

OSTEONEKROZ

Prof. Dr. Melih Güven

maguven2000@gmail.com



Sunum akışı

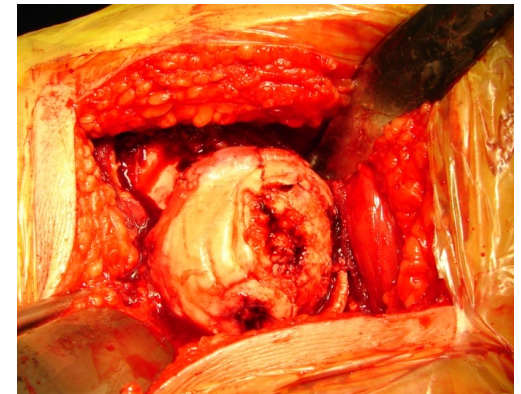
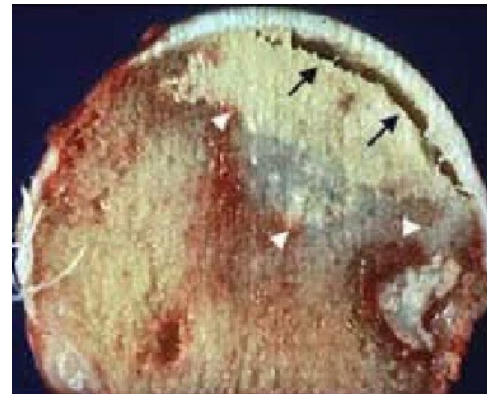
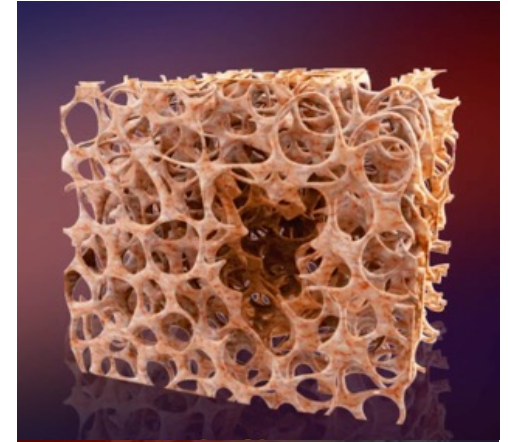
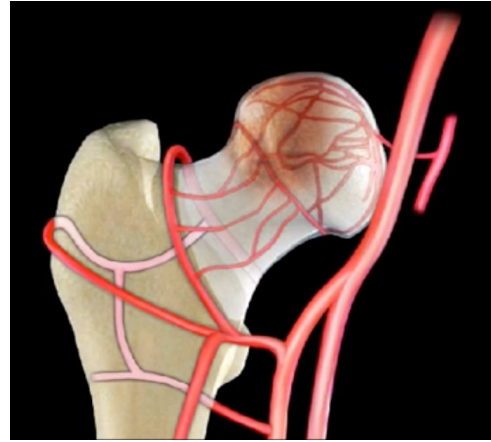
- Tanım
- Epidemiyoloji
- Etyoloji – Risk faktörleri
- Patofizyoloji
- Tanısal değerlendirme
- Evreleme
- Tedavi
- Prognoz



Osteonekroz

- Avasküler nekroz
- İskemik nekroz
- Aseptik nekroz

Alkol, AIDS
Steroid, Sickle Cell, SLE
Erlenmeyer flask (Gaucher)
Pankreatit
Travma
İdiopatik
Caisson hastalığı





Epidemiyoloji

- Erkek > Kadın (3:1)
- Sıklıkla 20 – 50 yaş arası
 - 3. – 4. dekat en sık
- ABD’de her yıl 20.000-30.000 yeni olgu
- Eklem replasman cerrahisi uygulanan hastaların %20’si
- Bilateral görülme olasılığı %25 – 80
- Olguların %3-5’inde birden fazla bölge tutulumu (Multifokal)

Moya-Angeler J. ve ark., *World Journal of Orthopaedics*, 2015

Petek D. ve ark., *EFORT Open Reviews*, 2019

Kalça eklemi
femur başı

Omuz eklemi
humerus başı

Diz eklemi
femur medial kondil
tibia medial plato

Ayak bileği
talus, naviküla

El bileği
lunat, skafoïd

Dirsek
kapitellum, troklea



Etyoloji – Risk faktörleri

- İdyopatik (%20) !!!
- Travmatik – Direkt etki
 - Ekstravasküler
- Nontravmatik – İndirekt etki
 - İnvasküler



Etyoloji – Risk faktörleri

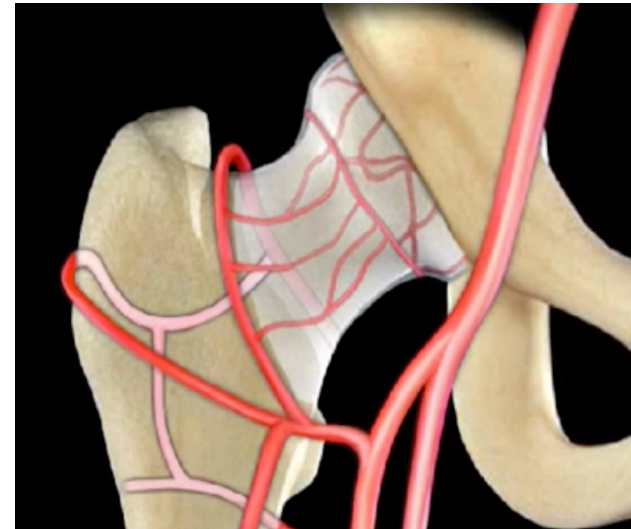
- İdyopatik (%20) !!!
- Travmatik – Direkt etki
 - Ekstravasküler

Travmatik

Kırıklar
Çıkıklar
Kırıklı çıkıklar

Femur başı
Humerus başı
Skafoïd ve lunatum
Talus

- Nont
- İ





Etyoloji – Risk faktörleri

- İdyopatik (%20) !!!
- Travmatik – Direkt etki
 - Ekstravasküler
- Nontravmatik – İndirekt etki
 - İnvasküler

Nontravmatik

Aşırı alkol tüketimi
Koagülasyon bozuklukları
Kemoterapi - Radyoterapi
Kortikosteroid kullanımı
Cushing sendromu
Dekompresyon
Gaucher hastalığı
Hiperlipidemi
HIV
Karaciğer hastalıkları
SLE
Otoimmün bağ dokusu hastalıkları
KBY, genetik mutasyon
Organ transplantasyonu
Pankreatit
Orak hücreli anemi
Miyeloproliferatif hastalıklar
Sigara
Tümörler



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseöz arteriyel
- Ekstraosseöz venöz
- İntraosseöz ekstravasküler kompresyon
- İntraosseöz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Kemoterapi
Radyoterapi
Termal yaralanmalar
Sigara

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseoz arteriyel
- Ekstraosseoz venöz
- İntraosseoz ekstrasvasküler kompresyon
- İntraosseoz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Kırıklar
Çıkıklar
Kırıklı-çıkıklar
İatrojenik (cerrahi sonrası)
Konjenital arteriyel anomaliler

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseöz arteriyel
- **Ekstraosseöz venöz**
- İntraosseöz ekstravasküler kompresyon
- İntraosseöz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Venöz staz
Venöz anomaliler

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseoz arteriyel
- Ekstraosseoz venöz
- İntraosseoz ekstravasküler kompresyon
- İntraosseoz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Hemoraji

Kemik iliği ödemi (basınç artışı)

Kemik iliğinde yağ infiltrasyonu

Hücresel hipertrofi ve kemik iliği infiltrasyonu

Ayrışmış kırıklar

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseöz arteriyel
- Ekstraosseöz venöz
- İntraosseöz ekstravasküler kompresyon
- İntraosseöz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Koagülasyon bozuklukları
Trombofili
Hipofibrinoliz
Antifosfolipid antikor varlığı
Orak hücreli anemi

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015



Etyoloji – Risk faktörleri

- Direkt hücresel toksisite
- Ekstraosseöz arteriyel
- Ekstraosseöz venöz
- İntraosseöz ekstravasküler kompresyon
- İntraosseöz intravasküler oklüzyon
- Multifaktöryel

Shah KN ve ark., *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015

- Nadir olguda 12. ve 13. kromozomda yer alan, Tip 2 kollajen üretiminden sorumlu COL2A1 gen mutasyonu

