

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi. Murat EREM

**ORTOPEDİK ONKOLOJİDE KULLANILAN LOKAL
ADJUVANLARIN KEMİK ÜZERİNE OLAN ETKİSİ;
DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cihan ÜNYILMAZ

EDİRNE - 2025

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi. Murat EREM

**ORTOPEDİK ONKOLOJİDE KULLANILAN LOKAL
ADJUVANLARIN KEMİK ÜZERİNE OLAN ETKİSİ;
DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cihan ÜNYILMAZ

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında desteklenmiştir

TÜBAP Proje No: 2024/208

EDİRNE - 2025



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU olmak üzere tezimin tamamlanmasında büyük emeği olan tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM'e, Prof. Dr. Mert ÇİFTDEMİR, Prof. Dr. Mert ÖZCAN'a, , Dr. Öğr. Üyesi Eşref Selçuk'a, Dr. Öğr. Üyesi Savaş Yıldırım'a beni yetiştiren sevgili aileme, her zaman yanımda olan eşim Esra Cevher ÜNYILMAZ'a ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
KEMİK EMBRIOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	4
HİSTOLOJİK YAPI	6
İNSAN VE RAT ANATOMİSİ	7
LOKAL ADJUVANLAR	12
KEMİK NEKROZU VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	52
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

RFA	: Radyofrekans Ablasyon
PTH	: Paratiroid Hormon
PMMA	: Polimetilmetakrilat
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
H&E	: Hematoksilin ve Eozin

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik tümörlerinin cerrahi tedavisinde intralezyonel küretaj, tümör dokusunun makroskopik olarak çıkarılmasını hedefleyen önemli bir yöntemdir. Ancak bu yöntem, mikroskopik seviyede tümör kalıntılarının geride kalması nedeniyle yüksek düzeyde nüks oranlarına yol açabilir. Özellikle benign agresif tümörler, mikroskopik rezidu doku nedeniyle tekrarlama eğilimindedir ve bu durum tedavi sonuçlarını ciddi şekilde etkileyebilir. Bu sorunu çözmek için genişletilmiş küretaj adı verilen bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte, küretaj sonrası tümör kavitesinin duvarlarına çeşitli kimyasal veya fiziksel lokal adjuvanlar işlenir (1)

Lokal adjuvanlar arasında fenol, sıvı azot, radyofrekans ablasyon (RFA), sıcak su ve kemik çimentosu en yaygın kullanılan ajanlardır. Bu ajanların her biri, mikroskopik tümör kalıntılarının inaktivasyonunda farklı mekanizmalarla çalışır ve nüks oranının azalmasında önemli bir rol oynar (1, 2). Ancak, mevcut literatür, bu ajanların sağlıklı kemik dokusu üzerindeki etkilerini ve yan etkilerini yeterince kapsamlı bir şekilde değerlendirememiştir. Bu nedenle, lokal adjuvanların oluşturduğu nekroz derinliği, yapısal değişiklikler ve toksisite profilleri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (3).

Genişletilmiş küretaj sırasında kullanılan lokal adjuvanların, sadece rezidu tümör kalıntılarını inaktive etmekle kalmayıp, aynı zamanda sağlıklı kemik dokusunu nasıl etkilediği de kritik bir sorudur. Sıcak su uygulaması, doku üzerinde termal etkiler oluşturarak tümör hücrelerini inaktive edebilirken, fenol güçlü kimyasal etkisiyle etkili bir inaktivasyon sağlar (1, 4). Öte yandan, sıvı azot ve radyofrekans ablasyon gibi yöntemler, çevre dokularda derin nekroz oluşturma potansiyeline sahiptir ve bu durum potansiyel komplikasyonlara yol açabilir (5).

Kemik çimentosu, mekanik stabilite sağlamasının yanı sıra, tümör kavitesinde termal etkiler oluşturarak rezidu tümör hücrelerini inaktive edebilir. Ancak, kemik çimentosunun uzun vadeli etkileri ve sağlıklı dokulardaki olası olumsuz sonuçları hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır

(3). Bu bağlamda, bu çalışmada lokal adjuvanların sağlıklı kemik dokusu üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkileri sistematik bir şekilde değerlendirilecektir.

Bu çalışmanın temel amacı, farklı lokal adjuvanların sağlıklı kemik dokusu üzerindeki etkilerini deneysel bir model üzerinde incelemektir. Çalışma kapsamında, fenol, sıvı azot, radyofrekans ablasyon, sıcak su, koter ve kemik çimentosu gibi ajanların nekroz derinliği ve dokusal değişiklikler üzerindeki etkileri değerlendirilecektir (5). Bu değerlendirme sırasında, her bir yöntemin avantajları, dezavantajları ve klinik uygulamalardaki potansiyel kullanımları analiz edilecektir.

Genişletilmiş küretaj sırasında kullanılan yöntemlerin uzun vadeli etkilerini anlamak, bu tedavi protokollerinin klinik uygulamalara entegrasyonu için önemlidir. Örneğin, fenolün toksik etkilerinin yüksek konsantrasyonlarda daha belirgin olduğu ve çevre dokulara zarar verebileceği bilinmektedir (2). Bunun aksine, sıvı azotun kriyoterapi etkisiyle çevre dokularda daha geniş bir nekroz alanı oluşturduğu ancak bu durumun bazen istenmeyen doku kayıplarına yol açabileceği belirtilmiştir (3). Bu bağlamda, radyofrekans ablasyon ve sıcak su uygulamaları gibi termal yöntemlerin sağlıklı doku üzerindeki etkilerinin daha az olduğu ve bu yöntemlerin kullanımının daha güvenli olabileceği öne sürülmektedir (1, 5).

Sıcak su uygulaması, özellikle minimal invaziv yapısı sayesinde daha az doku hasarına neden olabilecek bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (1). Bunun yanı sıra, fenolün güçlü kimyasal etkisi, kriyoterapinin geniş doku nekroz etkisiyle karşılaştırılacaktır. Bu analiz, her bir yöntemin klinik kullanım sırasında sağlayabileceği avantajları ve dezavantajları daha iyi anlamayı hedeflemektedir.

Lokal adjuvanların cerrahi başarısı üzerindeki etkilerini anlamak için, bu ajanların histolojik ve radyolojik sonuçları detaylı bir şekilde incelenecektir. Nekroz derinliği, sağlıklı dokular üzerindeki yapısal değişiklikler gibi parametreler değerlendirilecektir. Örneğin, kemik çimentosunun termal etkileriyle sağladığı tümör kontrolü, bu materyalin sağlıklı kemik dokusundaki uzun vadeli etkileriyle birlikte ele alınacaktır (3). Benzer şekilde, radyofrekans ablasyonun enerji temelli etkilerinin, tümör kavitesindeki mikro düzeydeki rezidu dokunun temizlenmesi sırasında sağlıklı kemik dokuyu ve çevre dokuları nasıl etkilediği de incelenektir.(5).

Bu çalışma, sadece mevcut yöntemlerin etkinliğini karşılaştırmakla kalmayacak, aynı zamanda bu yöntemlerin kombinasyonlarının kullanımıyla daha etkili ve güvenli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik öneriler sunacaktır. Örneğin, sıcak su uygulaması ve radyofrekans ablasyonun birlikte kullanılması, hem minimal invaziv bir tedavi hem de daha geniş bir inaktivasyon etkisi sağlayabilir. Benzer şekilde, kriyoterapinin fenol ile kombine

edilmesi, tümör kontrolünü artırabilirken sağlıklı doku üzerindeki olumsuz etkilerin azaltılmasına katkıda bulunabilir (1, 3).

