



Multipl Skleroz Hastalarının Atak Tedavisinde Yüksek Doz Kortikosteroid Kullanımının Erken ve Geç Dönem Ağır Morbiditeye Yol Açan Yan Etkileri: Uzun Dönem Gözlem Sonuçları

The Adverse Effects of High-dose Corticosteroids with Early and Late Severe Morbidity in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Long-term Observation Results

Samir Ömerhoca, Sinem Yazıcı Akkaş, Zerrin Yıldırım Haşimoğlu, Sebiye Erdoğan, Nilüfer Kale
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İntravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi multipl skleroz (MS) ataklarında en sık başvurulan acil tedavi şeklidir ve sık kullanımı nedeniyle yan etki görülme riski yüksektir. Çalışmamızın amacı ağır morbiditeye yol açabilecek yan etkilerin olası farmasötik ve/veya fizyolojik sebeplerle ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2010-2018 tarihleri arasında klinik kesin MS (KKMS) tanısı ile takip edilen ve IVMP tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların kortikosteroid (KS) tedavi doz ve süreleri, demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve yan etki profilleri incelendi.

Bulgular: Takipleri sürdürülen 390 (K/E=294/96) hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. IVMP sonrası ağır komplikasyon gelişen 11 (K/E=8/3) hasta saptandı. İki hastada şiddetli alerjik reaksiyonlar veya taşiaritmiler nedeniyle ilaç infüzyonu durdurulmak zorunda kalındı. Bir hasta şiddetli taşikardi ve 2 hasta KS ajanlara bağlı alerji nedeniyle IVMP tedavisini alternatif tedavi ve gözlem yöntemlerinin eşliğinde alabildiler. Hastalardan 9'unda tedavi sonrasında avasküler kemik nekrozu (AVN) geliştiği, bu hastaların 6'sında AVN'nin multifokal, üçünde ise monofokal geliştiği görüldü. En sık etkilenen lokalizasyon femur başıydı (9 hastanın 6'sı), bunu tibia ve talus takip etmekteydi. Sadece 1 hastada yüksek ve tekrar dozda (toplam 42 gr) ilaç kullanımı vardı. İki hasta bir kez IVMP tedavisi almıştı.

Sonuç: Çalışmamızda KKMS tanılı ve IVMP alan hastaların tedavi nedeniyle gelişen komplikasyonları tanımlandı ve bunların ilaç dozu ve süresi ile ilişkili olmayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Avasküler kemik nekrozu, kortikosteroidler, multipl skleroz, yan etki

Abstract

Objective: Intravenous methylprednisolone (IVMP) is the most commonly used emergency treatment for multiple sclerosis (MS) attacks and the risk of adverse effects is high due to frequent use. The aim of our study was to investigate the relationship between adverse effects that can lead to severe morbidity and possible pharmaceutical and/or physiological causes.

Materials and Methods: This study included patients with clinically definite MS who underwent IVMP treatment between 2010-2018. The corticosteroid treatment dose and duration, demographic characteristics, laboratory findings and adverse effect profiles of the patients were examined.

Results: The medical records of 390 patients (F/M=294/96) with follow-up were evaluated retrospectively. Eleven (F/M=8/3) patients who developed severe complications after IVMP were detected. The drug infusion was ceased in two patients due to severe allergic reactions or tachyarrhythmia. One patient with severe tachycardia and two patients with corticosteroid-induced allergy received IVMP therapy along with alternative treatment and observation methods. In nine patients, avascular bone necrosis (AVN) developed after the treatment. AVN was multifocal in six patients and monofocal in three patients. The most frequently affected localization was the femoral head (six patients), followed by the tibia and talus. Only one patient had a high and repeated-dose (42 g total) drug use. Two patients received single-dose IVMP treatment.

Conclusion: In our study, the treatment-related complications of patients diagnosed as having clinical definite MS and receiving IVMP were defined and it was thought that they might not be related to drug dose and duration.

