

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Rad.Dr. BÜLENT ÖNER

**FEMUR BAŞI İSKEMİK NEKROZLARINDA  
DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME**

**Dr. Betül DURAN ÖZEL**  
**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**  
**2010**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Rad.Dr. BÜLENT ÖNER

**FEMUR BAŞI İSKEMİK NEKROZLARINDA  
DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME**

**Dr. Betül DURAN ÖZEL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Rad. Dr. Sebahat NACAR DOĞAN**

**İSTANBUL**

**2010**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak meslek hayatım için yol gösterici olan, yakın ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam ve klinik şefimiz Rad. Dr. Bülent Öner' e

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan şef yardımcılarımız Rad. Dr. Mahmut Beşer ve Rad. Dr. M. Emin Zeybek'e

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen kliniğimiz uzman doktorları Rad. Dr. Sebahat Nacar Doğan, Rad. Dr. Özgür Sarıca, Rad. Dr. Beyza Kahvecioğlu, Rad. Dr. Müge Çerkeş ve Rad. Dr. Yeter Ekici' ye

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan doktor arkadaşlarıma

Hayatımın her safhasında emeği, alın teri ve imzası olan sevgili anne ve babama

Sevgisiyle, desteğiyle her zaman yanımda olan değerli eşim Rad. Dr. Deniz Özel ' e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül DURAN ÖZEL

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
II. 1. 1. KALÇA EKLEMİ EMBRİYOLOJİSİ.....	5
II. 1. 2. FEMUR BAŞI ANATOMİSİ.....	9
II. 1. 3. FEMUR BAŞI VASKÜLER ANATOMİSİ.....	11
II. 2. OSTEONEKROZ.....	15
II. 2. 1. TARİHÇE.....	16
II. 2. 2. ETYOLOJİ.....	16
II. 2. 3. ETYOPATOGENEZ.....	19
II. 2. 4. PATOLOJİ.....	23
II. 2. 5. KLİNİK.....	26
II. 2. 6. TEDAVİ.....	28
II. 3. RADYOLOJİK TANI VE EVRELENDİRME.....	30
II. 4. DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	36
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
IV. BULGULAR.....	47
V. OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	51
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
VII. KAYNAKLAR.....	60

## I. GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kas iskelet sistemi radyolojisinde yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sağlaması, T<sub>1</sub>A görüntülerde kemik iliği patolojileri ve yağlı kemik iliği arasında doğal kontrast sunması, multiplanar görüntü elde edebilmesi, pediatrik yaş grubu ve takip incelemeler açısından önemli olan iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv olması nedeniyle önemli avantajlar sağlamaktadır.

Günümüzde konvansiyonel MRG incelemenin yanısıra, diğer MRG inceleme metodları da kullanıma girmiştir. Bu uygulamalardan biri, difüzyon ağırlıklı MR görüntülemidir (DAG). DAG dokulardaki rastlantısal su protonlarının hareketini ve dokuların difüzyon miktarını değerlendirmektedir. Dokulardaki su moleküllerinin difüzyon miktarı hücre sayısına, hücreler arası bağlantılara, hücre içi organellere, ekstraselüler sıvı miktarına ve makromoleküllere bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden DAG'nin doku karakterizasyonu hakkında bilgiler sağlayabileceği ve MRG'nin özgünlüğünü artırabileceği belirtilmektedir.

Osteonekroz, iskelet sonucunda kemik iliği selüler elemanlarının ölümü anlamına gelmektedir. Bu patolojik süreç epifizde görüldüğünde Avasküler nekroz (AVN), metafiz ya da diafizde görüldüğü durumlarda ise kemik enfarktı terimi kullanılmaktadır. Büyüme çağındaki çocuklarda femur proksimal epifizinin idiopatik primer osteonekrozu ise Legg-Calve-Perthes hastalığı (LCP) olarak adlandırılır. Osteonekroz en sık kalça eklemine etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 15.000 yeni olgu kalça AVN tanısı almaktadır.

Travma görülme sıklığı, alkol ve ekzojen steroid kullanım sıklığındaki artışa bağlı olarak insidansı yükselmektedir. Total kalça protezlerinin %5-18'i bu hastalığı tedavi etmek amacıyla yapılmaktadır. Erken tanı total kalça protezinin uygulanmasını geciktirmektedir. Bu sebeple avasküler nekroz tedavisinde erken tanı önemlidir.

DAG, özellikle iskemik serebrovasküler olayların erken tanısı başta olmak üzere nöroradyoloji alanında verimli olarak kullanılmaktadır. Medikal literatürde birçok yeni ve farklı kullanım alanları da gündeme gelmektedir. Bunlar arasında kas iskelet sisteminde

kullanım, kemik iliği ve abdominal organlarda kullanım sayılabilir. Literatürde femur başı iskemik nekrozlarının ayırıcı tanılarında DAG kullanımı ile ilgili az sayıda yayın dikkati çekmektedir. DAG için birçok sekans kullanılmakta olup Echo planar görüntüleme (EPI) sekansı en yaygın kullanılan DAG sekansıdır. Bu çalışmanın amacı EPI sekansını kullanarak femur başı iskemik nekrozlarında ADC değışikliklerini belirlemektir.



## II.GENEL BİLGİLER

### II. 1. 1. KALÇA EKLEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Prenatal gelişimin iki aşaması, embriyonik dönem ve fetal dönem olarak adlandırılır. Embriyonik dönem, oositin fertilizasyonundan başlayarak fertilizasyondan sonraki 8 haftaya kadar devam eder. Embriyonik dönemin ilk üç haftasında primitif ektoderm, mezoderm ve endoderm germ seviyeleri, embriyonik diskte oluşur. Eklem diferansiyasyonlarının büyük çoğunluğu gelişimin dört ve sekizinci haftaları arasında tamamlanır (1). Fetal dönem sekizinci haftadan doğuma kadar olan periyodu kapsar. Bu süreçte uzuvların ve eklemlerin orantılı bir şekilde büyüme ve maturasyonu devam eder.

Gelişimin 4. haftasında embriyonun ekstremitte tomurcuğu olarak adlandırılan ventrolateral duvarının protrüzyonu ile uzuvların formasyonu başlar. Genellikle üst ekstremitte tomurcukları, alt ekstremitte tomurcuklarından 2-3 gün önce belirir.

Her ekstremitte tomurcuğu, deri, tırnak ve kılların geliştiği bir dış ektoderm kabuğu ve kemik, kıkırdak, kas, tendon ve sinoviyal eklemlerin geliştiği mezodermal bir iç hücre topluluğu ihtiva eder.

Alt ekstremitte tomurcukları intrauterin yaşamın 6. haftasıyla beraber uzamıştır ve artık ayak plakları olarak adlandırılan sonlanmalar ihtiva ederler. Kuvvetli hücre çoğalması ve diferansiyasyonu esasen ekstremitte tomurcuklarının varlığında meydana gelir. Primitif kondroblastlar, hücrel femur kalıbının proksimal, santral ve distal sonlarında yoğunlaşırlar. Gelecekteki femurun çomak şeklindeki kartilaj modeli bu merkezlerden, prekürsör hücrelerin kondrifikasyonu ve kondrifikasyon merkezlerinin füzyonu yoluyla takip edilir (2).

6. haftada asetabulum, femur başının proksimalinde sığ bir çöküntü olarak başlar ve ilerideki ilium, iskium ve pubisin prekürsör hücrelerinin diferansiyasyonu yoluyla oluşur (şekil 1). Asetabulumun kıkırdak modeli, pelvik komponentlerin kıkırdak modelleri ile uyum içinde oluşur. Kartilaj hücrelerindeki yoğunlaşma ilk olarak primitif iliumda, sonra pubiste ve son olarak iskiumda ortaya çıkar. Kondrifikasyon, füzyon olana kadar bu merkezlerin her

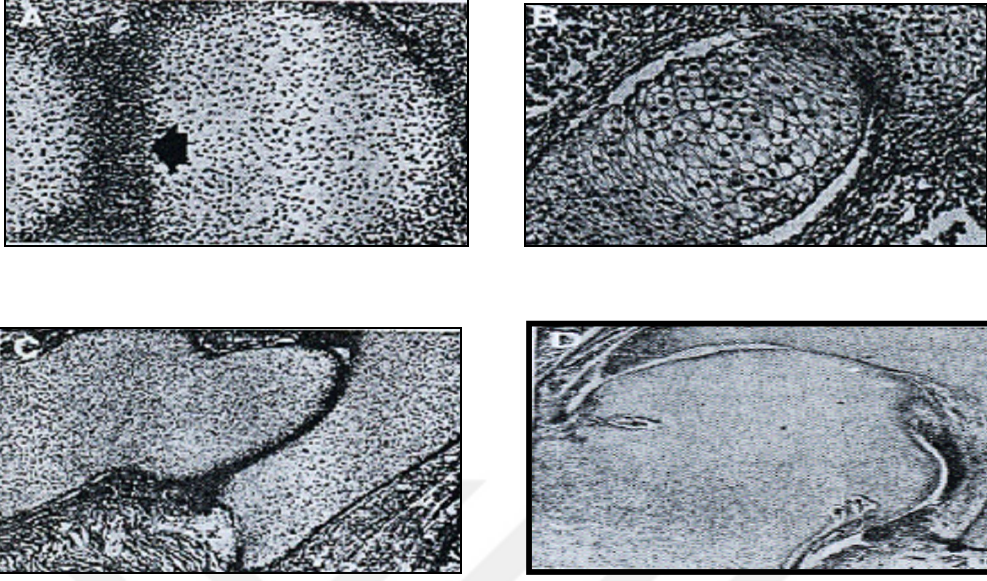
birinden ilerler. Kondrifikasyon merkezeri hızlıca birleşir. Öncelikle ilium ve iskiium bir araya gelir, bunu ilium ve pubis takip eder. Pubis ve iskiium merkezleri en son bir araya gelirler. Bu merkezlerin birleşmesi 7. haftada olur ve gelişen asetabuler fossanın apeksine göre lateralde kalan, küçük bir açıklık bırakırlar (3). Asetabulumun, özellikle de iliumun diferansiyasyonunun , tüm aşamalarda femur başı ve cisminin gerisinde kaldığına dikkat edilmelidir.

Tüm femur ve asteabulumun kıkırdak modeli gestasyonun 7. haftasıyla birlikte tamamlanır. Femoral ve asetabuler kıkırdak modelleri arasındaki primitif hücre topluluğu, ilerideki kakça eklemine başlangıcı olan sıvı dolu bir yarık oluşturmak üzere apopitoza başlarlar (3).

Gelişimin 8. haftasıyla birlikte, embriyonik dönemden fetal döneme geçişte, femurun primer ossifikasyon merkezi şaftta belirir. Ossifikasyon bu merkezden proksimale ve distale ilerler. Aynı zamanda kalçanın yumuşak doku komponentleri de şekil almaya başlar (şekil 1). Femur başı komşuluğundaki bir grup hücre ligamentum teresin gelecekteki halini tanımlar ve inferiorda transvers asetabuler ligamenti oluşturacak bir grup hücre ile devam ederler.

Asetabuler labrum 6. haftada, gelişmekte olan asetabulumun çevresinde uzanan yoğun bi hücre topluluğu olarak gözlenir. Sekizinci haftayla birlikte, koronal planda labrumun triangüler konfigürasyonu izlenmeye başlar. Eklem kapsülü ve sinoviya yine sekizinci haftada, primordial kasların altında ve asetabuler labrumun üzerinde uzanan aşağıda femur perikondriumu ile temas eden bir hücre tabakası olarak ayırtedilebilir.

Kalça diferansiyasyonu gelişimin yaklaşık 20. haftasına kadar devam etse de, kalçanın temel anatomik yapıları, mikroskopik olarak 8. haftayla birlikte ayırtedilebilir. 11. haftada kalçanın tüm kısımları makroskopik olarak görülebilir ve kalça eklemine infantil konfigürasyonuna ulaşılır. Femur başı sferik bir kontür, kısa bir boyun ve primitif bir trokanter major ile birlikte tam olarak oluşur. İyi tanımlanabilen bir kapsül, asetabuler labrum ve transvers ligament mevcuttur. Bu dönemde kalça aktif olarak disloke edilebilir.



**Şekil 1:** Femur başının embriyolojik gelişimi:

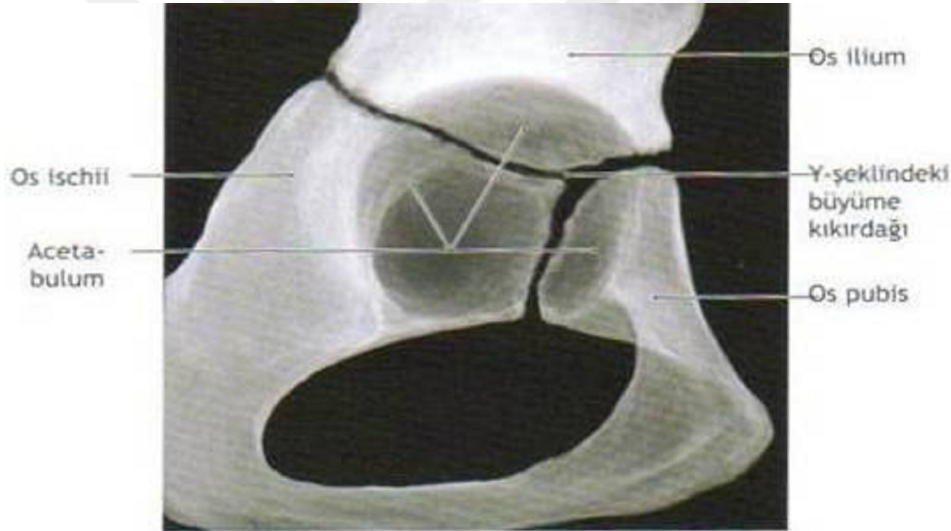
- A) Mikroskopik olarak 4. haftada primitif femur başı ve asetabulum arasındaki hücre toplanması,
- B) 7. haftada femur başı sferik bir yapıdadır ve asetabulum etrafında hızla gelişir,
- C) 8. haftada femur başı ve asetabulumun erken kartilaj modelleri oluşmaya başlar,
- D) 11 ve 14. haftalar arasında kan damarları, femur başı ve boynu dışında oluşan küçük lakunalara doğru gelişmeye başlar (Alagöz-2007)

16. haftada femur ossifikasyonu, trokanter minus seviyesine kadar tamamlanmıştır. Kalça eklem mesafesi artık iyice oluşmuştur ve eklem yüzeyleri matür hyalin kıkırdak ile kaplanmıştır. Tüm kas yapıları matürdür ve ekstremitelerin aktif hareketleri gözlenebilir.

**Asetabuler gelişim:** Doğumda asetabuler kıkırdak kompleks, lateralde asetabuler kartilaj ve medialde “Y” şeklinde triradiate kartilajı içerir (şekil 2). Asetabuler kıkırdak kompleksin bu iki komponenti süreklilik gösterir ve bunların koordineli gelişimi asetabulumun en son şeklini tayin eder (4). Sonuçta triradiate kartilaj, asetabulumun nonartiküler medial duvarını oluştururken, asetabuler kartilaj asetabulumun çanak şekilli kenarını oluşturur. Asetabuler kıkırdak kompleks çoğunlukla hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Hyalin kartilajın, kemik pelvisle komşu olan kısımları büyüme plağı kıkırdağıyla, femur başı

ile temasta olan noktaları ise artiküler kıkırdakla örtülüdür. Labrum, asetabulumun dış kenarını oluşturur, rölatif derinliğini artırır ve fibrokartilajdan yapılmıştır (3).

Asetabuler kıkırdak kompleks bir epifizdir ve pek çok yönden iliak krista ve uzun kemik epifizlerindeki sekonder ossifikasyon merkezlerinin görünmesi ile aynı şekilde gelişir. Asetabuler kartilajda, üç temel asetabuler ossifikasyon merkezi gelişir. Os asetabuli en geniş olan ve pubis ile ilişkili kartilajdan oluşan kısımdır. Os asetabuli öncelikle asetabuler tabanın anterior parçasını işgal eder ve sonuçta da asetabulum anterior duvarını oluşturur. İliak asetabuler ossifikasyon merkezi süperior asetabuler kemik ve eklem yüzeyini oluşturur (3). İskial asetabuler merkez ise bu üçlü içindeki en küçüğüdür ve posterior asetabulumu oluşturur. Tüm ossifikasyon merkezleri 8-9 yaşlarında görülmeye başlar ve 17-18 yaşlarında kapanırlar. Asetabulum şeklinin büyük kısmı 8 yaşında belirginleştiği için, bu yaş pediatrik kalça hastalığının prognozu açısından önemlidir (1).

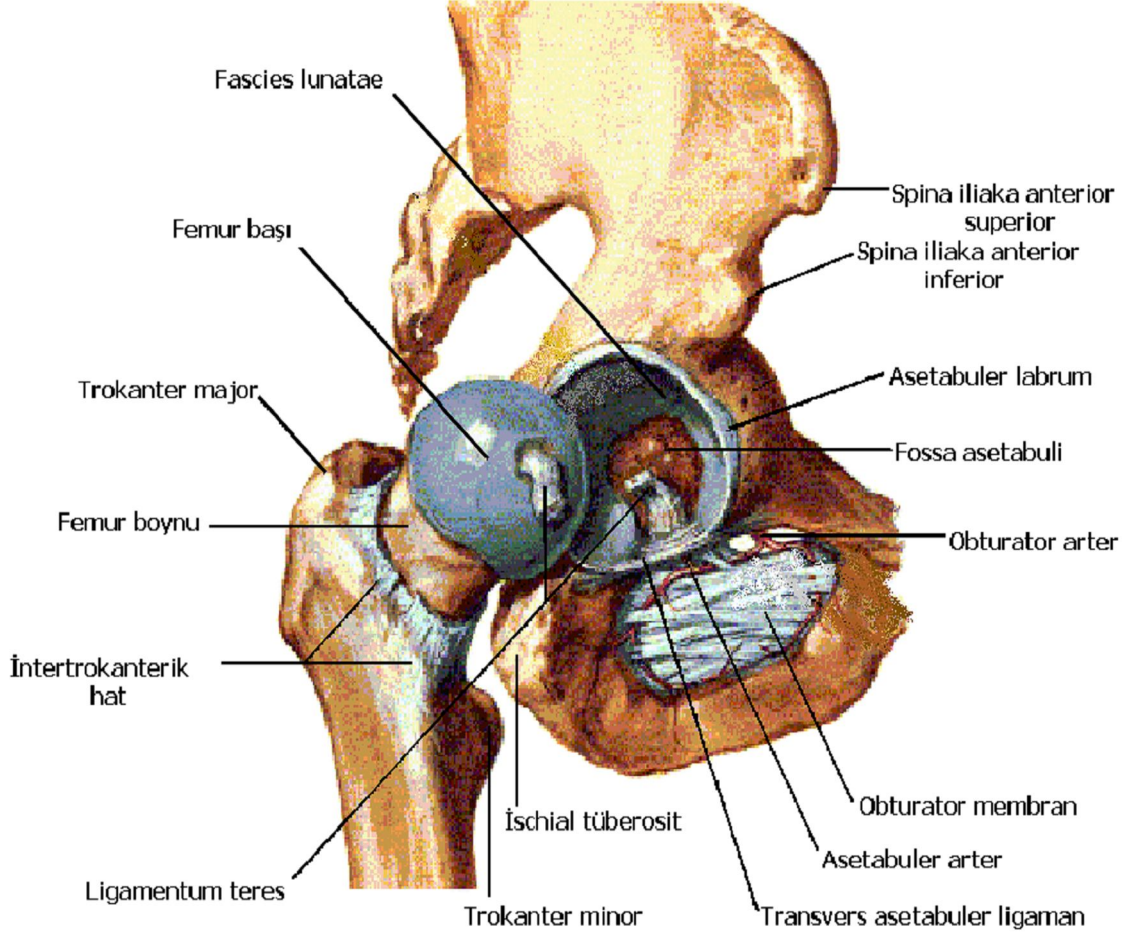


**Şekil 2:** Y şeklindeki büyüme kıkırdağı (Ponseti-1978)

Asetabulum yükseklik ve derinliğinin gelişimi, triradiate kartilajın interstisyel gelişimine bağlıdır. Derinliğin gelişmesi ve asetabulumun son şeklinin oluşması, ağırlıklı olarak sferik femur başı ile interaksiyona dayanır. Harrison ve arkadaşları büyümekte olan ratların femur başları eksize veya disloke edildiğinde, asetabuler soket derinliğinin gelişiminin sekteye uğradığını, triradiate kartilaj histolojik olarak normal olduğu halde eklem kıkırdağında atrofi ve dejeneratif değişiklikler oluştuğunu saptamışlardır (5, 6, 7).