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, sadece lokal adjuvanların sağlıklı kemik dokusu üzerindeki etkilerini anlamaya değil, aynı zamanda bu tedavi yöntemlerinin cerrahi protokollere daha etkili bir şekilde entegrasyonuna yönelik stratejiler geliştirmeye de yardımcı olacaktır. Lokal adjuvanların biyolojik ve mekanik etkilerini detaylı bir şekilde analiz ederek, sağlıklı kemik dokusunun korunması ve cerrahi başarı oranlarının artırılması için önemli bir rehber sunmayı hedeflemektedir. Ayrıca, bu çalışma, ortopedik onkoloji alanında gelecekte yapılacak araştırmalara da ışık tutacak bir temel sağlayacaktır.



GENEL BİLGİLER

KEMİK EMBRİYOLOJİSİ HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Kemik dokusu, organizmanın mekanik destek, hareket kabiliyeti ve metabolik denge gibi kritik işlevlerini sağlayan karmaşık ve dinamik bir yapıdır. Sürekli yenilenme özelliği, organizmanın çevresel değişikliklere uyum sağlamasına olanak tanır. Kemik dokusu, hem dayanıklılık hem de esneklik özelliklerini birleştirerek biyomekanik ihtiyaçları karşılamanın yanı sıra metabolik süreçlere katkıda bulunur (6). Bu dokunun eşsiz özellikleri, iskelet sisteminin yalnızca yapısal bir çerçeve sağlamakla kalmayıp organizmanın genel sağlığını desteklemesinde de temel bir rol oynar.

Kemik dokusunun mineralizasyon yeteneği, hidroksiapatit kristallerinin kollajen liflerin çevresinde düzenlenmesiyle gerçekleşir. Bu süreç, kemiğin hem mekanik dayanıklılığını hem de esnekliğini artırır. Ayrıca, kemik dokusunun organizmanın pH dengesini tamponlama yeteneği, asit-baz dengesinin korunmasında kritik bir rol oynar (7).

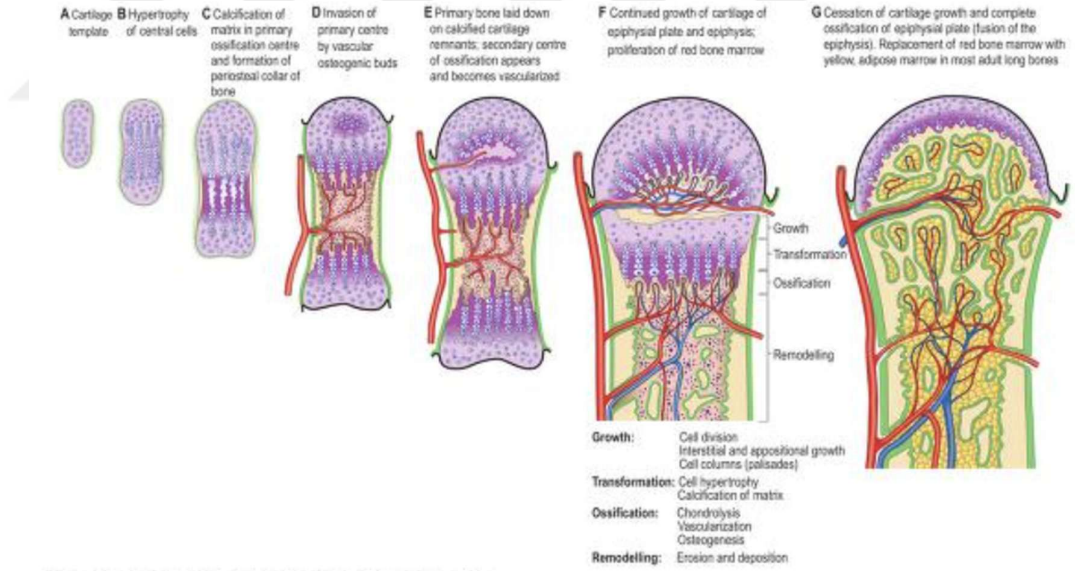
Kemik dokusu, organizma boyunca önemli fonksiyonları yerine getiren dinamik bir mikroçevre sağlar. Kortikal ve trabeküler bölgelerden oluşan bu yapı, hem mekanik hem de metabolik işlevleri optimize eder. Kortikal kemik, yüksek mekanik dayanıklılığı ile yük taşıma kapasitesini desteklerken, trabeküler kemik metabolik aktivite açısından daha yoğundur. Bu özellikler, kemiğin mikro ve makro yapılarındaki uyumun sağlanmasında kritik rol oynar (6).

Embriyolojik Gelişim

Kemik dokusunun gelişimi, embriyonik dönemde mezodermal tabakadan başlar ve bu süreçte mezenkimal hücrelerin farklılaşmasıyla şekillenir. Kemik dokusunun gelişiminde iki ana mekanizma rol oynar: intramembranöz ve endokondral ossifikasyon (7).

- **İntramembranöz Ossifikasyon:** Düz kemiklerin (kafatası ve klavikula gibi) gelişiminde etkin olan bu süreçte, mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşerek kemik matrisi oluşturur. Bu hızlı mineralizasyon süreci, düz kemiklerin erken yapısal bütünlüğünü sağlar.
- **Endokondral Ossifikasyon:** Uzun kemiklerin oluşumunda etkili olan bu mekanizma, kıkırdak şablonunun kemik dokusuna dönüşümünü içerir. Osteoklastlar, kıkırdak dokusunu parçalayarak yerine osteoblastların oluşturduğu kemik matrisi ile değiştirir. Bu süreç, fetus döneminde başlar ve ergenlik dönemi boyunca devam ederek iskelet büyümesini destekler.(Şekil 1)

Embriyonik süreç sırasında kemik iliği oluşur ve hematopoez (kan hücresi üretimi) merkezi haline gelir(8) . Bu süreç, bağışıklık yanıtı ve oksijen taşıma kapasitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, osteoblast, osteoklast ve osteositlerin koordineli etkileşimi, kemik yapısının şekillenmesi ve dinamik dengesinin korunmasında belirleyicidir.



Şekil 1. Endokondral ossifikasyonun basamakları (9)

Fizyolojik Fonksiyonlar

Kemik dokusu, organizmanın mineral metabolizması, hematopoez ve mekanik destek gibi temel ihtiyaçlarını karşılamada kritik bir rol oynar. Kalsiyum ve fosfat gibi minerallerin depo edilmesi ve dolaşıma salınması, kemik dokusunun metabolik işlevlerini öne çıkarır. Paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitonin, bu süreçte önemli düzenleyicilerdir (8).

Hematopoez, kemik iliğinde gerçekleşir ve kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ile trombositlerin üretimini kapsar. Bu mikroçevre, bağışıklık sistemi hücrelerinin oluşumu ve dolaşıma katılımı için kritik bir ortam sağlar. Kemik dokusunun mekanik yükleri algılayarak yeniden yapılanmayı destekleme özelliği de dikkat çekicidir. Osteositler, mekanik uyarılara yanıt vererek bu süreci yönlendirir (6).

Fizyolojik açıdan, kemik dokusunun dayanıklılığı, kollajen lifler ve hidroksiapatit kristalleri arasındaki uyumdan kaynaklanır. Bu özellik, kemiğin sağlamlığını ve esnekliğini artırarak mikro hasarların onarılmasını kolaylaştırır. Ayrıca, kemik dokusu organizmanın asit-baz dengesine katkıda bulunarak homeostazın sürdürülmesine yardımcı olur (7).