Keywords: Avascular bone necrosis, corticosteroids, multiple sclerosis, adverse effect

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Samir Ömerhoca, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 544 864 78 09 E-posta: samiyumerhodzha@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5899-1180
Geliş Tarihi/Received: 08.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Multipl skleroz (MS) relaps ve remisyonlarla seyreden otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır (1). Atak olarak değerlendirildiğimiz durum enflamatuvar ve demiyelinizan sürece bağlı yeni bulguların ortaya çıkması veya var olan bulguların belirgin bir şekilde artarak, en az 24 saat devam etmesidir (2). Akut atakların tedavisinde en sık kortikosteroid (KS) kullanılmakta ve genel öneri olarak intravenöz metilprednizolon (IVMP) 1000 mg/gün dozu 3-10 gün arasında uygulanıp, ardından bazı merkezlerde oral metilprednizolonun azaltılarak kesilmesi şeklinde tedaviye devam edilmektedir (3,4). Kolay uygulanışı nedeniyle geniş kullanıma sahip olan KS'lerin yan etki profili de oldukça geniştir. Bunlar arasında deri, hematopoetik sistem, endokrin sistem, kas iskelet sistemi, davranış değişiklikleri ve gastrointestinal yakınmalar sayılabilir. Bunlardan özellikle kemik yapısı üzerindeki ciddi iyatrojenik yan etkide osteoblast aktivitesi baskılanıp, barsaklardan ve böbrekten kalsiyumun geri emilimi azalarak osteoporoz eğilimi artmaktadır (5). Travmatik olmayan kemik kırıklarının en sık nedeni ise KS kullanımına sekonder gelişen avasküler kemik nekrozudur (AVN; iskemik nekroz, osteokondritis dissekans, subkondral avasküler nekroz tanımları da kullanılmaktadır) (6). Patogenetik mekanizmalar arasında en yaygın kabul görenler mikroembolizasyon, kemik iliği ödemi ve damar cidarı hasarı iken, hastalığın en sık kalça eklemi ve femur başını etkilediği düşünülmektedir (Ek 1) (6,7).

Bu çalışmada klinik kesin MS (KKMS) tanısı ile takip edilmekte olup hastalık sürecinde atak tedavisi amacıyla IVMP tedavisi alan hastaların, KS tedavi sonrasında gelişen akut ve uzun dönem yan etki profilleri değerlendirilmiş ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizin MS ünitesinde 2010-2018 tarihleri arasında KKMS tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak

değerlendirildi (8). Hastalık sürecinde IVMP tedavisi almış hastalar değerlendirilerek, tedavi ile ilişkili akut ve kronik yan etki geliştiren ve hasta dosyalarında yeterli veri bulunanlar çalışmaya alınmıştır. Osteoporoz veya AVN'ye eğilim yaratabilecek diğer medikal durumlara sahip (travma, kronik alkolizm, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, caisson hastalığı, sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti ve koagülasyon hastalıkları vb.) (6) hastalar değerlendirme dışı tutuldu. İlk 4 hafta akut, 4 hafta sonrası kronik şikayetler olarak değerlendirildi ve hastalar gruplandırıldı. KS tedavisinde yan etkiler, hastaların toplam KS dozu, KS uygulanma süresi, bu takip süresi içinde kaç defa KS gerektiren atak geçirdiği ve bu dönemde kullandıkları hastalık modifiye edici ek tedaviler değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu ve çalışma için Bağımlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (karar no: 2018.05.1.04.047, tarih: 11.05.2018).

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, grupların güç analizi yapıldı ve niceliksel verilerde normal dağılım gösteren parametrelerin gruplararası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi ile Student's t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplararası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 versiyonu kullanıldı.

Bulgular

Klinikte takip edilen 390 KKMS hastasının [294 kadın (%75), 96 erkek (%25)] dosyası incelendi. Bu hasta grubu içinde IVMP sonrası akut ya da kronik yan etki gelişmiş 11 hasta (%2,8)

Tablo 1. Kortikosteroid tedavisi sonrası yan etki ve avasküler kemik nekrozu gözlenen hastaların demografik ve tedavi verileri

Olgu	Tanı yaşı	DMT	Toplam steroid dozu	Yıllık steroid dozu	Gözlenen yan etki/tanı
1. 37, K	24	IFN	x	x	Taşarritmi
2. 43, K	31	Fingolimod	x	x	Alerji
3. 23, E	18	IFN	12 g, p.o.	2,4 g	Bilateral femur başı nekrozu
4. 38, E	26	IFN	17 g	1,41 g	Bilateral femur başı nekrozu
5. 42, K	27	IFN	42 g, PLEX	2,8 g	Tibia nekrozu
6. 56, K	37	IFN	5 g	0,26 g	Bilateral femur başı nekrozu
7. 35, K	34	IFN	7 g	7 g	Femur başı nekrozu
8. 29, K	27	GA	14 g, p.o.	7 g	Bilateral femur başı nekrozu
9. 34, K	23	GA	22 g	2 g	Bilateral tibia nekrozu
10. 39, K	22	IFN/GA	34 g, p.o.	2 g	Bilateral tibia, talus nekrozu
11. 38, E	25	GA/tedavisiz	27	2,07 g	Sağ femur nekrozu