## II. 1. 2. FEMUR BAŞI ANATOMİSİ

Enarthrosis sferica grubu eklemlerden olan kalça eklemi, femur üst ucu ve os coxae arasında yer almaktadır. Gövdeyi alt ekstremiteye bağlayan, ball-and-socket (top-yuva) tipi multiaksiyel bir eklemdir (şekil 3).



Şekil 3: Kalça eklemi- lateral görünüm

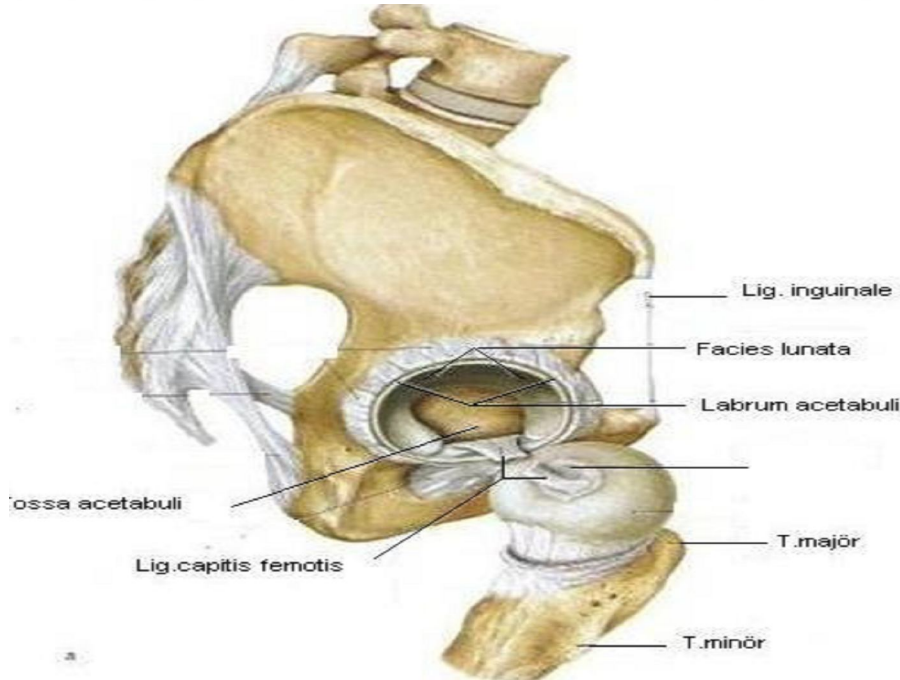
(Netter's Concise Atlas of Orthopaedic Anatomy 2002)

Femur üst ucu, femur başı, femur boynu ve küçük trokanterin 5 cm kadar distalini içine alan kemik yapıdır (şekil 4). Femur başının çapı 2,5–5 cm arasında değişir. Femur başı tam bir küre şeklinde değil, daha çok sferoid ve bir kısmı ovoid yapıdadır. Femur başının düzgün yapısı posteroinferioruna doğru 'fovea capitis' ile bozulur. Femur boynu tensil ve kompresif trabeküller içerir. Baş-boyun ile femur cismi arasında ortalama 126 derecelik bir açı (kollodiazifer açı) vardır. Femur cismi kondillerinden geçen plan ile femur boynu arasında

ortalama 12-14 derece kadar öne açılanma (anteversiyon) vardır. Normal bir kalçada femur başı merkezi asetabulumun merkezine oturur. Üzeri periferik doğru incelen, kalçaya yük bindiğinde yükü absorbe edici görev yapan hyalin kıkırdakla örtülüdür.

Fossa capitis femoris (fovea centralis) femur başının tepesinde, medialde bulunur ve buraya ligamentum teres (lig. capitis femoris) yapışır. Ligamentum teres içinden, erken gelişim sırasında femur başını besleyen damarlar geçer ve fovea centralise ulaşır. Fovea capitis küçük bir çukurdur ve femur başının postero-inferiorunda yer alır (şekil4). Kalça nötral pozisyona geldiğinde, fovea asetabuler fossanın tam karşısına gelir. Abduktör kasların (gluteus medius ve gluteus minimus ) yapıştığı trokanter major femur boynu ile cisminin birleşme yerinde bulunur. Normal bir femurda trokanter tepesinden dik çizilen çizgi yaklaşık femur başı merkezinden geçer. Posterosuperior bölgesi süperomediale doğru kıvrımlanır (8, 9).

Trokanter minor, femur boynu altında, femur cismi arka iç yüzünde yer alır. Ön yüzü pürüzlü, arka yüzü ise daha düzgündür T.minöre kalçanın fleksiyon ve iç rotasyon hareketlerinde görevli kas olan m.iliopsoas yapışır. Asetabulum femur başının herhangi bir kalça pozisyonunda en az %40'ını kaplar.Femur boynu tamamıyla kalça eklem kapsülü içindedir.



**Şekil 4:** Femur başı anatomisi (Prometheus anatomi atlası-Schünke-2007)

## II. 1. 3. FEMUR BAŞI VASKÜLER ANATOMİŐİ

### II.1.3.1. KALÇA ÇEVRESİNİN VASKÜLER ANATOMİŐİ:

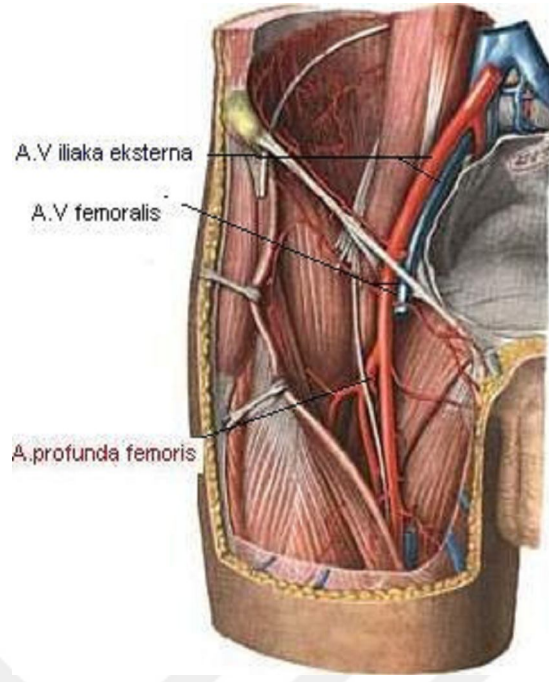
**A.iliaka eksterna:** A.iliaka eksterna inguinal ligamentin altından pubik ramusun üzerinden geçer. M.psoas major'un üzerinden medial kenar boyunca ve v.iliaka eksternanın anterolateralinden oblik Şekilde seyrederek aŐađıya iner. Ön kolon ile iliopsoasın kalınlığı distale doğru giderek azalır. V. İliaca eksterna arterin posteromediali boyunca seyreder.

**A.Femoralis-V.femoralis:** A.iliaka eksterna distale doğru ilerler ve inguinal ligamentin altından geçtikten hemen sonra a.femoralis adını alır. A.femoralis, V.femoralis ile birlikte kapsülün hemen anterior ve medialinde seyreder (Şekil5) Kapsül ile arasında sadece M.iliopsoas'ın tendonu vardır. Arteria femoralis inferomedial kapsül seviyesinde iken vena femoralisin lateralinde yer alır.

**A.profunda femoris:** Femur boynu seviyesinde a.femoralisten ayrılır. Femur boynunu besleyen medial ve lateral circumflex arter a.profunda femorisin dallarıdır.

**Superior gluteal damarlar:** Süperior gluteal arter A.iliaka interna'nın posterior dalıdır. Asetabulum posterior kolonu ile aralarında 2 mm aralık bulunur. Çevre yağ dokusu ve yumuşak dokular kemikle arter arasında yer alır.

**İnferior gluteal damarlar:** İnferyor gluteal arter A.iliaka interna'nın anterior dalıdır. Uyluđun ve kalçanın posteriorunu besler. Spina ishiadica ve incisura ischiadica minör çevresi, posterior kolona en çok yaklaŐıkları yerdir.



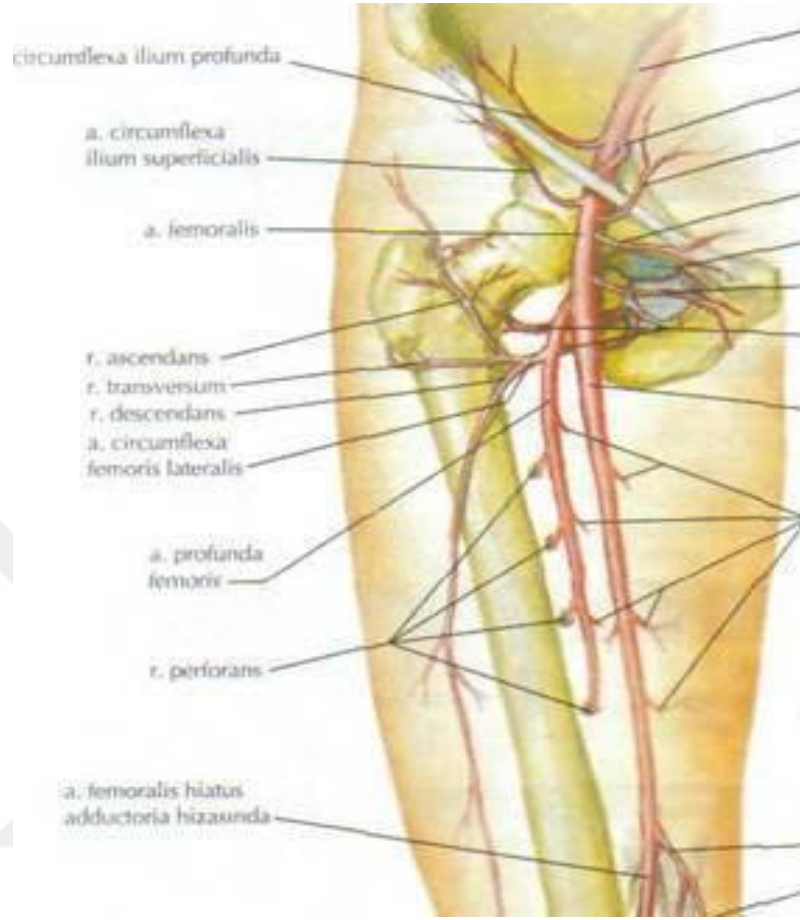
**Şekil 5:** Kalça çevresi vasküler yapıları (Prometheus -Schünke-2007)

### **II.1.3.2.FEMUR PROKSİMALİNİN VASKÜLER ANATOMİSİ**

Femur proksimalinin arteriyel beslenmesi üç grupta incelenir:

- 1- Femur boynu etrafında bulunan ekstrakapsüler arteriyel halka,
- 2- Ekstrakapsüler arteriyel halkadan çıkan asendan servikal dallar,
- 3- Ligamentum teres arteri.

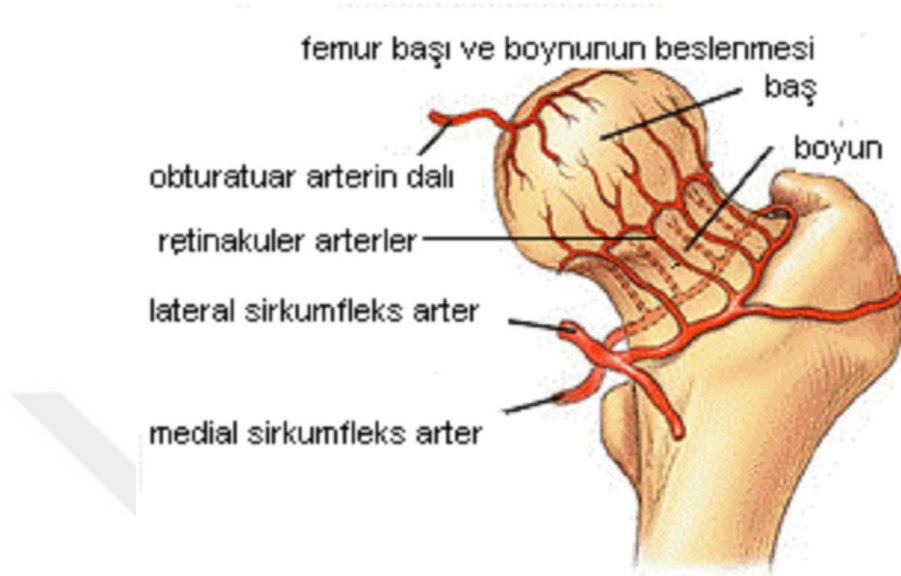
Ekstrakapsüler arteriyel halka; posteriorda, medial femoral sirkumfleks arterin büyük bir dalının, anteriora doğru lateral femoral sirkumfleks arterden uzanan dallarla birleşmesi sonucu oluşur (şekil 6). Halkaya superior ve inferior gluteal arterlerinde küçük bir katılımı olur.



**Şekil 6:** Femur üst ucunun arteriyel beslenmesi (Netter anatomi atlası-2002)

Asendan servikal dallar; ekstrakapsüler arteriyel halkadan çıkarlar, eklem kapsülünü delip, anteriorda intertrokanterik hatta ve femur başına doğru uzanırlar. Bu dallar, daha sonra retinaküler arteriyel halkayı oluşturur. Retinaküler arteriyel halka daha çok femur başının posterosuperior kısmının beslenmesinden sorumludur. Daha sonra retinaküler arterler femur boynunu geçerek metafize birçok küçük dal verir. Bu seviyede “metafizer arter” olarak adlandırılır. Asendan servikal arterler, dört gruba ayrılır. Bunlar anterior, medial, posterior ve lateral olarak isimlendirilirler. Femur başı ve boynuna ulaşan kanın çoğunluğu lateral grup tarafından sağlanır. Asendan arteriyel grup sinoviyal kıvrımların ve fibröz uzantıların altında ilerleyerek artiküler kıkırdağa dek uzanır. Bu arterlere diğer adıyla retinakuler (Weithbrecht) arterler denir (şekil7). Asendan servikal dallar femur boynuna doğru birçok küçük dallar gönderirler ve femur boyun kırıklarında risk altındadırlar. Eklem kıkırdağı sınırında, ikinci bir

arteriyel halka oluşur ve “subsinovyal intra-artiküler arteriyel halka” olarak adlandırılır. Bu ağ ilk kez 1743 yılında, William Hunter tarafından “Circulus articuli vascularis” olarak adlandırılmıştır. Arteriyel halka anatomik varyasyonlara göre komplet ya da inkomplet olabilir (10, 11, 12).



**Şekil 7:** Femur başı ve boynunun beslenmesi  
(www.zimmer latinoamerica.com)

Subsinovyal intra-artiküler arteriyel halkadan ayrılan dallar femur başına doğru girer ve epifizer arter olarak adlandırılır. Trueta, femur başındaki damarları lateral epifizer arter ve inferior metafizer arter olarak ikiye ayırmıştır. Fakat Crock, bu iki damarın da aynı arteriyel halkadan orijin aldığını ve ikisinin de epifizer arter olduğunu savunmuştur. Bu grup içerisinde lateral epifizer arter, en önemli vasküler yapı olup, femur başının yük taşıyan kısmının lateralini besler (10, 11,12).

Ligamentum teresin arteri, obturator ya da medial femoral sirkumfleks arterden orijin alır.

## II. 2. OSTEONEKROZ

Osteonekroz, iskemi sonucu kemik iliği selüler elemanlarının ölümü anlamına gelmektedir ve kan akımının kesintiye uğraması sonucu kemikte gelişen patolojik ve radyolojik değişiklikleri tanımlar. Osteonekrozun iki ana türü bulunmaktadır. Birincisi kemik iliği boşluğu ve onu çevreleyen trabeküler yapının etkilenmesi ile gelişen kemik enfarktıdır. İkincisi aseptik nekroz ya da avasküler nekroz (AVN) olarak adlandırılan medüller kavite ve onu çevreleyen korteksin birlikte etkilendiği türüdür. Bu tip, epifizlerde ya da subartiküler kemiklerde görülür. Daha doğru bir adlandırma amacıyla iskemik nekroz adı da ileri sürülmüştür.

AVN en sık kalça eklemi etkilemektedir (13). Femur başı avasküler nekrozu, mekanik ve biyolojik faktörlerin etkisiyle femur başı kan dolaşımının bozulması sonucu kemiğin canlı hücrelerinin kaybıyla ilerleyip çeşitli evrelerden geçerek eklem destrüksiyonuna neden olan 5.dekattan önce total kalça protezi gerektirebilen progresif seyirli bir hastalıktır (14). ABD de bir yılda yapılan 500.000 total kalça protezinin yaklaşık % 5-18'i AVN tedavisi amacıyla gerçekleştirilmektedir (15). Gerçek görülme sıklığının bilinmemesine rağmen her yıl ABD'de 15.000 yeni olgu bildirilmektedir (16,17). Sıklıkla 40-50 yaş arasında ve erkeklerde (4:1) görülür.

Büyüme çağındaki çocuklarda femur proksimal epifizinin idiopatik primer osteonekrozu Legg- Calve- Perthes hastalığı (LCP) olarak adlandırılır ve en sık görüldüğü yaş aralığı 4-9' dur. Erkek çocuklarda 4-10 kat daha fazla görülür ve çocukların %10'unda ikinci kalça da sonraki bir dönemde hastalığa maruz kalır.

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.

