



Avasküler nekrozda manyetik rezonans görüntüleme

Magnetic resonance imaging in avascular necrosis

Can Çevikol

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) avasküler nekrozda, kemik değişikliklerini gösterebilme açısından en duyarlı ve en doğru görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans görüntülemenin avasküler nekroz tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü neredeyse %100'e yakındır. Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde, avasküler alan etrafında, T1 ve T2-ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal intensitesinde (hipointens) serpiginöz bir hat izlenebilir. T2-ağırlıklı kesitlerde, dıştaki hipointens serpiginöz hattın hemen iç kesiminde yüksek sinyal intensitesinde (hiperintens) izlenen hat ile birlikte görünüm çift-çizgi işaretini oluşturur. Çift-çizgi işaretindeki hiperintens hat selüler kemik iliğini ve canlı granülasyon dokusunu temsil eder. Bu yazıda, avasküler nekrozların (özellikle femur başı) MRG bulgularının yanı sıra, osteonekrozların MRG görünüm özelliklerine, femur başı ödemi sendromunun ayırıcı tanısına ve osteonekroz komplikasyonlarına değinilmiştir.

Anahtar sözcükler: Avasküler nekroz; komplikasyon; erken tanı; femur başı; osteonekroz.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensitive and accurate imaging modality in detecting bone changes due to avascular necrosis. Magnetic resonance imaging reaches nearly 100% sensitivity and specificity in diagnosing avascular necrosis. A serpiginous zone of low signal intensity (hypointense) on T1-weighted and T2-weighted images around the avascular area may be seen. On T2-weighted images, the appearance is in the form of a double-line sign which is characterized by an inner high signal intensity band and an outer low signal intensity band. The high intensity band in the double-line sign represents the presence of cellular marrow area and live granulation tissue. In this article, we have mentioned MRI features of osteonecroses, differential diagnosis of oedema of femoral head and complications of osteonecrosis as well as avascular necroses (especially femoral head).

Key words: Avascular necrosis; complication; early diagnosis; femur head; osteonecroses.

Avasküler nekroz en sık femur başını tutar ve osteonekroz, aseptik nekroz, iskemik nekroz olarak da adlandırılır. Osteonekroz, kemiğin ve kemik iliğindeki elemanların hücrel nekrozunu tanımlayan genel bir terim olarak kabul görmektedir. Avasküler nekroz, epifizyel veya subartiküler kemikteki osteonekroz, kemik enfarktı ise metafizyel ve diyafizyel kemiğin osteonekrozunu ifade etmektedir.^[1] Ancak bazen kemik enfarktları da epifizde derin subartiküler kemiğe kadar uzanabilir. Kemik enfarktı ile avasküler nekrozun morfolojik bulguları farklılıklar gösterdiğinden bu durum yanlış yorumlanmamalıdır. Literatürde osteonekroz ile ilgili kullanılan terminoloji

zaman zaman farklılıklar göstermiş olsa da, osteonekrozun nedenleri konusunda genel bir kabul mevcuttur (Tablo 1).^[2]

Kemiğin iskemik nekrozu, diğer organlardaki enfarktlara benzer şekilde, etkilenen alanın kanlanmasında bozulma veya tamamen kaybolmaya bağlı ortaya çıkar. Kanlanmadaki bozulma, vasküler yapının intraluminal tıkanıklığına, vasküler basıya veya travmalarda olduğu gibi vasküler yapıda oluşabilecek fiziksel hasara bağlı olarak gelişebilir. Bu faktörler tek başlarına iskemik nekrozdaki sorumlu olabilecekleri gibi birlikte de bulunabilirler.^[1-3]

TANI YÖNTEMLERİ

Avasküler nekrozda erken evrelerde yapılacak koruyucu ve tedaviye yönelik yaklaşımların başarısı daha yüksek olduğundan, özellikle travmatik olmayan asemptomatik olgularda erken tanı önemlidir. Avasküler nekrozun erken tanısı ve evrelemesinde, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), direkt grafiler (DG), kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır.

DİREKT GRAFİLER

Tübüler veya yassı bir kemikte, epifiz, metafiz veya diyafizde yerleşen osteonekrozun radyografik bulguları karakteristiktir. Subkondral radyolüsen lezyonlar, parçalı skleroz ve lüseni alanları, kemik çökmesi, epifizyel bölgede eklem aralığının korunması, diyafizyel bölgede sklerotik kenar özelliği gösteren lüsen lezyonlar ve periostit, kemik çökmesi ile birlikte parçalı skleroz ve lüseni alanları gibi bulgular osteonekrozun tipik radyografik bulgularıdır. Ancak bu bulgular birçok olguda klinik bulgular ortaya çıktıktan aylar sonra görüldüğünden, radyografiler erken değişikliklere duyarlı değildir. Bunun da ötesinde, özellikle diyafizyo-metafizyel yerleşimli osteonekrozlarda görülebilecek erken radyografik bulgular yeterince özgül değildir. Net seçilemeyen parçalı radyolüseni şeklinde izlenen bu bulgular, kemik destrüksiyonunu, osteomiyeliti ve hatta agresif tümörleri bile taklit edebilir.^[2-4]

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Osteonekrozların görüntülenmesinde erken tanı ve kemik çökmesinin değerlendirilmesi açısından BT önemli bir yere sahiptir. Bilgisayarlı tomografi, radyografiler normal olduğu dönemde bulgu verebilir.^[4] Bu açıdan bakıldığında MRG ve sintigrafi, BT'ye göre daha duyarlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme incelemesinin kontraendike olduğu olgularda, erken değişik-

liklerin gösterilebilmesi açısından BT yararlı olabilir.^[2] Özellikle çok kesitli BT görüntülerinin koronal ve sagittal düzlemlerde incelemeye olanak vermesiyle, tedaviye yön verebilecek subkondral kırık derecesinin değerlendirilmesi dışında, eklem yüzeyinde oluşabilecek kortikal düzensizlik ve eklem yüzeyini ilgilendiren çökmenin daha iyi gösterilebilmesi olanaklıdır (Şekil 1).

SİNTİGRAFİ

Osteonekrozların erken tanısında en değerli yöntemlerden biri de radyonüklid incelemesidir. Özellikle tek taraflı semptomatik olgularda, semptomatik olmayan diğer kalçada var olabilecek erken lezyonların tanısında yararlıdır. Ancak erken dönemde osteonekrotik alanın kanlanmasıdaki bozulmaya bağlı aktivite azalması izlenirken, onarım başladıktan haftalar sonra, revaskülarizasyona bağlı aktivite artışı izlenir. Bu iki dönem arasında patoloji olmasına rağmen, incelemeler normal bulgu verebilir. Bu nedenle olgular, klinik bilgiler ve radyografi bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.^[4]

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Osteonekrozun değerlendirilmesinde (özellikle femur başında), MRG'nin yeri oldukça önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme, kemiğin iskemik nekrozunun erken tanısında, kemik sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Femur başında avasküler nekroza bağlı lezyonlar ile avasküler nekroz ile ilişkili olmayan lezyonların ayırımında MRG'nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %98'dir.^[2] Bu nedenle, MRG'de osteonekrozun gösterilememesi, osteonekroz olasılığını kesin olarak ortadan kaldırmamakla birlikte, belirgin olarak azaltır. Ayrıca eklem efüzyonları, kemik

Tablo 1. Osteonekroz nedenleri

Travma (kırık veya çıkıklar)
Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi)
Dış veya iç kaynaklı hiperkortizolizm (kortikosteroid kullanımı, Cushing hastalığı)
Renal transplantasyon
Alkolizm
Pankreatit
Disbarik durumlar (Caisson hastalığı)
Küçük damar hastalığı (kollajen hastalıklar)
Gaucher hastalığı
Gut ve hiperürisemi
Radyasyon
İntraartiküler basınç artışı ile birlikte görülen sinovit (enfeksiyon, hemofili)



Şekil 1. Koronal plandaki bilgisayarlı tomografi kesitinde, femur başı medialinde subkondral kemikte kırık hattı hipodens olarak izleniyor (oklar).

iliği konversiyonu, ödem ve eklem kıkırdağını gösterebilen MRG, bu açılarından bakıldığında da sintigrafi, direkt grafiler ve BT'den daha üstündür.^[2-4]