K: Kadın, E: Erkek, DMT: Hastalık modifiye edici tedavi, GA: Glatiramer asetat, IFN: İnterferon, p.o.: Oral tedavi, g: Gram, x: Tek sefer intravenöz metilprednizolon tedavisi, PLEX: Plazmaferez

çalışmaya alındı. Bu hastaların 8'i kadın (%72), 3'ü erkekti (%28). Ortalama yaş $26,7 \pm 5,4$ yıl (minimum-maksimum: 23-56) olarak değerlendirildi (Tablo 1). Bu hasta grubundan 1 hastada tedavi sırası ve hemen sonrasında şiddetli taşıaritmı ve 1 hastada hipersensitif maküler deri lezyonları ve alerji gelişerek tedavi sonlandı.

Çalışmamızda belirlenen kriterlerin doğrultusunda taşıaritmı ve alerji gözlenen 2 hasta erken dönem yan etki geliştiren hastalar olarak kabul edildiler. Bu hastalardan taşıaritmileri olan 37 yaşındaki kadın hasta (Tablo 1: 1. hasta) takiplerinde tedavi gerektiren ataklar sırasında, sadece monitorizasyon ve yakın klinik takip şartlarında IVMP alabiliyordu. Kırk üç yaşında bir kadın olan diğer hastamız (Tablo 1: 2. hasta) ilk IVMP uygulamaları sırasında yaygın ve hızlı gelişen hipersensitif deri reaksiyonları geliştirdi, bunların baskılanması rutin anti-alerjik ajanlarla mümkün olmadı. Bu nedenle hastalık modifiye edici tedavi (DMT) alan bu hastanın, takiplerinde atak geliştiği durumlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanılması gerekti.

Diğer 9 hastada [6 kadın (%67) ve 3 erkek (%33)] AVN saptandı. Hastaların ortalama yaşı $26,5 \pm 5,8$ yıl, ortalama hastalık süresi $10,6 \pm 6,5$ yıldır. Maruz kaldıkları ortalama steroid dozu $20 \pm 12,42$ g idi. Üç hastada (%34) AVN monofokaldi, 6 hastada (%66) ise iki yanlı diz veya femur başını etkilemişti. Literatür ile uyumlu olarak bizim hastalarımızda da 9 hastanın 6'sında (%66) femur başı lokalizasyonu ilk sıradaydı. Yine benzer araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olacak şekilde femur başı lokalizasyonunun 4'ü (%44) bilateral idi. Üç hastada (%33) ise femur dışı lokalizasyon saptandı.

Bu grupta sadece 1 hastaya çok sık ataklar nedeniyle sık ve yüksek dozda IVMP uygulanmıştı, ek olarak 1 kür plazmaferez yapılmıştı. Tek sefer IVMP alan 2 hasta vardı. Diğer 7 hastaya 2 veya 3 defa tedavi uygulanmıştı. Toplamda en yüksek doz verilen hasta 42 g IVMP almıştı, toplamda en düşük doz alan hasta ise 5 g almıştı. AVN tanısı alan hastaların tamamı son 12 ay içerisinde IVMP almıştı, toplam 3 hasta ise değişik zaman ve dozlarda oral metilprednizolon tedavisi kullanmıştı. İlginç olan hiçbir hastanın toplam dozunun 5 g'ın altında olmamasıydı. Hastaların tamamının başvuru şikayeti ağrıydı, genelde provokasyonla ortaya çıkmayan şiddetli ağrıları vardı ve MS'de sık gözlenen ağrılarla karışabiliyordu. Klinik şüphe doğrultusunda tüm hastaların tanısı fizik tedavi ve rehabilitasyon veya ortopedi poliklinikleri ile işbirliği içerisinde ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yardımıyla doğrulandı. Yaptığımız çalışmada KKMS tanılı ve IVMP alan hastaların yaş, hastalık süresi ve ortalama yıllık KS dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

MS'nin tedavisi atak, DMT ve semptomatik olarak tanımlanabilir (7). MS seyrinde ataklar özürüllüğün ortaya çıkmasında veya artışında önemli bir etkidir. En az 24 saat devam eden ve negatif veya pozitif semptomları nedeniyle hastanın işlevselliğinde bozulmaya yol açan kötüşmeler, tedavi edilmedikleri takdirde kümülatif bir disabiliteye sebep olabilmektedirler. Bu nedenle özellikle görme kaybı, motor zaaf/serebellar bulgular veya sfinkter bulguları ile seyreden atakların nörolojik acil olarak tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (2,9).