## II. 2 . 1. TARİHÇE

Femur başı avasküler nekrozu ilk olarak Munro tarafından, 1738 yılında tanımlanmıştır (18). Cruveilhier ise 1842 yılında femur başındaki deformitenin avaskülerite nedeniyle oluştuğunu ortaya koymuştur (18). Hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisi, Phemister tarafından 1934 yılında günümüzdekine yakın bir biçimde yeniden tanımlanmıştır (18).

## II. 2. 2. ETYOLOJİ

Femur başı avasküler nekrozu; birçok tıbbi durumla ilişkilendirilmiş ve oluşumundan birçok faktör sorumlu tutulmuştur, ancak travma dışındaki hiçbir neden bu patolojik fenomeni net olarak açıklayamamış ve etyoloji tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle de etyolojik faktörler, travmatik olan ve olmayan iki temel gruba ayrılır, travmatik olmayan etyolojik faktörler de oldukça geniş bir alt grup oluştururlar (Tablo 1).

Transservikal kırık, travmatik kalça çıkığı, femur başında kompresyon kırığı gibi travmalar, sıklıkla femur boynunda deplasmana neden olarak superior retinaküler ve lateral epifizyel arterleri yaralar. Sadece medial epifizyel arter ve ender olarak inferior metafizyel arter intakttır. Osteonekroz travma sonucu damarlardaki bu yaralanmayı takip eden 6-8 saat içerisinde ortaya çıkar. Radyolojik olarak izlenebilen ve mekanik faktörler sonucu ortaya çıkan segmenter kollaps ise 6 ay sonradır (19).

İatrojenik travma sonrasında da geç segmenter kollaps izlenebilir. Bu, sıklıkla trokanterik kırık sonrasında kalça plakları ile fiksasyonuna veya konjenital kalça displazilerinin veya epifiz kaymalarının kuvvetli manipülasyonuna sekonderdir. Ayrıca kapsül eksizyonu, sinoviektomi, koksa vara için yapılan cuneiform osteotomiler gibi cerrahi girişimler de osteonekroz riski taşırlar. Ayrışmış femur boyun kırıkları ve 12 saatten uzun süre redükte edilmeyen kalça çıkıkları sonrası %50'ye varan oranlarda avasküler nekroz geliştiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (21-22). Kırık olmadan da travma sonrasında osteonekroz gelişebileceği bildirilmiştir (20).

Travmatik nedenler olmadan gelişen femur başı avasküler nekrozunun patolojik gelişimi net olarak bilinmemekle birlikte, steroid, alkol kullanımı ve hemoglobinopati ile

avasküler nekroz arasında kesin bir ilişkinin var olduğuna inanılmaktadır. Steroid kullanımına bağlı osteonekroz için; yağlı bir karaciğerden yağ embolizasyonu, yağ nekrozu, steroid vaskülit, osteoporotik kemikte kompresyon kırığı ve artmış koagülasyon ve viskozitenin lokal damar lümenlerinde neden olabileceği tromboz gibi açıklamalar getirilmiştir. Alkol kullanımının ise yağ embolisine bağlı olarak femur başında avasküler nekroz oluşumuna neden oldukları bilinmektedir (19).

Hemoglobinopatilerde ise femur başının yük taşıyan kısmındaki kan akımının mekanik bozukluğu söz konusudur. Benzeri etyolojiler esas alınarak yapılan araştırmalarda asıl rol oynayan faktörün proksimal femurda intraosseöz basıncın artması olduğu anlaşılmıştır. Femur başında iskemik bir patolojiye neden olarak, venöz obstrüksiyon yaratan herhangi bir sebep intraosseöz basıncı arttırmakta ve iskemik süreci hızlandırmaktadır (23).

LCP hastalığının etyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bazı çocukların bu hastalığa daha yatkın olduğunun bilinmesi araştırmaları yönlendirmiştir. 4-9 yaş arası erkek çocuklar, kemik yaşı takvim yaşından geri olanlar hastalığa daha yatkındırlar. İnguinal hernili çocuklarda hastalık 9 kat daha fazladır. Yine renal anomalilerin varlığı riski artıran faktörlerdendir. Bazı ırksal ve coğrafi farklılıklar ileri sürülmüşse de, bu bulgular diğer çalışmalarla desteklenememiştir. LCP hastalarında çalışmalarda saptanan bulgulardan bazıları aşağıda sıralanmaktadır:

- Somatomedin C düzeyinde azalma
- Hiperaktivite
- IGF-1 salınımında aksama
- Protein C ve S düzeyinde düşme
- Artmış trombolitik aktivite
- Sinovit
- Genetik

Etyolojiyi aydınlatmaya yönelik olarak yapılmış birçok çalışmaya rağmen kesin bir neden söylemek mümkün değildir. Muhtemelen travma, pıhtılaşma değişiklikleri, kıkırdak gelişim evrelerinde bozukluk, beslenme yetersizlikleri gibi faktörler LCP hastalığının ortaya çıkışını bir aşamada kolaylaştırmaktadır. Ancak tetiği çeken faktörün hangisi olduğu veya tüm hastalarda etyolojik nedenin aynı olup olmadığı soruları hala cevapsızdır.

**Tablo 1:** Avasküler nekroz etyolojisi

<b>Travma</b>
Femur boynu kırığı Kalça çıkığı Geniş yanıklar Damar yaralanması
<b>Hematolojik hastalıklar</b>
Hemofili Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi, talasemi) Polisitemi Kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları (antitrombin III eksikliği, Protein C, S eksikliği, plazminojen aktivatörüne dirençlilik...)
<b>Metabolik hastalıklar</b>
Hiperparatiroidi Gut Cushing hastalığı Gaucher hastalığı
<b>Sindirim sistemi hastalıkları</b>
Pankreatit İnflamatuvar barsak hastalıkları ( ülseratif kolit, Crohn hastalığı)
<b>Diğer risk faktörleri</b>
Steroid kullanımı Alkolizm Hamilelik Kontraseptif kullanımı Hiperlipidemi Kollajen vasküler hastalıklar (SLE, romatoid artrit, vaskülitler) Diabetes mellitus HIV enfeksiyonu Dekompresyon (Caisson) hastalığı Radyasyon Hemodiyaliz, kronik böbrek yetmezliği

### II. 2. 3. ETYOPATOGENEZ

Femur başındaki kan akımının azalması üç temel mekanizma ile gerçekleşir (şekil 8).  
Bunlar;

#### **Vasküler yaralanma:**

Kollateral dolaşımı bulunmayan veya sınırlı olan kemik doku kesimlerini besleyen damarlardan birinin mekanik yaralanması nekroza neden olabilir. Travmatik olmayan stres kırıkları gibi durumlarda da bu mekanizma sonucu hastalık ortaya çıkabilir (24).

Radyasyon hasarı, bağ doku hastalıkları, vaskülitler, SLE hastalığı sonucunda damar duvarında gelişebilecek hasarlar kemik dokuya giden kan miktarını azaltarak avasküler nekroza neden olabilir.

#### **Tromboz ve embolizm:**

Bir vasküler yapının trombüs ya da emboli ile tıkanması sonucu kemik dokuda osteonekroz görülebilir.

Osteonekrotik femur başların çoğunda vasküler tromboz görülmektedir (25,26). Yapılan birçok çalışma osteonekrozlu hastalarda hiperkoagülabilité bulgularının eşlik ettiğini göstermiştir (27). Jones ve ark.(28), osteonekroz olgularının %82'sinde en az bir koagülasyon anomalisi saptamışlardır. Özellikle plasminojen aktivatör inhibitör aktivitesinin %42, antikardiolipin antikorlarının ise %34 oranında arttığını bildirmişlerdir.

Bu tür tıkanmalar yağ embolisi sonucunda da ortaya çıkabilir (24). Dalış yapanlarda uzun süren yüksek basınç etkisinde kaldıktan sonra hızlı dekompresyon kanda nitrojen baloncukları oluşmasına neden olur. Oluşan nitrojen baloncukları sonucu damar lümeninin tıkanmasıyla tromboz gelişebilir. Caisson hastalığı olarak bilinen bu durumda, damar içinde yer alan nitrojen embolilerinin agregasyonu damar lümenini tıkayarak osteonekroz

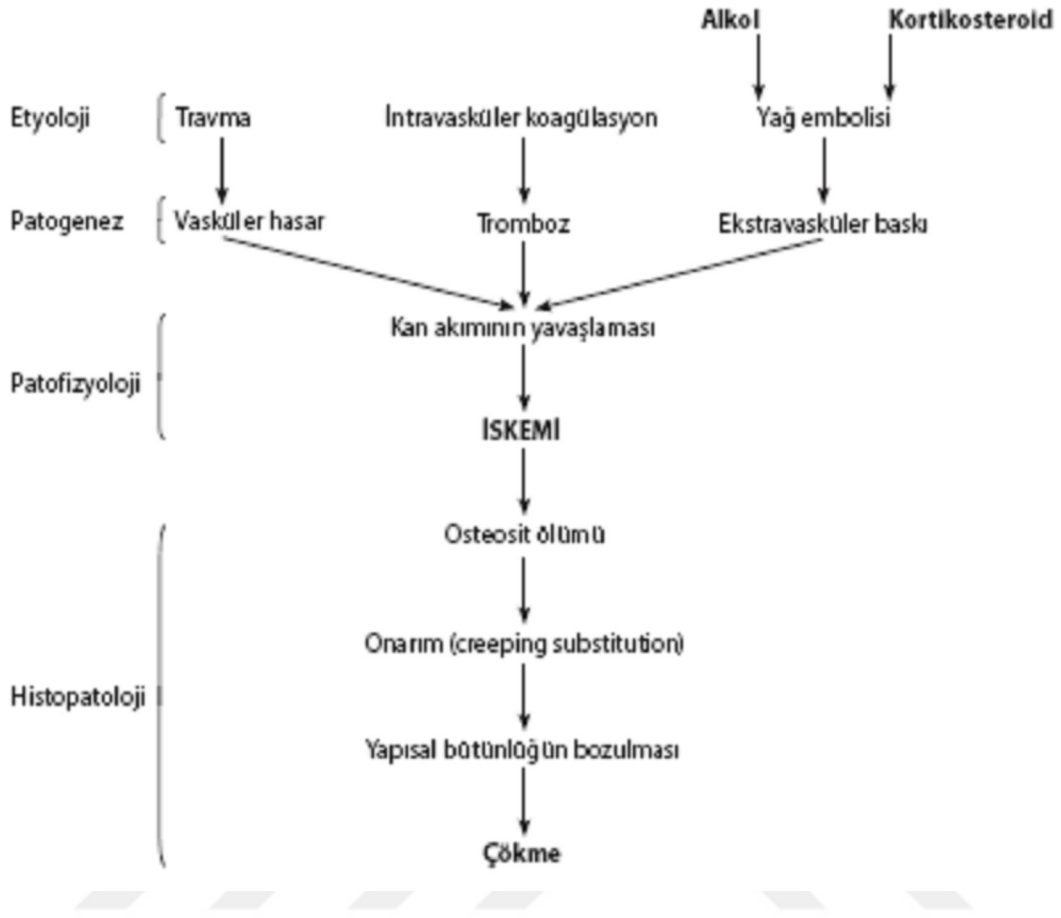
gelişmesine neden olabilir (29). Orak hücreli anemi hastalığına neden olan anormal şekilli eritrositler de sinüzoidal vasküler yatakta oklüzyona neden olarak bu yolla osteonekroza neden olabilirler. Orak hücreli anemi hastalarında osteonekroz prevalansı %50 civarındadır (29, 30).

### **Eksravasküler Bası:**

Kemik iliği dolgunluğu sonucu intraosseöz vasküler yapılar üzerinde dışarıdan bası oluşabilir, bu durum da damarların tıkanmasına yol açarak avasküler nekroz gelişimine neden olabilir. Medüller kavite içindeki trabeküler kemiği, kemik iliği elementlerini ve yağı sert bir kortikal kabuk çevrelemektedir. Bu bileşenlerden herhangi birindeki orantısız artış kemik içi basıncın artmasına neden olur.

Örneğin Gaucher hastalığında serebrozid metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak retikuloendotelial sistem hücrelerinde lipid birikimi meydana gelir. Kemik içinde yer alan sinüzoidler lipid yüklü hücreler ve makrofajlar tarafından basılanabilir. Benzer şekilde, hemofili hastalarında görülebilen kemik iliği içine kanamalar ya da tümör hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu sonucunda da kemik içinde yer alan damarlar bası olarak avasküler nekroz gelişebilir.

Yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımına bağlı osteonekrozda kemik iliğinde yağ hücrelerinin arttığı ve hipertrofiye neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (31, 32). Kemik iliğindeki bu değişim, intraosseöz basıncın artmasına ve dolaşımın yavaşlamasına neden olur. Femur başı osteonekrozunda kemik içi basıncın arttığı gösterilmiştir (23). Femur başında intraosseöz ekstrasvasküler basınç istirahatte 15 mmHg olarak ölçülmüştür. 30 mmHg üzerindeki basınç anormal kabul edilir.



**Şekil 8:** Osteonekroz patogenezisinde üç temel mekanizma: Vasküler hasar, mikrotrombüs ve ekstravasküler bası. Kemik içi basıncın artması kan akımının yavaşlamasına ve durmasına, sonuçta iskemiye neden olur. Nekroz tamir olayını başlatır. Nekrotik kemiğin rezorpsiyonu, yeni kemik dokusunun oluşumu çok yavaş seyreden olaylardır. Bu süre içinde yapısal zayıflık nedeniyle, özellikle nekroz subkondral kemiği içine alıyorsa kırılma, ayrışma ve çökmeye neden olur (16).

ETİYOLOJİ	HASTALIK	PATOGENEZ
Vasküler	Orak hücreli anemi Polisitemi Hemoglobinopatiler Lenfoproliferatif hastalıklar Gebelik	Emboli Emboli Emboli Emboli Venöz dolaşım zorluğu
Enfeksiyon	HIV Diğer	Emboli Septik emboli
İlaçlar	Steroidler Alkol	Lipositlerin hipertrofisi İntraosseöz basınç artışı Venöz dolaşımın bozulması Yağ embolisi
Enflamasyon	Pankreatit	Yağ embolisi
Doğuştan	Gaucher hastalığı	Gaucher hücrelerinin yarattığı intraosseöz basınç artışı ve venöz oklüzyon
Otoimmün	SLE, RA	Vaskülit, arteriel tıkanma
Travma	Fraktür Radyasyon Disbarik yaralanmalar  Termal (yanık/donma)	Kemiğin arteriel dolaşımının zedelenmesi Direkt damar yaralanması Nitrojen embolisi (arteriel), kemik iliğinin nitrojen baloncuklarıyla doğrudan hasarı
Endokrin	Cushing hastalığı	Yağ hücrelerinin hipertrofisinin yarattığı intraosseöz basınç artışı ve venöz tıkanma

**Tablo 2:** Osteonekrozların etyolojisi ve patogenezi

## II. 2. 4. PATOLOJİ

Avasküler nekrozda histolojik ve metabolik değişiklikler saatler içinde ortaya çıkar. İskemiye neden olan olaydan sonra kemik iliği ve korteks ölür. Kemik iliği elementlerinin iskemiye duyarlılığı farklıdır. Hematopoetik hücreler iskemiye en fazla duyarlı olan hücrelerdir ve kan akımının kesilmesinden sonra 6-12 saat içinde nekroza uğrarlar. Osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlar 12-48 saat arasında nekroze olurlar. Kemik iliği yağ hücrelerinin nekrozu ise 2-5 gün sonra gerçekleşir (33).

Erken evrede subkondral kemiğe dek uzanan iskemik olaydan eklem kıkırdağı hücreleri etkilenmez ve sinoviyal sıvıdan beslenmeye devam ederler. İskemik nekrozu takiben inflamasyon gelişir. İnflamasyon vaskülarizasyonu ve mezenkimal hücrelerin kemotaksisini sağlar. Nekrotik kemik doku fibrovasküler doku ile çevrilerek sınırlanır. Bu değişiklikleri izleyen onarım evresinde ölü kemiğin rezorbsiyonu ve yeni kemik dokusu ile yer değiştirmesi söz konusudur. Bu işlem spongiöz dokuda hızlıyken subkondral kemikte daha yavaş seyrederek. Rezorbsiyonun hızlı ancak yeni kemik oluşumunun ise daha yavaş olması nedeniyle zayıflayan alanda kırılma, ayrışma (crescent sign, Hawkins belirtisi) meydana gelir.

İskemik olayın geliştiği lezyon alanının mikroskopik incelemesinde trabeküler kırıklar ve amorf eozinofilik debris izlenir. Nekrotik alan ile çevresindeki sağlam kemik dokusu arasında tepkisel bir arayüz meydana gelir. Bu arayüzde trabeküller arasındaki mesafeyi dolduran fibrotik granülasyon dokusu, nekrotik kemik doku ve yeni kemik doku oluşumu görülür. Arayüzün dış kesiminde genişlemiş damarlar, interstisyel ödem ve kanama odakları izlenir. Bu alanın dışında ise normal kemik iliği bulunur (24, 34, 35).



**Şekil 9:** Femur başında kollaps ve subkondral fraktür izlenen Ficat Evre 4 AVN olgusu (36).



**Şekil 10:** Histolojik görünüm (hematoxylin-eozin) (36);

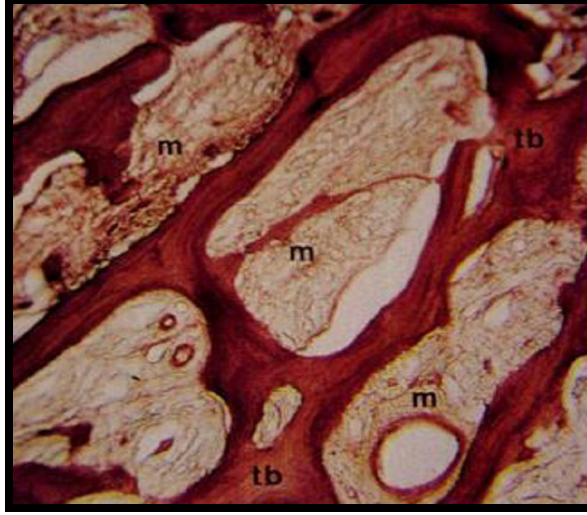
1; nekrotik kemik ve kemik iliği (küçük oklar)

2a; nekrotik kemik ve kemik iliği, amorf asidofilik selüler debris, kalın kollabe trabeküler kemik

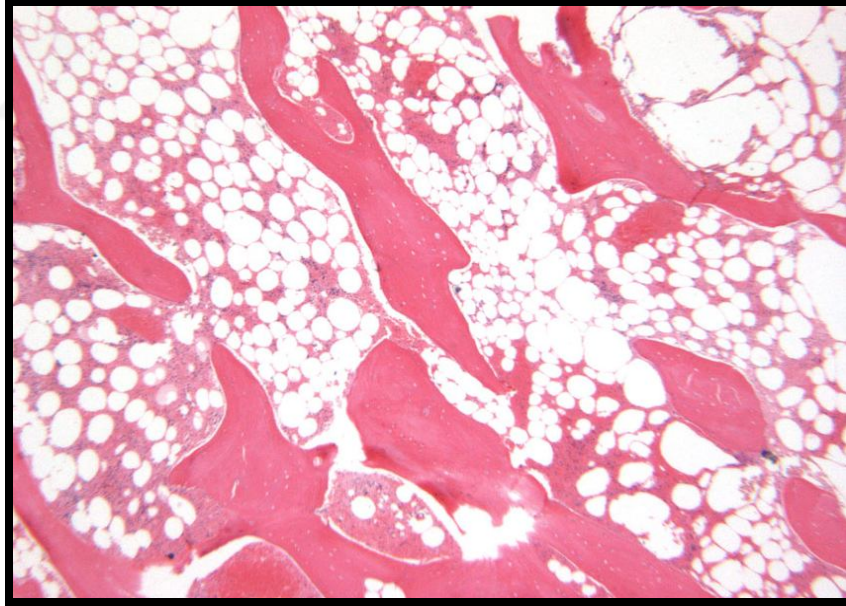
2b; kalın trabeküler kemik ve mezenkimal doku

3; fovea capitis

Subkondral fraktür (ok başı), subkondral kemik komşuluğunda ince nekrotik kemik zonu (büyük oklar)



**Şekil 11:** Fotomikrograf (hematoxylin-eozin), femur başında mezenkimal doku (m) ve trabeküler kemik (tb). (36).



**Şekil 12:** (H&E, x2.5): Avasküler kemik nekrozunun histolojik görünümü. Hematopoetik kemik iliği elemanlarının hemen hemen tamamen yokluğu ve boş lakünlerle trabeküler kemik nekrozu mevcut.