Manyetik rezonans görüntülemenin en önemli özelliklerinden biri, sintigrafi ve direkt grafi bulguları normal olan olgularda, avasküler nekrozun osteonekrotik lezyonunu gösterebilmesidir. Avasküler nekrozda erken dönemde, 6-12 saat içinde hematopoetik hücrelerde, 12-48 saat içinde de osteositlerde ölüm meydana gelir. Bu dönemde, sintigrafide radyofarmasötik tutulumunda azalma gösteren odak seçilebilirken hastalık iyileşmeye başlayınca, kemik sintigrafilerinde osteonekrotik odak gözden kaçabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ise, özellikle kemik iliğindeki yağ hücrelerinin sinyal değişikliklerine hassastır. Bu nedenle olay başladıktan beş gün sonra yağ hücrelerinde ölüm gerçekleşene kadar MRG bulguları negatif olabilir. Buna karşın sintigrafinin tersine, avasküler nekrozda tam iyileşme gerçekleşene kadar MRG bulguları tüm evrelerde pozitifdir. Kontrastlı MRG incelemelerinin, erken dönemde yani, yağ hücrelerinde ölümün gerçekleştiği beşinci güne kadar olan süreçte, avasküler nekrozun saptanmasına yardımcı olabildiği de bildirilmiştir.^[3,4]

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU

Geç evrelerde femur başının avasküler nekrozu MRG ile kolaylıkla tanınabilir. Ancak "jeografik" değişiklik, çift çizgi (double line) işareti gibi femur başında sık görülen bulgular MRG'de saptanmadan, hastalığı diğer patolojilerden ayırt etmek güç olabilir. Femur başında T1 ağırlıklı (T1A) kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı (T2A) kesitlerde hiperintens olarak izlenen yaygın kemik iliği ödemi ilk bulgu olabilir. Kemik iliği ödemi; geçici kemik iliği ödemi, gezici osteoporoz, geçici osteoporoz, enfeksiyon, travma, tümörler gibi birçok durumda da izlenebilmektedir. Bundan dolayı, bu durumlar erken dönem osteonekroz ile karışabilmektedir. Ancak her zaman kesin olarak ayırım yapılamasa da direkt grafiler, sintigrafi bulguları, MRG bulguları ve olgunun risk faktörleri ile birlikte klinik değerlendirme, bu durumları birbirinden ayırmada ve konservatif ya da cerrahi tedavi seçiminde yararlıdır.^[3,4]

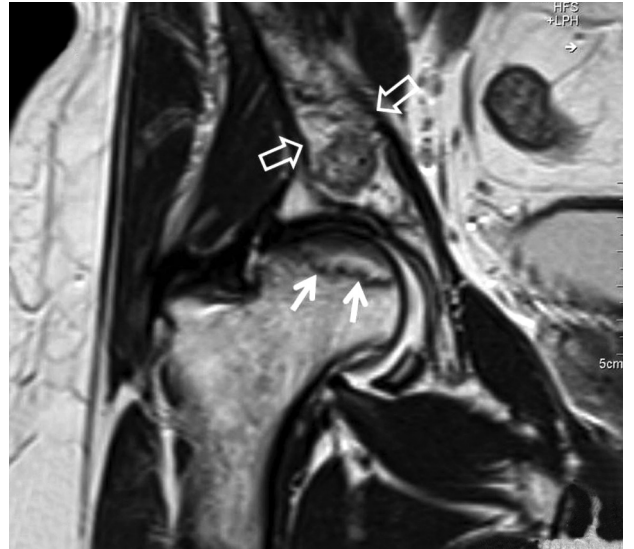
Femur başı osteonekrozunun değerlendirilmesinde, MRG incelemesinde kullanılacak spesifik sekans ve görüntüleme planı açısından yaygın bir fikirbirliği yoktur.^[3] Ancak subkondral kemik ve femur başının değerlendirilmesinde koronal kesitler oldukça yararlı iken, özellikle yüzey sargıları ve küçük FOV (field of view) ile yapılan incelemelerde, sagittal planda alınan kesitler osteonekrozun erken tanısında duyarlılığı artırmaktadır.^[3,4]

Avasküler nekroz tanısı için MRG'de kullanılan inceleme protokolü, T1A veya proton dansite (PD) kesitleri ve kontrast madde enjeksiyonu sonrasında yağ bas-

kılı T1A kesitleri içerebilir. Koronal kesitler T1A, T2A, yağ baskılı PD veya STIR (short tau inversion recovery) sekanslar olarak alınabilir.^[3] Sagittal inceleme planı, subkondral çökmenin erken dönemindeki kortikal düzleşmeyi saptayabilmek açısından değerlidir. STIR sekanslar kemik iliğindeki yağ sinyalini baskılayarak, kemik iliğindeki nekroz veya sıvı varlığını göstermede oldukça yararlıdır. Gradient eko (GE) koronal sekanslar, nekroz içerisindeki sıvının gösterilmesinde duyarlı değildir, ancak eşlik eden eklem efüzyonu ve eklem kıkırdağının değerlendirilmesinde kullanılabilir.^[3,5]

Osteonekrozun seyrinde kanlanmasını kaybetmiş alanların komşuluğunda canlı kemik dokusunda, enflamatuvar ve hiperemik yanıtla birlikte, osteonekrotik alan ile canlı kemik doku arasında vaskülaritesi artmış, enflamasyon, granülasyon dokusu ve fibrozisten oluşan reaktif bir arayüz ortaya çıkar. Manyetik rezonans görüntüleme bu arayüzün gösterilmesinde duyarlıdır.^[2-4]

Manyetik rezonans görüntüleme bulgularında görülen varyasyonlar, lezyonun dağılım farklılığı, yaygınlığı ve konağın yanıtı gibi bireysel faktörlerin farklı olmasından kaynaklanır. T1 ağırlıklı spin eko (T1A SE) kesitlerde, sinyal kaybı şeklinde izlenen fokal sinyal değişiklikleri ön plandadır. Ancak sinyal değişikliği gösteren bölgeler heterojen veya homojen olabilirler. En karakteristik MRG bulgusu, T2A SE kesitlerde izlenebilen, iskemik ve normal kemik arasında kalan reaktif arayüzü temsil eden çift çizgi görünümüdür (Şekil 2).



Şekil 2. Sağ femur epifizinde, kemik sklerozunu temsil eden hipointens bir çizgi ve daha iç kesimde, granülasyon dokusunu temsil eden hiperintens çizgiden (oklar) oluşan çift çizgi (double line) bulgusu izleniyor (koronal T2A kesit). Ayrıca sağ asetabulumda da osteonekroz alanları dikkat çekiyor (boş oklar).

Bu arayüz granülasyon dokusu varlığı ve olası sklerotik değişiklikler nedeniyle, T1A SE kesitlerde hipointens bir hat olarak izlenir. T2A SE kesitlerde, kemik sklerozunu temsil eden daha dar hipointens bir çizgi ve daha iç kesimde, granülasyon dokusunu temsil eden hiperintens çizgi olarak izlenir. Bu bulgular çift çizgi işaretini oluşturur. Kimyasal kayma artefaktı da çift çizgi görünümünün oluşmasına katkıda bulunur. T2A kesitlerde, granülasyon dokusunu temsil eden hiperintensite, tipik olarak aynı boyutta var olan hipointens hattın komşuluğunda izlenir. Bu nedenle kemik sklerozu olmadan da çift çizgi işareti görülebilir. Bu durum çift çizgi bulgusunun tanısız önemi etkilemez. Zaten çift çizgi işaretinin izlenmemesi de, olası osteonekroz tanısını dışlamaz.^[3]

Femur başındaki nekrotik kesimin kırığı ile ilişkili olan krezent (crescent) bulgusu direkt radyogramlarda sıklıkla görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme bu bulgunun görünümünü, kırık uçları arasındaki mesafenin sıvı ile dolu olup olmamasına göre farklılıklar gösterebilir.