Günümüzde bu atakların kontrolü için en sık kullanılan tedavi olarak IVMP öne çıkmaktadır. Bununla birlikte oral steroid tedavisi ve ACTH da daha az olmakla birlikte halen kullanılmaktadırlar. IVMP'nin en sık kullanılan ve öne çıkan atak tedavisi olarak tercih edilmesinin sebebi ise bu ilacın hücre çekirdeğindeki yapılara entegre olarak interlökin (IL)-1, IL-2 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe etmesi ve kollajenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü gibi proenflamatuvar enzimleri bloke etmesidir (10). Bu yolla otoreaktif T-hücrelerin migrasyonu ve antijen ekspresyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, matriks metalloproteinazların sekresyonu, makrofajlarda Fc ekspresyonu ve makrofaj ve mikroglia da majör histokompatibilite kompleks-2 ekspresyonu baskılanmaktadır (11). Geri dönüşümsüz hasara yol açabilecek otoenflamatuvar nörodejeneratif sürecin sınırlandırılması ve rejenerasyonun daha kısa sürede başlaması mümkün olmaktadır. Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) üzerindeki olumlu etkisi çalışmalar ile desteklenmiştir (12,13).

Steroid içerikli tedavilerin MS ve diğer idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkların takibinde sağladıkları kolaylık ve konforun en önemli sınırlandırıcı özelliği ise geniş ve nadir de olsa sakatlayıcı yan etki profiline sahip olmalarıdır. Bunların arasında psikiyatrik yakınmalar, deri döküntüleri, akut pankreatit, gastrointestinal sistem ülserasyonları veya kanama, enfeksiyona meyilde artış, tüberküloz alevlenmesi, pulmoner emboli, çocuk ve gençlerde daha fazla olmak üzere kafa içi basıncında artış, kandidiyal özofajit, optik sinir hasarı veya katarakt, glukoz metabolizmasında bozulma, karaciğer enzimlerinde artış, osteoporoz veya kemik kırıkları, miyopati en sık olarak belirtilmektedirler (5,14).

En sık ağır morbiditeye yol açan yan etki olan AVN'nin patofizyolojisi, kemiğin canlı elemanlarında belirgin bir patoloji olmadan, mekanik ve biyolojik faktörlerin etkisiyle femur başı kan dolaşımının bozulması ile sonuçlanan, değişik

Tablo 2. İntravenöz metilprednizolon tedavisi alan multipl skleroz hastalarının tamamı ile avasküler kemik nekrozu tanısı almış olan grup arasındaki yaş, hastalık süresi ve yıllık steroid dozunun ki-kare yöntemi ile kıyaslanması

	Takipli hasta	AVN tanılı hasta	p
Toplam sayı	381 (K/E: 288/93)	9 (K/E: 6/3)	
Ortalama yaş	28,3	26,5	p=0,16
Ortalama hastalık süresi	9,7	10,5	p=0,37
Ortalama yıllık steroid dozu	2,76	2,99	p=0,14

K: Kadın, E: Erkek, AVN: Avasküler kemik nekrozu

evrelerden geçerek, 4-5 yıla kadar uzayabilen, dejeneratif artrite neden olan bir süreçtir (6,15). Rejenerasyon ise spongioz kemikteki kapillerlerin proliferasyonu ile başlar. Nekrotik dokudaki trabeküllerin emilimi ile yeni üretilen canlı kemik eski doku üzerinde yapılmaktadır. Yeni kemik oluşumu nekroze dokunun rezorpsiyonundan daha yavaştır ve bu süreç kemik kaybı, çökme ve kırıklarla sonuçlanır (6). Pratikte AVN tanısını doğrulamak amacıyla en sık kullanılan yöntem MRG olup, daha nadir olarak sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyonlu BT kullanılabilir (16). MRG incelemesinin tanısal aşamada ön planda olmasının sebebi aynı zamanda evreleme ve tedaviyi planlama imkanı sağlamasıdır (Ek 2) (4,6,15). Bu retrospektif çalışmada hastaların tamamı MRG incelemesi ile tespit edildi.