## II. 2. 5. KLİNİK

Osteonekrozun klinik bulguları genellikle hastalığa spesifik değildir. Klinik bulgular etyolojiye ve osteonekrozun geliştiği lokalizasyona bağlıdır. Hastalığın başlangıç dönemi genellikle semptomsuzdur. Femur başında yer alan nekroze alanın fibröz vasküler doku ile tamirinin başladığı birinci haftadan itibaren tek semptom ağrıdır. Ağrı genelde kasık bölgesinde, nadiren trokanter üzerinde veya gluteal bölgede hissedilir. Bu aşamada eklem hareketleri korunmuştur.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde tamir işlemi fibröz dokunun ilerlemesi ile devam eder. Oluşan dokunun duvarları avaskülerdir ve subkondral kemikte oluşan çökmenin nedenidir. Bu dönemde hastanın ağrısında belirli hareketlerle belirginleşme ve özellikle iç rotasyonda kısıtlılık görülür.

Hastalığın son dönemlerine kadar eklem kıkırdağı ve asetabulum korunur. Eklem kıkırdağı bozulduğu zaman hastaların bir kısmında eklem hareketleriyle ‘‘klik’’ sesi şikayeti başlar. Bu, eklem içi serbest fragman varlığına bağlı olarak gelişir.

Eklem kıkırdağı ve asetabulumun tutulmasıyla birlikte ağrının şiddeti belirgin olarak artar. Bu aşamada eklem hareketleri ileri derecede bozulur.

Başarılı tedavinin anahtarının erken tanı olduğu unutulmamalı, kalça veya kasık ağrısı ile başvuran hastada, femur başı avasküler nekrozuna neden olabilecek patolojiler sorgulanmalıdır.

Femur başı en sık AVN görülen epifiz olup femur başı dışında AVN görülen epifizler lokalizasyonlar ve özel isimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 3)

**LOKALİZASYON****İSİM**

<b>OMUZ</b> Klavikula	Friedrich
Akromion	Cuveland
<b>KOL</b> Humerus başı	Hass
<b>DİRSEK</b> Humerus iç ve dış kondil Radius başı Olekranon	Panner Hermodsson Hagemann
<b>ÖN KOL</b> Radius distal epifizi Ulna distal epifizi	Cuveland Burns
<b>EL BİLEĞİ ve EL</b> Lunatum Naviküler Falanks kaidesi Metakarp başı	Kienböck Preiser Thiemann Mauclaire-Dieterich
<b>PELVİS</b> İskionpubis Krista iliaca Tuber ischiadica Simfisis pubis	Van Neck-Odelberg Buchmann Mac Master Pierson
<b>KALÇA</b> Femur başı Trokanter major	Leg Calvé-Perthes Mandl
<b>DİZ</b> Tuberositas tibia Patella Tibia medial üst epifizi	Osgood Schlatter Sinding-Larsen-Johannsson Blount
<b>AYAK BİLEĞİ-AYAK</b> Naviküler Klakaneus epifizi 2.metatars başı	Köhler Sever Freiberg
<b>VERTEBRA</b> Vertebra epifizi Vertebra korpusu	Scheuermann Kummel

**Tablo 3:** Özel isimli avasküler nekrozlar ve lokalizasyonları

## II. 2. 6. TEDAVİ

### AVASKÜLER NEKROZDA TEDAVİ:

Femur başı avasküler nekrozunun tedavisinde eklem koruyucu ve eklem değiştirici operasyonlar olmak üzere iki farklı seçenek bulunmaktadır. Seçilecek tedavi türünde hastalığın evresi önem taşımaktadır. Bu nedenle etkili ve güvenilir bir sınıflama sisteminin kullanılması önem taşımaktadır. Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

- Core dekompresyon tedavisi: Bu tedavi yönteminde, fluoroskopi eşliğinde, genişleyen boyutlarda çubuklar aracılığıyla femur başından silindirik medüller kemik iliği çıkartılır. Bu işlem femur başı kemik iliği basıncını düşürür. Bu tedavinin total kalça protezi tedavisinin gereklilik süresini uzattığı gösterilmiştir.
- Dekompresyon ve graft tedavisi
- Sentetik çubuklar
- Hemiartroplasti
- Vaskülarize fibuler graft
- Osteotomi
- Total kalça protezi
- Büyüme faktörleri
- Medikal yaklaşımlar

## **LEG CALVE PERTHES HASTALIĞINDA TEDAVİ:**

LCP hastalarının önemli bir bölümü herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan iyi veya mükemmel sonuç ile iyileşebilmektedir. Ancak tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda durum daha karmaşık bir hale gelmektedir. Genel prensipler çerçevesinde hastalığın doğal seyrini değiştirmek için birçok tedavi metodu mevcuttur. Genel olarak LCP hastalığında tedavi yaklaşımları iki temel gruba ayrılabilir. Bunlar izlem ve aktif girişimler olarak tanımlanabilir. Temel hedef normale yakın kalça hareket genişliğinin kazandırılması olmalıdır. Bu amaçla yatak istirahati, antiinflamatuvar ilaçlar, cilt veya iskelet traksiyonu kullanılabilir. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda hareket genişliğinin kazanılması amacı ile abduksiyon genişliğini artırıcı alçı uygulamaları, addüktör tenotomi, medial kapsülotomi işlemleri uygulanabilir.

Aktif tedavi girişimlerini üç temel başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar;

- “Containment” girişimleri; bu tedavide temel düşünce femur başının asetabulum tarafından biyolojik olarak şekillendirilmesidir. Ortozlarla, femoral veya asetabular osteotomilerle sağlanabilir.
- Kalça eklem uyumunu artırıcı girişimler
- Artrodiastazis

## II. 3. RADYOLOJİK TANI VE EVRELENDİRME

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

### **DİREKT GRAFİ:**

Femur başında vasküler yetersizliğin başladığı ilk birkaç günlük dönemde herhangi bir radyolojik değişiklik söz konusu değildir. Ancak subkondral skleroz gelişip, bu lokalizasyonda kapiller revaskülarizasyonun oluşmasının ardından yeni gelişen kan damarlarının nekroz alanına girmesiyle ilk radyolojik bulgu olan yaygın osteopeni ve sklerotik bir sınırla çevrelenen radyolüsen bir alan görüntülenir. Subkondral alanda kemik rezorbsiyonunun gelişmesi ile subkondral kırık ve ardından çökme görünümü meydana gelir.

### **SİNTİGRAFI:**

Sintigrafinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte nekrotik bölgede azalmış, periferinde ise artmış aktivite tutulumu ile karakterize olan “cold in hot” görünümü nadir ancak karakteristik bir görünümdür (37).

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 ile birlikte değerlendirilmelidir (38).

## **BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ**

Osteonekrozların görüntülenmesinde erken tanı ve kemik çökmesinin değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi (BT) önemli bir yere sahiptir. BT, radyografilerin normal olduğu dönemde bulgu verebilir (38). Bu açıdan bakıldığında MRG ve sintigrafi, BT' ye göre daha duyarlıdır. MRG incelemesinin kontrendike olduğu olgularda erken değişikliklerin gösterilebilmesi açısından BT yararlı olabilir (39). Özellikle çok kesitli BT görüntülerinin koronal ve sagittal düzlemlerde incelemeye olanak vermesiyle, tedaviye yön verebilecek subkondral kırık derecesi, eklem yüzeyinde oluşabilecek kortikal düzensizlik ve eklem yüzeyini ilgilendiren çökmenin daha iyi gösterilebilmesi mümkündür.

## **MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

MRG, femur başı avasküler nekrozu tanısında "altın standart" tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Femur başında avasküler nekroza bağlı lezyonlar ile avasküler nekroz ile ilişkili olmayan lezyonların ayırımında MRG' nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %98' dir (39). Bu nedenle MRG' de osteonekrozun gösterilememesi, osteonekroz olasılığını kesin olarak ortadan kaldırmamakla birlikte belirgin olarak azaltır. Ayrıca eklem efüzyonları, kemik iliği konversiyonu, ödem ve eklem kıkırdağını gösterebilen MRG, bu açılardan bakıldığında da direkt grafi, sintigrafi ve BT' den daha üstündür (38, 39).

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 osteositlerde nekroz meydana gelir. Bu dönemde sintigrafide radyofarmasötik tutulumunda azalma gösteren odak seçilebilirken hastalığın iyileşmeye başladığı dönemde kemik sintigrafilerinde osteonekrotik odak gözden kaçabilir. MRG ise özellikle kemik iliğindeki yağ hücrelerinin sinyal değişikliğine duyarlıdır. Bu nedenle olay başladıktan beş gün sonra, yağ hücrelerinde nekroz meydana gelene kadar MRG bulguları negatif olabilir. Buna karşın sintigrafinin tersine, avasküler nekrozda tam iyileşme gerçekleşinceye kadar MRG bulguları tüm evrelerde pozitifdir. Kontrastlı MRG incelemelerinin, yağ hücrelerinde nekrozun geliştiği beşinci güne kadar olan erken evrede, AVN saptanmasına yardımcı olabildiği de bildirilmiştir (38, 40).

Femur başı osteonekrozunun değerlendirilmesinde, MRG incelemesinde kullanılacak spesifik sekans ve görüntüleme planı açısından fikir birliği yoktur (40). Ancak subkondral kemik ve femur başının değerlendirilmesinde koronal plan 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.(38,40)

AVN tanısına yönelik MRG inceleme protokolü, T1A veya proton dansite (PD) kesitleri ve kontrast madde enjeksiyonu sonrasında yağ baskılı PD veya STIR (short tau inversiyon recovery) sekanslar olarak alınabilir (40). 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 kırırdağının değerlendirilmesinde kullanılabilir (40, 41).

AVN femur başında genellikle ağırlık taşımayan kesimde, medialde yer alan bir odak olarak ortaya çıkar. Daha derin yerleşimli subkondral iskemik bir alan hem AVN hem de kemik enfarktı bulgularının birlikte görülmesine neden olur. Subkondral plağa uzanan derin subkondral enfarktılar, subkondral kırıkların gelişmesi açısından risklidirler (39, 40).

Femur başındaki nekrotik kesimin kırığı ile ilişkili olan kresent bulgusu direkt grafilerde sıklıkla görülebilir. MRG de bu bulgunun görünümü, kırık uçları arasındaki mesafenin sıvı ile dolu olup olmamasına göre farklılıklar gösterebilir.

Osteonekrozun seyrinde kanlanmasını kaybetmiş alanlara komşu canlı kemik dokusundaki inflamatuvar ve hiperemik yanıtı ilaveten osteonekrotik alan-canlı kemik doku arasında vaskülaritesi artmış, inflamasyon, granülasyon dokusu ve fibrozisten oluşan reaktif bir arayüz ortaya çıkar. MRG bu arayüzün gösterilmesinde duyarlıdır (38, 39). Bu osteonekrozun en karakteristik MRG bulgusu olup T2A SE kesitlerde iskemik ve normal kemik arasında kalan reaktif arayüzü temsil eden çift çizgi görünümü şeklinde izlenir. Bu arayüz, granülasyon dokusu varlığı ve olası sklerotik değişiklikler nedeniyle, T1A SE kesitlerde hipointens bir hat olarak izlenir. T2A SE kesitlerde, sklerozu temsil eden hipointens bir çizgi ve daha iç kesimde, granülasyon dokusunu temsil eden hiperintens çizgi olarak

izlenir. Bu bulgular çift çizgi işaretini oluşturur. Çalışmalar sonucunda T2A görüntülerde izlenen hipointens ve hiperintens çizginin frekans kodlama yönüne bağlı olarak yer değiştirdiği gözlenmiştir. Bu gözleme dayanarak çift çizgi işaretinin kimyasal şift artefaktı sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür (42).

AVN'de genel MRG özellikleri şu şekilde tanımlanabilir; (40)

- T1A kesitlerde, nekrotik zon ve onarım zonu arasındaki reaktif arayüzü temsil eden kemik iliğini çevreleyen, primer olarak granülasyon dokusu ve daha az ölçüde skleroza bağlı, periferik hipointens bant izlenebilir,
- Femur başı ve boynunda medüller ödem mevcuttur,
- Eklem efüzyonu görülebilir,
- Postkontrast alınan kesitlerde onarım zonunu temsil eden kontrast tutulumu izlenebilir. Kontrast tutulumunun olmaması, ölü kemik iliği ve kemik trabeküllerine bağlıdır.
- Koronal kesitlerde ölçülen alfa açısı, nekrozun geniş alanını değerlendirmek için kullanılır. Alfa açısının 75° den büyük olması kötü prognoza işaret eder. (Alfa açısı, köşesi femur başının merkezinde olan, epifizdeki nekrotik alanı içeren açıdır)

### **FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZLARINDA EVRELEME**

İdeal bir evreleme sistemi radyolojik ve patolojik değişikliklerin gelişim sürecine uygun bir şekilde karşılık gelmelidir. Her evre ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır. Femur başının hastalıktan etkilenme derecesinin saptanması, hasta için uygun tedavi şeklinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. İskeminin progresyonunun ve femur başı morfolojisindeki değişikliklerin tanımlanması amacıyla tarihsel süreçte farklı evreleme sistemleri tanımlanmıştır.

**Ficat ve Arlet sınıflaması;** Avasküler nekrozların ilk sınıflama sistemi olup 1960' lı yıllarda Ficat ve Arlet tarafından ileri sürülmüştür. (Tablo 4).başlangıçta üç evre içeren bu sisteme 1970' li yıllarda dördüncü evre eklenmiştir. Lezyon boyutu ve eklem yüzeyinin etkilenme oranını içermemesi nedeniyle bu sınıflama sistemi prognoz açısından duyarlı değildir. Bu evreleme sistemi günümüzde MRG bulgularını kapsayacak şekilde modifiye edilmiştir. Bu sınıflamada Evre 0 preklinik, Evre 1 preradyografik, Evre 2 kollaps öncesi, Evre 4 osteoartrit evrelerine karşılık gelmektedir (43,44).

Evre	Klinik	Radyografik Bulgular	Hemodinami	Sintigrafi	Biyopsi olmadan tanı
0	-	-	+	Azalmış tutulum	-
1	+	-	++	Artmış tutulum	-
2	+	Difüz poroz, skleroz	++	+	Belki
3	++	Femur başı konturunda kırılma Sekestrum Eklem aralığı doğal	+ ya da N	+	+
4	+++	Yassılaştırmış kontur Azalmış eklem aralığı Femur başında kollaps	+	+	+

**Mitchell evreleme sistemi;** Mitchell ve ark. tarafından geliştirilen bir MRG evreleme sistemidir. MRG bulgularını ve histolojik bulguları eşleştiren bu evreleme sistemi temel olarak osteonekrotik odağın sinyal intensite özelliklerine dayanır. Erken evrelerde kemik iliği normal yağ sinyalini korurken, ilerleyen evrelerde fibröz doku ve kemik sklerozuna bağlı sinyal değişiklikleri gelişir (45). (Tablo 5)

Sınıf	T1 ağırlıklı görüntü	T2 ağırlıklı görüntü	Doku karakteristiği
A	Hiperintens	Ara sinyal intensitesi	Yağ
B	Hiperintens	Hiperintens	Kan
C	Hipointens	Hiperintens	Sıvı
D	Hipointens	Hipointens	Fibröz doku

**Association Research Circulation Osseous(ARCO) sınıflaması;** uluslararası komite tarafından tek bir sınıflama sisteminin avantajları anlaşıldıktan sonra ARCO tek tip tanımlar ve sınıflama sistemini ileri sürmüştür (43,44). (Tablo 6)

Evre	0	1	2	3	4
Bulgular	Tüm teknikler normal ya da diagnostik değildir.	Direk grafi ve BT normal aşağıdakilerden en az birisi pozitiftir.	Direk grafide skleroz, osteoliz ve yerel poroz bulguları izlenir.	Direk grafide hilal işareti ya da femur başında yassılaşıma	Osteoartrit, eklem aralığında daralma, asetabular değişiklikler
Teknikler	Direk grafi, BT, MRG, sintigrafi	Sintigrafi, MRG	Direk grafi, CT, sintigrafi, MRG	Direk grafi, CT	Direk grafi
Alt Gruplar	Yok	Lezyon lokalizasyonu: Medial Santral Lateral			Yok
Ölçümler	Yok	<p style="text-align: center;">Tutulan alan      Hilalin uzunluğu</p> <p>(A) Hafif      &lt;%15      &lt;%15</p> <p>(B) Orta      %15-%30      %15-%30</p> <p>(C) Ciddi      &gt;%30      &gt;%30</p> <p>Kollaps yüzdesi ve tepe çökmesi</p> <p>Hafif &lt;%15, &lt; 2 mm</p> <p>Orta %15-%30, 2-4 mm</p> <p>Ciddi &gt;%30, &gt;4 mm</p>			Yok

**Tablo 6:** ARCO sınıflaması

## II. 4. DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

### TEMEL FİZİK PRENSİPLER:

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), suda fazla miktarda bulunan hidrojen protonlarının dış ortamda bulunan manyetik alan içerisinde gerçekleştirdiği düzenli salınım hareketine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Elde edilen sinyal, dokuda bulunan proton sayısına bağlıdır.