Osteonekrozda femur başına ve boynuna yayılan difüz olarak dağılmış, sinyal değişiklikleri izlenebilir (Şekil 3, 4). Bu olguların T1A ve T2A kesitlerde izlenen bulguları sinyal değişiklikleri ve yaygınlık açısından; kalçanın geçici osteoporozu, enfeksiyon veya tümör-

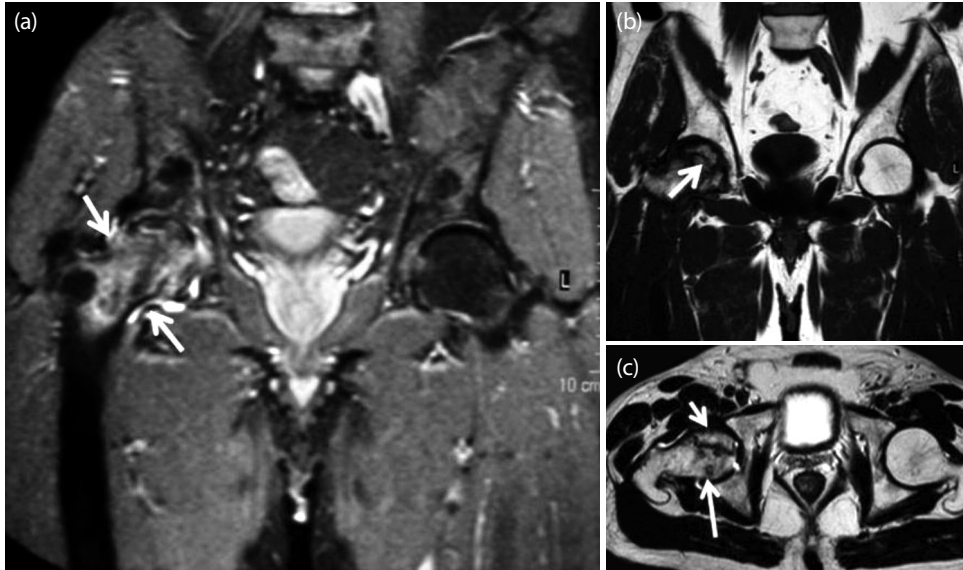
den ayırt edilemeyebilir. Bu difüz tutulum şekli ağrı ve kemikte çökme gibi ilerleme bulguları ile ilişkilidir.^[3]

Erken dönemde iskemik bir odak şeklinde görülen osteonekroz, subkondral stres veya yetersizlik kırığını taklit edebilir. Femur başında ve boynunda izlenen ödem, kalçanın geçici osteoporozu ile karıştırılabilir.^[6] Özgül bir bulgu olmayan kemik iliği ödemi, genellikle ağrı ile uyumludur ve eklem sıvısındaki artışa göre ağrı ile daha çok birliktelik gösterir. İskeminin geç dönemlerinde de kemik iliği ödemi görülebilir.

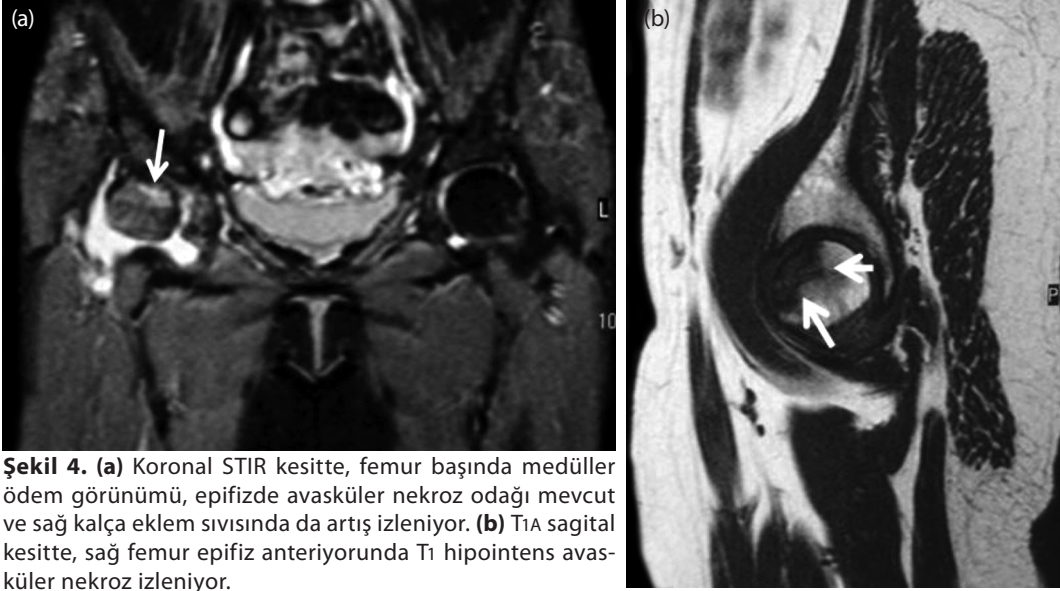
Avasküler nekroz femur başında genellikle ağırlık taşımayan kesimde, daha medialde yer alan bir odak olarak ortaya çıkar. Daha derinde yerleşen subkondral iskemik bir alan hem avasküler nekroz hem de kemik enfarktı bulgularının birlikte görülmesine neden olur. Subkondral plağa uzanan derin subkondral enfarktlar, subkondral kırıkların gelişmesi açısından risklidirler.^[2,3]

Avasküler nekrozda genel MRG özellikleri şu şekilde tanımlanabilir;^[3]

- T1A kesitlerde, nekrotik zon ve tamir zonu arasındaki reaktif arayüzü temsil eden kemik iliğini çevreleyen, primer olarak granülasyon dokusu ve daha az ölçüde skleroza bağlı, periferik hipointens bant izlenebilir.



Şekil 3. (a) Koronal STIR kesitte, femurda intertrokanterik alana uzanan medüller ödem görünümü ve epifizde, kısa bir segmentte çift çizgi işaretinin de izlendiği avasküler nekroz görünümü mevcut. (b) Koronal T1A kesitte, osteonekrotik odakta medüller yağ sinyalinin kaybolmadığı izlenirken, fibrotik değişiklikler ve granülasyon dokusuna bağlı hipointens hat mevcut ve STIR'de izlenen ödem sahalarının hipointens olduğu dikkat çekiyor. (c) Olgunun transvers T2A kesitinde, sağ femur epifizinde, antero superiyordaki, çift çizgi işareti oluşturan avasküler nekroz sahası dışında, daha posteriyorda yerleşik milimetrik osteonekroz odakları dikkat çekiyor (uzun ok).



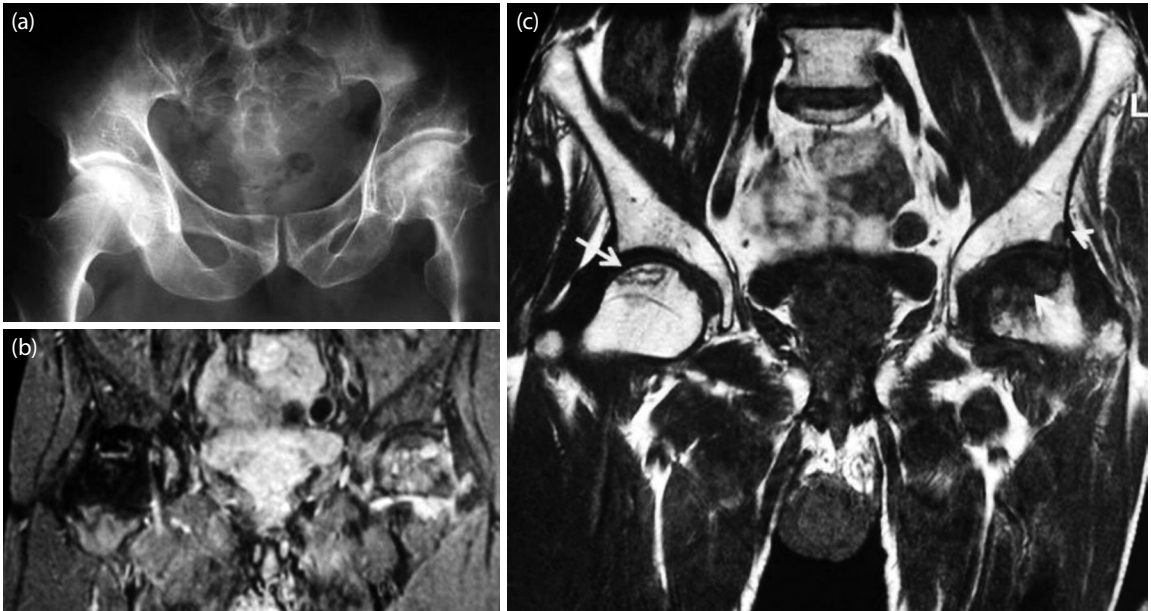
- Femur başı ve boynunda medüller ödem mevcuttur.