MS tanılı hastalarda AVN oluşumu ile KS dozu ilişkisini inceleyen çalışmalarda doğrudan ilişki saptanamamıştır, ancak AVN tanılı hasta grubunda daha düşük toplam doz alan hasta sayısı daha yüksektir (17). Başka çalışmalarda toplam steroid dozu, hasta yaşı, disabilite ve hastalık süresi birlikte değerlendirilince anlamlı fark bulunmuştur (18). Diğer çalışmalarda ise bir biyomineralizasyon faktörü ve aynı zamanda enflamasyon sürecinde önemli rol oynayan sellüler matriks proteini olan osteopontine değinilmiştir (19). Osteopontin düzeyleri ile MS hastalarında osteoporoz ilişkisi araştırılmıştır. Osteopontinin MS patogenezinin herhangi bir döneminde etkili olma ihtimali değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerde osteopontin ile osteoporoz arasında ilişki bulunmazken, osteoporozlu MS hastalarında osteopontin düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca protein düzeyi ile KS tedavisi ilişkili bulunmamıştır (20). MS'in otoimmün enflamatuvar sürecinde osteoblast/osteoklast aktiviteledeki dengenin bozulmasının da osteoporoz eğilimi artıran bir durum olduğu kabul edilmektedir (16,20). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan biri (Tablo 1: 7. hasta), MS tanısı aldığı yıl içinde tek sefer (7 gün süreyle 1 gr/gün) IVMP almasına rağmen femur başı nekrozu gelişmişti. KS tedavisinin çok sık kullanıldığı romatolojik hasta grubunda yapılan retrospektif çalışmalarda ise istatistiksel olarak en yüksek risk dönemi tedavi sonrası 1-12 ay arasında olduğu için (21,22), bu dönemde semptomatik hastalara agresif MRG incelemelerinin yapılması önerilmektedir (22). Bizim çalışmamızda da AVN tanılı bütün hastaların son 12 ay içinde IVMP aldıkları saptandı. Yine literatür ile uyumlu olarak femur başı lokalizasyonu en sık gözlenmekte ve multifokal tutulum daha sık görülmekte idi (6,7).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması, AVN tanısı farklı merkezlerin fizik tedavi ve rehabilitasyon veya ortopedi kliniklerinde alınmış olması, bazı hastaların kontrollerini düzensiz yaptırılmaları tanı öncesi döneme ait vitamin D, serum kalsiyum ve parathormon düzeyi sonuçlarına ulaşılmasına engel oldu. Benzer sebepler nedeniyle hastaların AVN derecelendirilmesi yapılamadı, son steroid dozundan ilk şikayetlere kadar geçen süre ve şikayetler sonrası tanı alınmasına kadar geçen süreleri net olarak belirlenemedi. Diğer yandan bazı hastaların AVN tanısı aldığı sıradaki EDSS skorunun saptanamamış olması çalışmanın zayıf yönleri olarak ön plana çıktı.

Sonuç

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada AVN saptanan hastaların demografik özellikleri ve hastalık özgeçmişleri göz önünde bulundurulduğunda, IVMP tedavisi almış hastaların açıklanamayan ve eklem hareket kısıtlılığı yapan şiddetli ağrı yakınmalarının ortaya çıkması durumunda, mutlaka kemiğin AVN'si akla gelmeli ve tanıya yönelik MRG incelemesi planlanmalıdır. Hastalığın otoimmün enflamatuvar patogenezi nedeniyle, özellikle hareket azlığı olan hastalarda IVMP kullanımının dozdan bağımsız olabilecek şekilde AVN riskini arttırdığı düşünülmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bağımlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (karar no: 2018.05.1.04.047, tarih: 11.05.2018).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ö., **Dizayn:** S.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** S.Ö., S.Y.A., Z.Y.H., S.E., **Analiz veya Yorumlama:** S.Ö., N.K., **Literatür Arama:** S.Ö., **Yazan:** S.Ö., S.Y.A., N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Wingerchuck DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001;81:263-281.
2. Akman Demir G. Multipl skleroz tedavisi. *Klinik Gelişim* 2010;1:65-70.
3. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-906.
4. Gökçe D, Aydın Ş, Cantürk Aydın İ, Güler R, Işık N. Multipl Sklerozda Femur Başı Avasküler Nekrozu. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal* 2017;5:82-87.
5. Stanbury RM, Graham EM. Systemic Corticosteroid Therapy-Side Effects and Their Management. *Br J Ophthalmol* 1998;82:704-708.
6. Aaron RK, Voisin A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: dose relationships and early diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1240:38-46.
7. Doğan SC, Elden H, Hayta E, Güler E, Şalk İ. Pulse Steroid Tedavisi Sonrası Gelişen Multifokal Osteonekroz. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2014;93-94.
8. Aaron RK, Voisin A, Racine J, Ali Y, Feller ER. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011
9. Baygıtalp F, Işık I, Şenel K. Multipl Sklerozlu Hastada Spatisite ile Karşılabilecek Femur Başı Avasküler Nekrozu: Olgu Sunumu. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014;20:29-33.
10. Halaçoğlu F, Anlar Ö. Multipl Sklerozda Metilprednizolonun Oksidatif Strese Etkisi. *KÜ Tıp Fak Derg* 2014;16:22-27.
11. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N, Reiners M, Ford CC. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:1626-1632.
12. Nos C, Sastre-Carriga J, Borrás C, Rio J, Tintore M, Montalbán X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-416.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.