MRG’de kontrast oluşturmak için dokuların farklı kimyasal ve yapısal özellikleri kullanılır. Kontrast oluşturma mekanizmalarından birisi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG). DAG su moleküllerinin dokudaki rastgele devinimlerine dayanır. Moleküllerin yaptığı bu gelişigüzel harekete difüzyon ya da Brownian moleküler devinimi denir. Brownian deviniminin matematiksel açıklaması 1905 yılında Einstein tarafından tanımlanmıştır (46,47). İnsan vücudunun %60-80’ ini su oluşturduğundan vücut sıvılarındaki parçacıklar ve iyonlar devamlı devinim halindedir. Eriyik içindeki moleküller, saniyede milyonlarca rastlantısal çarpışma yaparlar (48). Saf bir maddede difüzyon oranı D (difüzyon katsayısı) olarak tanımlanır ve birimi  $\text{mm}^2/\text{sn}$ ’ dir. Difüzyon katsayısı moleküllerin hareketlerine bağlıdır. Difüzyon katsayısı ve moleküler yer değiştirme arasındaki ilişki ‘Einstein ilişkisi’ olarak tanımlanır.

$$R^2 = 2 \times D \times t$$

$R^2$  (bir boyuttaki moleküllerin tüm yer değiştirmesinin karekökü)

T (difüzyon zamanı)

Oluşan devinim ortamın ısısına, yoğunluğuna ve molekülün büyüklüğüne bağlı olup uygun ortamda bu devinim ısı kaybı olmadıkça kendiliğinden başlar ve sonsuza kadar, her yönde, birbirine eşit bir şekilde devam eder. Bu şekilde oluşan serbest devinime ‘izotropik devinim’ denir. Serbest su protonlarının yapmış oldukları Brownian devinimin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da birden fazlasının, dokudaki bir takım fizyolojik ya da anatomik engeller nedeniyle kısıtlanmasına yani Brownian devinimin yön bağımlı değişikliklerine ise ‘anizotropi’ denir. Doku içindeki hücre ve mikroyapıların farklı dizilimi ve farklı zar geçirgenliği, homojenitesi, mikrodinamikleri bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, anizotropi tam olarak açıklanamamaktadır. Vücutta birçok dokuda parçacıkların devinimindeki kısıtlanma görüntü voksellerinin makroskobik ölçümüne göre her yönde eşit olmakta ve izotropik devinim oluşturmaktadır. Ancak kas dokusu ve beyaz cevher gibi karmaşık yapıya sahip dokularda su moleküllerinin difüzyonu belirli bir yön izlemekte ve

anizotropik devinim oluşturmaktadır. Örneğin sinir hücrelerini saran miyelin kılıf nedeniyle difüzyon liflere dik doğrultuda kısıtlanır ve beyaz cevherde anizotropik difüzyon, moleküllerin hareketine düzenli engel göstermeyen gri cevherde ise ağırlıklı olarak izotropik difüzyon görülür (46,47). Hücre içi, hücreler arası ve hücre dışı sıvı anizotropinin temel nedenidir.

Difüzyonun MR sinyal intensiteleri üzerindeki etkilerini ilk olarak Hahn 1950 yılında göstermiştir (49). Stejskal ve Taner 1965 yılında ilk difüzyon ağırlıklı MR sekans tekniklerini tanımlamıştır (47). Le Bihan ve ark. 1986 yılında (50), Moseley ve ark. ise 1990 yılında (51) canlı dokuda difüzyon görüntüleme yaparak klinik uygulamalara başlamışlardır.

### **Randomize hareket:**

Difüzyon fiziğinin kalbini moleküllerin randomize hareketi oluşturur. Randomize termal hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmaları sonucu oluşan defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpan su molekülünün pozisyon değiştirmesi esasına dayanır (52). Bir konsantrasyon gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick's kuralı ile tanımlanmıştır.

### **Fick's kuralı: $J = (-D) \times (\Delta C)$**

**J:** Birim alandan her saniyede geçen partikül sayısı (flux, akım)

**$\Delta C$ :** Partikül konsantrasyon gradienti

**D:** Difüzyon katsayısı

Randomize harekette partiküllerin net akım yönü yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğrudur ki, bu basit bir fizik kuralı ile açıklanır; başlangıçtaki yüksek konsantrasyonlu başlama bölgesinde birim alanda daha çok partikül bulunur. Fick's kuralı kullanılarak kompleks matematik işlemler sonucu difüzyon katsayısının bağımlı olduğu parametreler hesaplanmıştır (52).

### **$D = d^2 / 2\Delta t$**

**D:** Difüzyon katsayısı

**d:** Partiküllerin yol aldığı uzaklık

**$\Delta t$ :** Zaman aralığı

Difüzyonun MRG’de oluşturduğu sinyal değişikliğini anlamada bu fizik prensiplerin bilinmesi önemlidir, bununla beraber Fick’s kuralı konsantrasyon gradienti bulunan ortamlardaki difüzyonel hareket için geçerlidir. Su molekülleri konsantrasyon gradientini aşmaz ve bu nedenle Fick’s kuralı geçersiz kalır. Bu durumda tek bir su molekülünün randomize hareketi öngörülemez. Ancak “n” sayıda step sonrasında bir grup su molekülünün bir düzlemde oluşturacağı hareket öngörülebilir. Elde olunan grafik; step sayısının karekökü ile orantılı olarak artan parabolik bir eğridir. Moleküller başlangıç noktasından başlayarak her yöne eşit birimde uzaklaşır. Step sayısı arttıkça daha az molekül başlangıç noktasının yakınında kalır elde edilen eğri yatay eksene yaklaşır. Sonuç olarak kısa mesafede difüzyonel hareket oldukça etkin, uzun mesafede bir o kadar inefektiftir. Bunu bir örnek yardımıyla rakamlarla ortaya koyacak olursak; kapiller düzeyde kan akımı 1mm/s’dir ve moleküller 20ms’de 20µm yol alırlar. Difüzyon katsayısı (D)  $10^{-5} \text{cm}^2/\text{s}$  olan bir ortamda aynı mesafeyi katetmek için 200ms süreye ihtiyaç vardır. Sonuçta suyun difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır.

### **Difüzyonun MRG sinyali üzerine etkisi:**

Bilindiği gibi RF (radyo frekans) puls uygulanan spinler, longitudinal manyetizasyonlarını kaybederler ve transvers manyetizasyonları oluşur, presesyon frekansı da manyetik alana bağlı olarak değişir. Her spin kendi ekseni etrafında dönerken lokal manyetik alan ve buna bağlı küçük bir sinyal oluşturur. Net sinyal ise tüm spinlerin toplam etkilerinin ortak sonucudur. Ana manyetik alan homojen değilse, bazı spinlerin presesyon frekansı daha hızlı olur ve faz kayması oluşur. Faz kayması oluşan net sinyali azaltır, zamanla faz kayması artarken oluşan sinyal buna bağlı olarak daha da azalır. Oluşan bu sinyal düşüşü şu şekilde formülize edilebilir;

$$S(t) = A(t) \times S_0$$

**S(t):** Sinyal düşüşü

**A(t):** Sinyal atenüasyon faktörü; bu rakamsal bir değerdir ve 1 (sinyal düşüşü yok) ile 0 (sinyalde total kayıp) arasında değişir.

**S<sub>0</sub>:** Azalmamış, başlangıçtaki net sinyal

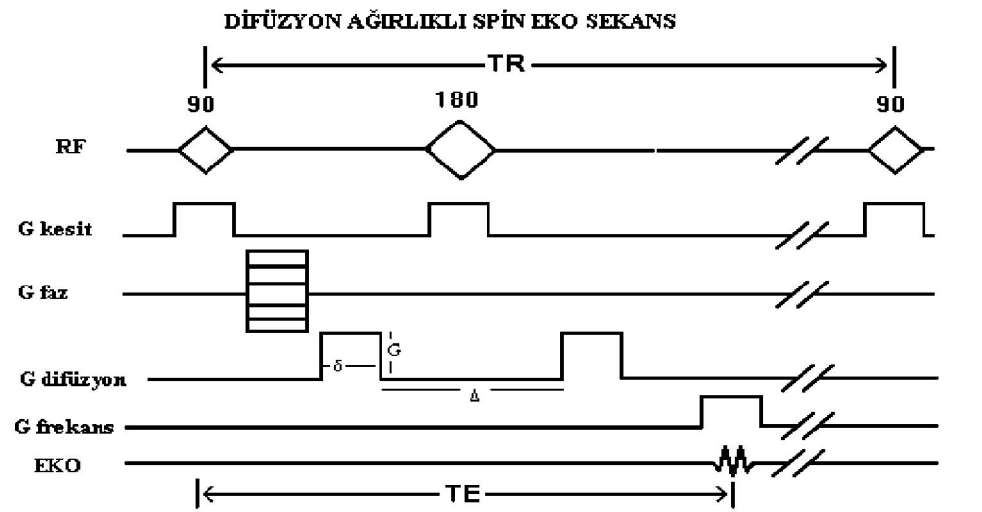
Elde edilen formülde  $A(t)$  ile belirtilen sinyal atenuasyon faktörü transvers relaksasyon ile bağımlıdır. Eksternal manyetik alan içerisindeki spinlerin oluşturduğu sinyal iki etkiye bağımlıdır;

1. Su molekülleri gibi hareket eden spinler; manyetik alan içerisinde konumlarını değiştirir ve manyetik alanda inhomojenizasyona neden olurlar.
2. Spinlerin ortamdaki difüzyonel hareketine bağımlı olarak yeni lokalizasyonlarda eksternal manyetik alan gücü ilk lokalizasyonlarına göre farklılık gösterir .

MRG' de sinyal kaybı oluşturan her iki etkide moleküllerin randomize termal hareketi sonucu oluşur. Oluşan bu sinyal kaybının konvansiyonel MRG sekanslarında oluşan sinyale katkısı çok küçüktür. Ancak MRG sistemlerindeki son gelişmeler, su moleküllerinin difüzyonel hareketini göstermeyi başarmıştır.

### Difüzyon MRG' nin elde edilmesi:

Difüzyon hareketlerini MRG' de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir (53,54). Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x, y ve z eksenlerinde) harekete geçirerek “su difüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir. 1965 yılında ilk difüzyon ağırlıklı MR sekans tekniklerini tanımlayan Stejskal ve Tanner,  $T_2$  ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradient pulsu kullanmıştır (52, 55, 56). Moleküller  $180^\circ$  RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradient pulsu ile manyetize edilirler (Şekil 13).



**Şekil 13:** Spin eko difüzyon MR diyagramı. G: gradientin gücü,  $\delta$ : gradientin süresi;  $\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre.

Su molekülleri manyetik alan gradienti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniğiyle analogdur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntüleme de faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur. Kantitatif olarak sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir (52, 57, 58):

$$SI = SI_0 \times \exp^{-b \times D} \quad SI/SI_0 = \exp^{-bD}$$

Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse; sinyal düşüşü =  $e^{-bD}$

**SI<sub>0</sub>**: T<sub>2</sub> ağırlıklı görüntüdeki veya b= 0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

**SI**: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

**b**: Difüzyon duyarlılık faktörü

**D**: Difüzyon katsayısı

Buradaki formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir;

$$SI = SI_0 \times \exp^{-b \times ADC}$$

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. “b” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Pratik olarak DAG’ de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. “b” değeri gradientin gücü ve süresini yansıtan saniye/ mm<sup>2</sup> birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradientin gücü; yani “b” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi artırılmak isteniyorsa “b” değeri artırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b=0s/mm<sup>2</sup>) ve maksimum (b=800-1200 arası; genellikle 1000s/mm<sup>2</sup>) iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “b=0” değerli difüzyon görüntüsü sadece T<sub>2</sub> ağırlıklı bilgi sağlarken, “b=1000” x, y, z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır (57, 58, 59).

Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. “b” değeri şu formülle ifade edilir (52, 54, 55, 56, 58).

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

**b**: Difüzyon duyarlılık faktörü

$\gamma$ : Gyromanyetik sabit

**G**: Gradientin magnitudü

$\delta$  : Gradientin süresi

$\Delta$ : İki gradient pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı “b” değeri olmalıdır. Her bir “b” değeri ile bu “b” değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu “b” değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı “b” değeri için ADC değeri şu şekilde formülize edilebilir (52, 56 ,60, 61).

$$ADC = \ln(SI_2 / SI_1) / (b_1 - b_2)$$

Rutin kullanımda uygulanan difüzyon gradientine dik olarak uzanan fibrilli yapılarda normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak gözükmetedir ve difüzyon kısıtlanması yapan patolojileri taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksenindeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması “trace” ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilir ve anizotropik etkiden görece olarak bağımsızdır (57, 58,59). Diğer yandan ADC haritası doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyali oluşturana yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve  $T_2$  etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG’ dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG’ de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG’ de düşük ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir.

DAG’ deki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil,  $T_2$  relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya  $T_2$  parlama etkisi ( $T_2$  shine-through) denilmektedir. Yani  $T_2$ ’ de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmsa bile DAG’ de yüksek sinyalli görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder.  $T_2$  parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritasının değerlendirilmesidir . ADC haritası

$T_2$  etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile  $T_2$  parlama etkisini ayırdetmektedir. Bu etkinin daha yüksek “b” değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak  $T_2$  etkisi belirginleşir.  $T_2$  etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır (52). Bu da gradient gücü artırılarak sağlanabilir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur (52), Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b=0” olan  $T_2$  imajlara bölünmesi ile elde edilir.

## **DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME SEKANSLARI**

Moleküler difüzyon mesafesinin saptanabilen en küçük uzaklığı gradient pulslarının gücüne bağlı olduğundan sonuçta sinyal oluşturabilecek stabil gradient pulslarının var olduğu donanımlara ihtiyaç vardır. Difüzyon ağırlıklı sekanslar çoğu standart MRG sekanslarına difüzyon gradientlerinin eklenmesiyle elde edilebilir. Her sekansın kendine özgü üstün yanları ve başarısız oldukları taraflar bulunmaktadır.

## **SPIN EKO (SE) VE STIMULATED EKO TABANLI SEKANSLAR**

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye öncülük eden sekanslardır. Avantajları arasında azalmış duyarlılık artefaktları bulunan ve yüksek sinyal/gürültü oranına sahip görüntüler elde edilmesi gelmektedir. SE sekanslarının süreleri uzundur. Bu sebeple bu sekansların en büyük dezavantajları makroskopik hareketlere duyarlı olmalarıdır. Makroskopik hareketler sebebiyle her TR zamanında protonlar farklı bir faza sahip olacak bu da çok sayıda benzer görüntünün birbirine paralel olarak bir miktar yer değiştirmiş hali ile üst üste binmesine yol açacaktır. Görüntüde oluşacak hayalet artefaktları görüntü kalitesini belirgin olarak düşürecektir. Bu artefaktların önüne geçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi ‘navigator eko’ kullanmaktır. Hareket yokluğunda tüm ‘navigator’ ekolar aynı olmalıdır. İki ardışık ‘navigator’ eko arasındaki faz farkı, çıkartma yöntemi kullanılarak ortadan kaldırılır ve hareket artefaktlarının önüne geçilir. Bir başka yöntem k- alanını radyal şekilde doldurmaktır. Bunun sonucunda k- alanının merkezi her seferinde yeniden okunacak ve ‘navigator’ ekoya gerek kalmayacaktır.

## **LINE-SCAN DİFÜZYON TEKNİĞİ**

Görüntü bir boyutlu çizgilerden oluşan veriler ile satır satır oluşturulur. Bu yöntem duyarlılık ve hareket artefaktlarından etkilenmez. Sekans süresi SE sekansına göre kısadır. Ancak sinyal elde edilen ortam bir boyutlu çizgi olduğundan dolayı sinyal/gürültü oranı düşüktür. Ayrıca bu sekans ile ADC haritaları oluşturulamaz.

## **FAST SPIN EKO (FSE) TABANLI SEKANSLAR**

Proton spinlerini yeniden odaklamanın bir yolu da  $180^\circ$  vuruşudur. Bu sekansa örnek FSE ve onun tek atımlı (single shot, ss) çeşitleri ‘rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE)’ ve ‘half-Fourier acquired single-shot turbo spin echo (HASTE)’ sekanslarıdır. Faz kaymaları ve yayılmaları bu sekanslarda ciddi artefaktlara neden olur.  $180^\circ$  yeniden odaklama vuruşu ideal olmayıp  $0^\circ$  ile  $180^\circ$  arasında değişen açılar da içerir. Bu sebeple ekoya katkıda bulunan protonlar faz içine ve faz dışına farklı yollarla sokulurlar. Bu yolların hepsi koherens yolları olarak bilinir ve protonların uğradığı ters dönme sayısının tek ya da çift olmasına göre sınıflandırılırlar. Çift sayıda ters dönmeye uğrayan protonlar eko sonunda ters yönde yer alırlar. Yeniden odaklama aksına paralel olmayan transvers magnetizasyon eko sayısı arttıkça sifira yaklaşır. Bu yolların bozucu etkisinin önüne geçmek için iki yöntem bulunmaktadır. Birincisi tek ve çift sayıda ekoları ayırmak, ikincisi de transvers magnetizasyonun paralel olmayan bileşenini ilk yeniden odaklama vuruşundan önce yok etmektir. Ancak her iki yöntemde de sinyal  $\frac{1}{2}$  oranında azalır.

## **EKO PLANAR GÖRÜNTÜLEME (EPI)**

Spin eko EPI sekanslarını DAG’ ye uyarlamak için ilk veri toplamasından önce bir çift difüzyon gradyenti uygulanır. Bu sekansla  $T_1$  ve  $T_2$  ağırlıklı görüntü elde etmek mümkündür.

Spinleri yeniden odaklamanın bir başka yolu da gradient ekolardır. Bu yönteme en uygun tek atımlı sekans EPI sekansıdır. Bu yöntemde görüntü  $T_2^*$  ağırlıklıdır. Bu sekans duyarlılık artefaktlarından oldukça fazla etkilenir.

## **ÇOK ATIMLI EKO PLANAR GÖRÜNTÜLEME**

$T_2^*$  relaksasyonunun sınırlamalarının etkisini azaltmanın bir yolu kullanılacak en yüksek miktarda eko tren uzunluğu kullanmaktır. Her bir uyarı difüzyon ağırlığı gerektirdiğinden hasta hareketleri faz şiftlerine, hareket artefaktlarına neden olabilir. Bunu önlemek için ‘navigatör’ eko kullanılmalıdır. Bu sekansın en büyük sınırlamalarından birisi

görüntüyü oluşturacak verilerdeki faz ve büyüklüğün süreklilik göstermemesi, kesintili olmasıdır. Bu durum da hayalet artefaktlarına ve görüntüde bulanıklaşmaya neden olur.