- Eklem efüzyonu görülebilir.

- Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında alınan kesitlerde, kontrast tutulumu tamir zonunu temsil eder. Kontrast tutulumunun olmaması, ölü kemik iliği ve kemik trabeküllerine bağlıdır.

- Koronal kesitlerde ölçülen alfa açısı, nekrozun en geniş alanını değerlendirmek için kullanılır. Alfa açısının 75°'den daha büyük olması kötü prognoza işaret eder (alfa açısı, köşesi femur başının merkezinde olan, epifizdeki nekrotik alanı içeren açıdır).

Yağ baskılı PD kesitler avasküler nekrozun daha detaylı değerlendirmesine olanak verir. Ancak



etkilenen femur başının yüzde (%) olarak tanımlanabilmesi için en az iki planda değerlendirme yapılmalıdır.

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA EVRELEME VE SINIFLAMA

Femur başı avasküler nekrozunun evreleme ve sınıflamasında, uluslararası sistem, Ficat ve Arlet sistemi, kombine sistem ve Mitchell sistemi gibi birçok sistem bulunmaktadır.^[3] Bilgisayarlı tomografinin kullanılması femur başı ve asetabulum kontur düzensizliklerinin, sklerotik değişikliklerin ve femur başındaki tutulumun yaygınlığının değerlendirilmesine olanak tanır ve böylelikle radyografik evrelemenin duyarlılığını artırır. Manyetik rezonans görüntüleme ise hastalığın en erken dönemlerinden itibaren tüm evrelerdeki bulguları gösterir.

Uluslararası sınıflama;^[3]

Evre 0: Görüntüleme bulguları normal (kemik biyopsisinde nekroz var).

Evre I: Kemik sintigrafisi pozitif, MRG erken bulguları gösterebilir.

Evre II: Radyografilerde skleroz, kist ve osteopeniye bağlı femur başında benekli görünüm var, çökme yok.

Evre III: Krezent bulgusu ve femur başının artiküler yüzünde depresyon var

Evre IV: Femur başında düzleşme ve asetabuler yüzde eşlik eden değişikliklere bağlı eklem aralığında daralma var.

Ficat ve Arlet evreleme sistemi;^[3,7]

En popüler evreleme sistemidir. Zaman içerisinde hastalığın radyolojik bulgu vermeyen preradyolojik dönemlerini de içerecek şekilde modifiye edilmiştir (Şekil 5). Bu sistemde evre I ve II'de femur başı yuvarlaklığını korumaktadır.

Evre 0: Klinik ve radyografik değişiklik yok iken, MRG'de çift çizgi işaretinin izlenmesi (sıklıkla karşı taraf kalça eklem ağrısını değerlendirirken tesadüfen saptanır).

Evre I: Radyogramlarda kemik trabekülleri normal veya hafif derecede osteoporotik olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme T1A kesitlerde tek çizgi, yağ baskılı PD kesitlerde çift çizgi işareti izlenir. Çift çizgi işareti avasküler nekroz için spesifik ve patognomiktir. Nekrotik odağın periferindeki hiperintensite, hipervasküler granülasyon dokusuna bağlıdır.

Evre II: Kemik trabeküllerinin sklerozu ve osteoporozu söz konusudur ve reaktif kemik kılıf, enfarkt

alanını sarar. Bu alanın içerisinde kemik iliği ve trabeküller aselülerdir. Femur başının iskemik olmayan bölgesinden femur boynuna dek uzanan kemik iliği ödemi görülebilir.

Evre III: Femur başının yuvarlaklığında bozulma vardır. Bu evrede anteroposterior radyogramlar normal olabilir, ancak lateral radyogramlarda krezent işareti veya subkondral kemikte radyolüseni sıklıkla görülür. Bu görünüm femur başı ile subkondral kemik arasındaki kırığa bağlıdır. Bu evrede subkondral plak, altındaki nekrotik kemikten ayrılır ve radyogramlarda dens hale gelir. Eklem aralığı korunmuştur.

Evre IV: Femur başında ileri çökme görülür ve bunun sonucu olarak eklem kıkırdağında harabiyet ve eklem aralığında daralma izlenir. Segmental çökme ve subkondral kırık ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olabilir. Ağrı artmış intraosseöz basınca ve mikrokırıklara bağlanmaktadır.

Mitchell evreleme sistemi;^[3]

Mitchell ve ark. tarafından geliştirilmiş bir MRG evreleme sistemidir. Temel olarak osteonekrotik odağın sinyal intensite özelliklerine dayalı bir evreleme sistemidir. Mitchell sistemi MRG sinyal özelliklerini ortaya koymada yararlı olsa da, MRG için modifiye edilmiş olan Ficat ve Arlet sistemi, iskeminin progresyonunun ve femur başı morfolojisindeki değişikliklerin tanımlanmasında daha yararlıdır. Mitchell sisteminde osteonekrotik odağın MRG sinyali dört gruba ayrılır;

A grubu sinyal: Osteonekrotik odak yağ dokusuna benzer sinyal özelliği gösteriyor (T1A kesitlerde hiperintens, T2A kesitlerde ara sinyal intensitesinde).

B grubu sinyal: Kan ve kan ürünlerini temsil eden sinyal özelliği (T1A ve T2A hiperintens).

C grubu sinyal: Sıvı sinyali gösteren osteonekrotik odak (T1A hipointens, T2A hiperintens),

D grubu sinyal: T1A ve T2A kesitlerde hipointens olarak izlenen ve fibrotik alanları temsil eden sinyal değişiklikleri.

Bu grupların hepsinde, santral avasküler nekroz odağını çevreleyen çevresel bant şeklinde hipointens görünüm vardır.

Manyetik rezonans görüntüleme kemik iliği sinyal değişikliği izlenmeden önceki dönemde, sempomatik kalça eklem efüzyonu, intraosseöz intramedüller basıncın artmasına bağlıdır. Difüz kemik iliği ödemi olmadan önceki dönemde izlenebilecek fokal kemik iliği ödemi 6-8 hafta önce gözlemlenebilir.^[3] Kemik iliği nekrozunun ve aselüler lakünlerin gösterilmesi, osteonekrozun erken dönemi ile kalçanın

geçici osteoporozunun ayrımının yapılabilmesine yardımcı olur.^[3,8,9] Kemik iliği ödemi, osteonekrozun ileri osteonekroza ilerlemesini gösteren bir bulgudur. Kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonu sıklıkla evre III avasküler nekrozu ile birlikte görülür. Kemik iliği ödemi büyük ölçüde kalça ağrısı ile birliktelik gösterir. Bununla beraber, femur başı osteonekrozunun erken evrelerindeki kemik iliği ödemi de ağrı ile birliktelik gösterir. Femur başı avasküler nekrozunun erken evrelerinde, histolojik değişiklikler var iken T1A ve T2A kesitlerde MRG bulguları normal olabilir. Bu dönemde kontrastlı MRG kesitlerinde avasküler nekroz alanları, kontrast tutulumu göstermeyen alanlar şeklinde izlenebilir.^[2,3] Kortikosteroid tedavisi almaları dolayısı ile risk grubu oluşturan renal transplant hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrastlı MRG kesitlerinin asemptomatik hastaların %6'sında avasküler nekrozun erken tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir.^[2]

Fokal osteonekrozun tanısında, sintigrafi, direkt grafi ve BT bulgularının normal olduğu dönemde MRG bulgu verebildiğinden, özellikle yüksek riskli hastalarda tarama yöntemi olarak MRG incelemeleri yapılmalıdır.^[2]

KEMİK İLİĞİ ÖDEMI SENDROMU

Kemik iliği ödemi sendromu T1A kesitlerde, hipointensite; T2A kesitlerde, yağ baskılı PD kesitlerde ve STIR kesitlerde hiperintensite şeklinde izlenen, patojenik mekanizmaları bilinmeyen klinik durumları tanımlar. Bu klinik durumlar; (i) kalçanın geçici osteoporozu, (ii) bölgesel gezici osteoporoz ve (iii) refleks sempatik distrofidir. Kemik iliği ödemi sendromu ve osteonekrozlar dışında, osseöz travmalarda, enfeksiyonlarda ve tümöral lezyonlarda da kemik iliği ödemi görülebilir. Ancak bu durumlar MRG incelemelerinde genellikle diğerlerinden ayrılabilir.^[8-10] Ayrıca kemik iliği ödemi sendromuna yol açan birçok durum, diğer durumlardan farklı olarak kendiliğinden iyileşir. Bu açıdan erken dönemde osteonekrozdan ayrımları önem taşır.