HİSTOLOJİK YAPI

Kemik dokusu, kortikal ve trabeküler olmak üzere iki ana bölüme ayrılır:

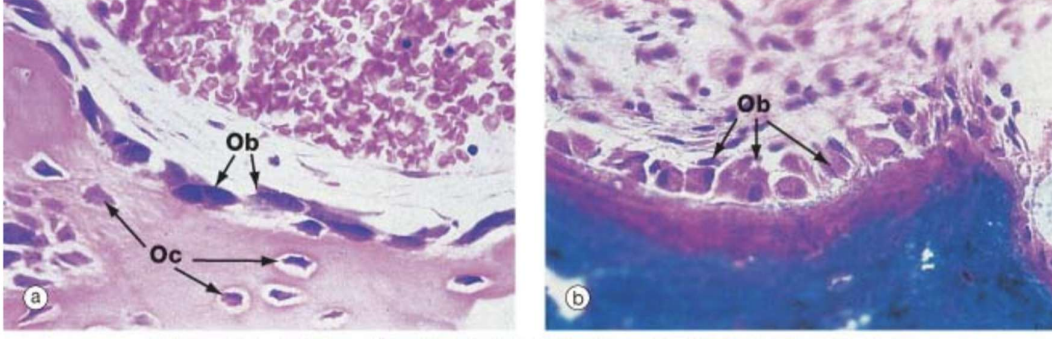
- **Kortikal Kemik:** Yoğun ve sert yapısıyla mekanik destek sağlar. Osteonlar (Havers sistemleri), kortikal kemiğin temel birimleridir ve bu yapı uzun süreli yük taşıma kapasitesini artırır.
- **Trabeküler Kemik:** Daha hafif ve süngerimsi bir yapıya sahip olan bu bölge, metabolik aktivitenin yoğun olduğu bir alandır. Geniş yüzey alanı, mineral değişim süreçlerini hızlandırırken kırıkların iyileşmesinde önemli bir rol oynar.

Kemik dokusunun histolojik yapısı, organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Organik bileşenler (özellikle kollajen lifler), kemiğe esneklik kazandırırken; inorganik bileşenler (kalsiyum hidroksiapatit kristalleri) kemiğin sertliğini sağlar (6). Bu iki bileşenin uyumu, kemiğin dayanıklılık ve esneklik özelliklerini destekler.

Kemik hücreleri üç ana kategoriye ayrılır:

- **Osteoblastlar:** Yeni kemik dokusu sentezinden sorumlu hücrelerdir ve kollajen liflerin üretiminde rol oynar.
- **Osteositler:** Olgun kemik hücreleri olarak mekanik uyarılara adaptasyon ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır.
- **Osteoklastlar:** Kemik dokusunun yıkımını gerçekleştirerek yeniden yapılanma ve hasarlı dokuların onarılmasında kritik rol oynar.(Şekil 2)

Histolojik açıdan, kemik dokusu damar ve sinir yapıları ile zengin bir bağlantıya sahiptir. Damarlar, kemiğin beslenmesini ve iyileşmesini desteklerken; sinir lifleri mekanik uyarıların algılanmasında ve nörolojik işlevlerin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (6).



Şekil 2. Aktif osteoblastlar ve osteoid (a) H & E $\times 320$ (b) Kalsifiye olmamış kesit (10) Dinamik Yapı ve Re-modelling

Kemik dokusu, yaşam boyunca dinamik bir şekilde yeniden yapılır. Osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki denge, kemiğin çevresel faktörlere uyum sağlamasını ve yapısal bütünlüğünü korumasını sağlar. Bu süreç, yaşlanma, travma ve metabolik hastalıklar gibi durumlarda önemli değişikliklere uğrayabilir. Osteoporoz gibi durumlar, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve dayanıklılığın düşmesine neden olur (7).

Kemik dokusunun dinamik yapısının anlaşılması, cerrahi yaklaşımların ve tedavi protokollerinin etkinliğini artırmak için önemlidir. Özellikle adjuvan tedavilerle kombine edilen cerrahi müdahalelerde, kemiğin histolojik özelliklerinin detaylı bir şekilde bilinmesi başarı oranlarını artırabilir. Bu bağlamda, kemik dokusunun mikro ve makro düzeyde incelenmesi, tedaviye yönelik yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesinde temel oluşturur.

Son olarak, kemik dokusunun yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler, organizmanın genel sağlık durumuna dair önemli ipuçları sağlar. Kemik yoğunluğunun ölçümü ve histolojik analizler, kemiğin yenilenme süreçlerindeki aksaklıkları tespit etmek için kritik bir araçtır. Bu tür bilgiler, mevcut tedavi yaklaşımlarını iyileştirmek ve yenilerini geliştirmek için vazgeçilmezdir.

İNSAN VE RAT ANATOMİSİ

İnsan Pelvis Anatomisi

İnsan pelvis anatomisi, yalnızca hareket ve denge sağlamanın ötesinde, iç organların korunması, doğum ve postürün desteklenmesi gibi çok yönlü işlevler sunan karmaşık bir yapıdır. Pelvis, os ilium, os ischium ve os pubis adı verilen üç ana kemikten oluşur. Bu kemikler sakrum ve koksiks ile birleşerek pelvis halkasını oluşturur. (Şekil 3) İnsan pelvisinin anatomik yapısı, iki temel bölüme ayrılır:

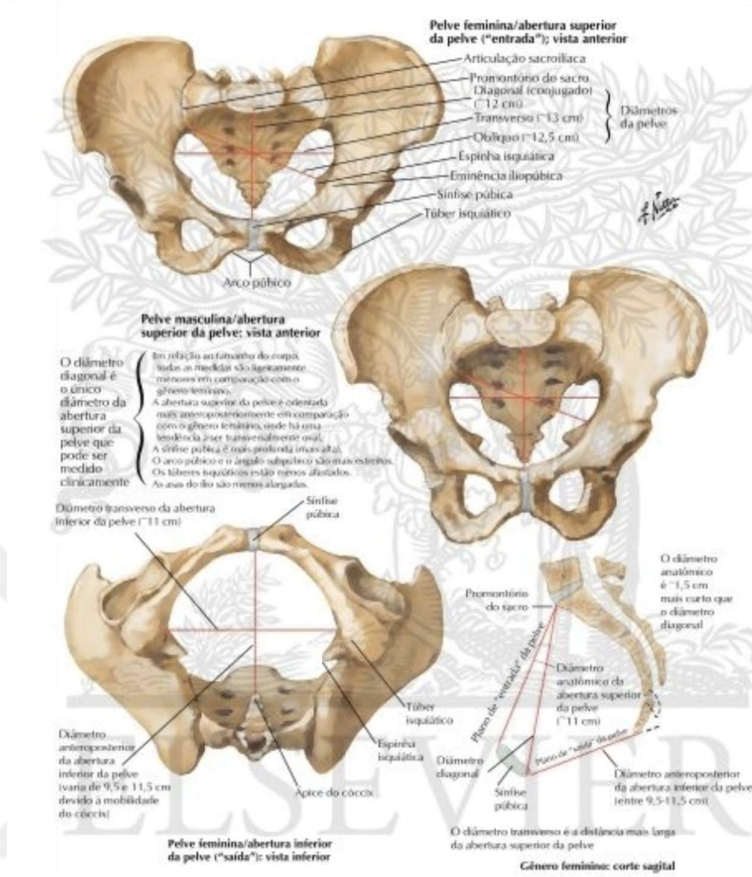
- **Pelvis Major (Büyük Pelvis):** Karın boşluğunun alt sınırını oluşturarak abdominal organların desteklenmesine katkıda bulunur(11).
- **Pelvis Minor (Küçük Pelvis):** Mesane, rektum ve reproduktif organların yer aldığı, koruma ve destek işlevi sağlayan bölgedir (11).

Pelvisin stabilitesi, ligamentler, kaslar ve sinir ağlarının koordinasyonu ile sağlanır. Ligamentum sacroiliaca anterior ve posterior ligamentleri, pelvisin yük taşıma kapasitesini artırırken, pelvik taban kasları olan levator ani ve coccygeus, organların pozisyonunu korur ve inkontinansı önler(8). Sinirler, pelvik organların motor ve duyuşal kontrolünü sağlar. Özellikle sakral pleksus ve pudendal sinir, bu bölgede önemli işlevleri yerine getirir.

Kadın ve erkek pelvisleri arasında belirgin anatomik farklılıklar bulunur. Kadın pelvisinde daha geniş bir subpubik açı ve daha büyük bir pelvik açıklık varken, erkek pelvisinde kompakt ve daha dar bir yapı gözlenir. Bu farklılıklar, özellikle doğum sırasında fetüsün geçişini kolaylaştırmak için evrimsel bir adaptasyonun sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Kadın pelvisinin esnekliği, pubik simfizinin doğum sırasında geçici olarak genişlemesine olanak tanır (11).