Liu YF ve ark., *N Engl J Med*, 2005



Patofizyoloji

Travmatik etkenler

Kırıklar, çıkıklar, kırıklı-çıkıklar

Kompresif hematom

Damarsal yaralanma

Non-travmatik etkenler

Kortikosteroid
kullanımı

İlaç bağımlılığı
Alkol
Kemoterapi

Hiperkoagülabilité

Bozulmuş
Koagülasyon, Osteogenezis, Adipogenezis

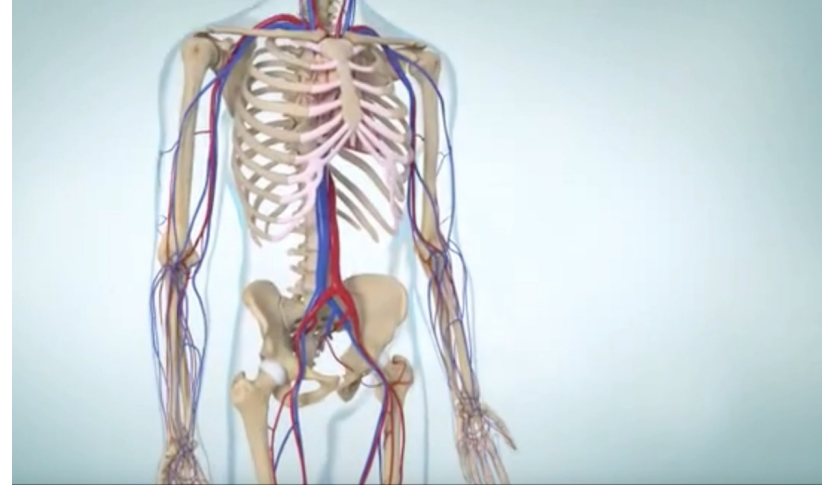
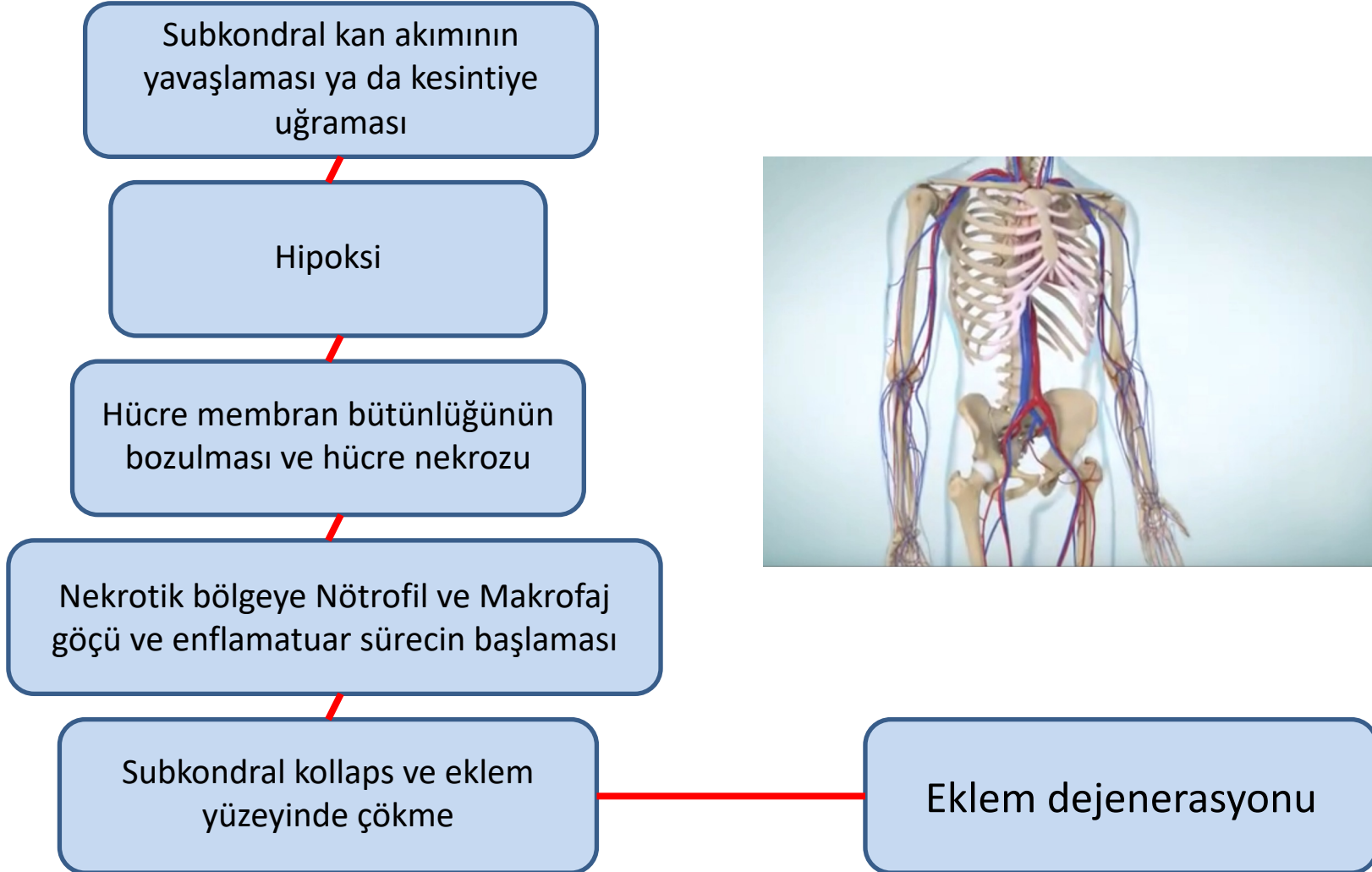
Endotelial disfonksiyon

Trombüs formasyonu

Kemik Doku İskemisi



Patofizyoloji





Tanısal değerlendirme

- Anamnez ve hikaye
 - Risk faktörlerinin sorgulanması
- Semptomlar
 - Başlangıç asemptomatik
 - ON ilerledikçe hareketle artan, istirahatle azalan ağrı
 - Yük taşıyan eklemlerdeki kollapsa bağlı şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı
 - Zamanla gece-istirahat ağrıları
 - Topallama

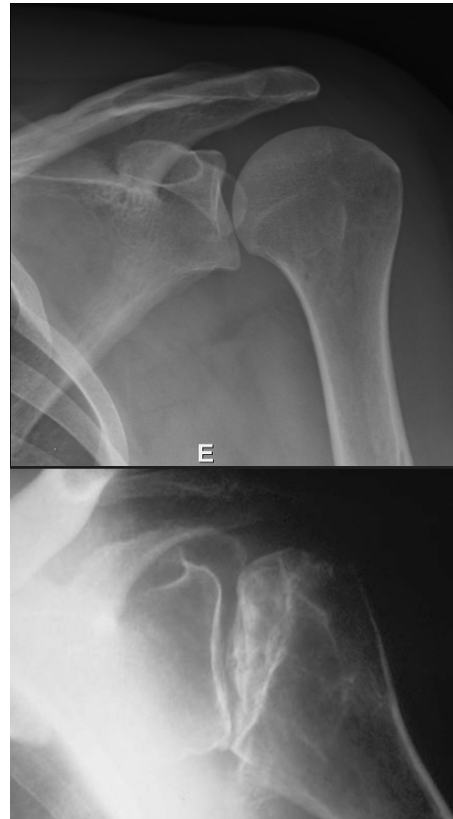
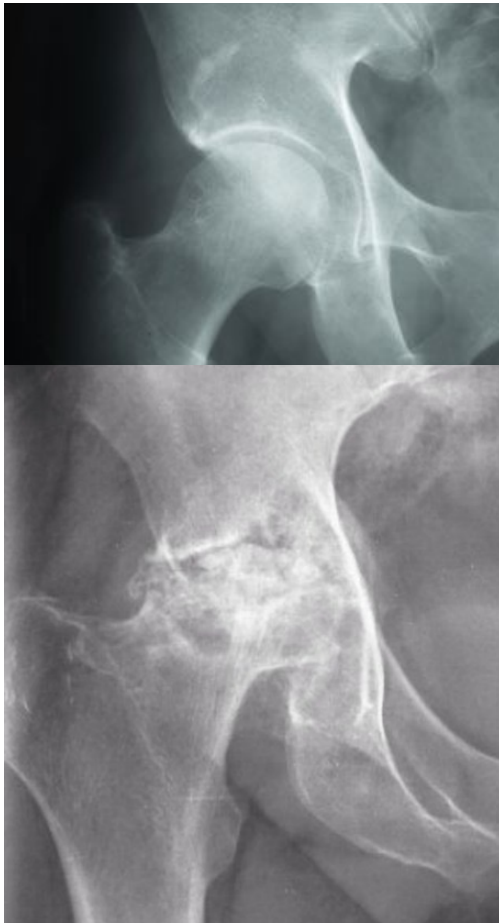
Tanısal değerlendirme

- Fizik muayene
- Yürüme muayenesi
 - Antalgik yürüme
- Eklem hareket açıklığı muayenesi
- Eklemde postür bozuklukları, spastisite ve kontraktürler



Tanısal değerlendirme

- Düz radyografiler

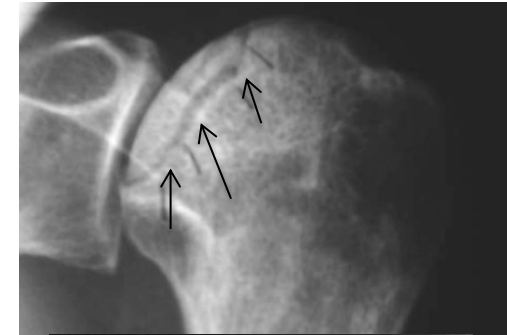
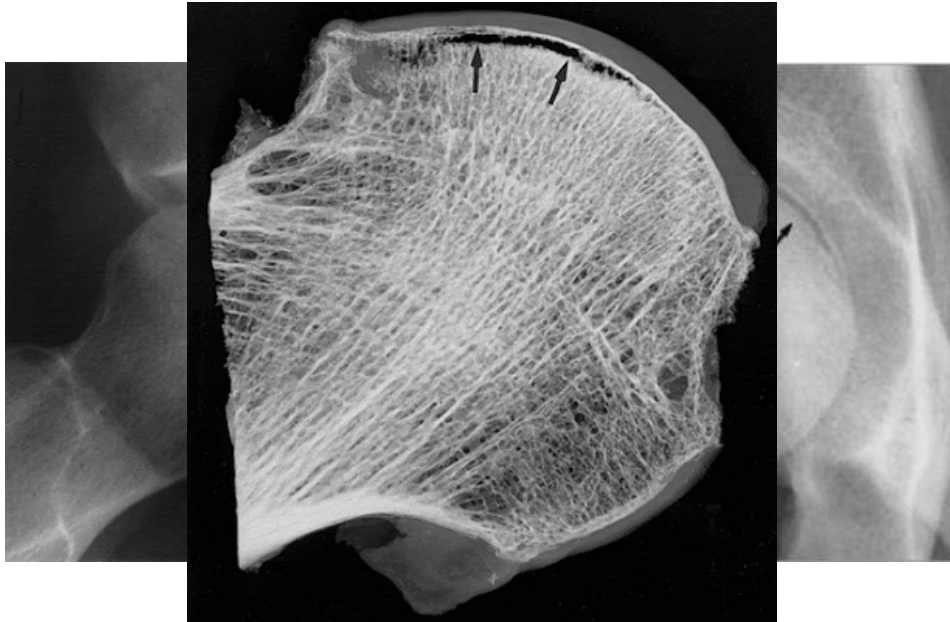