### **STEADY STATE FREE PRECESSION (SSFP) SEKANSLARI**

Hızlı görüntü elde etmenin bir başka yolu da kararlı, sabit durumda yatay ve dikey manyetizasyon elde etmektir. Bu sekanslarda RF vuruşları hızlı olarak tekrar edilir. Bir miktar RF vuruşu sonrası yatay ve dikey manyetizasyon kararlı duruma ulaşır. Bu durumda her vuruştan sonraki yatay ve dikey manyetizasyon sabittir. SSFP sekansını DAG'ye uyarlamak için kararlı durum elde edildikten sonra her bir vuruş aralığında difüzyon gradientleri uygulanır. Bu sekansta RF vuruşlarının yatırma açısı  $180^\circ$  den küçük olduğundan RF vuruşu sonrası yatay ve dikey manyetizasyonlar dış manyetik alan yönünde ancak kısmi olarak eski hallerine dönebilirler. Bu sebeple sinyal intensitesi ve difüzyon katsayısı sekans parametreleri ile değişiklik gösterir. Bu durum da fiziksel sabitlerin hesaplanmasını engeller. Ancak görüntülerdeki iyi kalite bu sekansın avantajıdır.

### **NON-CARR-PURCELL-MEIBOM-GILL SINGLE-SHOT FAST SPIN ECHO SEKANSI**

FSE sekansları Carr-Purcell-Meibom-Gill (CPMG) durumuna uyarlar. CPMG durumu yeniden odaklama vuruşlarının ilk  $\Pi/2$  vuruşuna dik olarak uygulanmasıdır. Yatay manyetizasyonu hızla bozan, ideal olmayan  $\Pi$  vuruşlarından kaynaklanan hataların üstesinden gelmek için bu durum gereklidir. Ancak bu durumda magnetizasyonun faz dışı bileşeni bozular. Bu sebeple CPMG-FSE sekansları kompleks ilk faz görüntülerini oluşturmakta yetersizdirler. Bu da sinyalin  $1/2$  oranında azalmasına neden olur. Bu sorunu aşmak amacıyla Le Roux sistemin uygun eigenvektor çerçevesine ayarlanmış sabit durumda kalmasına olanak veren ikinci dereceli faz değişikliğine uğramış yeniden odaklama vuruşları üzerine kurulu bir sekans geliştirmiştir.  $\Pi$  açısından düşük açılarda dahi sabit eko tren devamlılığı sağlanabilmiştir. Bu durum klasik FSE sekanslarına benzer şekilde ekonun bir bileşeninin sabit olduğu, diğerinin her ekoda sürekli işaret değiştirdiği sistemi taklit eder.

Non-CPMG ssFSE sekansının bir dezavantajı eko tren uzunluğunun EPI'ye göre uzun olmasıdır. Bu sebeple bu sekans hareket artefaktlarına ve  $T_2$  bulanıklığına daha duyarlıdır. Ancak bu sekans eddy akımlarına, manyetik alanın homojen olmamasına ve  $T_2^*$  bulanıklığına daha az duyarlıdır. Bu durum bu sekansa EPI sekansının başarısız olduğu bölgelerde kullanım olanağı tanımaktadır (62, 63, 64).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mayıs 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında kalça ağrısı nedeniyle T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğine başvuran, ileri tetkikleri ve takipleri sonucu AVN tanısı alan 17 erişkin hasta ve Legg-Calve-Perthes (LCP) tanısı alan 17 pediatrik yaş grubu hasta dahil edilmiştir.

AVN tanısı, AVN için tanısal olan T<sub>1</sub>A görüntülerde tek çizgi, T<sub>2</sub>A görüntülerde çift çizgi işaretinin izlenmesi veya femur başında yuvarlık kaybı, çökme, dejeneratif değişiklikler gibi geç evre AVN bulgularının görüntüleme yöntemleriyle saptanması sonucunda konmuştur. AVN olguları Mitchell evreleme sistemine göre evrelenmiştir. AVN tanılı 17 hastanın 24 patolojik femur başı istatistiksel analize dahil edildi. Bilateral AVN olgularında lezyon alanına komşu, konvansiyonel MRG sekanslarında herhangi bir anormal sinyal intensitesi izlenmeyen metafize, unilateral olgularda ise kontralateral femur başı metafizine ait her olguya özgü normal ADC değerleri elde edilerek kontrol grubu oluşturuldu.

LCP tanısı proksimal femoral epifiz konturunda irregülarite, yükseklik kaybı, sklerotik görünüm, subkondral fraktür-fragmantasyon varlığı, femur başında yuvarlaklık kaybı, düzleşme ve deforme görünümün izlenmesi ile konmuştur. İstatistiksel analiz için 17 unilateral LCP tanılı hastanın patolojik femur başı epifiz ve metafizi kullanılırken kontrol grubu olarak kontralateral epifiz ve metafizi değerlendirilmiştir. Literatürde farklı yaş gruplarındaki normal pediatrik femoral epifizin ADC değerleri ile ilgili yeterli veri yoktur ve bu alanın 5 yaşına kadar olan erken çocukluk döneminde homojen olmadığı kabul edilir. Biz, bu problemin üstesinden gelebilmek için 5 yaşından küçük olan ve bilateral LCP olgularını çalışmaya dahil etmedik. Böylece LCP olgularında etkilenen tarafın ADC değerini kontralateral kontrol taraf ADC değeriyle karşılaştırmamız mümkün oldu.

AVN tanılı erişkin hasta grubunun 11'i erkek, 6'sı kadın, yaşları 14-62 arasında olup ortalama 42.3 dür. LCP tanılı pediatrik hasta grubunun 15'i erkek, 2 tanesi kız, yaşları 5-13 arasında, ortalama 8.2'dir.

## **MRG Teknik:**

Konvansiyonel MRG ve DAG incelemeleri Siemens Avanto 1.5 Tesla MR cihazı ile gerçekleştirildi.

Hastalara AVN için kullanılan rutin MRG protokolüne ek olarak EPI sekansı ile DAG gerçekleştirilmiştir. Rutin MRG protokolü aksiyel ve koronal planda T<sub>1</sub>A ve aksiyel, koronal ve sagittal planda FS TSE T<sub>2</sub>A görüntülerden oluşmaktadır. DAG, EPI sekansı kullanılarak aksiyel planda elde olunmuştur. EPI sekansı [TR: 4000, TE: 76, kesit kalınlığı: 5mm, kesitler arası boşluk 1mm, matriks:156 x 192, FOV:400, NEX: 5] 3 farklı “b” değerinde (0, 500 ve 1000 s/mm<sup>2</sup>) gradientler uygulanarak elde edildi.

Tüm olgular , öncelikle sinyal özellikleri açısından görsel olarak değerlendirildi. Lezyon alanı öncelikle T<sub>1</sub>A, T<sub>2</sub> A görüntülerde lokalize edildi. Sayısal değerlendirme için ise, T<sub>1</sub>A ve T<sub>2</sub>A görüntülerin rehberliğinde ADC haritaları üzerinde lezyona uygun olarak mümkün olan en geniş boyutta ROI (region of interest= ilgi alanı) kullanılarak lezyon alanındaki ADC değerleri ölçüldü. Her lezyondan ayrı ayrı ölçüm yapılarak her hastaya özgü ortalama ADC değerleri elde edildi. Erişkin yaştaki, bilateral femur başı AVN hasta grubu için konvansiyonel MRG sekanslarında herhangi bir anormal sinyal intensitesi içermeyen, lezyon alanına komşu metafize, unilateral olgularda ise kontralateral femur başı metafizine 1 cm çaplı ROI yerleştirerek her olguya özgü normal değerler elde edildi. Pediatrik yaş grubu için ise kontralateral femur başı epifiz ve metafize ait normal ADC değerleri kontrol grubu olarak değerlendirildi.

## **İstatistiksel Analiz:**

Normal kemik yapı ile nekrotik kemik dokunun EPI sekansı ile ölçülen ADC değerleri arasındaki fark Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı, 0.05 ve daha küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

## IV.BULGULAR

AVN olgularına ait bulgular tablo 7'de, LCP hastalığına sahip pediatrik yaş grubu olgularına ait veriler tablo 8' de özetlenmiştir.

SIRA	OLGU	YAŞ	YERLEŞİM	EVRE	PATOLOJİK TARAF EPI ADC( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )	KONTROL EPI ADC( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )
1	A.P.	26	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre C Sol Femur Başı Evre C	Sağ 1.390 Sol 1.530	0.283 0.189
2	A.S.	30	Sağ	Sağ Femur Başı Evre A	Sağ 1.644	0.102
3	A.H.	39	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre D Sol Femur Başı Evre D	Sağ 1.460 Sol 1.531	0.174 0.251
4	G.A.	53	Sol	Sol Femur başı Evre A	Sol 1.188	0.113
5	H.D.	46	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre D Sol Femur Başı Evre D	Sağ 1.237 Sol 1.076	0.165 0.230
6	K.Ş.	37	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre C Sol Femur Başı Evre C	Sağ 1.014 Sol 1.108	0.109 0.293
7	M.S.	44	Sağ	Sağ Femur Başı Evre C	Sağ 1.369	0.160
8	M.Y.	51	Sol	Sol Femur Başı Evre C	Sol 1.152	0.132
9	S.Ç.	57	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre A Sol Femur Başı Evre D	Sağ 1.059 Sol 1.013	0.252 0.125
10	S.Y.	38	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre C Sol Femur Başı Evre C	Sağ 1.116 Sol 1.083	0.232 0.189
11	Ş.K.	58	Bilateral	Sağ Femur Başı Evre C Sol Femur Başı Evre C	Sağ 1.594 Sol 1.477	0.194 0.950
12	Ş.M.	44	Sağ	Sağ Femur Başı Evre A	Sağ 1.008	0.70
13	Z.A.	31	Sağ	Sağ Femur Başı Evre D	Sağ 1.144	0.198
14	G.B.	41	Sağ	Sağ Femur Başı Evre C	Sağ 1.431	0.131
15	H.E.	49	Sağ	Sağ Femur Başı Evre C	Sağ 1.211	0.240
16	D.M.	62	Sağ	Sağ Femur Başı Evre C	Sağ 1.284	0.720
17	D.Ö.	14	Sol	Sol Femur Başı Evre C	Sol 1.604	0.209

**Tablo 7:** AVN olgularına ait bulgular

SIRA	OLGU	YAŞ	YERLEŞİM	PATOLOJİK EPIFİZ EPI ADC ( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )	KONTROL EPIFİZ EPI ADC ( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )	PATOLOJİK METAFİZ EPI ADC ( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )	KONTROL METAFİZ EPI ADC ( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )
1	R.Ç.	13	Sağ	0.184	0.135	0.340	0.272
2	H.A	5	Sağ	0.926	0.181	0.622	0.456
3	A.G.	7	Sağ	0.565	0.142	0.787	0.150
4	İ.B.	9	Sağ	0.906	0.106	0.522	0.260
5	U.B.D.	7	Sol	0.772	0.186	0.768	0.306
6	A.S.	12	Sol	0.780	0.145	1.015	0.508
7	B.M.	7	Sol	0.813	0.102	1.115	0.636
8	Y.D.	10	Sol	1.452	0.698	0.564	0.389
9	R.B.	8	Sol	1.036	0.230	1.390	0.285
10	A.A.	6	Sağ	1.170	0.590	0.626	0.308
11	E.Y.	7	Sol	0.973	0.114	0.639	0.520
12	Ç.U.	7	Sağ	0.591	0.251	0.956	0.464
13	M.E.İ.	9	Sağ	0.770	0.132	1.060	0.163
14	B.M.	10	Sağ	0.232	2.850	0.873	0.571
15	F.G.	7	Sağ	1.303	0.594	1.386	0.695
16	B.Ş.	7	Sağ	0.709	0.219	0.851	0.565
17	A.K.	9	Sağ	1.069	0.244	0.883	0.561

**Tablo 8:** LCP olgularına ait bulgular

Erişkin yaş grubunda EPI sekansı ile normal kemik dokudan ölçülen ADC değerlerinin ortalaması  $0.26 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  bulunmuştur. Kalça AVN lezyonlarından EPI sekansı kullanılarak belirlenen ADC değerlerinin ortalaması  $1.28 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  bulunmuştur. AVN lezyonlu kemik dokuya ait ADC değerleri, normal kemik dokuya ait ADC değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 9)

	Normal Kemik Doku Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	AVN Lezyonlu Kemik Doku Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	P Değeri
EPI sekansı	$0.264 \pm 0,214$	$1.280 \pm 0.211$	$<0.05$

**Tablo 9:** Normal kemik doku ve AVN lezyonlu kemik dokuya ait EPI sekansı ile ölçülen ADC değerlerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını yansıtan p değeri.

EPI sekansı ile normal kemik doku ve AVN lezyonlu kemik dokudan ölçülen ADC değerlerinin grafik olarak özeti grafik 1de gösterilmiştir.



**Grafik 1:** Normal kemik doku ve AVN lezyonlu kemik dokuya ait EPI sekansı ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )

Pediyatrik yaş grubunda EPI sekansı ile normal epifizden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması  $0.41 \pm 0.66 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ , normal metafizden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması  $0.42 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  olarak bulunmuştur. LCP hastalığında EPI sekansı kullanılarak epifizde belirlenen ADC değerlerinin ortalaması  $0.84 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ , metafizde belirlenen ADC değerlerinin ortalaması  $0.85 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  olarak bulunmuştur. Epifiz ve metafize ait ADC değerleri patoloji izlenen tarafta, normal tarafa göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 10-11)

	Normal Epifiz Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	Patolojik Epifiz Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	P Değeri
EPI Sekansı	$0.407 \pm 0.657$	$0.838 \pm 0.334$	$<0.05$

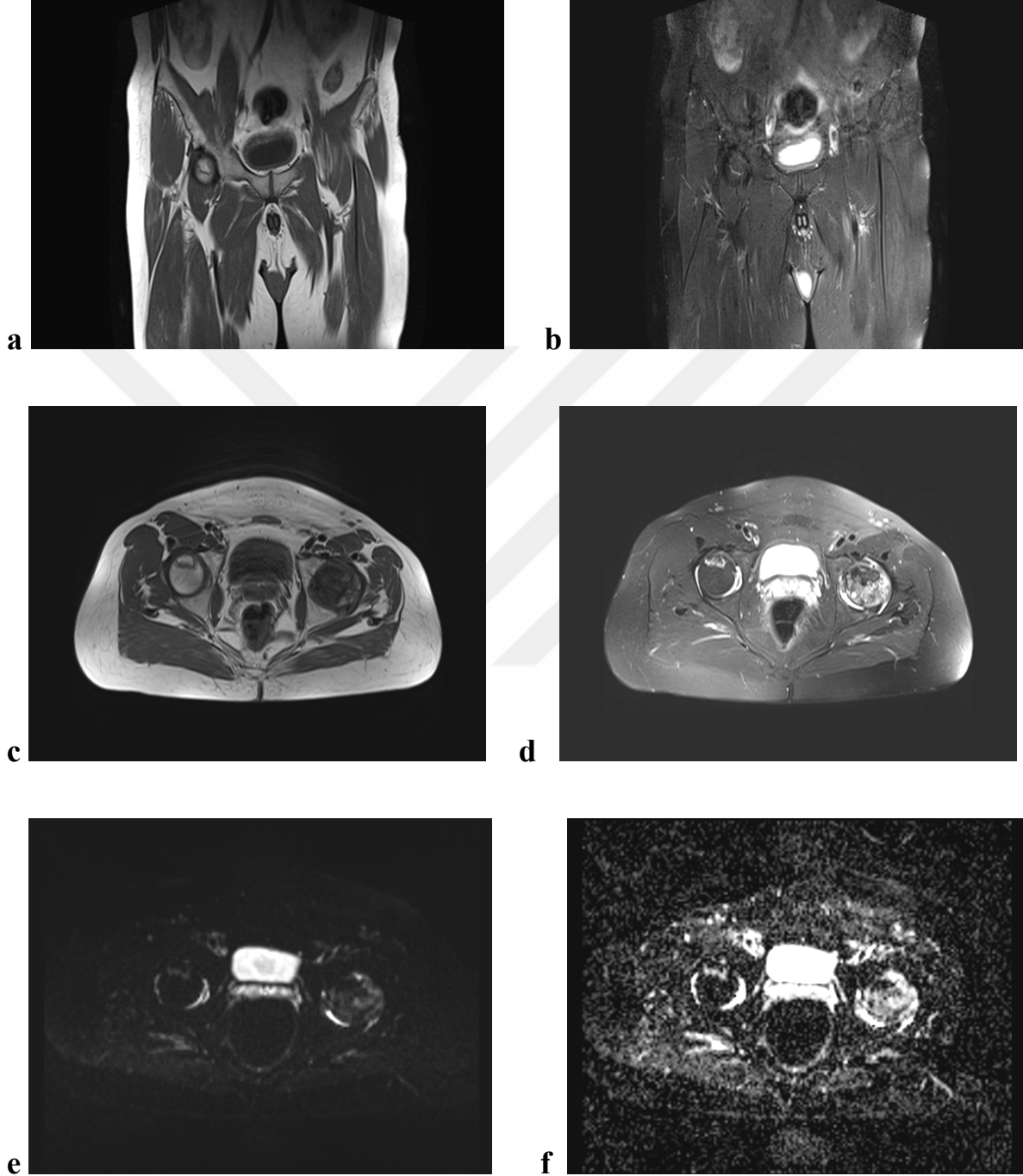
**Tablo 10:** Normal epifiz ve patolojik epifize ait EPI sekansı ile ölçülen ADC değerlerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını yansıtan p değeri.

	Normal Metafiz Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	Patolojik Metafiz Ortalama ADC ( $\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ )	P Değeri
EPI Sekansı	$0.418 \pm 0.165$	$0.847 \pm 0.289$	$<0.05$

**Tablo 11:** Normal metafiz ve patolojik metafize ait EPI sekansı ile ölçülen ADC değerlerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını yansıtan p değeri.