İnsan pelvisinin fonksiyonel yapısı, yalnızca kemik ve kas yapılarını değil, aynı zamanda damarlanma ve sinir ağı gibi unsurları da içerir. Pelviste yer alan arterler (örneğin arteria iliaca interna) ve venler, bölgenin beslenmesi ve metabolik faaliyetleri için kritik bir öneme sahiptir. Bunun yanı sıra, lenfatik sistem, pelvik organların bağışıklık sistemine entegrasyonunda rol oynar (11).

İnsan pelvisinin bu özellikleri, travmaya dayanıklılık ve biyomekanik destek gibi kritik işlevleri mümkün kılar. Ayrıca doğum esnasında pelvik taban kaslarının gevşemesi ve pelvik bağların esnekliği, pelvisin adaptif yapısının bir göstergesidir. Bu adaptasyonlar, kadın pelvisinin doğum sırasında işlevsel bütünlüğünü korurken, normal anatomik pozisyonuna dönmesini sağlar.



Şekil 3. Pelvis anatomisi (12)

Rat Pelvis Anatomisi

Rat pelvis anatomisi, temel yapısal özellikler açısından insan pelvisine benzese de, hareket ve adaptasyon ihtiyaçlarına yönelik belirgin farklılıklar içerir. Rat pelvisinde os ilium, os ischium ve os pubis kemikleri birleşerek pelvis halkasını oluşturur. Bu yapı, omurganın alt kısmı ile bağlantılıdır ve arka ekstremitelerin desteklenmesinde kritik bir rol oynar (13). (Şekil 4)

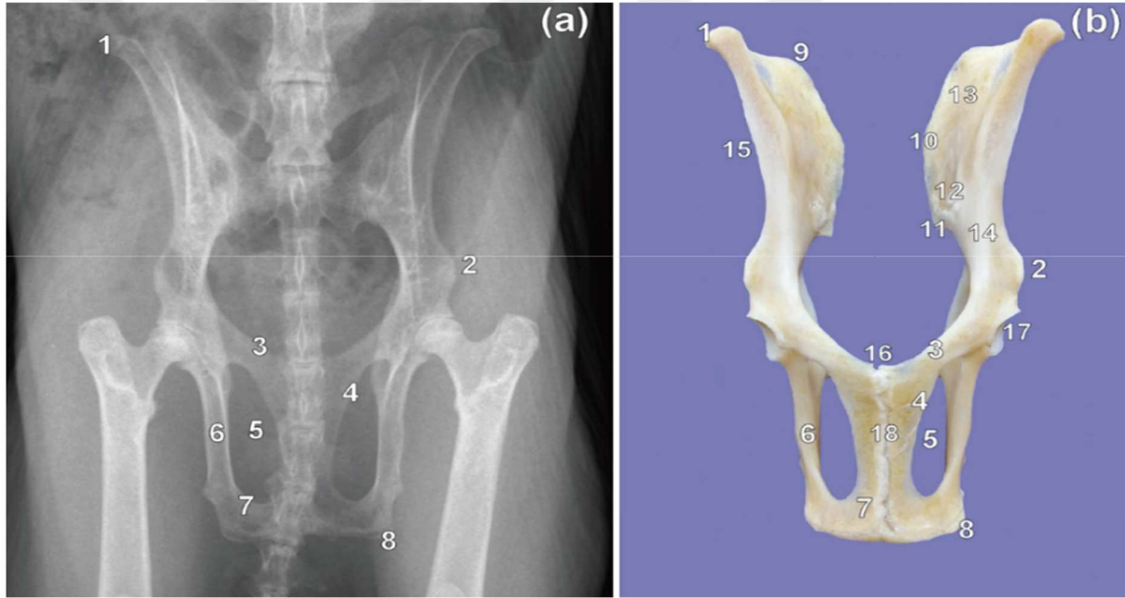
Rat pelvisinde pelvis major ve pelvis minor bölümleri tanımlanabilir. Ancak, insan pelvisine kıyasla daha küçük ve kompakt bir yapıya sahiptir. Özellikle rat pelvisinde koksiksin uzun ve esnek bir yapıya sahip olması, kuyruğun hareket kabiliyeti ve denge işlevlerinde belirgin bir avantaj sağlar. Kuyruk, aynı zamanda ısı düzenlenmesi ve çevresel uyum açısından da önem taşır (13).

Pelvik kaslar ve bağ dokuları, rat pelvisinin stabilitesini destekler. Levator ani kası ve pelvik bağ dokuları, pelvik organların yerinde kalmasını sağlar. Rat pelvisinde cinsiyet farklılıkları belirgindir; dişi ratlarda pelvis açıklığı doğum sırasında fetüsün geçişine uyum

sağlamak için geçici olarak genişleyebilir. Erkek rat pelvisinde ise reproduktif organların yerleşimi ve boyutları, üreme işlevlerini optimize edecek şekilde organize olmuştur (8).

Rat pelvis anatomisinin bir diğer önemli özelliği, kemik yapısındaki yüksek yoğunluk ve elastikiyet oranıdır. Bu özellikler, ratların çevik hareket etme kapasitesini artırır ve doğal ortamlarında hayatta kalma şanslarını yükseltir. Ayrıca, rat pelvisinde yer alan ligamentlerin dayanıklılığı, arka bacakların yüksek enerji üretimine olanak sağlar (13).

Rat pelvisinin damar sistemi ve sinir bağlantıları da insan pelvisinden farklılık gösterir. Özellikle, rat pelvisinde dolaşım sistemi, metabolik ihtiyaçları karşılamak ve pelvik organların işlevselliğini sürdürmek için optimize edilmiştir. Sinir ağı ise, kuyruğun hassas hareket kabiliyeti ve çevresel uyarılara tepki vermesi için kritik bir role sahiptir.



Şekil 4. Rat pelvisinin ventrodorsal radyografik görünümü (a) ve ventral fotoğrafik görünümü (b).

1. Kranial ventral iliak omurga; 2. Kaudal ventral iliak omurga; 3. Pubik kemiğin kranial ramusu; 4. Pubik kemiğin kaudal ramusu; 5. Obturator foramen; 6. İskium gövdesi; 7. İskium; 8. İskiatik tüberozite; 9. iliak krest; 10. kranial dorsal iliak omurga; 11. kaudal dorsal iliak omurga; 12. auriküler yüzey; 13. iliak yüzey; 14. ilium gövdesi; 15. ilium kanadı; 16. pubik kemiğin pekteni; 17. asetabulum; 18. pelvik simfiz(13)

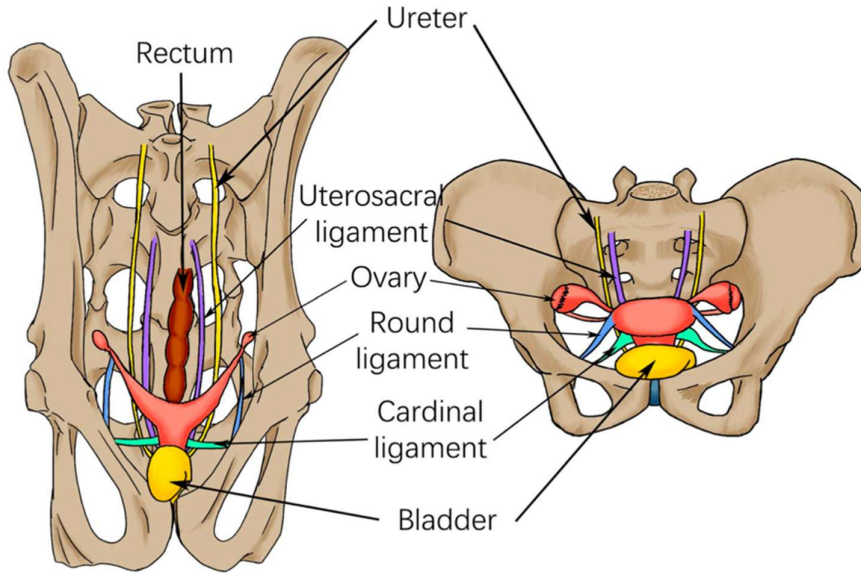
İnsan ve Rat Pelvis Anatomisinin Karşılaştırılması

İnsan ve rat pelvis anatomisi arasında hem benzerlikler hem de önemli farklılıklar bulunmaktadır. İnsan pelvisinin birincil işlevi, ağırlık taşıma ve iç organların korunması iken, rat pelvisinde hareket kabiliyeti ve denge ön plandadır. İnsan pelvisindeki cinsiyete bağlı farklılıklar doğum sürecine yönelik evrimsel adaptasyonlarla belirginleşmiştir. Buna karşın, rat pelvisinde bu farklılıklar daha çok reproduktif sistemin organizasyonu ve hareket kabiliyeti ile ilişkilidir (11, 13).