14. Filipovic SR, Drulovic J, Stojsavljevic N, Levic Z. The Effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 1997;152:147-153.
15. Buchman A. Side Effects of Corticosteroid Therapy. J Clin Gastroenterol 2001;33:289-294.
16. Yıldız C, Koca K, Atilla HA, Ekinci Ş. Femur Başı Avasküler Nekrozunda Radyolojik Tanı. TOTBİD Derg 2013;12:62-67.
17. Kale N, Ağaoğlu J, Tanık O. Correlation of cumulative corticosteroid treatment with magnetic resonance imaging assessment of avascular femoral head necrosis in patients with multiple sclerosis. Neurol Int 2010;2:e17.
18. Zikan V. Bone Health in Patients with Multiple Sclerosis. J Osteoporosis. 2011;2011:596294.
19. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontine in inflammatory processes. J Cell Commun Signal 2009;3:311-322.
20. Altıntaş A, Saruhan-Direskeneli G, et al. The role of osteopontine: A shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? J Neurol Sci 2009;276:41-44.
21. Özdemir H, Baloğlu M. Femur başının avasküler nekrozu: tanı ve tedavi. TOTBİD Derg 2010;9:41-51.
22. Koo KH, Kim R, Kim YS, et al. Risk Period for Developing Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients on Steroid Treatment. Clin Rheumatol 2002;21:299-303.

Ek 1. Femur başı avasküler nekrozu etiyojisi (6)

A. Travmatik

1. Femur boyun kırığı
2. Kalça çıkığı
3. Kalçanın "crush" yaralanması
4. Vasküler yaralanma
5. Kalça cerrahisi
6. Kalça manipülasyonu

B. Travmatik olmayan

1. Sistemik steroid kullanımı
2. Aşırı alkol kullanımı
3. Kontraseptif ilaç kullanımı
4. Gebelik
5. Hiperlipidemi
6. Caisson hastalığı
7. Dekompresyon hastalığı
8. Yüksek irtifada uzun süre kalmak
9. Organ transplantasyonu
10. Sigara kullanımı
11. Radyasyona maruz kalma
12. Koagülasyon sorunları ve hematolojik hastalıklar
 - a) Antitrombin 3 eksikliği
 - b) Protein C ve S eksikliği
 - c) Plazminojen aktivatör eksikliği
 - d) Hemofili
 - e) Polistemi
 - f) Orak hücreli anemi
13. Metabolik hastalıklar
 - a) Hiperparatiroidizm
 - b) Gut hastalığı
 - c) Cushing hastalığı
14. Gastrointestinal sistem hastalıkları
 - a) Pankreatit
 - b) Crohn hastalığı
 - c) Ülseratif kolit

C. İdiyopatik

Ek 2. Femur başı avasküler nekrozunda radyolojik evreleme (Ficat-Arlet sınıflama sistemi) (6)

Evre - kriter

- 1- Direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi normal
- 2A- Sklerotik ve kistik lezyon (subkondral kist formasyonu yok)
- 2B- Subkondral çökme (crescent sign) ve/veya subkondral basamaklaşma
- 3- Femur başının konturunda bozulma
- 4- Eklem aralığında daralma