## V. OLGULARDAN ÖRNEKLER

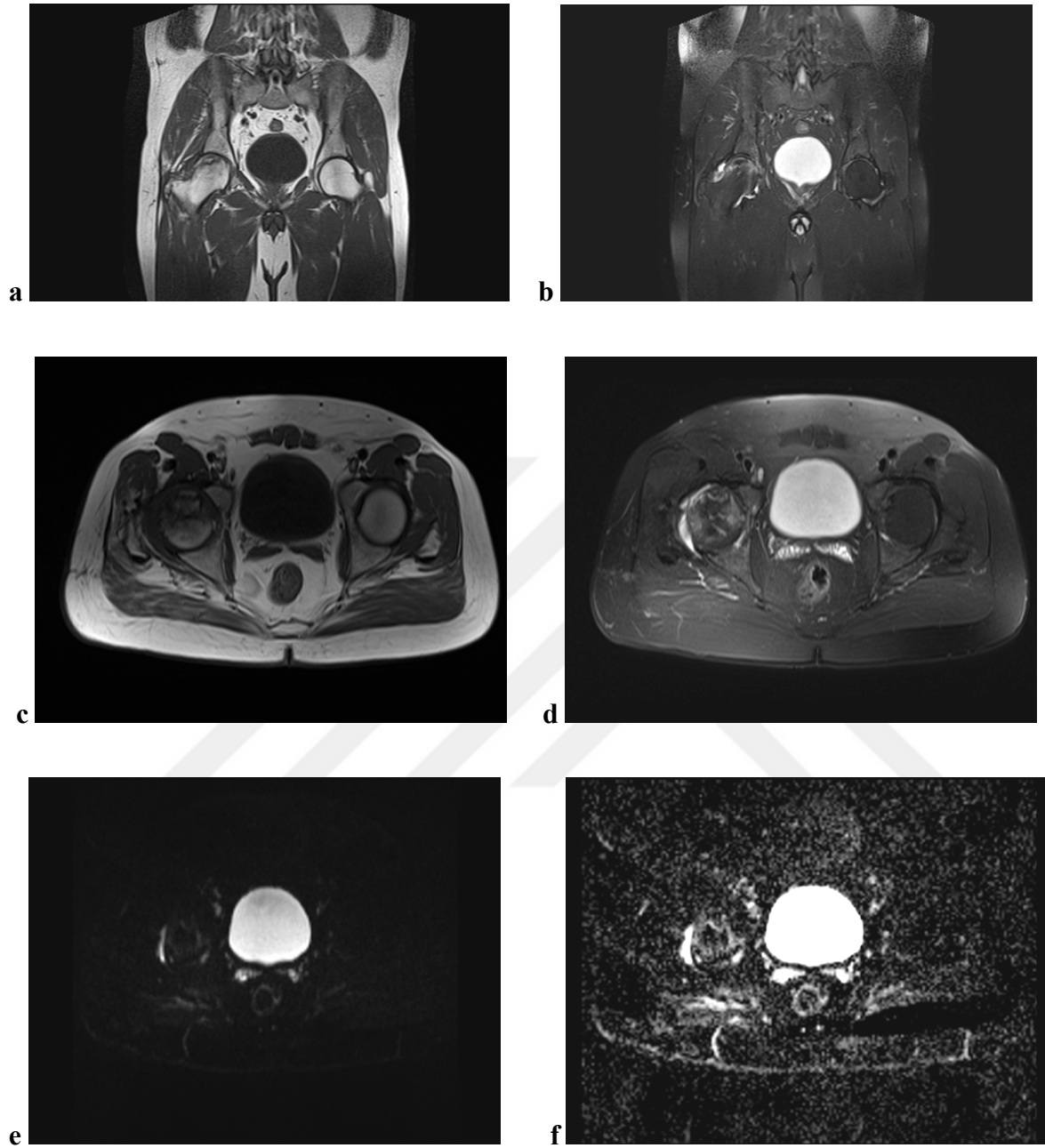
### OLGU 1:



**Olgu 1:** Bilateral kalça AVN olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), ve FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerde sağ femur başında çift çizgi işareti, sol femur baş ve boyun bölgesinde meduller kemikte ödem, femur başında kontur düzensizliği ve kompresyon izlenmekte. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte.

Sağ femur başı ADC değeri:  $1,059 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ ,  
Sol femur başı ADC değeri:  $1,013 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ .

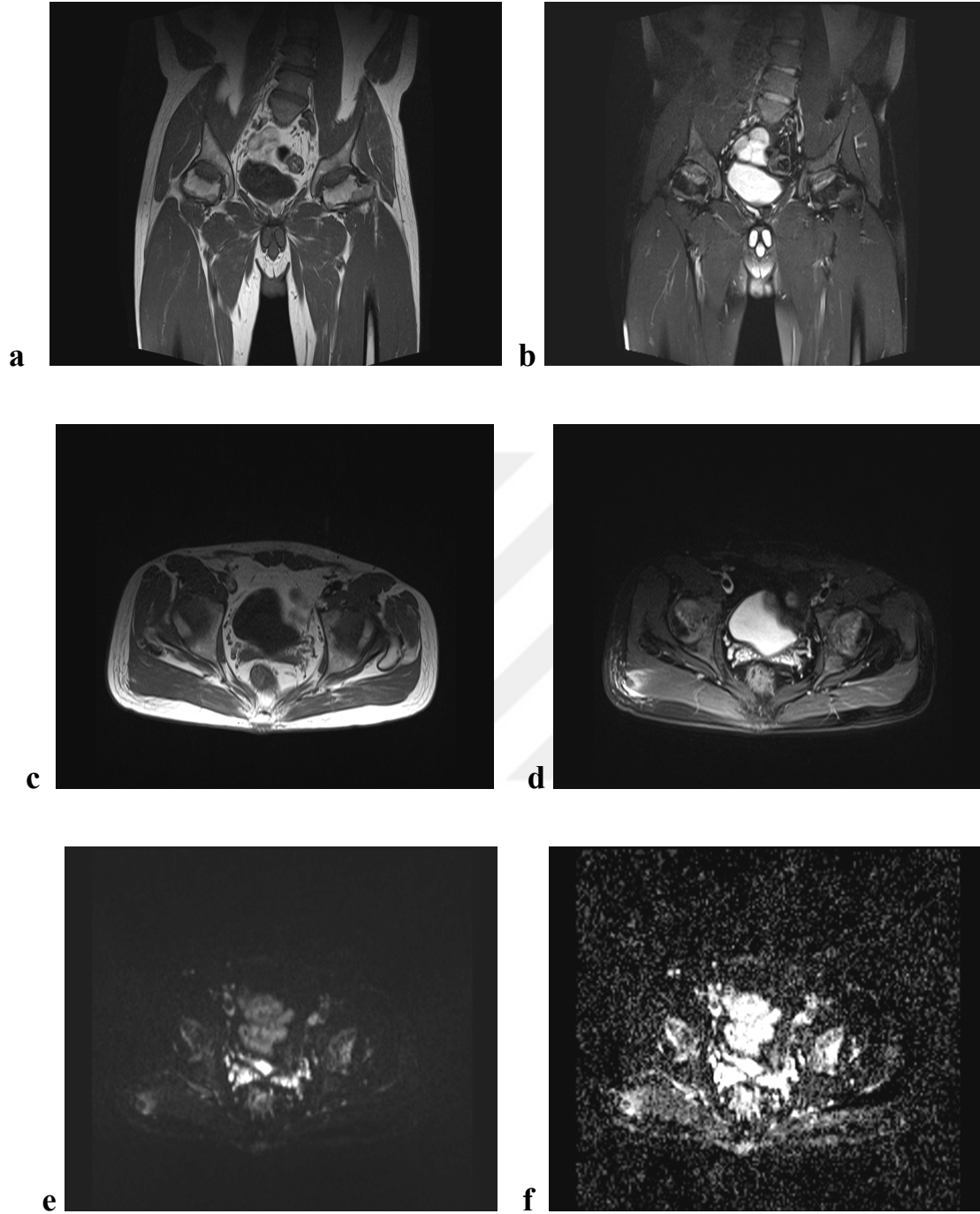
## OLGU 2:



**Olgu 2:** Sağ femur başı Evre A AVN olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), ve FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerde sağ femur başında çift çizgi işareti ve meduller kemikte ödematöz sinyal değişikliği izlenmekte. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte.

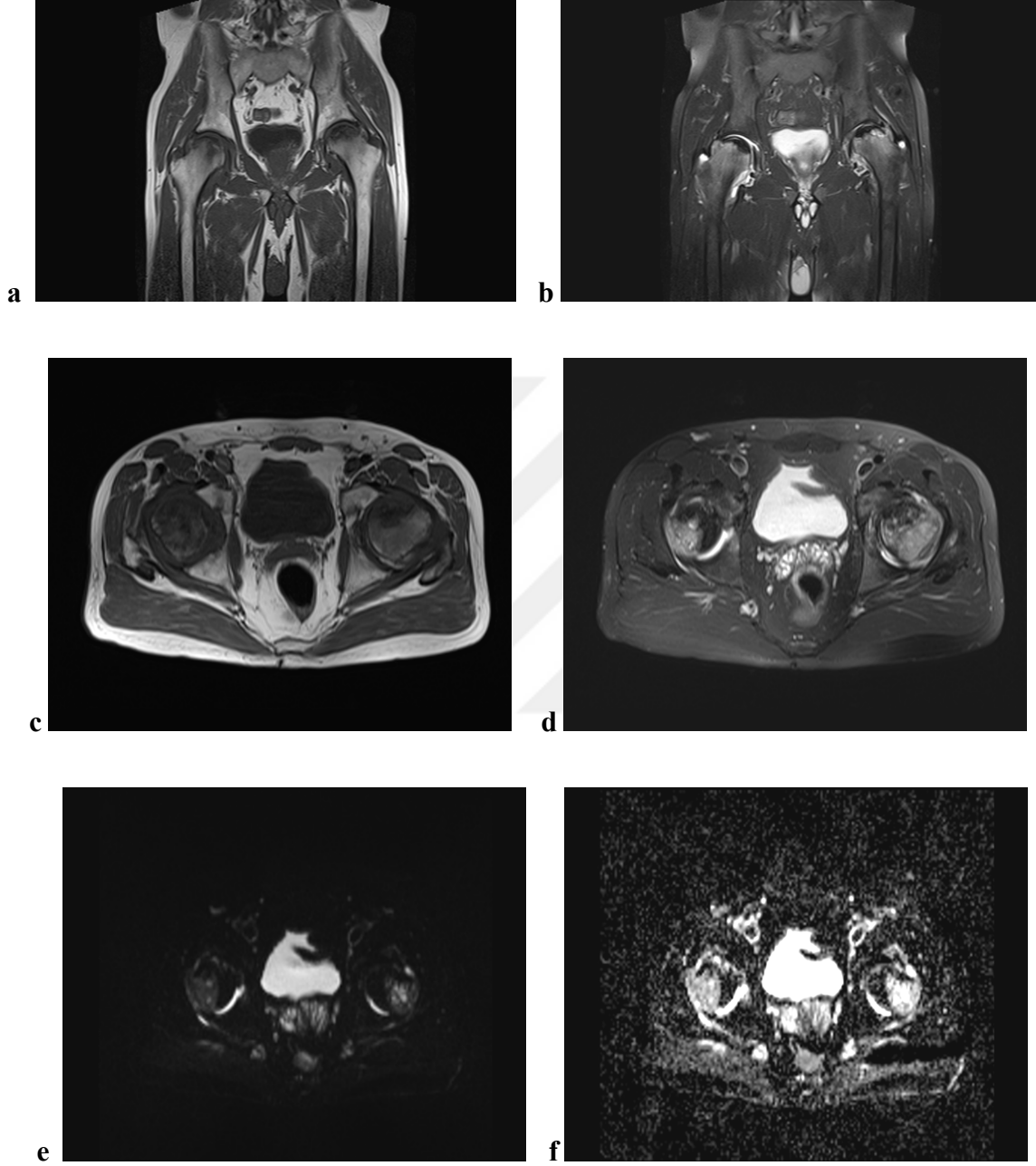
Sağ femur başı ADC değeri:  $1,008 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ .

### OLGU 3:



**Olgu 3:** Bilateral Evre C AVN olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerinde her iki femur başı süperior-anterior kesimde subkortikal fissür hatları ve fissür hatlarının çevresinde meduller kemikte ödematöz sinyal değişiklikleri izlenmekte. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte. Nekrotik kemik dokudaki difüzyon değişiklikleri ADC haritalarında yüksek sinyal intensitesinde izlenmekte. Sağ femur başı ADC değeri:  $1,390 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ , Sol femur başı ADC değeri:  $1,530 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ .

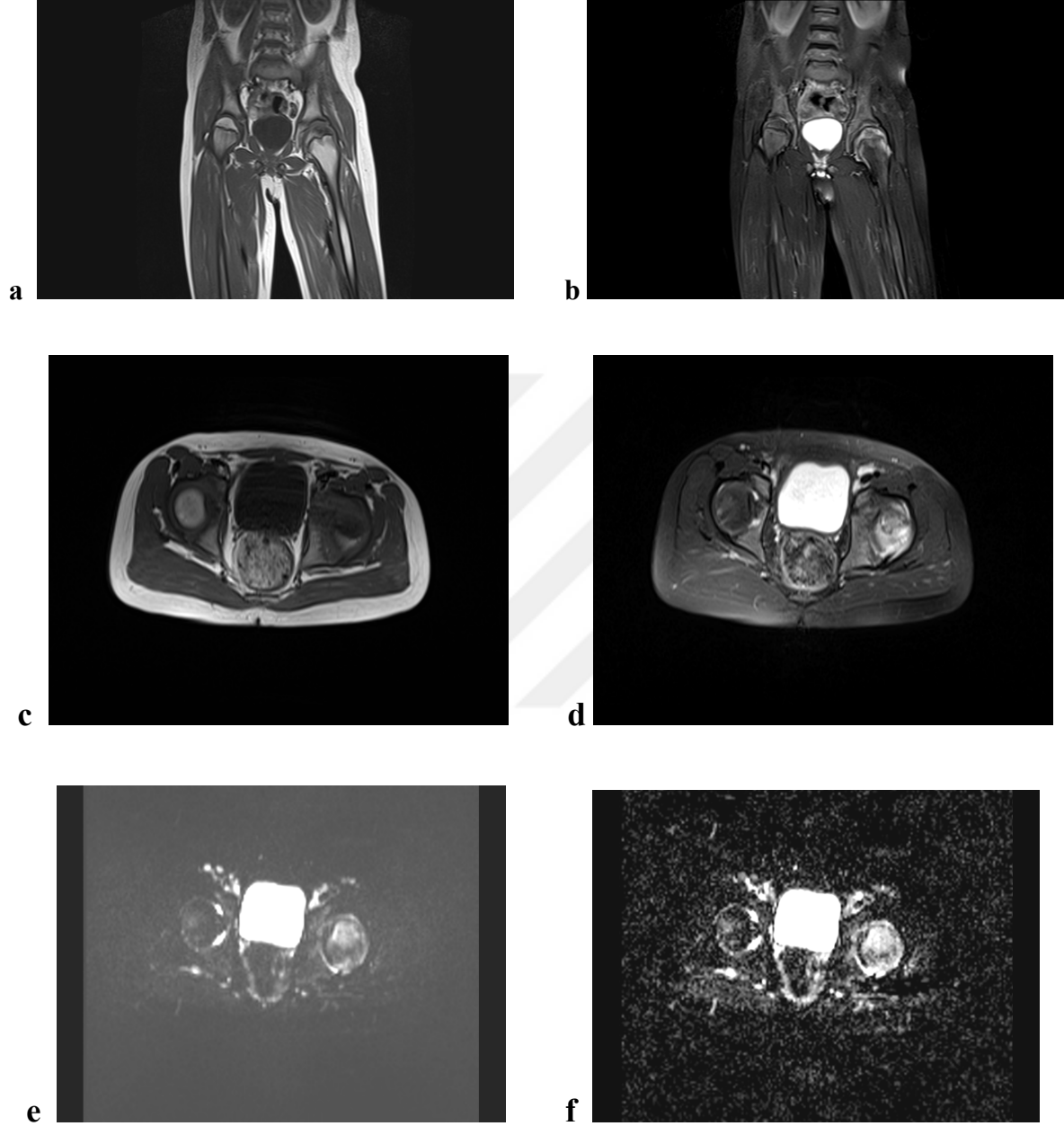
#### OLGU 4:



**Olgu 4:** Bilateral Evre D AVN olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerinde her iki femur başında subkortikal düzensiz, dağınık seyirli çizgisel fissür hatları, epifiz üst konturlarında skleroz gelişimi dikkat çekmektedir. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte.

Sağ femur başı ADC değeri:  $1,460 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ ,  
Sol femur başı ADC değeri:  $1,531 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ ,

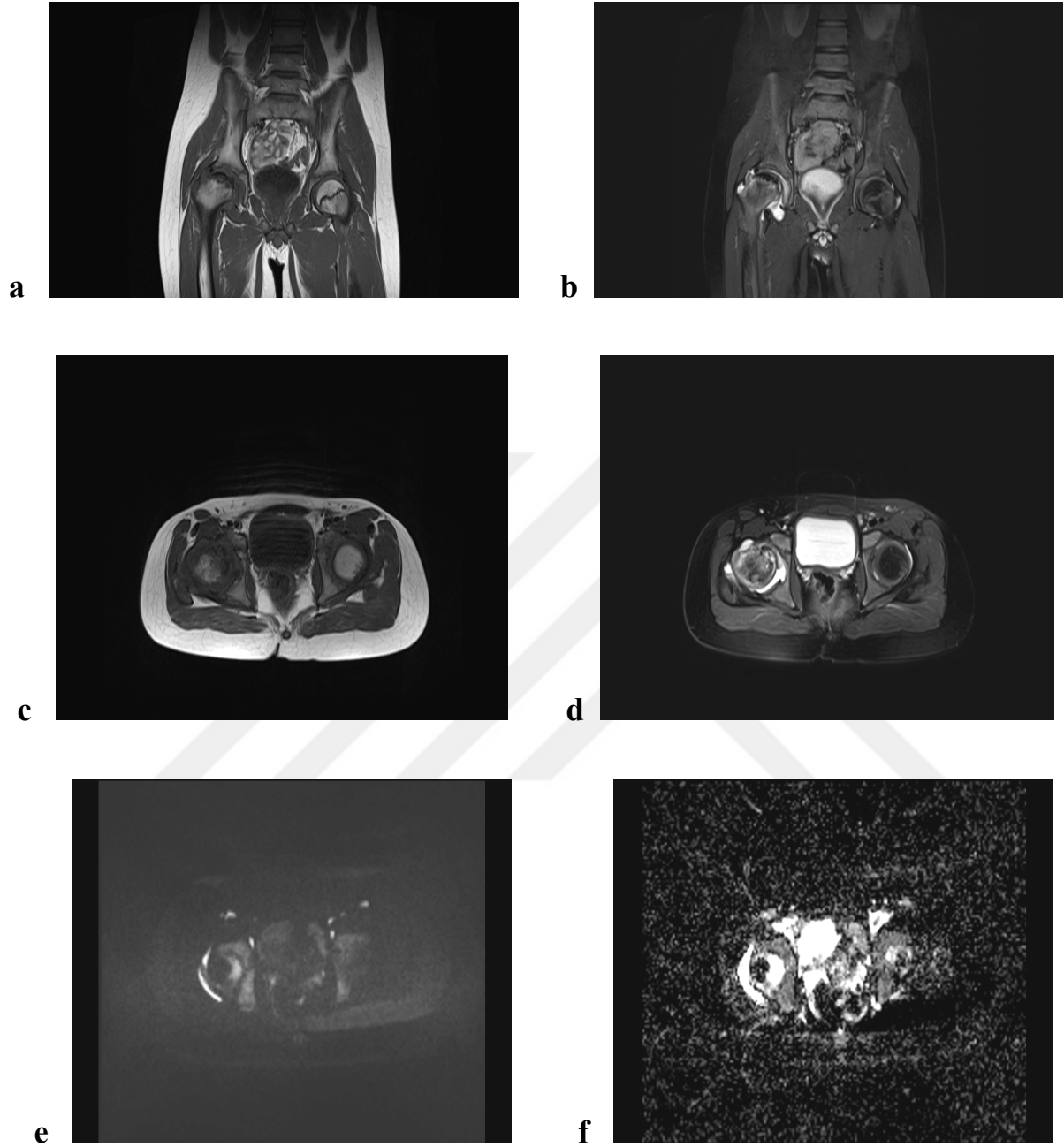
## OLGU 5:



**Olgu 5:** Sol kalça LCP olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerinde sol epifiz yüksekliğinde azalma ve kontur düzensizliği dikkati çekmektedir. Ayrıca sol kalça eklem mesafesinde az miktarda sıvı artışı mevcuttur. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte.