İnsan pelvisinin karmaşık yapısı, dik duruş ve bipedal hareket için optimize edilmiştir. Rat pelvisinde ise dört ayaklı hareketin gerektirdiği kompakt yapı, arka ekstremitelerin çeviklik ve hız kazanmasını sağlar. Bu özellik, ratların doğal yaşam ortamlarında hayatta kalma şansını artırır (13).

Rat pelvis anatomisinin incelenmesi, insan pelvisindeki patolojik durumların anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için önemli bir model sunar. Özellikle rat pelvisindeki kompakt yapı, deneysel cerrahi çalışmalar ve biyomekanik analizler için uygun bir platform sağlar. Bu analizler, insan pelvisinde görülen yaralanmaların ve pelvik organ prolapsusu gibi durumların tedavi yaklaşımlarını optimize etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, rat pelvisinin esnekliği ve adaptif özellikleri, biyomedikal araştırmalarda inovatif çözümler geliştirilmesine ışık tutmaktadır (13). (Şekil 5). Ratlarda uterosakral ligamentlerin, round ligamentlerin ve ana ligamentlerin başlangıç noktaları insanlardakilerle aynıdır (14).

İnsan ve rat pelvislerinin karşılaştırılması, biyomekanik araştırmalar ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesinde kullanılan modellerin doğruluğunu artırabilir. İnsan pelvisindeki ligament yapılarını anlamak için rat pelvis anatomisinin incelenmesi, özellikle travma sonrası iyileşme süreçlerinde yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasını kolaylaştırabilir. Ek olarak, rat pelvisindeki adaptif özellikler, insan pelvisindeki cerrahi müdahalelerin etkinliğini değerlendirme sürecinde yol gösterici olabilir. Rat pelvisinin karmaşık yapısı ve işlevsel adaptasyonları, deneysel araştırmalarda yenilikçi yaklaşımlar sunarak, insan pelvis anatomisine dair daha geniş bir perspektif kazandırır.



Şekil 5. İnsan ve rat arasındaki ana pelvik bağların karşılaştırılması.

LOKAL ADJUVANLAR

Lokal adjuvanların cerrahi tedavideki kullanımı, kemik tümörleriyle mücadelede modern tıbbın en önemli yeniliklerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. Bu yöntemler, özellikle benign ve benign agresif tümörlerde cerrahi etkinliği artırmak ve nüks oranlarını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Lokal adjuvanların evrimi, kimyasal ve fiziksel ajanların kullanımıyla şekillenmiş ve ortopedik cerrahinin gelişimine paralel olarak ilerlemiştir. Bu gelişmeler, kemik tümörlerinin cerrahi tedavisinde kapsamlı bir dönüşüm sağlamıştır.

Tarihsel Süreç: İlk Uygulamalar

Lokal adjuvanların tıpta kullanımı, 20. yüzyılın ortalarında başlamış ve bu süreçte fenol ilk kullanılan ajan olmuştur. Fenol, tümör kavitesindeki mikroskobik tümör hücrelerini protein denatürasyonu yoluyla yok eden güçlü bir kimyasal ajan olarak tanımlanmıştır. Bu etkili yöntemle rağmen, fenolün çevre dokular üzerindeki toksik etkileri ve kontrolsüz uygulanması durumunda oluşan komplikasyonlar, klinik uygulamalarda dikkatli bir yaklaşım gerektirmiştir (15).

1960'lı yıllarda sıvı azotun kriyoterapi yöntemi olarak kullanılması, lokal adjuvan stratejilerinde çığır açıcı bir yenilik olmuştur. Düşük sıcaklıkta tümör hücrelerini dondurarak nekroz oluşturan sıvı azot, geniş tümör kavitesine sahip vakalarda etkili bir lokal kontrol yöntemi olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, kriyoterapinin patolojik kırık riskini artırması gibi komplikasyonları, bu yöntemin uygulanmasında dikkatli bir değerlendirme gerektirmiştir. Aynı dönemde, kriyoterapinin farklı sıcaklık ve uygulama süreleriyle etkisinin optimize edilmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (3, 16).

Modern Uygulamalar: Kimyasal ve Fiziksel Ajanlar

Modern lokal adjuvan uygulamaları, kimyasal ve fiziksel ajanların etkili kombinasyonlarını içermektedir. Polimetilmetakrilat (PMMA) çimentosu, hem termal etkileri hem de mekanik stabilite sağlaması nedeniyle genişletilmiş küretajın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. PMMA, yerleştirildiği tümör kavitesinde egzotermik bir reaksiyon oluşturarak tümör hücrelerini yok ederken, aynı zamanda kemiğin yük taşıma kapasitesini artırır. Bu özellikleri, PMMA'yı özellikle yük taşıyan bölgelerdeki tümörlerde tercih edilen bir ajan yapmıştır (17, 18).

Radyofrekans ablasyon (RFA) gibi enerji bazlı yöntemlerin gelişimi, lokal adjuvanların etkinliğini daha da artırmıştır. RFA, yüksek frekanslı elektrik akımları kullanarak hedef doku üzerinde termal hasar oluşturur ve çevre dokulara minimal zarar verir. Bu yöntem, cerrahiye

erişimin zor olduğu bölgelerde etkin bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Ayrıca, RFA'nın geleneksel kriyoterapiye kıyasla daha az invaziv bir yöntem olması, bu tekniğin klinik uygulamalardaki kullanımını artırmıştır (5)

Bunun yanı sıra, hidrojen peroksit gibi yeni kimyasal ajanlar da lokal adjuvan uygulamalarda yer bulmaya başlamıştır. Hidrojen peroksitin oksidatif stresi artırarak tümör hücrelerini inaktive etme potansiyeli, özellikle minimal invaziv cerrahi yöntemlerle birlikte kullanımını cazip hale getirmiştir(19).

Klinik Araştırmalar ve Yeni Yaklaşımlar

Lokal adjuvanların etkinliğini değerlendiren klinik araştırmalar, farklı ajanların avantajlarını ve dezavantajlarını ortaya koymuştur. Örneğin, kriyoterapi ve fenol uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, kriyoterapinin daha düşük nüks oranları sağladığı, ancak patolojik kırık riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fenol ise kontrollü uygulanabilirliği sayesinde daha güvenli bir profil sunarken, nüks oranları açısından kriyoterapiye göre daha düşük bir başarı sergilemiştir.(20)

Son yıllarda, lokal adjuvanların farmakolojik ajanlarla kombinasyonu dikkat çekici bir gelişme olarak öne çıkmaktadır. Bisfosfonatlar ve kemoterapötik ajanların lokal adjuvanlarla birlikte kullanımı, tümör kontrolünde yeni ufuklar açmıştır. Bununla birlikte, bu kombinasyonların uzun vadeli sonuçlarının tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, lokal adjuvanlarla immünoterapötik yaklaşımların entegrasyonu, tümör mikroçevresinin bağışıklık modülasyonu yoluyla kontrol edilmesinde yeni fırsatlar sunmaktadır (19, 21).

