   | 41 | idiopatik | sol talus | 5 ay   | yok | var | 8  | 2 |   | 0 |
| 29 | N.M.   | 39 | idiopatik | sol talus | 180 ay | var | var | 10 | 6 | 1 | 0 |
| 30 | N.B.   | 44 | idiopatik | sol talus | 3 ay   | yok | yok | 7  | 2 |   |   |
| 31 | A.V.   | 68 | idiopatik | sol talus | 3 ay   | var | var | 10 | 4 | 1 | 0 |
| 32 | M.A.   | 22 | idiopatik | sol talus | 24 ay  | var | var | 6  | 2 | 1 | 0 |
| 33 | F.U.   | 57 | idiopatik | sol talus | 2 ay   | var | yok | 9  | 1 | 1 |   |
| 34 | B.A.   | 45 | idiopatik | sol talus | 2 ay   | var | var | 10 | 5 | 1 | 0 |
| 35 | F.A.   | 70 | idiopatik | sol CF    | 1 ay   | var | var | 8  | 1 | 1 | 0 |
| 36 | Ö.İ.   | 45 | idiopatik | sağ MFK   | 6 ay   | var | var | 7  | 3 | 1 | 0 |
| 37 | A.K.   | 42 | idiopatik | sağ CF    | 3 ay   | var | yok | 3  | 3 | 1 |   |
| 38 | M.G.E  | 42 | idiopatik | sağ talus | 24 ay  | yok | yok | 8  | 2 |   |   |
| 39 | C.Ç.   | 34 | idiopatik | sağ CF    | 24 ay  | var | yok | 7  | 4 | 1 |   |
| 40 | D.E.   | 34 | idiopatik | sağ talus | 18 ay  | var | yok | 5  | 5 | 1 |   |
| 41 | Y.A.   | 37 | idiopatik | sağ MTK   | 18 ay  | var | var | 4  | 0 | 1 | 0 |
| 42 | E.K.   | 36 | idiopatik | sağ talus | 24 ay  | var | yok | 9  | 2 | 1 |   |
| 43 | S. A.  | 34 | idiopatik | sol talus | 26 ay  | var | yok | 9  | 3 | 1 |   |

| 1  | Hasta adı | Yaş | Etyo      | Lok.          | süre    | t.ö. MR | t.s. MR | t.ö.VAS | t.s. VAS | t.ö.ARCO | t.s.ARCO |
|----|-----------|-----|-----------|---------------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 2  | 1 A.T.    | 46  | idiopatik | bil. CF       | 3 ay    | var     | var     | 7       | 2        | 1        | 0        |
| 3  | 2 M.K.    | 43  | idiopatik | sol LFK       | 3 ay    | var     | var     | 9       | 1        | 1        | 0        |
| 4  | 3 M.K.    | 39  | idiopatik | Sol dis.tibia | 24 ay   | yok     | yok     | 9       | 9        |          |          |
| 5  | 4 F.T.    | 79  | idiopatik | sağ MTK       | 1,5 ay  | var     | var     | 10      | 3        | 1        | 0        |
| 6  | 5 S.K.    | 59  | idiopatik | sağ MTK       | 0,25 ay | var     | var     | 10      | 3        | 1        | 0        |
| 7  | 6 A.A.    | 56  | idiopatik | sağ CF        | 18 ay   | var     | var     | 8       | 8        | 1        | 0        |
| 8  | 7 H.K.    | 46  | idiopatik | Sağ CF        | 1 ay    | yok     | yok     | 8       | 1        |          |          |
| 9  | 8 İ.A.    | 76  | idiopatik | Sağ MFK       | 1 ay    | yok     | yok     | 6       | 2        |          |          |
| 10 | 9 H.O.    | 61  | idiopatik | sağ MFK       | 2 ay    | var     | var     | 10      | 7        | 1        | 0        |
| 11 | 10 S.K.   | 54  | idiopatik | sol MTK       | 24 ay   | var     | var     | 9       | 4        | 1        | 0        |
| 12 | 11 B.A.   | 45  | idiopatik | sol talus     | 2 ay    | var     | var     | 10      | 10       | 1        | 0        |
| 13 | 12 V.P.   | 45  | burkulma  | sağ talus     | 60 ay   | var     | yok     | 8       | 4        | 1        |          |
| 14 | 13 B.Ş.   | 41  | idiopatik | bil. CF       | 0,60 ay | var     | var     | 8       | 5        | 1        | 0        |
| 15 | 14 F.B.   | 62  | idiopatik | sol mtk       | 13 ay   | var     | var     | 7       | 1        | 1        | 0        |

MFK: medial femoral kondil

CF: collum femoris

MTK: medial tibial kondil

t.ö. MR: tedavi öncesi MR

t.s. MR: tedavi sonrası MR

Lok: lokasyon

Etyo: etyoloji

t.ö. ARCO: tedavi öncesi ARCO

t.s. ARCO: tedavi sonrası ARCO

t.ö. VAS: tedavi öncesi VAS

t.s. VAS: tedavi sonrası VAS

## ETİK KURUL ONAYI

| KARAR BİLGİLERİ                           | Karar No:2019/28-50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarih:18.11.2019                                                   |          |                                                                  |           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                           | Prof. Dr. M. Hasan TATARI'nın sorumlusu olduğu "Alt Ekstremitte Kemik İlgisi Odemi Batıman Hastalarda İntravenöz İloprost Tedavisinin Erken Dönem Radyolojik ve Semptomatik Sonuçları" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna ve birliği ile karar verilmiştir. |                                                                    |          |                                                                  |           |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |          |                                                                  |           |
| ÇALIŞMA ESASI                             | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                    |          |                                                                  |           |
| ETİK KURUL ÜYELERİ                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |          |                                                                  |           |
| Unvanı/Adı/Soyadı                         | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kurumu                                                             | Cinsiyet | Araştırma ile ilişkili mi?                                       | İmza      |
| Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)       | Kalp ve Damar Cerrahisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı               | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı) | Tıbbi Patoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D                               | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Serkan YENER                      | Endokrinoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı                    | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Pinar TUNCEL                      | Tıbbi Biyokimya                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                    | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Arzu GENÇ                         | Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu                    | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY                 | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                  | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Murat BEKTAŞ                       | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA                      | Tıbbi Genetik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tıbbi Genetik Anabilim Dalı                                        | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Ayfer DAYI                         | Davranış Fizyolojisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                          | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Korcan DEMİR                       | Pediyatrik Endokrinoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı      | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON                   | Tıbbi Mikrobiyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı                | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL                  | Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D       | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Av.Esra FIRTINA                           | Avukat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği                                   | Kadın    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Mehmet Erhan ÖZKUL                        | Sağlık mensubu olmayan üye                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DEU Tıp Fakültesi İdari Mali İşler                                 | Erkek    | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |           |