Sol proksimal femoral epifiz ADC değeri:  $1,452 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ ,  
Sol proksimal femoral metafiz ADC değeri:  $0,564 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ .

## OLGU 6:



**Olgu 6:** Sağ kalça LCP olgusuna ait MR görüntüleri. T<sub>1</sub> A koronal (a), aksiyel (c), FS TSE T<sub>2</sub> A koronal (b), aksiyel (d) görüntülerinde sağ proksimal femoral epifiz yassı, geniş ve kısmi fragmente görünümde izlenmektedir. Epifiz çizgisi komşuluğunda minimal ödematöz sinyal değişikliği mevcuttur. Olgunun EPI sekansı ile elde edilen DAG (e) ve karşılık gelen ADC haritası (f) izlenmekte.

Sağ proksimal femoral epifiz ADC değeri:  $0,232 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ ,  
Sağ proksimal femoral metafiz ADC değeri:  $0,873 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ .

## VI. TARTIŞMA VE SONUÇ

MRG, kas iskelet sistemi radyolojisinde yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sağlaması, T<sub>1</sub>A görüntülerde kemik iliği patolojileri ve yağlı kemik iliği arasında doğal kontrast sunması, multiplanar görüntü elde edebilmesi, pediatrik yaş grubu ve takip incelemeler açısından önemli olan iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv olması nedeniyle önemli avantajlar sağlamaktadır.

Günümüzde konvansiyonel MRG incelemenin yanısıra, diğer MRG inceleme metodları da kullanıma girmiştir. Bu uygulamalardan biri, difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesidir. Difüzyon ağırlıklı MRG dokulardaki rastlantısal su protonlarının hareketini ve dokuların difüzyon miktarını değerlendirmektedir. Dokulardaki su protonlarının difüzyonu, ekstraselüler, transmembranal ve intraselüler su protonlarından oluşur. Latour ve arkadaşları ekstraselüler su protonlarının hareketinin, transmembranal veya intraselüler su protonlarının hareketinden daha az kısıtlı olduğunu göstermiştir (65). Hücre organelleri ve lipomembranlar gibi bariyerler su hareketini kısıtlamaktadır. ADC değeri esas olarak ekstraselüler su protonlarına bağlıdır (65-66). DAG ve ADC değeri, interstisyel dokuda su moleküllerinin serbest hareketini yansıtır. Dokulardaki su moleküllerinin difüzyon miktarı hücre sayısına, hücreler arası bağlantılara, hücre içi organellere, ekstraselüler sıvı miktarına ve makromoleküllere bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden DAG'nin doku karakterizasyonu hakkında bilgiler sağlayabileceği ve MRG'nin özgünlüğünü artırabileceği belirtilmektedir (67).

DAG, özellikle iskemik serebrovasküler olayların erken tanısı başta olmak üzere nöroradyoloji alanında verimli olarak kullanılmaktadır. Medikal literatürde birçok yeni ve farklı kullanım alanları da gündeme gelmektedir. Bunlar arasında kas iskelet sisteminde kullanım, kemik iliği ve abdominal organlarda kullanım sayılabilir.

Literatürde kas dokusunun ortalama ADC değeri  $1,2-1,7 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ , karaciğer dokusunun ortalama ADC değeri  $1,38-1,87 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  olarak ölçülmüştür. Ward ve arkadaşları normal yağlı ve kırmızı kemik iliğinin düşük ADC ortalaması ile minimal difüzyon gösterdiğini belirtmişlerdir(68). Kemik iliğinin ortalama ADC değeri  $0.15-0.59 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  'dir (69). Bu farklılığın yaş ve cinsiyet ile değişen kemik iliğinin yağ-su oranına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Sağlıklı kemik iliği %25-70 oranında yağ içermekte ve yaşam

boyu her dekada bu oran %7 oranında artış göstermektedir. Yaşamın ilk yılında bütün kemik iliği kırmızı (selüler) olup ilerleyen yaşla birlikte sarı (yağlı) kemik iliğine doğru konversiyon gelişir. Ward ve ark. (68) ve Nonomura ve ark.(70) çalışmalarında kırmızı (selüler) kemik iliğinin sarı (yağlı) kemik iliğinden daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Literatürde farklı yaş gruplarındaki normal pediatrik femoral epifizin ADC değerleri ile ilgili yeterli veri yoktur ve bu alanın 5 yaşına kadar olan erken çocukluk döneminde homojen olmadığı kabul edilir (70,71). Bu nedenler pediatrik yaş grubunda femur başı iskemik lezyonlarının yorumunda güçlüğe neden olmaktadır (72). Biz, bu problemin üstesinden gelebilmek için 5 yaşından küçük olan ve bilateral LCP olgularını çalışmaya dahil etmedik. Böylece LCP olgularında etkilenen tarafın ADC değerini kontralateral kontrol taraf ADC değeriyle karşılaştırmamız mümkün oldu.

Nonomura ve arkadaşları kemik iliği selülaritesi ve ADC değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (70). Kemik iliğinde aktif hematopoetik hücreler sayıca çok olduğu zaman kanlanmanın ve mikrosirkülasyonun daha fazla olması nedeniyle perfüzyon etkisinden dolayı ADC artar. Ayrıca hematopoetik olarak aktif selüler kemik iliği daha fazla intraselüler ve komşuluğunda serbest su molekülü içerdiği için difüzyon daha fazla gerçekleşir. Hematopoetik kemik iliğinin yağlı kemik iliğine konversiyonu ile birlikte intrameduller kan akımında fizyolojik azalma meydana gelir (73).

Kemik dokuda ölçülen düşük ADC değerlerine katkıda bulunan faktörlerden biri de yağın difüzyon kapasitesinin düşük olmasıdır. Bu durum çeşitli şekillerde açıklanabilir. Sarı kemik iliğinden gelen MR sinyali yağa bağlı su protonlarından kaynaklanmaktadır. Yağa bağlı su protonları ise bağlı olmayanlara göre daha sınırlı devinim yeteneğine sahiptir. Ayrıca büyük yapıda olan ve yavaş difüzyon gösteren trigliserid düşük difüzyon kapasitesine sahiptir (69).

AVN olgularında iskemi sonucu kemik iliği elemanları olan hematopoetik hücrelerin, osteositlerin ve yağ hücrelerinin ölmesi sonucunda ortamı oluşturan elemanlar yıkıma uğrarlar. Bu durum suyun difüzyonunun daha etkin hale gelmesine yol açar (33). Sonuç artmış difüzyon ve ADC değerleridir. Çalışmamızda avasküler nekrozda saptanan yüksek ADC değerlerine katkıda bulunan etkenlerden biri de bu olabilir.

Jaramillo ve arkadaşları ile Menezes ve arkadaşları deneysel hayvan modelinde femur başı iskemisinin yaptığı difüzyon değişikliklerini line-scan DAG tekniği ile

değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda femur başı avasküler nekrozunda difüzyonun arttığını göstermişlerdir. Bulgularımızda da femur başı AVN' larında artmış difüzyonla uyumlu olarak yüksek ADC değerleri elde edilmiştir. Bu bulgu Jaramillo ve Menezes' in sonuçları ile benzerlik göstermektedir (74,75).

Avasküler nekroz ile onarım süreci eş zamanlı gelişmeye başlar. Onarım sürecinde kapiller damarlar nekroze kemik iliğinin bulunduğu alanlara doğru gelişim gösterirler. Bunun sonucunda izlenen artmış perfüzyon etkisi de ADC değerlerindeki artışa katkıda bulunan bir diğer etkidir (76).

Çalışmamızda EPI sekansı ile erişkinde femur başı normal kemik iliği ADC değerleri  $0.26 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ , AVN lezyonlu kemik iliği ADC değerleri ise  $1.28 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$  olarak ölçülmüştür. Pediatrik yaş grubu için ise femur başı normal epifizeal ADC değerleri  $0.41 \pm 0.66 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ , metafizeal ADC değerleri  $0.42 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ , patolojik taraf epifizeal kemik iliği ADC değerleri  $0.84 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$ , metafizeal ADC değerleri ise  $0.85 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{s/mm}^2$  olarak ölçülmüştür. Merlini ve arkadaşları 5-12 yaş gurubu 12 LCP olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında patolojik femur başı epifiz ve metafiz ADC değerlerinin kontrol tarafa göre önemli derecede yükseldiğini tespit etmişlerdir (72). Bulgularımızda yer alan normal ve patolojik kemik iliğine ait ADC değerleri daha önce yapılan ve medikal literatürde yer alan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, AVN olgularında Difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekanslarının saptadığı yüksek ADC değerleri, bu hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesinde konvansiyonel MRG ye katkı sağlayan önemli bir yöntemdir.

## **KAYNAKLAR:**

- 1- Strayer Jr. LM. Embriyology of the human hip joint. Clin Orthop. 1971;74:221-40
- 2- M Leunig, Klaus A. Siebenrock and Reinhold Ganz: Rationale of Periacetabular Osteotomy and Background Work J Bone Joint Surg Am. 83:438-, 2001.
- 3- Watanabe RS. Embriyology of the human hip. Clin Orthop 1974;98:8-26
- 4- Ponseti IV. Growth and development of the acetabulum in the normal child. J Bone Joint Surg. Am. 1978;60(5):575-85
- 5- Harrison TJ. The influence of the femoral head on pelvic growth and acetabular form in the rat. J. Anat.1961;95:12-24
- 6- McKay Douglas W. A comparison of the innominate and the pericapsular osteotomy in the treatment of the congenital dislocation of the hip, Clinical Orthopaedics and Related Research, No. 98, 124 -132, January – February 1974
- 7- Ogata S, Moriya H. Tsuchiya K. Akita T. Kamegaya M. Someya M. Acetabular cover in congenital dislocation of the hip. J. Bone Joint Surg. [Br] 1990;72:190 -6.
- 8- Jouve JL, Glard Y, Garron E et al. Anatomical study of the proximal femur in the fetus. J Pediatr Orthop B 2005;14(2):105-10
- 9- Fabry G, MacEwen GD, Shands AR. Torsion of the femur. J Bone Joint Surg Am 1973;55:1726-38
- 10- Crenshaw A.H., Fractures of the hip, Campbell's Operative Orthopaedics, Volume 2, Chapter 24, p 930
- 11- Ege Rıdvan, Femur başının vasküler anatomisi, Kalça cerrahisi ve sorunları, Bölüm 3, 48-51
- 12- Rackwood Charles A., Wilkins Kaye E., King E. Richards Fractures in adults, third edition, Volume 2, Chapter 18, p 1482 – 1484
- 13- Watson RM, Roach NA, Dalinka MK. Avascular necrosis and bone marrow edema syndrome. Radiol Clin N Am. 42: 207-219, 2004.
- 14- Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, ve ark. Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. Clin Orthop Relat Res 1989; 249:199-208.
- 15- Vail TP, Covington DB. The incidence of osteonecrosis. In: Urbaniak JR, Jones JR, editors. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, treatment. Rosemont III: American Academy of Orthopedic Surgeons; 1997. p. 43-9.

- 16-** Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology, and diagnosis. In: Callahan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. The adult hip. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 451-66.
- 17-** Steinberg DR, Steinberg ME Osteonecrosis: an overview. *Techniques in Orthopaedics* 2008;23:2-10.
- 18-** Ege R. Femur başı avasküler nekrozu. In: Ege R, editör. Kalça cerrahisi ve sorunları. Ankara: Türk Hava Kurumu Basımevi; 1996. s. 752-67.
- 19-** Plancher KD, Razi A. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 1997; 28(3): 461-75.
- 20-** Hastings DE, Macnab I. Spontaneous avascular necrosis of the femoral head. *Can J Surg* 1965; 8: 68.
- 21-** Barnes R, Brown JT, Garden RS, Nicoll EA. Subcapital fractures of the femur. A prospective review. *J Bone Joint Surg [Br]* 1976; 58:2-24.
- 22-** Garden RS. Malreduction and avascular necrosis in subcapital fractures of the femur. *J Bone Joint Surg [Br]*1971;53:183-97.
- 23-** Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head. Implications of treatment. *Orthop Clin North Am* 1985; 16: 635-54
- 24-** Froberg PK, Braunstein EM, Buckwalter KA. Osteonecrosis, transient osteoporosis, and transient bone marrow edema. *Radiol Clin N Am.* 1996;34(2): 273-291
- 25-** Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277:98-110.
- 26-** Spencer JD, Brookes M. Avascular necrosis and the blood supply of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988;235:127-40.
- 27-** Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334:43-56.
- 28-** Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30:783-91.
- 29-** Bolte H, Koch A, Tetzlaff K, Bettinghausen E, Heler M, Reuter M. Detection of dysbaric osteonecrosis in military divers using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 15: 368-375, 2005.
- 30-** Luck JV. Comparing two articles on osteonecrosis in sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 88: 2563-2564, 2006.

- 31-** Wang GJ, Cui Q, Balian G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2000;370:295-310.
- 32-** Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;410:213-24.
- 33-** Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W. Joint disease. Differential diagnosis in magnetic resonance imaging. New York: Thieme Stuttgart; 2002. p 360-362, 386-388
- 34-** Kubo T, Yamamoto T, Inoue S, Horii M, Ueshima K, Iwamoto Y, Hirasawa Y. Histological findings of bone marrow edema pattern on MRI in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 5: 520-523, 2000.
- 35-** Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K. MR findings of necrotic lesions and the extralesional area of osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol.* 29: 133-141, 2000.
- 36-** Philipp Lang, BA, Harry E. Jergesen, Michael E. Moseley, Jon E. Block, Neil I. Chafetz, Harry K. Genant. Avascular Necrosis of the Femoral Head: High-Field-Strength MRI with Histologic Correlation *Radiology* 1988; 169,517-524
- 37-** Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007; 63:16-28.
- 38-** 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.
- 39-** 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.
- 40-** 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.
- 41-** Fink B, Assheuer J, Enderle A, Schneider T, R  ther W. Avascular osteonecrosis of the acetabulum. *Skeletal Radiol* 1997;26:509-16.
- 42-** Sugimoto H, Okubo RS, Ohsawa T. Chemical shift and the double-line sign in MRI of early femoral avascular necrosis. *J Comput Assist Tomogr.* 16: 727-730, 1992.
- 43-** Mont AM, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, Steinberg ME. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 88: 16-26, 2006.

- 44-** Steinberg ME, Steinberg DR. Classification systems for osteonecrosis: an overview. *Orthop Clin N Am* 35: 273-283, 2004.
- 45-** Saini A, Saifuddin A. MRI of osteonecrosis. *Clin Radiol*. 59: 1079-1093, 2004.
- 46-** Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 45: 169-184, 2003.
- 47-** Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42:282-292, 1965.
- 48-** Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 7. ed. W.B. Saunders Company Chapter 3,;133-149, 1986.
- 49-** Uçar M. Vertebral Dejenerasyon, Metastaz ve Spondilodiskitlerin ayırıcı Tanısında Spinal Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülemenin Değeri. Tez. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2006.
- 50-** Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*.;161(2):401-407, 1986.
- 51-** Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol*;11:423-429, 1990
- 52-** Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. *Clinic Magnetic Resonance Imaging*. In: *Principles of Diffusion and Perfusion MRI*. Buxton R.B., Lawrence R.F., Pottumarthi V.P. pp233-249. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
- 53-** Bydder G.M, Rutherford M.A, Hajnal J.V. How to perform diffusion-weighted imaging. *Child's Nerv Syst* 2001 (17):195-201.
- 54-** Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003 (45):169-184.
- 55-** Gray L., MacFall J.R. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am*. 1998;6:125-138.
- 56-** Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. *Clinic Magnetic Resonance Imaging*. In: *Diffusion and Perfusion MRI: Functional Brain Imaging*. Warach S. pp 828-835. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
- 57-** Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke:Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR* 1999 (173):1459-1467.

- 58-** Schaefer P. W, Grant P. E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the brain. *Radiology* 2000 (217): 331-345
- 59-** Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol.* 1992 Sep;159(3):591-9.
- 60-** Daniela BL, Gardner RW, Birdwella RL, Nowelsb KW, Johnsonc D. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magnetic Resonance Imaging* 21 (2003) 887–892.
- 61-** Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004 Dec;233(3):830-49.
- 62-** Bastin ME, Le Roux P. On the application of a non-CPMG single-shot fast spin echo sequence to diffusion tensor MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 48: 6-14, 2002.
- 63-** Chabert S, Molko N, Cointepas Y, Le Roux P, Le Bihan D. Diffusion tensor imaging of the human optic nerve using a non-CPMG fast spin echo sequence. *J Magn Reson Imaging.* 22: 307-310, 2005.
- 64-** Le Roux P. Non-CPMG Fast Spin Echo with Full Signal. *J Magn Reson.* 155: 278-292, 2002.
- 65-** Latour LL, et al: Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 :1229 –1233.
- 66-** Szafer A, Zhong J, Gore JC: Theoretical model for water diffusion in tissues. *Magn Reson Med* 1995; 33: 697 –712.
- 67-** Herneth AM, Ringl H, Memarsadeghi M, Fueger B, Friedrich KM, Krestan C, Imhof H. Diffusion weighted imaging in osteoradiology. *Top Magn Reson Imaging.*;18(3):203-12. 2007.
- 68-** Ward R, Caruthers S, Yablon C, et al. Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator-corrected diffusion gradients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:731-34
- 69-** Baur A, Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skeletal Radiol* 29: 555-562, 2000.
- 70-** Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:757–60
- 71-** MacKenzie JD, Gonzalez L, Hernandez A et al (2007) Diffusionweighted and diffusion tensor imaging for pediatric musculoskeletal disorders. *Pediatr Radiol* 37:781–788

- 72-** Merlini L, Combescure C, De Rosa V, Anooshiravani M, Hanquinet S. Diffusion-weighted imaging findings in Perthes disease with dynamic gadolinium-enhanced subtracted (DGS) MR correlation: a preliminary study. *Pediatr Radiol* 2010 Mar;40(3):318-25.
- 73-** Chan JH, Peh WC, Tsui EY, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol* 2002;75:207–14
- 74-** Jaramillo D, Connolly SA, Vajapeyam S, Robertson RL, Dunning PS, Mulkern RV, Hayward A, Maier SE, Shapiro F. Normal and ischemic epiphysis of the femur: Diffusion MR imaging – study in piglets. *Radiology* 227: 825-832, 2003.
- 75-** Menezes NM, Connolly SA, Shapiro F, Olear EA, Jimenez RM, Zurakowski D, Jaramillo D. Early ischemia in growing piglet skeleton: MR diffusion and perfusion imaging. *Radiology*. 242(1): 129-139, 2007
- 76-** Nan Hong, Xiangke Du, Zhongshi Nie, Sijun Li: Diffusion-weighted MR study of femoral head avascular necrosis in severe acute respiratory syndrome patients *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2005; 22: 661-664