Lokal Adjuvan Endikasyonları

Lokal adjuvanlar, kemik tümörlerinin cerrahi tedavisinde önemli bir tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Genişletilmiş küretaj sonrası uygulanan bu ajanlar, mikroskobik düzeyde tümör kalıntılarının yok edilmesi ve nüks riskinin azaltılması amacıyla tercih edilmektedir. Her bir lokal adjuvanın kullanım endikasyonları, etkili olduğu tümör tipine, cerrahi alanın anatomik özelliklerine ve uygulamanın potansiyel yan etkilerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (15, 16).

Benign ve Benign Agresif Tümörlerde Kullanımı

Benign ve benign agresif kemik tümörleri, cerrahi tedavi sonrasında nüks riskinin yüksek olduğu lezyonlardır. Lokal adjuvanlar, bu tümörlerin tekrarlama oranlarını azaltmak için etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin:

- **Fenol:** Kimyasal bir ajan olarak, benign kemik tümörlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Fenol, protein denatürasyonu yoluyla hücresel yıkıma neden olur ve bu, mikroskopik tümör kalıntılarının yok edilmesini sağlar (2).
- **Sıvı Azot (Kriyoterapi):** Özellikle büyük kavitelere sahip benign agresif tümörlerde, düşük sıcaklık etkisiyle tümör hücrelerini nekroza uğratar. Ancak, patolojik kırık riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (3).

Yük Taşıyan Bölgelerde Kullanımı

Yük taşıyan bölgelerde lokal adjuvan kullanımı, hem tümör kontrolü sağlamak hem de kemik stabilitesini korumak açısından önemlidir. Bu alanlarda kullanılan başlıca lokal adjuvanlar şunlardır:

- **Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentosu:** Termal etkileri sayesinde mikroskopik tümör hücrelerini yok ederken, mekanik stabilite sağlar. Yük taşıyan bölgelerde tercih edilen bir ajan olmasının nedeni, kemiğin yeniden yapılanmasına katkıda bulunmasıdır (17).
- **Radyofrekans Ablasyon (RFA):** Yüksek frekanslı elektrik akımıyla termal nekroz oluşturarak tümör hücrelerini hedefler. Hassas uygulama kapasitesi, cerrahiye erişimi zor olan alanlarda kullanılmasını mümkün kılar (5).

Cerrahiye Erişimin Zor Olduğu Bölgelerde Kullanımı

Cerrahi müdahalenin zor olduğu anatomik bölgelerde lokal adjuvanlar, tedavi etkinliğini artırmak için vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bu tür uygulamalarda, çevre dokulara minimal zarar veren ajanlar ön plandadır:

- **Hidrojen Peroksit:** Yüksek oksidatif stres etkisiyle tümör hücrelerini inaktive eder. Özellikle minimal invaziv cerrahi prosedürlerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır (19).
- **Kriyoterapi:** Derin yerleşimli tümörlerde lokal kontrol sağlamada etkili bir yöntemdir. Ancak, çevre dokulardaki yan etkilerin yönetimi önem taşır (3)

Adjuvan Seçiminde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Lokal adjuvan seçimi, birçok faktöre bağlıdır:

1. **Tümör Tipi:** Benign ve malign tümörler için farklı adjuvanlar tercih edilmektedir.
2. **Anatomik Bölge:** Yük taşıyan bölgeler, cerrahiye erişimi zor olan alanlar veya kritik sinir ve damar yapılarının yakınında bulunan tümörler, farklı adjuvan yaklaşımlarını gerektirir.
3. **Hasta Özellikleri:** Yaş, genel sağlık durumu ve kemik yoğunluğu gibi faktörler, adjuvan seçiminde belirleyicidir.
4. **Potansiyel Yan Etkiler:** Her bir adjuvanın toksisite profili ve uygulama sonrası oluşabilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik Araştırmalar ve Gelecekteki Yönelimler

Lokal adjuvanların cerrahi tedavideki etkinliği üzerine yapılan çalışmalar, bu ajanların farklı tümör tiplerinde kullanımına ilişkin önemli veriler sunmaktadır. Örneğin, kriyoterapi ve PMMA uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, kriyoterapinin daha düşük nüks oranları sağladığı, ancak patolojik kırık riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. PMMA'nın ise mekanik stabilite sağlama avantajı ile özellikle yük taşıyan bölgelerde etkili olduğu görülmüştür (15, 16).

Son yıllarda, farmakolojik ajanlarla lokal adjuvanların kombine edilmesi, tümör kontrolünde yeni ufuklar açmıştır. Bisfosfonatlar ve kemoterapötik ajanlarla yapılan kombinasyonların, özellikle agresif tümörlerde cerrahi sonuçları iyileştirdiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, bu kombinasyonların uzun vadeli etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir (19).

Ayrıca, nanoteknolojik yaklaşımlar, lokal adjuvanların etkinliğini artırmak için dikkat çeken bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle nanomalzemelerle geliştirilmiş lokal adjuvanlar, tümör hücrelerine daha seçici bir şekilde etki ederek çevre dokuların zarar görmesini en aza indirme potansiyeli taşır. Bu tür yenilikçi yöntemlerin, cerrahi müdahalelerin etkinliğini artırması beklenmektedir.

Lokal Adjuvanların Bireyselleştirilmiş Tedavilerdeki Rolü

Gelecekteki uygulamalarda, lokal adjuvanların bireyselleştirilmiş tıp stratejileriyle entegrasyonu önem kazanacaktır. Genetik profillemeye ve tümör spesifik moleküler hedeflerin belirlenmesi, lokal adjuvan seçiminde daha hassas kararlar alınmasını sağlayacaktır. Özellikle, hedefe yönelik ilaçlarla kombine edilen lokal adjuvanlar, sadece tümör mikroçevresini kontrol etmekle kalmayıp, hastanın genel sağlık durumuna uygun daha az invaziv tedavi seçenekleri

sunabilir. Bu tür yenilikler, cerrahi tedavilerin etkinliğini artırırken, komplikasyon oranlarını düşürme potansiyeli taşımaktadır.

Lokal adjuvanların cerrahi tedavideki endikasyonları, hastaya özgü faktörler ve tümörün biyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Bu ajanların doğru bir şekilde seçimi ve uygulanması, cerrahi başarıyı artırmakla kalmaz, aynı zamanda nüks oranlarını da önemli ölçüde azaltır. Gelecekte, daha spesifik ve etkili lokal adjuvanların geliştirilmesi, bu tedavi yaklaşımını daha da ileriye taşıyacaktır. Ayrıca, biyoteknolojik yeniliklerin entegrasyonu ve bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları, bu alanda yeni bir dönemin kapılarını aralayacaktır.

KEMİK NEKROZU VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kemik Nekrozu: Tanım ve Genel Özellikler

Kemik nekrozu, kan akışının bozulması sonucu kemik dokusunun canlılığını kaybetmesiyle karakterize edilen ciddi bir patolojik durumdur. Bu durum, genellikle iskemik nedenlerle ortaya çıkar ve kemiğin hem yapısal hem de işlevsel bütünlüğünü tehdit eder. Travma, enfeksiyon, inflamasyon, radyasyon veya vasküler tıkanıklık gibi çeşitli nedenler kemik nekrozunun yaygın sebepleri arasında yer alır (6).Yük taşıyan kemiklerde, özellikle femur başı, humerus ve talus gibi bölgelerde mekanik stres nedeniyle daha karmaşık bir seyir izler.

Kemik nekrozunun patofizyolojisi, dokunun oksijen ve besin kaynağından mahrum kalmasıyla başlar. Hipoksiye bağlı olarak, osteositler ve osteoblastlar gibi hücrelerin metabolik aktiviteleri kesintiye uğrar. Enerji üretimindeki bozulmalar hücre ölümüne yol açar, bu da kemiğin yeniden yapılanma kapasitesini önemli ölçüde azaltır. Süreç, hem kortikal hem de trabeküler yapıdaki kemik dokusunda belirgin değişikliklere neden olur (8).