Tanısal değerlendirme

- Düz radyografiler
 - Standart iki yönlü ortogonal grafiler
 - Kalça için **pelvis AP** ve **frogleg** grafiler
 - Dirsek, el bileği, diz ve ayak bileği için oblik grafiler

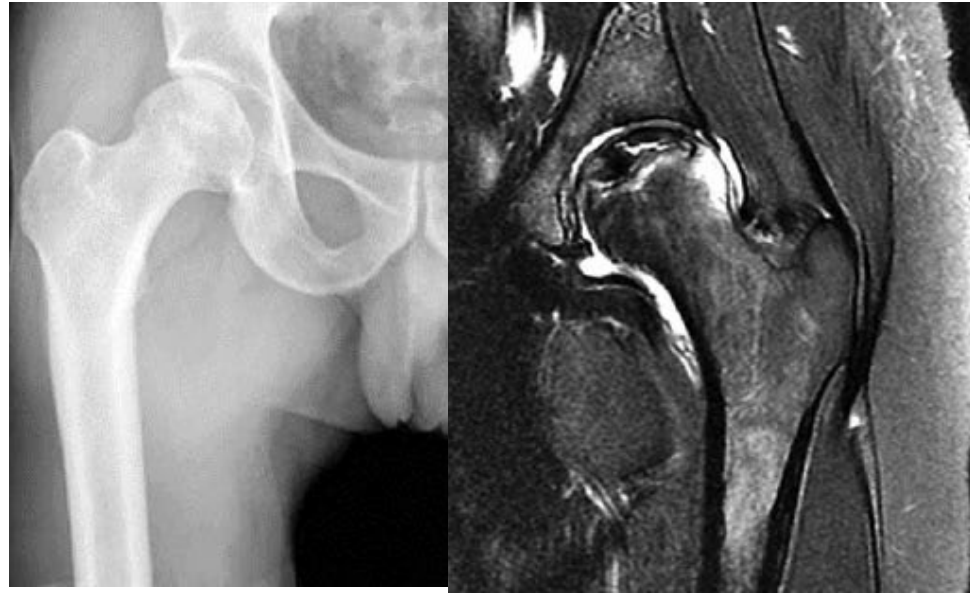


Crescent çizgisi /
bulgusu



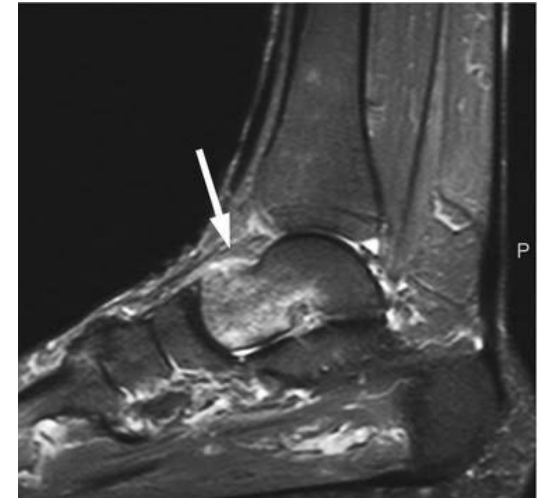
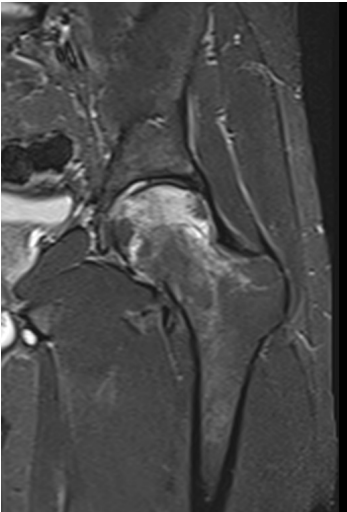
Tanısal değerlendirme

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
 - Osteonekrozun erken evresinde
 - %99 sensitivite ve spesifite
 - Radyografiler normal, risk faktörleri (+) ise
 - İlk bulgu kemik iliği ödemi, eklemden sinovit



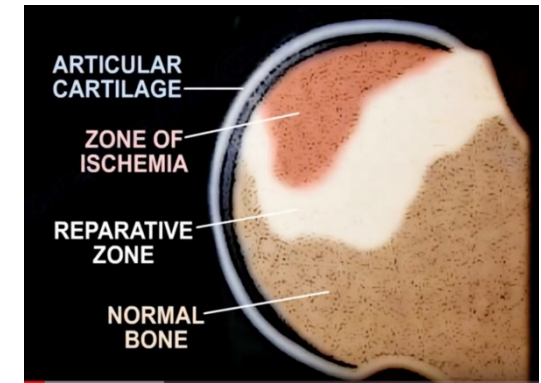
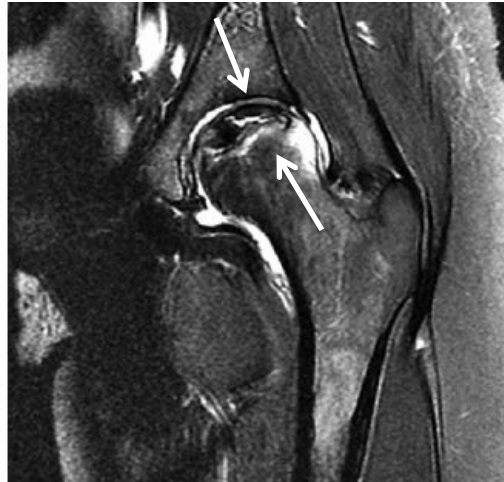
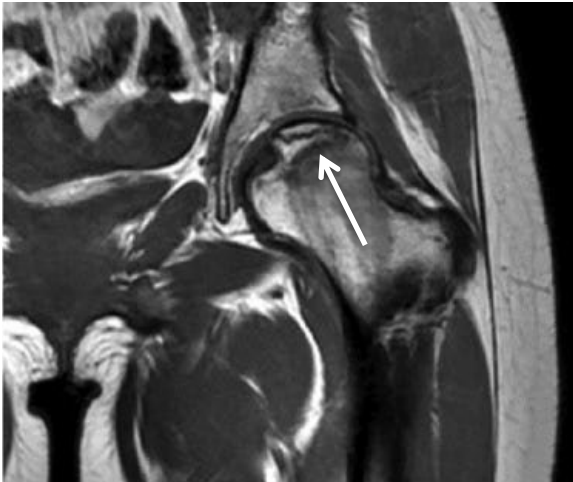
Tanısal değerlendirme

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
 - Osteonekrozun erken evresinde
 - %99 sensitivite ve spesifite
 - Radyografiler normal, risk faktörleri (+) ise
 - İlk bulgu kemik iliği ödemi, eklemden sinoviyal



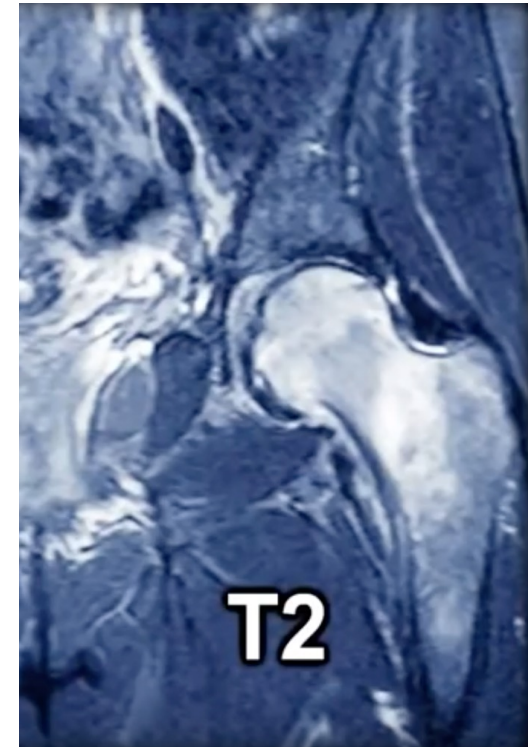
Tanısal değerlendirme

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
 - T1 ağırlıklı sekanslarda iyi sınırlı düşük, T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal yoğunluklu bant (**Crescent bulgusu**)
 - T2 ağırlıklı sekanslarda subkondral nekrotik alanda düşük sinyal yoğunluklu (periferik) ve yüksek sinyal yoğunluklu (iç hat) **çift çizgi** (**double density lines**)