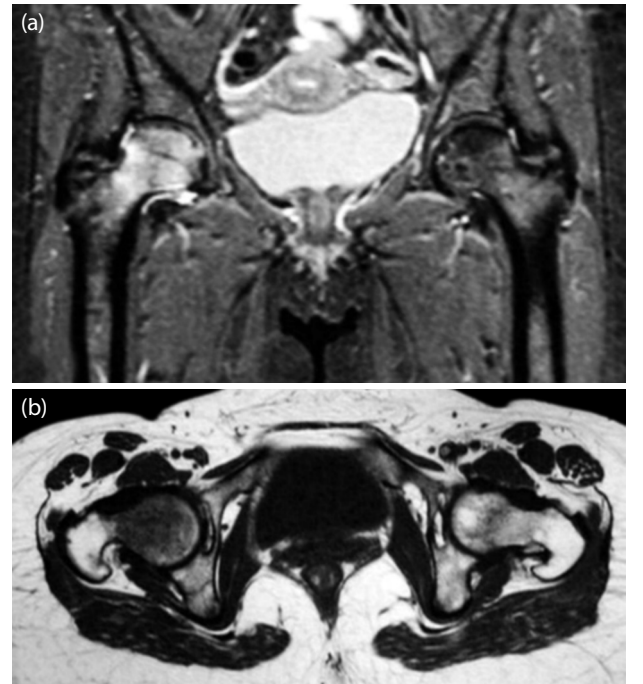
KALÇANIN GEÇİCİ OSTEOPOROZU

Kalçanın geçici osteoporozu, femur başı ve boynunun yaygın kemik iliği ödemi ile giden ve kendini sınırlayan bir durumdur. Avasküler nekroz, tüberküloz, stres kırığı, malignite, sinovyal kondromatozis ve pigment villonodüler sinovit gibi durumlardan ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde, kalça ekleminin vücut sargıları yerine yüzey sargıları ile incelenebildiği yüksek rezolüsyonlu görüntülerde, küçük subkondral subartiküler stres ve yetersizlik kırıklarının ayrımını

yapabilmek mümkündür. Vücut sargıları ile yapılan veya daha düşük çözünürlükteki, teknik olarak uygun olmayan incelemelerde bu kırıklar gözden kaçabilir ve olgulara uygun olmayan şekilde kalçanın geçici osteoporozu tanısı konabilir.^[3,10]

Hastalık kendi kendini sınırlar ve etyolojisi bilinmemektedir. Klasik olarak 3. trimesterde gebe kadınlarda ve sol kalçada tanımlanmıştır. Ancak en sık 30-40 yaş grubundaki sağlıklı erkeklerde rastlanır. Aslında tanımlanan her iki grup da, stres veya yetersizlik kırığı açısından riskli gruplardır. Geçici kalça osteoporozu, ilerleyici kemik demineralizasyonu ile karakterizedir.^[8-10]

Klinik bulguların yanında, MRG'de femur başından, intertrokanterik bölgeye dek uzanabilen, T1A kesitlerde hipointens; T2A, yağ baskılı PD ağırlıklı ve STIR kesitlerde hiperintens uniform sinyal değişiklikleri izlenir (Şekil 6). T2A ve STIR kesitlerde eklem efüzyonunun olaya eşlik ettiği değerlendirilebilir. Klinik bulgular ve MRG bulgularında düzelme 6-10 aylık sürede olur. T1A kesitlerde tipik olarak; femur başı ve boynunda bazen intertrokanterik bölgeye de uzanabilen (asetabulumda da görülebilir) difüz veya geniş hipointens alanlar, homojen ve düzgün sınırlı ödem şekli, hipointens



Şekil 6. (a) Sağ femur başında, femur boynuna uzanan koronal STIR sekansda hiperintens. (b) Transvers T1A sekansda hipointens yaygın medüller ödem görünümü var olup, osteonekrotik odak izlenmiyor. Görünüm kalçanın geçici osteoporozunu destekliyor. Ayrıca sağ kalça eklem sıvısının da minimal artış görülmekte.

eklem efüzyonu izlenir. Kemik iliğinde yüksek oranda yağ içermesi nedeniyle büyük trokanterde, femur başının medial ve lateral kenarlarında yağ sinyalinin korunduğu izlenebilir.^[2] Yağ baskılı PD veya STIR sekanslarda ise tipik olarak; T1A kesitlerde hipointens olarak izlenen femur başı ve boynundaki kesimlerde medüller ödeme bağlı hiperintensite, femur başının medial ve lateralinin kısmen korunduğu, klinik bulguların ortaya çıkmasından itibaren 48 saat içerisinde kemik iliği ödemi görülebilir. Ancak ödemin arayüzü iyi sınırlı olmakla birlikte, çift çizgi işareti görülmez. Bu olgularda kontrastlı kesitlerde heterojen belirgin kontrast tutulumu beklenir.^[2,10]

BÖLGESEL GEZİCİ OSTEOPOROZ

Ağırılık taşıyan eklemleri ilgilendiren, ciddi fokal osteoporoz ile seyreden, eklem ağrısının eşlik ettiği bir durumdur.^[10] Orta yaştaki erkekleri daha çok etkileyen, klinik görünümü ve seyri nerede ise kalçanın geçici osteoporozu ile bire bir olan bölgesel gezici osteoporozun tek farkı bulguların gezici olmasıdır. Bulgular aynı eklemde farklı bir bölgeye yer değiştirebileceği gibi, komşu eklemlere de geçebilir. Kendini sınırlayan bir durumdur. Birbirini takip eden MRG incelemelerinde, lezyonların aynı eklem içerisinde (gezici karakteri) yer değiştirmesi veya komşu eklem tutulumu değerlendirilebilir. Bazı yazarlar, kalçanın geçici osteoporozu ile birlikte bölgesel gezici osteoporoz tanımlamalarını, geçici bölgesel osteoporoz adı altında sınıflamaktadırlar.^[10]

REFLEKS SEMPATİK DİSTROFİ

Refleks sempatik distrofi (RSD)'nin diğer durumlardan farkı, tedavi edilmediği takdirde ciddi sorunlara yol açabilmesidir. Klinik bulgular, öykü, sintigrafi bulguları ayırıcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde RSD tanısı kesin olarak doğrulanamasa da, özellikle akut fazda diğer patolojilerden ayırıcı tanısının yapılması açısından MRG önemlidir. Akut RSD'de periartiküler yumuşak dokuda ödem ve eklem efüzyonu görülebilmekle birlikte, birçok yazar her zaman eşlik etmemesi nedeni ile kemik iliği ödemi RSD'nin karakteristik şekli içerisine almaktadır. Bununla birlikte kemik iliği ödeminin de olaya eşlik ettiği durumlarda, MRG'de RSD'nin, geçici osteoporozdan ayrımı oldukça güçtür.^[10]

POSTTRAVMATİK OSTEONEKROZLAR

Kırıklardan sonra, kırık hattının her iki tarafında bir miktar kemik ölümü görülmesi olağandır. Kırıklar ve çıkıklardan sonra geniş alanları ilgilendiren nekrozlar, femur başı, talus gövdesi ve skafoid kemik gibi kanlanması bozulabilecek hassas bölgelerde

görülür. Bu bölgeler karakteristik olarak eklem içi yerleşimlidirler ve yumuşak doku ile bağlantıları sınırlıdır. Kemiğin nekrotik kısmı, trabeküllerdeki kompresyona bağlı olarak radyogramlarda dens olarak izlenebilir. Komşu alandaki kanlanması bozulmamış kemiklerde izlenen hiperemi ve osteoporoz etkilenen kemikte izlenmez.