Nekrozun Nedenleri

Kemik nekrozu, bir dizi içsel ve dışsal faktörle ilişkilidir. Bu nedenler genellikle vasküler yapıların doğrudan veya dolaylı olarak etkilenmesiyle ilişkilidir:

- **Travma:** Kemik kırıkları, eklem çıkıkları ve damar yaralanmaları, lokal vasküler dolaşımı bozarak iskemik bir ortam yaratır. Özellikle femur başı gibi kritik bölgelerde travmaya bağlı nekroz yaygın olarak gözlenir. Travmaya bağlı gelişen bu tür nekroz, genç bireylerde daha sık görülür ve ciddi fonksiyon kayıplarına yol açabilir (7).
- **Steroid Kullanımı:** Yüksek dozda steroid kullanımı, lipid birikimi ve vasküler mikroembolizasyona neden olarak kemik nekrozunun en sık rastlanan nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Steroidlerin uzun süreli kullanımı, özellikle femur başı gibi bölgelerde nekroz gelişimine zemin hazırlar.

- **Alkol Kullanımı:** Kronik alkol tüketimi, lipid metabolizmasını bozarak ve dolaşımı olumsuz etkileyerek kemik nekrozunu tetikler. Alkol ayrıca kemik dokusunun yeniden yapılanma kapasitesini düşürerek bu süreci hızlandırır.
- **Radyoterapi:** Yüksek doz radyasyon, kemik hücrelerinde ve damar yapılarında geri dönüşü olmayan hasarlara yol açabilir. Kanser tedavisi gören bireylerde radyasyona bağlı nekroz, sıkça görülen bir komplikasyondur ve genellikle ağrı ve hareket kısıtlılığı ile karakterizedir (3).
- **Enfeksiyon:** Osteomyelit gibi enfeksiyonlar, hem inflamatuvar süreçler hem de doğrudan doku yıkımı yoluyla kemik nekrozuna neden olabilir. Enfeksiyon kaynaklı nekroz genellikle lokalizedir, ancak tedavi edilmediğinde sistemik komplikasyonlara yol açabilir.

Patolojik Özellikler

Kemik nekrozu, hücresel düzeyden dokusal seviyeye kadar bir dizi belirgin patolojik değişikliklerle kendini gösterir:

1. **Hücre Ölümü:** Osteoblastlar ve osteositlerin kaybı, kemiğin yeniden yapılanma kapasitesini sınırlar.
2. **Matriks Bozulması:** Kollajen liflerin bütünlüğü kaybolur ve mineralizasyon süreçleri aksar. Bu durum, kemiğin dayanıklılığını ve esnekliğini zayıflatır.
3. **Vasküler Yıkım:** Kan damarlarının tıkanıklığı veya harabiyeti, dokunun oksijenlenmesini ve beslenmesini engeller.
4. **Rezorpsiyon Alanları:** Osteoklast aktivitesinin artmasıyla birlikte nekrotik dokular rezorbe edilir, bu da kemik dokusunun zayıflamasına neden olur (6).

Lokal Adjuvanların Kemik Nekrozuna Etkisi

Lokal adjuvanlar, kemik tümörlerinin cerrahi tedavisinde önemli bir rol oynar, ancak bu ajanların kemik nekrozuna etkileri konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Lokal adjuvanlar, tümör hücrelerini hedeflerken çevre dokularda toksik etkilere yol açabilir:

- **Fenol:** Protein denatürasyonu yoluyla tümör hücrelerini etkisiz hale getiren fenol, çevre dokularda toksik etkilere neden olabilir. Uygulama sırasında sağlıklı dokuların zarar görmesi, lokal nekroz riskini artırır (2).
- **Sıvı Azot (Kriyoterapi):** Kriyoterapi, düşük sıcaklık etkisiyle tümör hücrelerini nekroza uğratarken, çevre dokulara zarar verme potansiyeli taşır. Bu durum, özellikle büyük kavitelere sahip bölgelerde patolojik kırık riskini artırabilir (3)

- **Radyofrekans Ablasyon (RFA):** Tümör dokusunu termal olarak yok eden RFA, doğru uygulanmadığında çevre dokularda aşırı ısınmaya bağlı nekroza neden olabilir. Ancak, minimal invaziv bir yöntem olarak genellikle çevre dokular üzerindeki etkisi kontrollüdür (5).
- **PMMA Çimentosu:** Termal etkisiyle lokal kontrol sağlarken, çevre dokuların aşırı ısınmasına neden olabilir. Bu, özellikle küçük kemik yapılarında nekroz riskini artırır (17).

Nekrozun Radyolojik Bulguları

Kemik nekrozunun radyolojik değerlendirilmesi, tanı ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynar. Görüntüleme teknikleri, nekrozun boyutunu, yerini ve ilişkili komplikasyonları belirlemek için kullanılır:

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):** Kemik nekrozunun erken teşhisinde en hassas yöntemdir. MRI, iskemik dokuları ve ödemi yüksek çözünürlükte gösterebilir.
- **Röntgen:** İleri evrelerde kortikal çökmeler ve trabeküler yapıdaki bozulmalar gibi tipik bulgular gözlenir.
- **Bilgisayarlı Tomografi (CT):** Nekrozun anatomik detaylarını ve kemiğin yapısal stabilitesini değerlendirmek için kullanılır.
- **Sintigrafi:** Kemik nekrozunun metabolik aktivitesini ve kan akışını değerlendirmede faydalıdır (22).

Klinik Yönetim ve Tedavi Yöntemleri

Kemik nekrozunun tedavisi, altta yatan nedenlere ve nekrozun evresine bağlıdır. Erken dönemdeki vakalarda konservatif tedavi yöntemleri tercih edilirken, ileri evrelerde cerrahi müdahaleler gerekebilir:

- **Medikal Tedavi:** Antikoagülanlar, bisfosfonatlar ve anti-enflamatuar ilaçlar, erken dönemde kullanılabilir.
- **Cerrahi Müdahale:** Core dekompresyon, vaskülarize greftler ve total eklem replasmanı, ileri evre nekroz vakalarında etkili tedavi yöntemleridir.
- **Rejeneratif Tedaviler:** Kök hücre tedavileri ve biyomateryaller, nekrozlu kemiğin yeniden yapılandırılmasında umut vadeden yaklaşımlar arasındadır(7).

Gelecekteki Araştırmalar ve Tedavi Perspektifleri

Biyoteknolojik yeniliklerin bu alanda yeni tedavi yaklaşımlarını desteklemesi beklenmektedir. Örneğin, gen terapisi ve nanoteknoloji, nekrotik bölgelerdeki hücresel onarım süreçlerini hızlandırabilir. Ayrıca, bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları, hastaya özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesiyle tedavi başarısını artırabilir.

Kemik nekrozu, yalnızca iskelet sistemini değil, bireyin genel yaşam kalitesini etkileyen kompleks bir durumdur. Bu alanda yapılan çalışmalar, daha etkili ve uzun vadeli sonuçlar sunabilecek tedavi stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmada onkolojik ortopedide kullanılan lokal adjuvanların sağlıklı kemik üzerine etkisi araştırıldı. Yapılan power analizi, literatür taraması neticesinde elde edilen veriler ve çalışma tasarımı etik kurula sunularak 24 adet Sprague-Dawley cinsi rat Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin alındı. Proje için 24/07/24 tarihinde 2024/07 sayılı oturumda 2024.07.01 karar numarasıyla Ek-1'de yer alan etik kurul onayı alındı.