Tanısal değerlendirme

- **Kalça ekleminin geçici osteoporozu (Transient osteoporoz)**
 - Genellikle hamilelerde ve 50 yaş üstü erkeklerde
 - Düz radyografler normal (osteopeni saptanabilir)
 - MRG'de T2 sekanslarda femur başı, boynu ve intertrokanterik bölgeyi içine alan yüksek sinyal yoğunluğu (kemik iliği ödemi)
 - ON'deki gibi T2 sekanslarda çift yoğunluklu çizgi (double density lines) gözlenmez
 - Genellikle cerrahi girişim gerektirmez

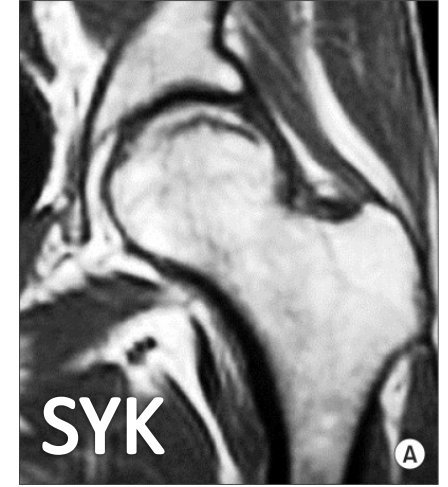


Ayırıcı Tanı !!!

Tanısal değerlendirme

- **Subkondral yetmezlik (insufficiency) kırığı**
 - Genellikle 60 yaş üstü kadınlarda
 - Düz radyografler normal (osteopeni saptanabilir)
 - Osteoporoz ve obezite risk faktörü (+)
 - MRG'de T1 sekanslarda düzensiz şekilli-sınırlı ve eklem yüzeyine konveks olarak konumlanmış düşük yoğunluklu bant
 - ON'deki gibi T2 sekanslarda çift yoğunluklu çizgi (double density lines) gözlenmez

Ayırıcı Tanı !!!



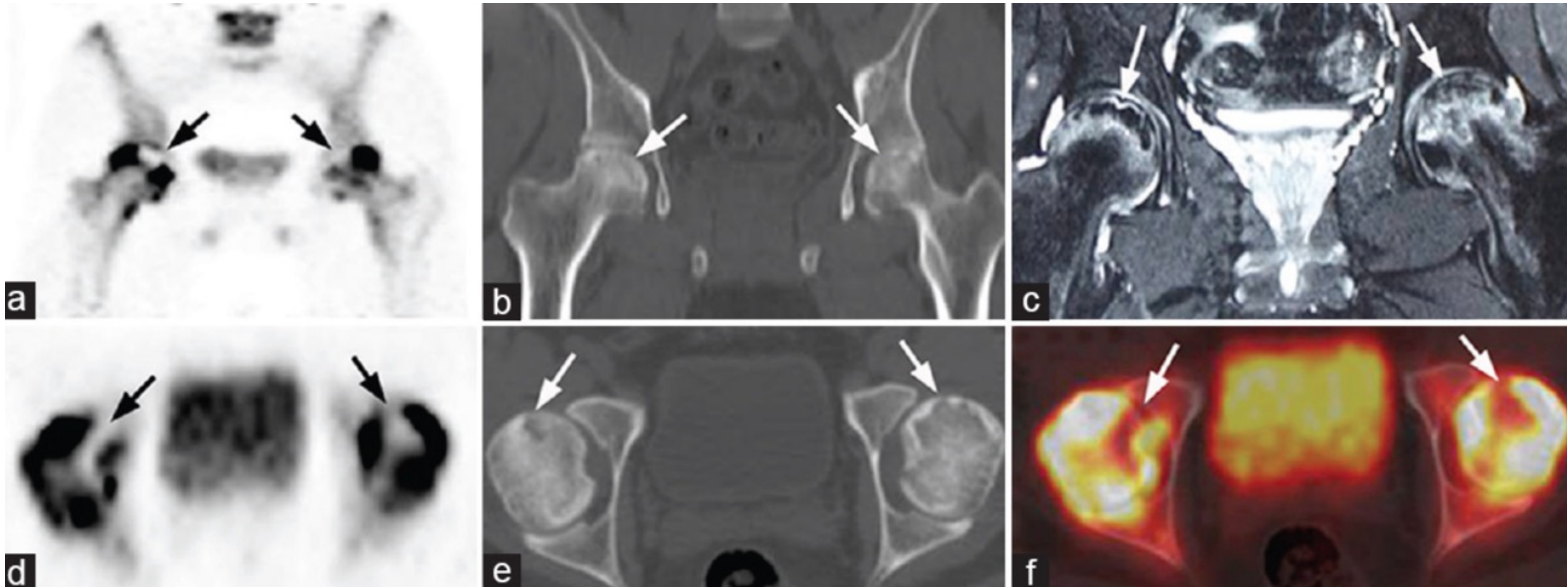
Tanısal değerlendirme

- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Radyonüklid görüntüleme (Sintigrafi)
- Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT)



Tanısal değerlendirme

- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Radyonüklid görüntüleme (Sintigrafi)
- Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT)





Evreleme

• <i>Ficat-Arlet sınıflaması</i> • <i>Steinberg sınıflaması</i> • <i>ARCO sınıflaması</i>		Femur başı
• <i>Cruess sınıflaması</i>		Omuz eklemi
• <i>Koshino sınıflaması</i> • <i>Ficat sınıflaması</i>		Diz eklemi
• <i>Lichtman sınıflaması</i>		Lunat kemik
• <i>Hawkins sınıflaması</i>		Talus (ayak bileği)