FEMUR BAŞI

Femur boyun kırıkları ve kalça çıkıklarının komplikasyonu olarak gelişebilen femur başı osteonekroz iyi bilinmektedir. Yetişkinlerde femur başını besleyen ana vasküler yapı, derin femoral arterin sirkumfleks dalıdır. Diğer bir besleyici damar fovea kapitisden giren, ligamentum teresi besleyen damarların dallarından gelir. Femur başını besleyen en önemli vasküler yapıların, superiyor retinaküler (lateral) damarlar olduğu bilinmektedir. Superiyor retinaküler damarların epifize girdiği kesimi etkileyen femur kırıkları, osteonekroz gelişmesi açısından daha risklidir. Bu nedenle femurda intrakapsüler kırıklarda (subkapital, transservikal) osteonekroz görülme olasılığı, ekstrakapsüler kırıklara (intertrokanterik) göre daha fazladır. Akut femur boyun kırıklarında, femur başının akut iskemisinin gösterilmesinde MRG yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme kontrastlı inceleme yapılması, erken iskeminin değerlendirilmesinde önemlidir.^[3]

Femur başında femur boyun kırıkları dışında iskeleme yol açabilecek nedenler; çıkıklar ve proksimal femoral epifizyoliz gibi klinik durumlardır.

TALUS

Talusun osteonekrozu kırık ve travma sonrasında gelişebilir. Talus gövdesinde, boyun ve baş kesimine göre osteonekroz görülme olasılığı daha fazladır. Bu komplikasyon subtalar veya ayak bileği eklemi çıkıklarına eşlik eden talus boyun kırıklarında daha sık görülür. Talusun osteonekrozu literatürde aynı zamanda stres zedelenmesi olarak da tanımlanmaktadır.^[1,11]

HUMERUS BAŞI

Humerus başının kanlanması birkaç majör kaynaktan sağlanır. Vasküler yapılar kemik kortekse humerusun anatomik boynunun hemen distalindeki bir seviyeden girerler. Bu nedenle humerusun kırıklı çıkıklarında ve ayrılmış anatomik boyun kırıklarında, anterior sirkumfleks arterin arkuat dalının etkilenmesiyle travmatik osteonekroz görülebilir. Radyografik bulgular, femur başında görülenlere benzerlik gösterir.^[3]

SKAFOİD

Skafoid kırıklarından sonra komplikasyon olarak proksimal polde osteonekroz görülebilir. Osteonekroz

görülme olasılığı, kırık hattı skafoïd kemiğin proksimalinde ise daha yüksektir. Skafoïd kemik kırıklarından sonra bu komplikasyonun görülme sıklığı %10-15 civarındadır.^[2,12]

Radyografilerde, distalde kalan normal kanlanan poldeki osteoporozla bağlı rölatif olarak kırığın proksimalinde kalan polde yoğunluk artışı izlenir. Gecikmiş kaynama veya kaynamama, proksimal polde nekrotik kemiğe bağlı çökme ve bunun sonucu ortaya çıkan el bileğinin radyokarpal kompartmanında görülen dejeneratif değişiklikler, grafilerde izlenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde, skafoïdin proksimal polünde T2a kesitlerde kemik iliğinde hipointens görünüm izlenebilir. Daha da önemlisi intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında, proksimal polde kontrast tutulumu olmaması^[3,12] osteonekrozu düşündürür (Şekil 7).

SPONTAN OSTEONEKROZ

Bazı anatomik bölgelerde, altta yatan bir hastalık ve bilinen bir risk faktörü olmaksızın osteonekroz görülebilir. Karakteristik olarak femur başı veya femoral kondiller tutulmakla birlikte nadiren naviküler kemik gibi yerleşim yerlerinde spontan osteonekroz görülebilir.

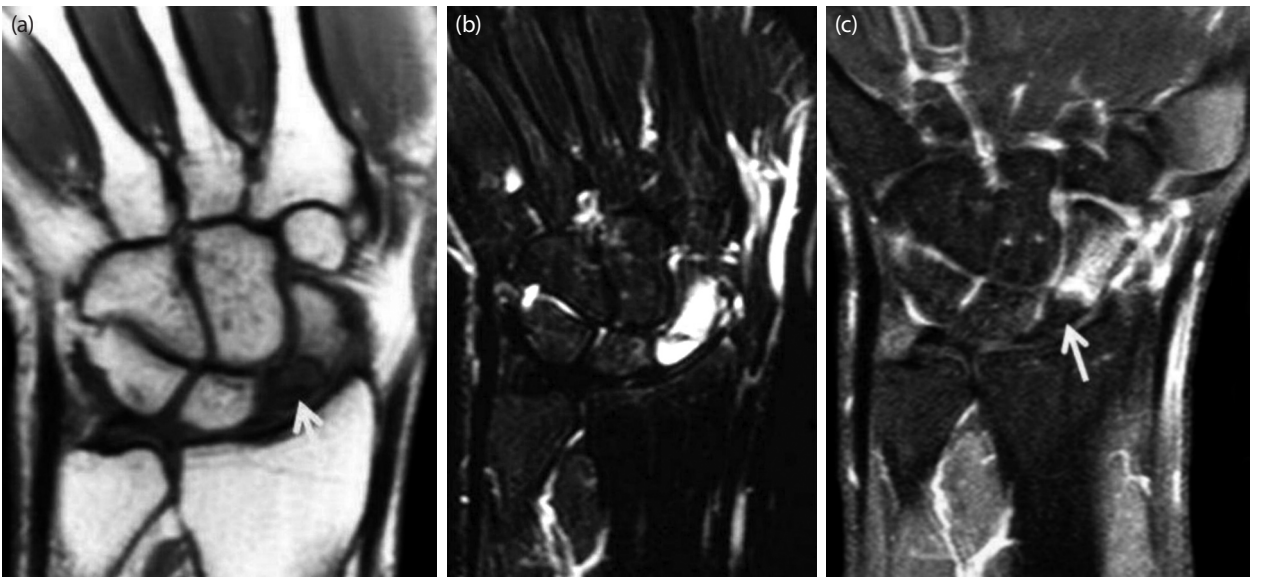
YETİŞKİNLERDE FEMUR BAŞININ SPONTAN OSTEONEKROZU

“Chandler” hastalığı olarak bilinen femur başının erişkinlerdeki idyopatik veya spontan osteonekrozu sıklıkla 40-70 yaş arasındaki erkeklerde görülür. Tek

tarafli veya iki tarafli olabilir. Ancak iki tarafli tutulumda sıklıkla daha ciddi etkilenmiş semptomatik kalçada kemik çökmesi görülür. Direkt grafi bulguları hastalığın evresine göre değişir. Başlangıçta femur başında parçalı radyodens alanlar ve anterior subkondral kemikte krezent işareti (kemikte düşük yoğunlukta kurvilineer bant şeklinde) izlenir. Hastalık ilerledikçe radyodens bir odak veya radyodens bir kenar ile çevrili radyolüsen alan izlenir. Sıklıkla daha hafif formda bulgular karşı kalça eklemine de izlenir.^[2]

DİZ EKLEMİNİN SPONTAN OSTEONEKROZU

Bu hastalık ergen dönemde görülen osteokondritis dissekansdan farklı bir durum olup, “Ahlbäck” hastalığı olarak da adlandırılır.^[2] Nedeni ve patogenezi tam olarak belli değildir. En çok kabul edilen açıklamalar vasküler yetersizlik (trombotik venöz oklüzyon) veya travmanın kemik enfarktına yol açmasıdır. Tipik olarak yaşli hastaları ve sıklıkla kadınları etkiler. Hastalığın ortaya çıkışı dizde beklenmedik ani ağrı şeklindedir. Hemen daima eklem medialindedir. Sıklıkla medial femoral kondilin ağırlık taşıyan eklem yüzü etkilenmekle beraber, medial ve lateral platolar ve lateral femoral kondil de etkilenebilir. Geceleri kötüleyen ağrıdan yakınan olgularda tutulum genellikle tek taraflidir. Başlangıçta direkt grafiler normaldir. Haftalar ve aylar geçtikten sonra medial eklem ağırlık taşıyan yüzünde belli belirsiz düzleşme, radyolüsen lezyon ve lüsen alanın içerisinde kırıkdağı temsil eden radyodens hat izlenebilir.^[13]



Şekil 7. (a) Koronal T1A kesitte, skafoïd kemikte kırık izleniyor. Proksimal polde medüller yağ sinyali yerine hipointens görünüm izleniyor. (b) STIR sekanslarda, proksimal ve distal pollerde medüller ödematöz sinyal değişiklikleri izleniyor. (c) Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında, proksimal polde avasküler nekroz nedeni ile kontrast tutulumu izlenmiyor.