Evreleme

- Kalça (femur başı) osteonekrozu

FİCAT-ARLET
X-RAY



Stage I

deforme femur başı

STEINBERG
X-RAY+ MRI



Stage III

nun etkilendiği, eklem

dejenerasyonu

ARCO
X-RAY+ MRI

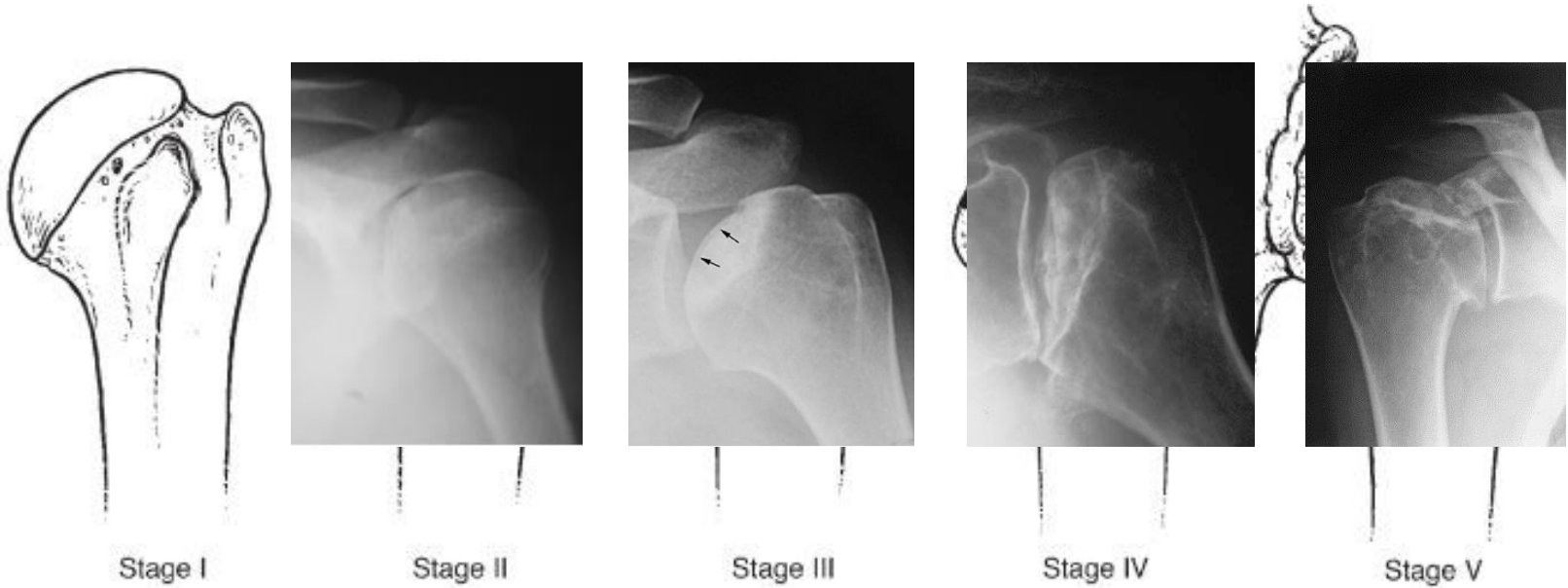


Stage IV

değişiklikler

Evreleme

- Omuz (humerus başı) osteonekrozu

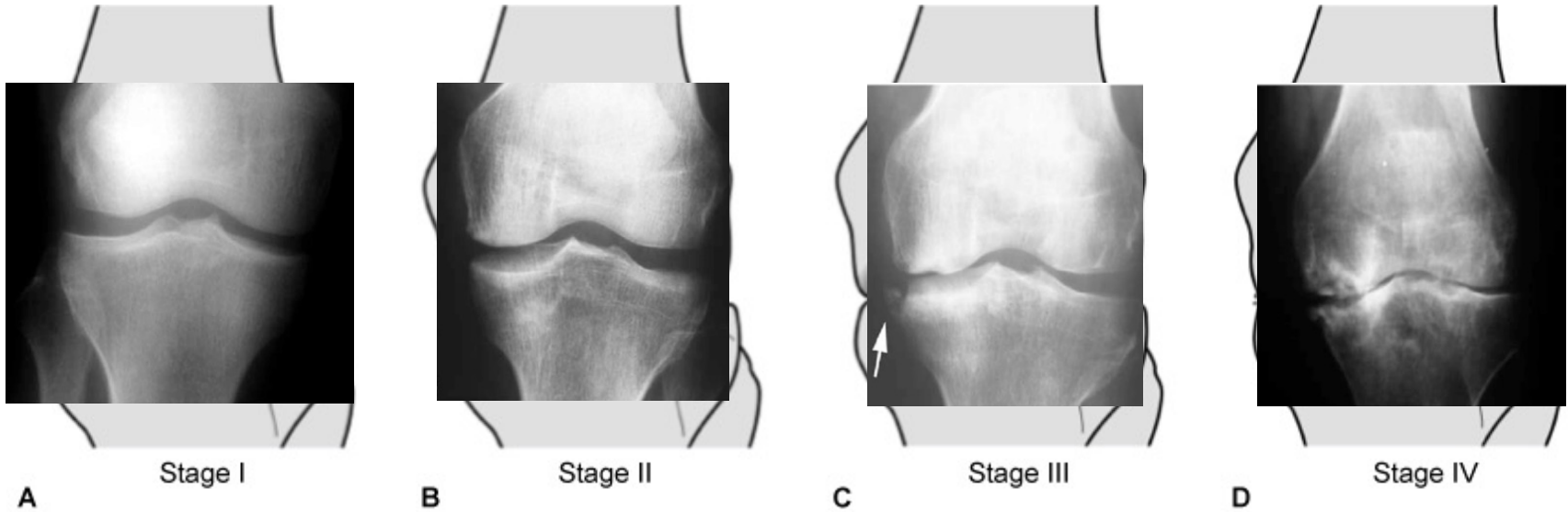


V

Humerus başı ve glenoid'de dejeneratif değişiklikler

Evreleme

- Diz osteonekrozu



IV Etkilenmiş olan femoral kondilde düzleşme, çökme ve eklem aralığında kapanma/daralma



Tedavi

- Konservatif tedaviler
- Cerrahi tedaviler

Hasta yaşı

Hastalığın evresi

Nekrotik segmentin yerleşimi ve büyüklüğü

Altta yatan osteonekroz sebebi



Konservatif Tedavi

- Aktivite kısıtlaması, yükten kurtarma ve fizyoterapi uygulamaları
- Non-steroid antienflamatuar ajanlar
- **Farmakolojik tedaviler**
- **Statinler** (Adipozit doku hipertrofinin ve kemik içi basıncın azaltılması)
- **Enoksaparin** (Trombosit agregasyonunun inhibisyonu - antiagregan)
- **İlioprost** (Prostoglandin analogu, vasodilatör / antiagregan)
- **Bifosfanatlar** (Osteoklast inhibisyonu)

Evre 1 ve 2 ON'de kemik iliği ödemi ve eklem yüzeyinde kollaps gelişimini engelleyici etkinlik; uzun dönem etkinlik tartışmalı (*Level 2, Level 3*)

Glueck CJ ve ark., *Clin Orthop Relat Res*, 2005
Pritchett JW ve ark., *Clin Orthop Relat Res*, 2001
Johnson AJ ve ark., *Clin Orthop Relat Res*, 2014

Jager M ve ark., *Arthritis Res Ther*, 2008
Lai KA ve ark., *J Bone Joint Surg Am*, 2005
Kang P ve ark., *Joint Bone Spine*, 2012



Konservatif Tedavi

- **Biyofiziksel terapiler**
- ***Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi*** (Anjiogenezis ve osteogenezis indüksiyonu)
- ***Hiperbarik oksijen*** (Ekstrasellüler sıvıda O₂ konsantrasyonunu arttırıcı etki)
- ***Puls elektromanyetik terapiler*** (Anjiogenezis ve osteogenezis indüksiyonu)

Erken evre ON'de kemik iliği ödemi ve nekrotik lezyonun büyüklüğünü azaltıcı etkinlik;
ağrı kliniğinde gerileme ve fonksiyonel skorlarda yükselme (*Level 2, Level 3*)

Reis ND ve ark., *J Bone Joint Surg Br*, 2003

Alves EM ve ark., *Clin Rheumatol*, 2009

Massari L ve ark., *J Bone Joint Surg Am*, 2006

Banerjee S ve ark., *Orthop Clin North Am*, 2013



Cerrahi Tedavi

Eklem Koruyucu Cerrahiler

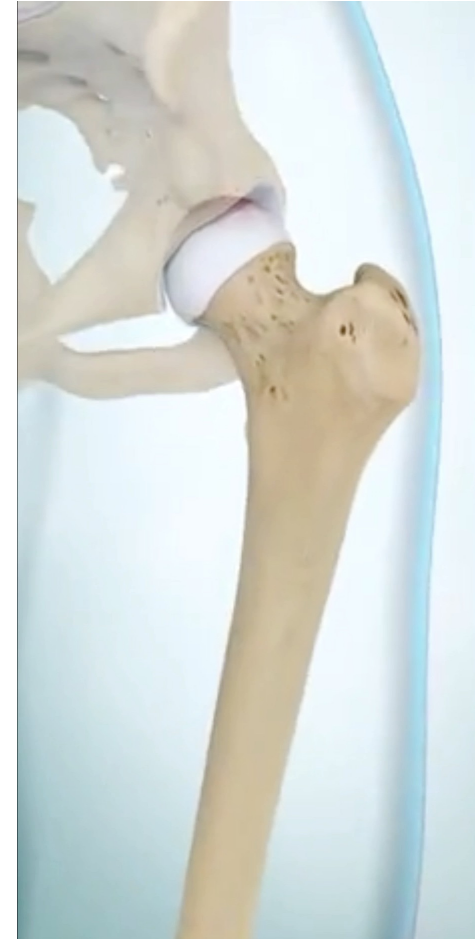
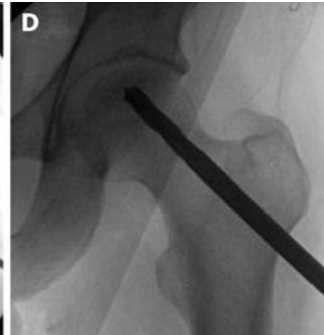
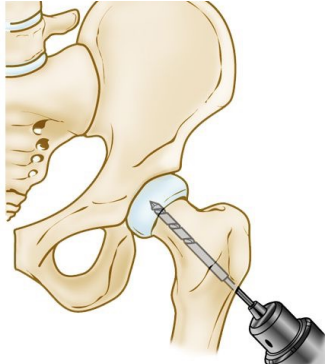


Eklem Replasman Cerrahileri



Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Kor-dekompresyon (Drilizasyon)**
 - Artmış kemik içi basıncı azaltmak
 - Nekrotik kemik dokusunu kanlandırmak
 - Evre 1 ve 2 ON'de etkin, en sık kullanılan cerrahi yöntem
 - İleri evre ON ve eklem yüzeyinde çökme olan olgularda kontrendike





Eklem Koruyucu Cerrahiler

- Kor-dekompresyon (Drilizasyon)**

YAZAR	Evre 1	Evre 2a	Evre 2b	Evre 3	Takip (YIL)	Evre 1 Sağ kalım	Evre 2a Sağ kalım	Evre 2b Sağ kalım	Evre 3 Sağ kalım
Al Omran 2013	13	25	23	-	6.1	%100	%80	%52	-
Aigner 2004	30	9	-	6	5.7	%97	%44	-	%33
Mont 2004	30	15	-	-	2	%80	%57	-	-
Lavernia 2000	15	30	-	22	3.4	%100	%56	-	-
Song 2007	39	64	17	43	7.2	%80	%77	%77	%35
Fairbank 1995	25	51	-	52	11	%88	%72	-	%26

Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Kor-dekompresyon (Drilizasyon)**

- Trombositten zengin plazma (PRP)
- Mezenşimal kök hücre
- Bone morfojenik protein (BMP)
- Osteojenik – Osteoindüktif etki



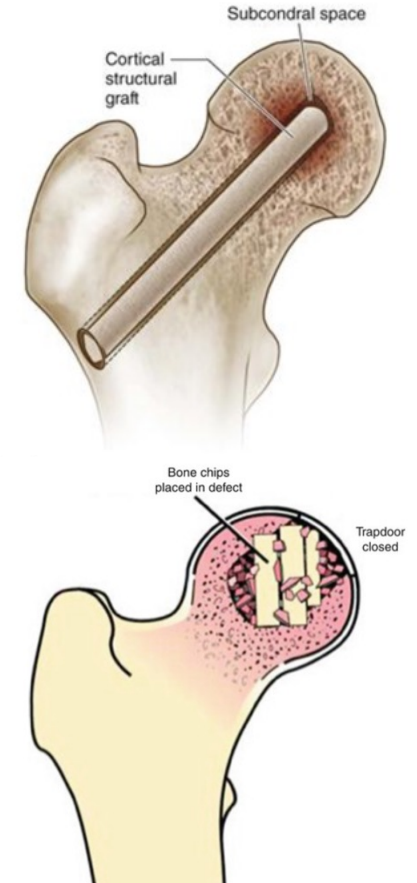
Tek başına uygulanan kor-dekompresyon cerrahisi ile kıyaslandığında uzun dönem takiplerde daha yüksek klinik skorlar, nekrotik lezyonun küçülmesi ve kollaps gelişimi açısından anlamlı iyilik hali (*Level 1, Level 2*)