Spontan osteonekroz olgularında MRG'de birçok şekli görülebilir. Bazen kalçanın geçici osteoporozunda olduğu gibi osteonekrotik odak komşuluğundaki kemik iliği ödemi ile ilişkilidir. Bu şekilde nekrotik odak, T1A ve T2A kesitlerde hipointens olarak izlenir. Komşuluğundaki kemik iliğinde ise ödeme bağlı olarak T2A, yağ baskılı PD veya STIR sekanslarda hiperintensite izlenir (Şekil 8). T2 ağırlıklı gradient eko (T2*) sekanslar kemik iliği ödeme ve hiperemiye daha az duyarlıdır. Buna ek olarak T2* ağırlıklı kesitlerde, subkondral skleroz maskelenebilir. Lezyon komşuluğunda izlenen kemik iliği ödemi osteonekrotik lezyonun boyutunun değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır.^[2,3,13]

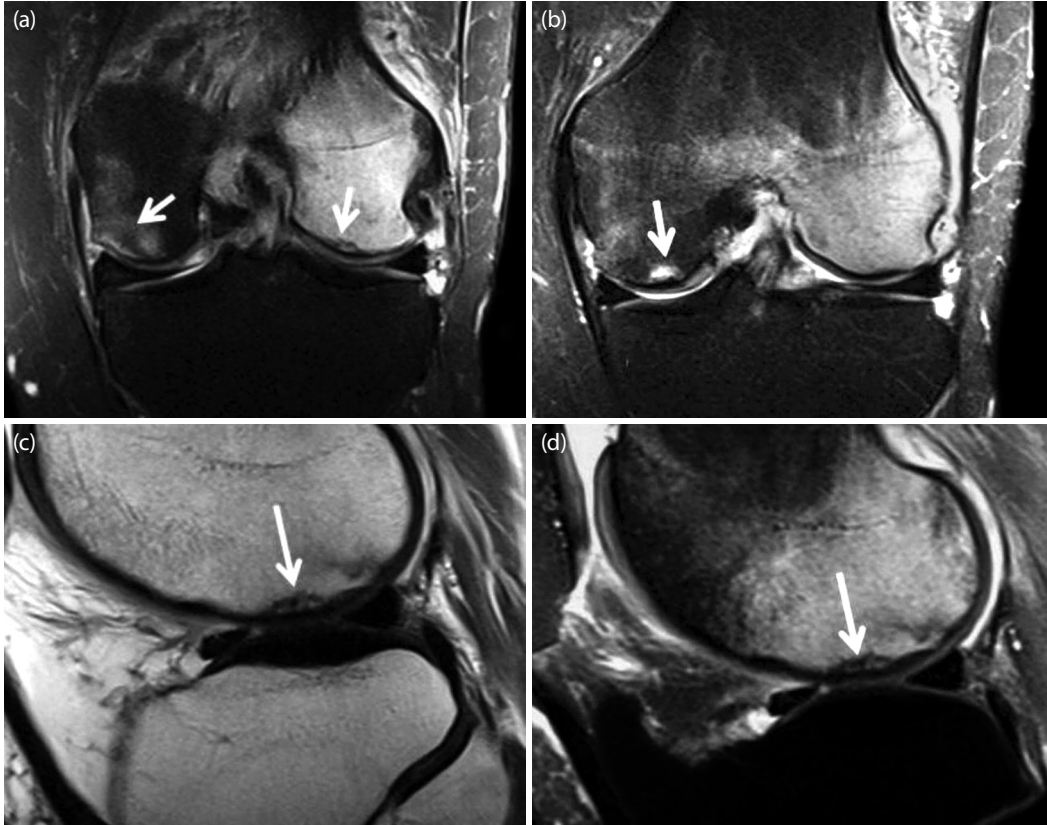
Tanımlanan kemik iliği değişiklikleri intraosseöz basınç artışına ve revaskülarizasyonun başlamasına bağlıdır. Zamanla kemik iliğindeki hiperemik şekil kaybolur ve geriye keskin sınırlı nekrotik odak kalır. Nekrotik odak femoral kondilin ağırlık taşıyan kesimindedir ve bazen aynı anda her iki femoral kondilde de

görülebilir. Femoral kondildeki nekrotik odağın morfolojisi ve yerleşimi, bu odağın kemik iliğinde medüller ödeme yol açabilecek diğer travmatik trabeküler kemik lezyonlarından ayrılabilmesini sağlar. Lokalize travmadan farklı olarak, spontan osteonekrozda, kemik iliğinin hiperintensitesi daha geniş bir alanı kaplar ve subkondral kemikte daha derine ulaşır.

Osteonekrotik odak, MRG incelemelerinde etrafında kemik iliği ödemi olmaksızın da izlenebilir. Hastalığın erken evrelerinde osteonekrotik odağın kendisi T2A, yağ baskılı PD ve STIR sekanslarda hafif hiperintens olarak izlenebilir. Olgularda radyografi bulguları izlenmezken MRG'de osteonekroz sahasında T1A ve T2A kesitlerde hipointens odak seçilebilir.^[2]

KEMİK ENFARKTI

Kemik enfarktları sıklıkla metafizyel alanda olmakla birlikte diyafiz ve epifizde de görülebilir. Kemik enfarktının MRG özellikleri karakteristiktir. Santralde yüksek sinyalli yağ içeren, periferinde kıvrımlı



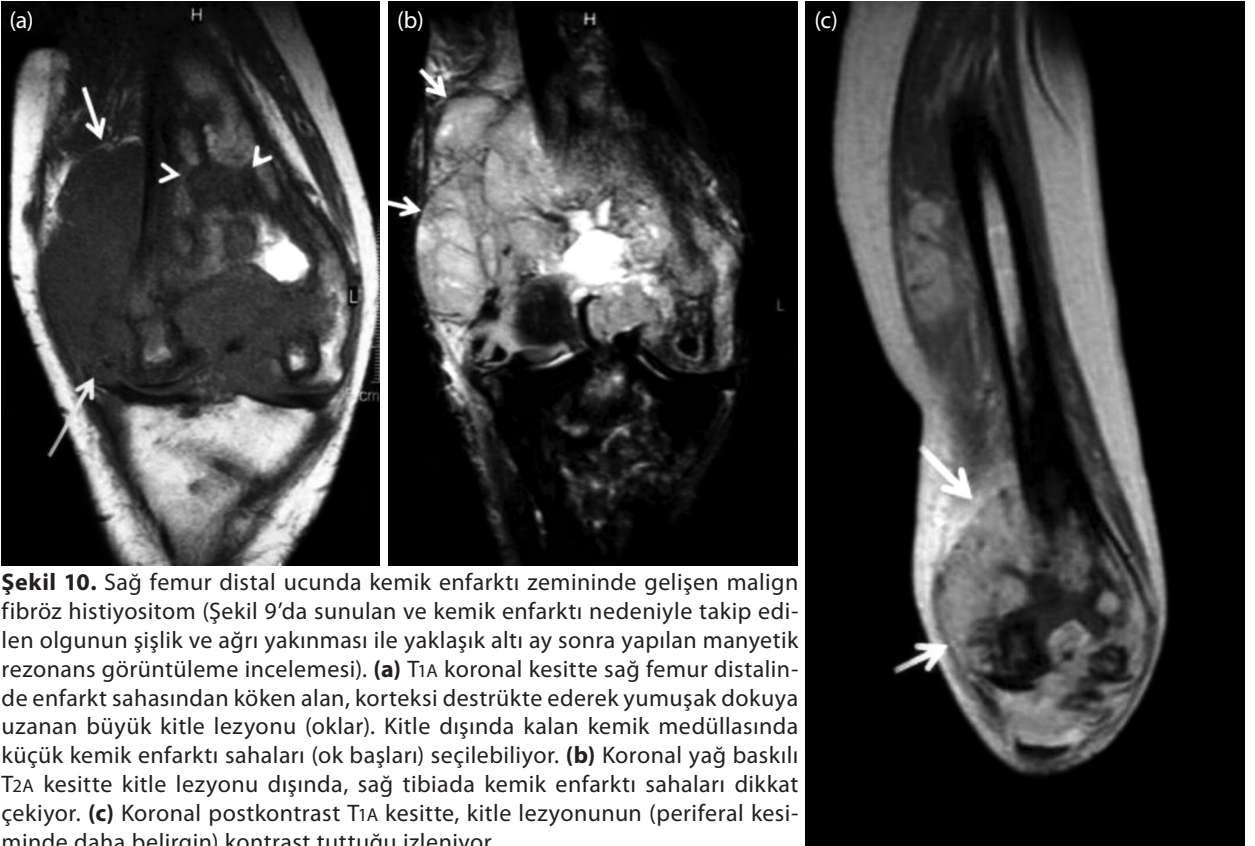
Şekil 8. Sol dizde spontan osteonekroz. (a, b) Koronal yağ baskılı PD kesitlerde, sol dizin lateral femoral kondilinde yaygın medüller ödem görünümü ve kondilin eklem yüzünde yaklaşık 4-5 mm boyutunda osteonekrotik odak izleniyor. Aynı zamanda medial femoral kondilin eklem yüzünde de benzer şekilde osteonekrotik odak görünümü var, ancak medial kondilde medüller ödem daha sınırlı bir alanda izleniyor (oklar). (c, d) Lateral femoral kondilden geçen sagittal kesitlerde, eklem yüzeyindeki osteonekrotik odak ve kemik iliği ödemi daha net seçilebiliyor. c: Sagittal T1A; d: Yağ baskılı PD kesitler.



Şekil 9. Sol femur ve tibia da kemik enfarktı. **(a)** T1A koronal kesitte, tibia ve femurda, santralde yüksek sinyalli yağ içeren, periferinde kıvrımlı (serpiginöz) düşük sinyalli reaktif kemik ile sınırlanan enfarkt alanları izleniyor. **(b, c)** Koronal ve sagittal yağ baskılı PD kesitlerde, enfarktın iyileşen yüzündeki reaktif fibroblastik dokuya bağlı, enfarktın dış kenarına paralel hiperintens görünümler dikkat çekiyor.

(serpiginöz) düşük sinyalli reaktif kemik ile sınırlanan alanlardır (Şekil 9). T2A kesitlerde, kimyasal kayma artefaktı nedeni ile enfarktın dış kenarına paralel

hiperintens bir hat görülebilir. Kemik enfarktları intravenöz kontrast madde (gadolinium) enjeksiyonu sonrasında hafif kontrast tutulumu gösterebilirler.



Şekil 10. Sağ femur distal ucunda kemik enfarktı zemininde gelişen malign fibröz histiyositom (Şekil 9'da sunulan ve kemik enfarktı nedeniyle takip edilen olgunun şişlik ve ağrı yakınması ile yaklaşık altı ay sonra yapılan manyetik rezonans görüntüleme incelemesi). **(a)** T1A koronal kesitte sağ femur distalinde enfarkt sahasından köken alan, korteksi destrükte ederek yumuşak dokuya uzanan büyük kitle lezyonu (oklar). Kitle dışında kalan kemik medüllasında küçük kemik enfarktı sahaları (ok başları) seçilebiliyor. **(b)** Koronal yağ baskılı T2A kesitte kitle lezyonu dışında, sağ tibia da kemik enfarktı sahaları dikkat çekiyor. **(c)** Koronal postkontrast T1A kesitte, kitle lezyonunun (periferel kesiminde daha belirgin) kontrast tuttuğu izleniyor.

Kalsifiye olduklarında T1A ve T2A kesitlerde hipointens olarak izlenirler. Ağır T2A, yağ baskılı PD ve STIR sekanslarda, enfarktın iyileşen yüzündeki reaktif fibroblastik doku hiperintens izlenir. Epifizyel ve subkondral yüze bitişik enfarktlar, subkondral kemiği zayıflatarak mikrokırıklara ve yüze çökmesine neden olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme kemik enfarktları enkondromlardan ayırt edilebilir. Enkondromlarda T1A kesitlerde kıvrımlı kenar özelliği yoktur ve lezyonun santrali T2A kesitlerde, görüntünün T2 ağırlığı arttıkça daha da parlaklaşan sinyal özelliği gösterir.^[2-4,13]

OSTEONEKROZ KOMPLİKASYONLARI

Osteonekrozun komplikasyonu olarak; kırıkta anormallikleri (fibrilasyon ve erozyon), eklem içi osteokondral veya kondral fragmanlar, enfarkt sahasında kist oluşumu, malign dejenerasyon görülebilir. Kemik enfarkt alanlarında özellikle sarkomlar gelişebilir (Şekil 10). Tipik olarak gelişim yerleri distal femur ve proksimal tibia'dır. Enfarkt sahasında en çok fibrosarkom, malign fibröz histiyositom, daha nadir olarak osteosarkom, anjiyosarkom gelişebilir. Bu sarkomların enfarkt sahasında tamir süreci sırasında görülen hücrelerden geliştikleri düşünülmektedir.^[2] Bu nedenle, nadir görülseler de kemik enfarktlarının radyolojik değerlendirmelerinde, enfarkt alanları içerisinde olası kitle lezyonlarının görülebileceği akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pearce DH, Mongiardi CN, Fornasier VL, Daniels TR. Avascular necrosis of the talus: a pictorial essay. *Radiographics* 2005; 25:399-410.
2. Resnick D, Sweet DE, Madewell JE. Osteonecrosis and osteochondrosis. In: Resnick D, Kransdorf MJ, editors. *Bone and joint imaging*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1067-107.
3. Stoller DW, Sampson T, Bredella M. The hip. In: Stoller DW, editor. *Magnetic resonance imaging in orthopaedics and sports medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 41-304.
4. Berquist TH. Pelvis, hips, and thigh. In: Berquist TH, editor. *MRI of the musculoskeletal system*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 195-291.
5. Fink B, Assheuer J, Enderle A, Schneider T, Rüter W. Avascular osteonecrosis of the acetabulum. *Skeletal Radiol* 1997;26:509-16.
6. Jaramillo D. What is the optimal imaging of osteonecrosis, Perthes, and bone infarcts? *Pediatr Radiol* 2009;39 Suppl 2:S216-9.
7. Schmitt-Sody M, Kirchhoff C, Mayer W, Goebel M, Jansson V. Avascular necrosis of the femoral head: inter- and intraobserver variations of Ficat and ARCO classifications. *Int Orthop* 2008;32:283-7.
8. Ragab Y, Emad Y, Abou-Zeid A. Bone marrow edema syndromes of the hip: MRI features in different hip disorders. *Clin Rheumatol* 2008;27:475-82.
9. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Koutassisoff S, Simoni P, Malghem J. Bone marrow edema of the femoral head and transient osteoporosis of the hip. *Eur J Radiol* 2008; 67:68-77.
10. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol* 2009;38: 425-36.
11. Zywiell MG, McGrath MS, Seyler TM, Marker DR, Bonutti PM, Mont MA. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders. *Orthop Clin North Am* 2009;40:193-211.
12. Rosenberg ZS, Beltran J, Bencardino JT. From the RSNA Refresher Courses. *Radiological Society of North America. MR imaging of the ankle and foot. Radiographics* 2000;20:S153-79.
13. Cerezal L, Abascal F, Canga A, García-Valtuille R, Bustamante M, del Piñal F. Usefulness of gadolinium-enhanced MR imaging in the evaluation of the vascularity of scaphoid nonunions. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:141-9.