Hernigou P, Beaujean F, *Clin Orthop Relat Res*, 2002

Gangji V ve ark, *J Bone Joint Surg Am*, 2004

Eklem Koruyucu Cerrahiler

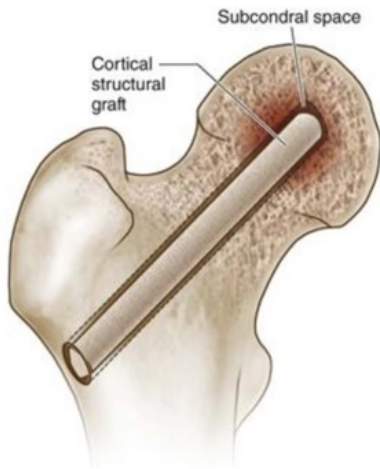
- **Non-vaskülerize greft uygulaması**
 - Nekrotik kemik uzaklaştırıldıktan sonra oluşan boşluğun allogreft, otoplast ya da kombinasyonları ile doldurulması
 - Erken evre (Evre 1-2) ve erken postkollaps (Evre 3) genç, aktif olgular
 - Başarısız kor-dekompresyon uygulamaları sonrası
 - Geç dönem Evre 3 ve Evre 4 olgularda, eklem yüzeyinde çökme olan olgularda kontrendike



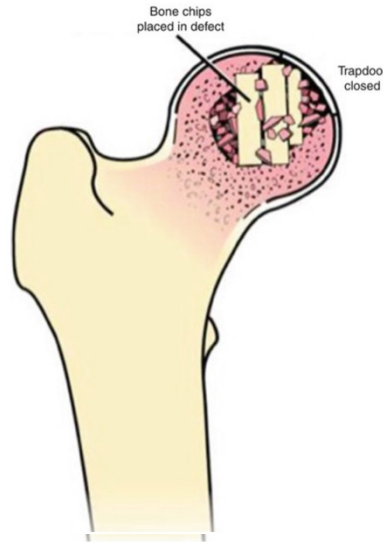
Eklem Koruyucu Cerrahiler

- Non-vaskülerize greft uygulaması

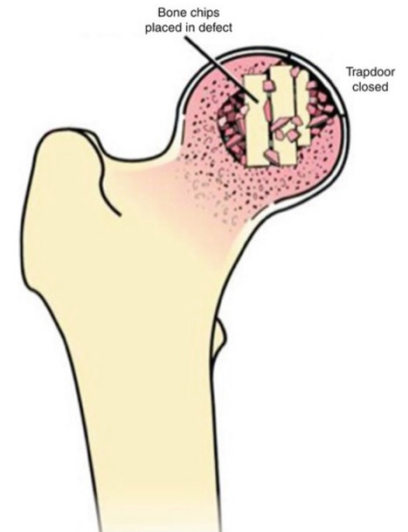
Phemister tekniği



Light-bulb tekniği



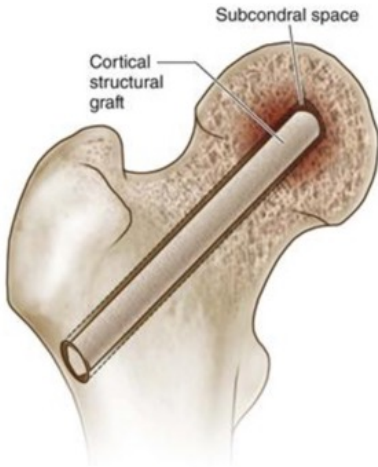
Trapdoor tekniği



Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Non-vaskülerize greft uygulaması**

Phemister tekniği



- 1949 yılında tanımlanmış bir teknik
- Kor-dekompresyon traktı kullanılarak Tibia-Fibula-İlium kortikal grefti yerleştirilmesi

Boetcher (1970): 6 yıl takip, **%79 iyi sonuç**
Smith (1980): 14 yıl takip, **%57 iyi sonuç**
Rijnen (2003): Evre 2-4 , 4 yıl takip, **%64 iyi sonuç**
Keizer (2006): Evre 1-4 , 7 yıl takip, **%56 iyi sonuç**

Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Non-vaskülerize greft uygulaması**

Light-bulb tekniği



- **Femur baş-boyun bileşkesinden** kapak açma
- İliak kanattan alınan kortikal ve spongioz greftin defekt alanına yerleştirilmesi
- Kapak tespiti için pin kullanma

Yamamoto (1989): Evre2-3, 9 yıl takip, **%61 iyi sonuç**

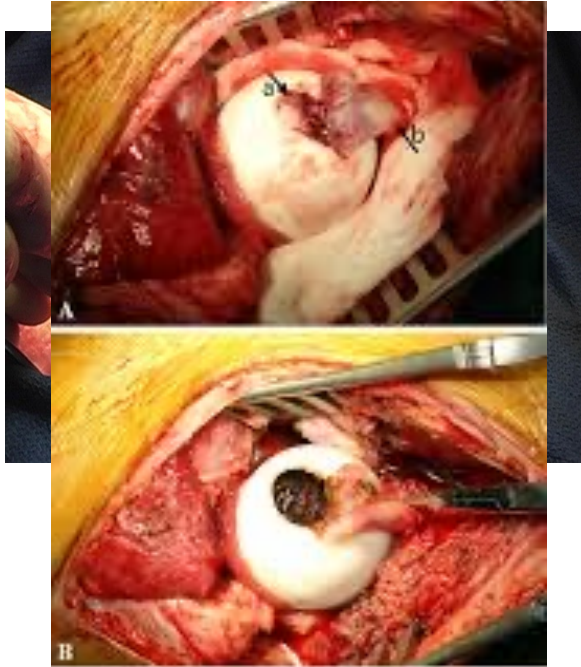
Rosenwaser (1994): Evre2-3, 12 yıl takip, **%86 iyi sonuç**

Mont (2003): Evre2-3, 4 yıl takip, **%86 iyi sonuç**

Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Non-vaskülerize greft uygulaması**

Trapdoor tekniği



- **Kalça dislokasyonu sonrası femur başından kapak açma**
- İliak kanattan alınan kortikal ve spongioz greftin defekt alanına yerleştirilmesi
- Kapak tespiti için pin kullanma

Meyers (1983): Evre 3-4 , 18 ay takip, **%71 iyi sonuç**

Mont (1998): Evre 3-4 , 2 yıl takip, **%73 iyi sonuç**

Seyler (2008): Evre 2-3 , 36 ay takip, **%82 iyi sonuç**

Eklem Koruyucu Cerrahiler

J Orthop Sci (2009) 14:662–665
DOI 10.1007/s00776-009-1360-9

JOURNAL OF
ORTHOPAEDIC SCIENCE
© The Japanese Orthopaedic Association

Case report

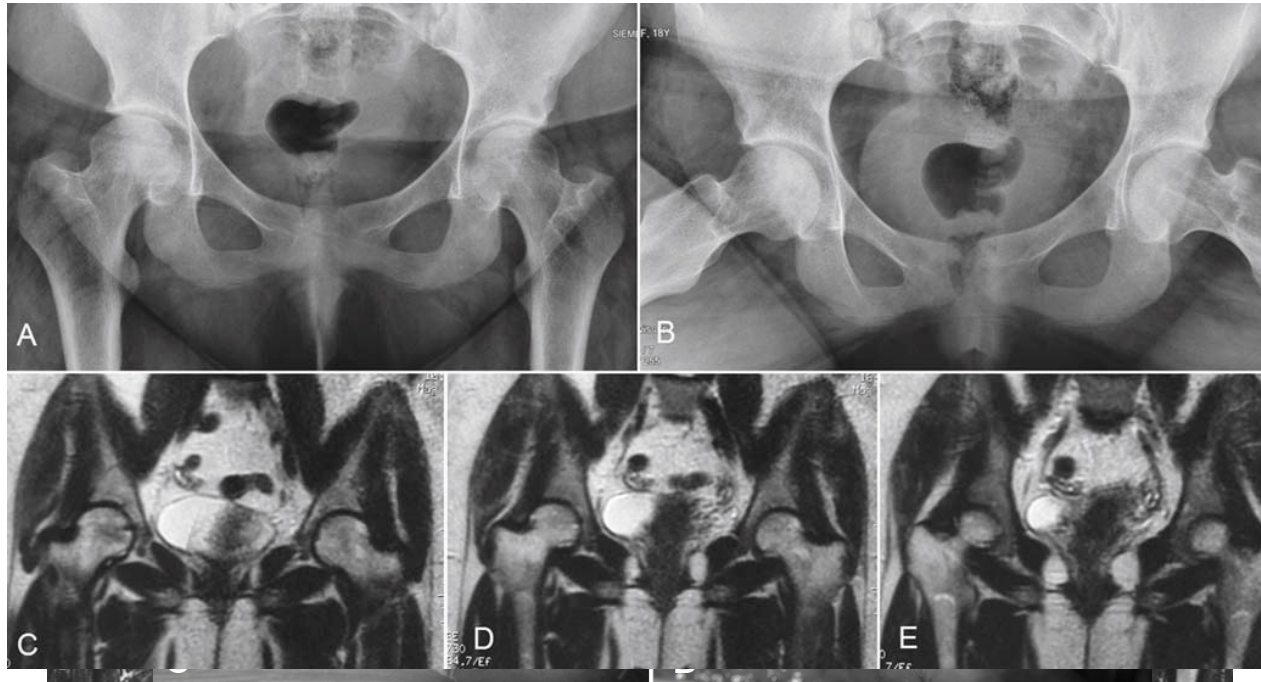
Hip osteonecrosis in Cushing's disease treated with bone-preserving procedures

MELİH GÜVEN¹, KORAY ÜNAY², CEMAL BES³, OĞUZ POYANLI², and BUDAK AKMAN²

¹Department of Orthopaedics and Traumatology, The Hospital of University of Abant İzzet Baysal, Bolu, Turkey

²Orthopaedics and Traumatology Clinic, Göztepe Training and Research Hospital, Göztepe, Istanbul, Turkey

³Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, The Hospital of University of Abant İzzet Baysal, Bolu, Turkey



Eklem Koruyucu Cerrahiler



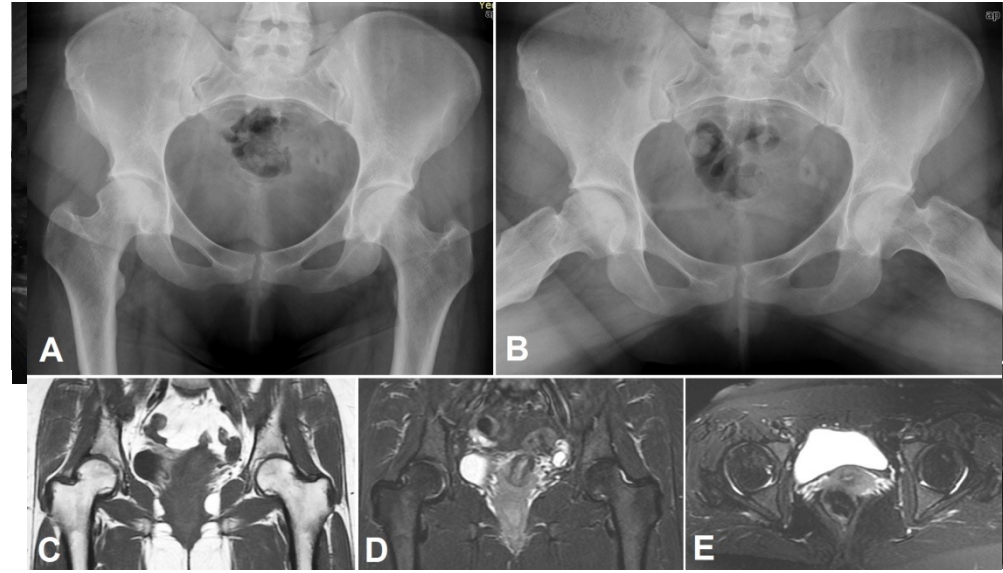
17th EFORT Congress

Geneva, Switzerland: 01-03 June 2016

A combined programme in partnership with swiss orthopaedics

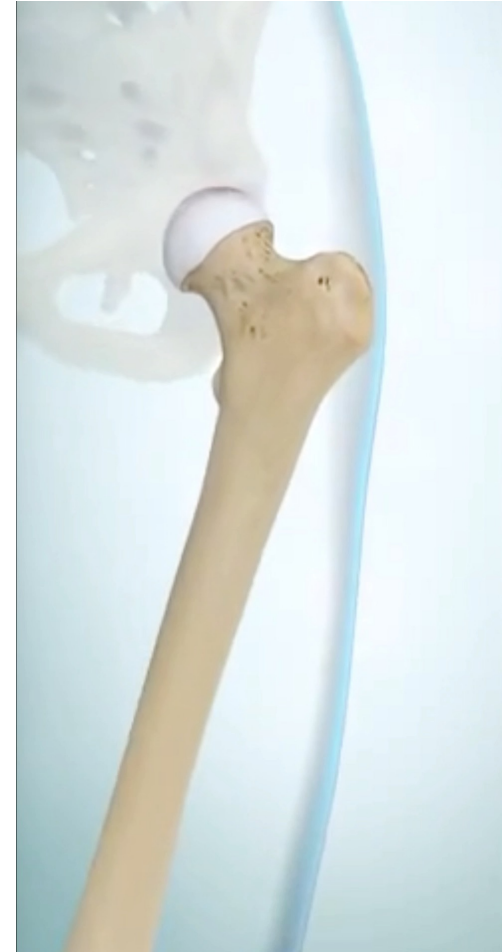


- 12 hastanın 16 kalçası
(7 Evre 2, 9 Evre 3 kalça)
 - 5 idyopatik, 4 kortikosteroid kullanımı, 2 Cushing sendromu, 1 uyuşturucu bağımlılığı,
- Ort. yaş 38 (30-60) yıl
- Ort. takip süresi 48 (12-107) ay
- Ort. kalça skorları
 - HHS - preop 53,43 – postop 83,81
 - NAHS – preop 51,56 – postop 86
 - VAS – 7,85 – 3.05
- % 81,2 – iyi ve mükemmel sonuç



Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Vaskülarize greft uygulaması**
 - Nekrotik kemik uzaklaştırıldıktan sonra boşluğun fibula ya da iliak kemikten alınan damarlı (arter ve ven) kemik grefti ile doldurulması ve damar anastomozu
 - Evre 1, 2 ve 3 ON
 - 50 yaş altı aktif hasta
 - Başarısız kor-dekompresyon uygulamaları sonrası
 - Evre 4 ON, eklem yüzeyinde 2 mm üzeri çökmesi olan, periferik arter hastalığı ve hemoglobinopatisi olan olgularda kontrendike



Eklem Koruyucu Cerrahiler

- Vaskülerize greft uygulaması



Urbaniak (1995): Evre 2-3 , 5 yıl takip, **%69 iyi sonuç**
Bakshi (2009): Evre1-3, 16,5 yıl takip, **%71 iyi sonuç**
Eward (2012): Evre1-2 , 10 yıl takip, **%75 iyi sonuç**
Yoo (2013): Evre 2-3, 10 yıl takip, **%93 iyi sonuç**
20. yılda %83 iyi sonuç



Uzun cerrahi süresi
Donör saha sorunları
Mikrocerrahi deneyim gereksinimi
Uzamış rehabilitasyon



Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Osteotomi girişimleri**
 - Öncelikle kalça eklemi (nadiren diz eklemi)
 - Açısal (varus-valgus) osteotomiler
 - Rotasyonel osteotomiler

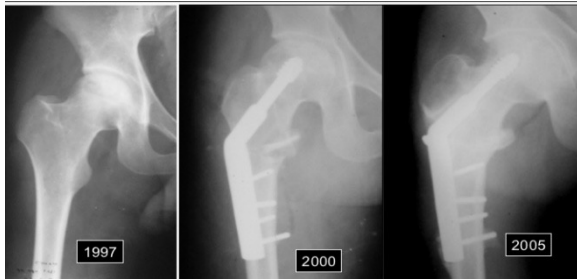
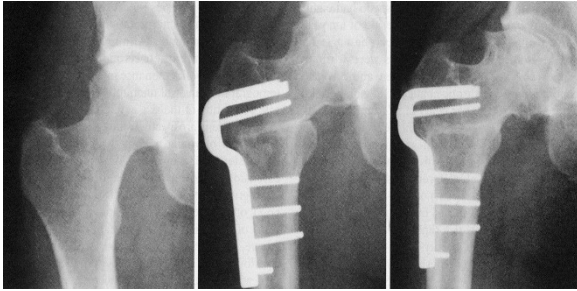
AMAÇ;

Yük taşıyan alandaki nekrotik-zayıf bölgenin sağlıklı bölge ile yer değiştirmesi

Eklem Koruyucu Cerrahiler

- Osteotomi girişimleri

Varus osteotomisi



Valgus osteotomisi



Rotasyonel osteotomi





Eklem Koruyucu Cerrahiler

- **Osteotomi girişimleri**
 - 2 mm'den az çökmesi olan Evre 2 ve 3 olgular
 - Nekroz alanının %30'dan az olduğu olgular
 - Eklem hareket kısıtlılığı olmayan olgular

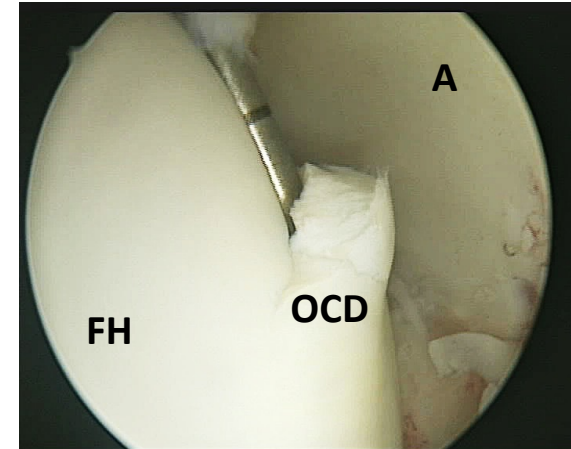
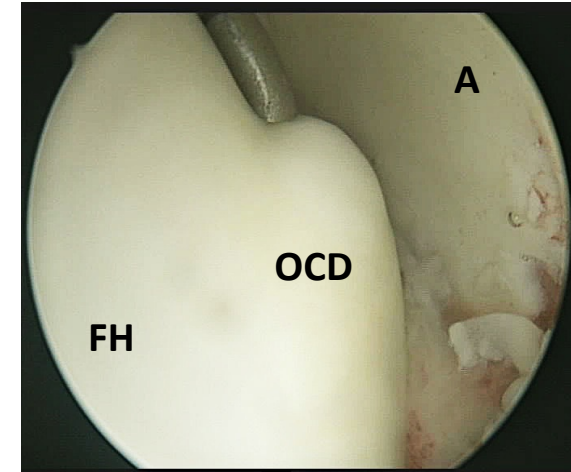
Ekstremité kısalık ya da uzunluğuna yol açma
Abduktör kuvvet kolu problemleri
Topallama
Olası kalça protezinde femoral geometri değişikliği
Kaynamama

Petek D ve ark., *EFORT Open Reviews*, 2019

Eklem Koruyucu Cerrahiler

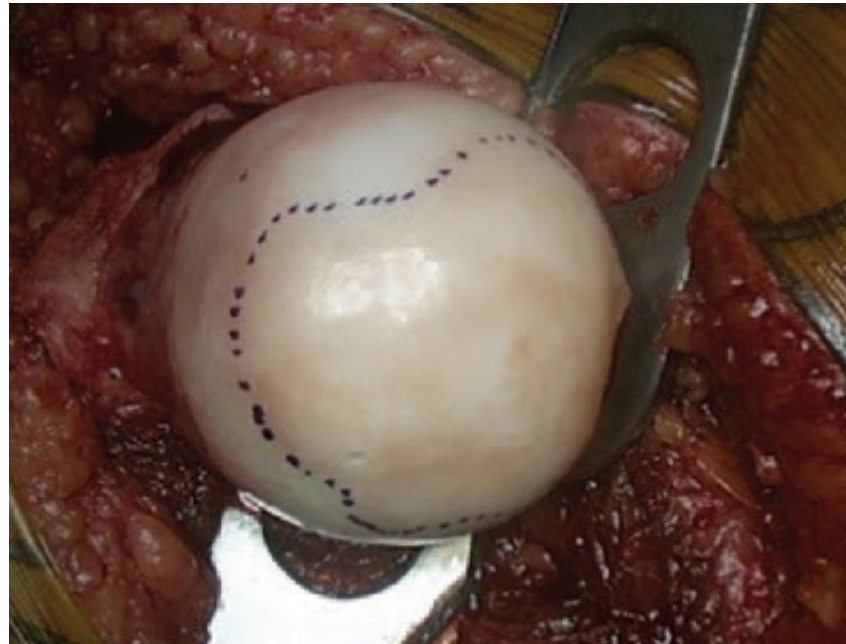
- **Kalça artroskopisi**

- Mekanik semptomlara yol açan intraartiküler patoloji varlığında yararlı (Labral yırtık, kondral flepler, serbest cisimler, sinovit)
- Femur başı lezyon bölgesinde kırıkta stabilitesini değerlendirme, ayrışmayı anlama
- Artroskopi destekli kor dekompresyon ve greftleme
- Belirgin eklem daralması ve eklem yüzeyinde çökmesi olmayan, mekanik semptomları bulunan hastalarda endike



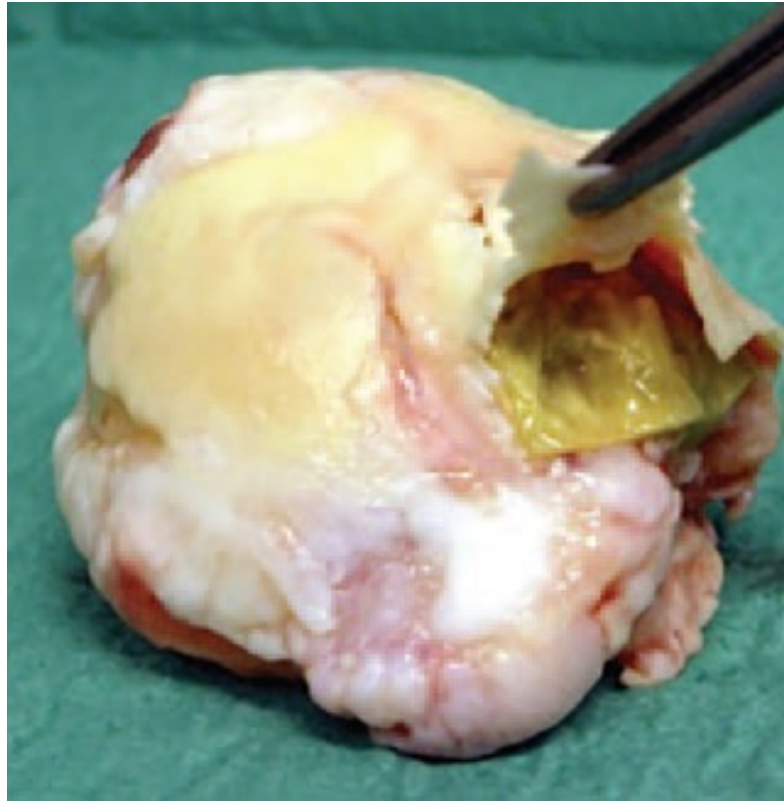


Eklem Koruyucu Cerrahiler





Eklem Replasman Cerrahileri



Eklem Replasman Cerrahileri

- Eklem replasman (protez) cerrahisi - Artroplastisi



Eklem Replasman Cerrahileri

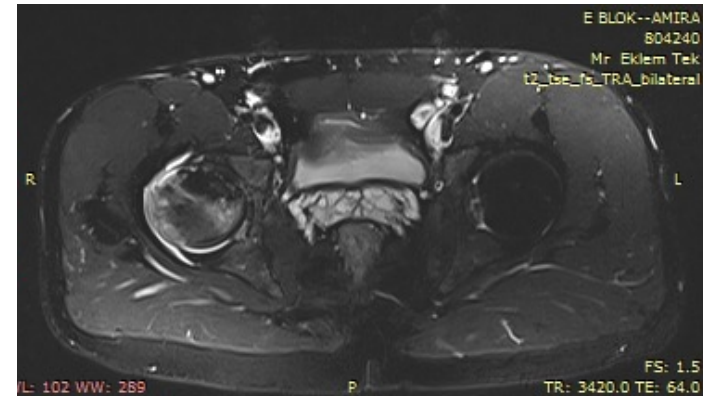
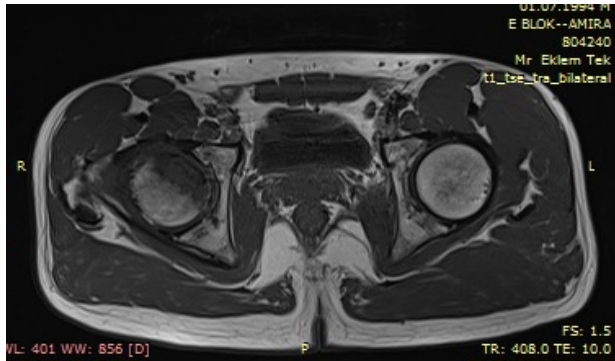
- Eklem replasman (protez) cerrahisi - Artroplastisi



Prognoz

25 yaş, erkek; SLE

2017



Prognoz

25 yaş, erkek; SLE

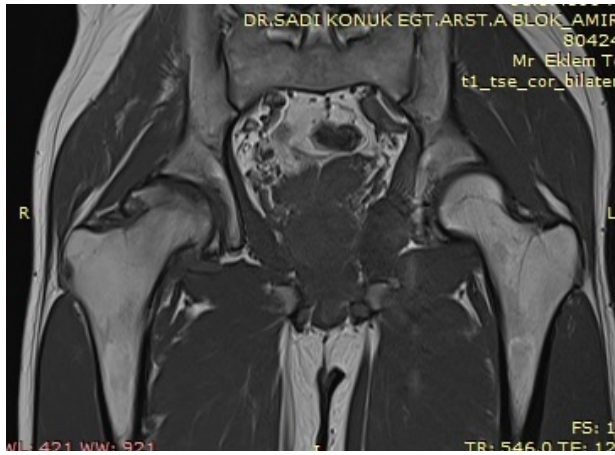
2018



Prognoz

25 yaş, erkek; SLE

2019





Prognoz

- Spontan iyileşme beklenmez !!!
- % 38-100 oranında ilerleme
 - Semptomatik olgularda % 85
 - Asemptomatik olgularda % 59
- Olguların %50'sinden fazlasında tanı koyulduktan sonraki ilk 3 yıl içerisinde cerrahi gereksinimi

Mont MA ve ark., *J Bone Joint Surg Am*, 2006

Mont MA ve ark., *J Bone Joint Surg Am*, 2010



Prognoz

Hastanın yaşı
Tanı koyulduğu andaki hastalık evresi
Nekrotik segmentin yerleşimi ve büyüklüğü
Altta yatan osteonekroz sebebi

50 yaş üstü hasta
Evre III ve üzeri hastalık
Kemikğin ve yük taşıma yüzeyinin %30'undan fazlasının etkilenmesi
Uzun süreli kortikosteroid kullanım öyküsü / aktif kullanımının devam etmesi



Teşekkür Ederim ...