ÇALIŞMA TASARIMI

Deney Hayvanları

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan 12 haftalık 24 adet Sprague-Dawley cinsi rat temin edildi. Deney öncesi ratlar tartıldı. Tüm ratların ağırlığı 220-250 gram olduğu görüldü. Randomizasyon sağlanacak şekilde 4'er tane rattan oluşan 6 grup oluşturuldu. Sıçanlar 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodu olan ve ısıнын 19-20 santigrat aralığında tutuluğu bir odada takip edildi. Her grup 2'er adet olacak şekilde 2 adet kafese konularak ratların konforu artırıldı. Üç günde bir olacak şekilde kafes temizliği yapıldı. Günlük olarak yem ve sular tazelendi. Çalışmaya alınan ratların hiçbirine özel bir diyet kısıtlaması yapılmadı. Yem olarak kuru pelet yem kullanıldı. Deney bitiminde histopatoloji, radyoloji ve istatistik çalışmaları amacı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, Radyoloji ve Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalları ile iş birliği yapıldı.

Deney Grupları

24 adet rat 6 gruba ayrıldı.

1. Grup: İliak kanattan her grupta eşit parça eksize edildikten sonra lokal adjuvan olarak sıcak su 80 santigrad derece olarak iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 12 dakika uygulanan grup olarak belirlendi (1).

2. Grup: Lokal adjuvan olarak %10 luk fenol kullanılan iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika uygulanan grup olarak belirlendi (5).

3. Grup: Lokal adjuvan olarak Radyofrekans 22G prob ile hedef sıcaklık 65 santigraf derece olacak şekilde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika 3 watt güç çıkışı ile uygulanan grup olarak belirlendi (17).

4. Grup: Lokal adjuvan olarak elektrokoter izasyon 55 mv değerinde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 saniye uygulanan grup olarak belirlendi (23).

5. Grup: Lokal adjuvan olarak kriyoterapi hedef sıcaklık -190 santigrad derece olacak şekilde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika uygulanacak grup olarak belirlendi (3).

6. Grup: Lokal adjuvan olarak polimetilmetakrilat 0.5 cm³ boyutunda olacak şekilde kullanılan iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına uygulanacak grup olarak belirlendi (24).

Tablo 1. Grupların dağılımı

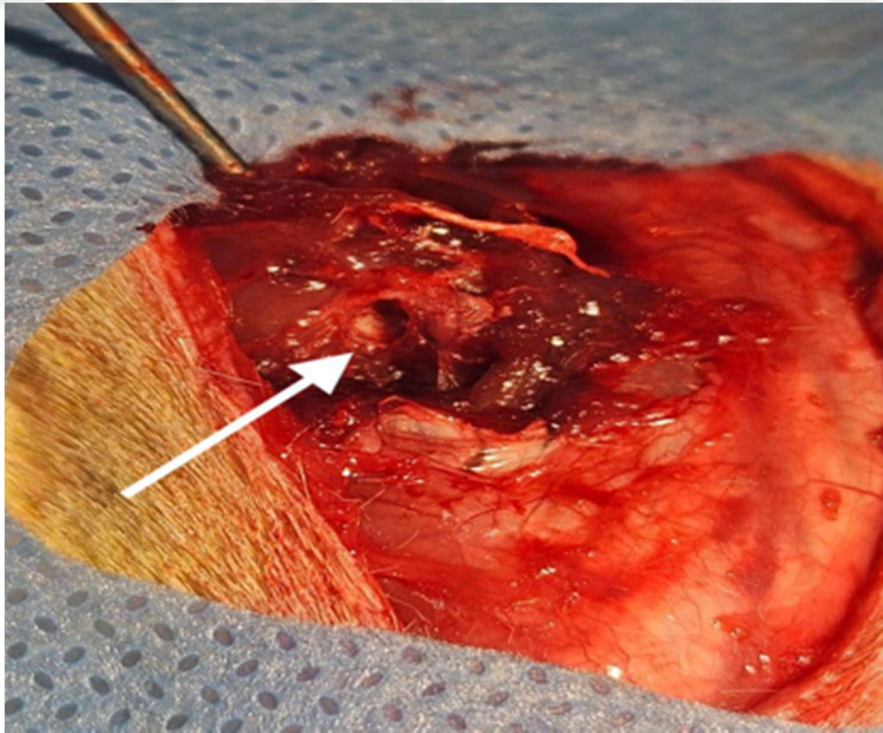
Gruplar	Onkolojik Cerrahi	Lokal Adjuvan	Rat sayısı
1. Grup	(+)	Sıcak su	4
2. Grup	(+)	Fenol	4
3. Grup	(+)	Radyofrekans ablasyon	4
4. Grup	(+)	Elektrokoter	4
5. Grup	(+)	Kriyoterapi	4
6. Grup	(+)	Polimetilmetakrilat	4

Cerrahi İşlem

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında farklı bir çalışma nedeni ile sakrifiye edilen 1 adet Sprague-Dawley türü rat üzerinde kadavra çalışması yapılarak gerçekleştirmesi planlanan cerrahi işlem denedi ve cerrahi bölgenin anatomisi ayrıntılı olarak incelendi (Şekil 6,7).



Şekil 6. Supin pozisyonunda anestezi altında rat üzerindeki cilt kesisi



Şekil 7. Cilt, Cilt altı kesi sonrası iliak kanatta 3 mm çapında defekt oluşturulması

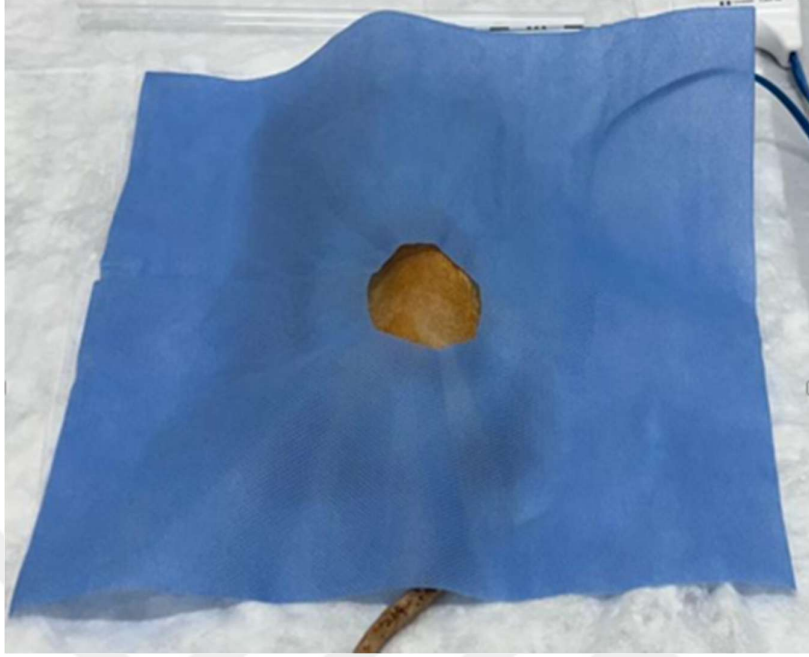
Çalışmanın 1. gününde Grup 1, Grup 2, Grup 3 Grup 4 Grup 5 ve Grup 6 içerisinde yer alan toplam sayısı 24 olan ratlara cerrahi olarak bilateral iliak kemikte standart boyutta kemik defekti oluşturuldu, ardından her gruba belirtilen kendi lokal adjuvanı uygulandı ve cilt cilt altı suture edildi. Uygulanan anestezi ve yapılan cerrahi işlemlerin tümü bir veteriner hekim gözetiminde gerçekleştirildi.

Anestezinin sağlanması amacı ile her rata 10 mg/kg Xylazin Hidrokorid (Rompun; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ve 90 mg/kg Ketamin Hidrokorid (Ketalar; Pfizer; İstanbul, Türkiye) intramusküler olarak verildi. 10 mg / kg Sefazolin Sodyum(Sefazol; Mustafa Nevzat İlaç San.-Türkiye) antibiyotik profilaksisi amacı ile cerrahi işlem öncesi intramusküler olarak uygulandı. Refleksler kontrol edilerek ratların anestezi derinliği kontrol edildi. Anestezin sağlanmış olduğu teyit edilen ratların operasyon sahasında kalan kılları traş makinesi ile traş edildi (Şekil 8).



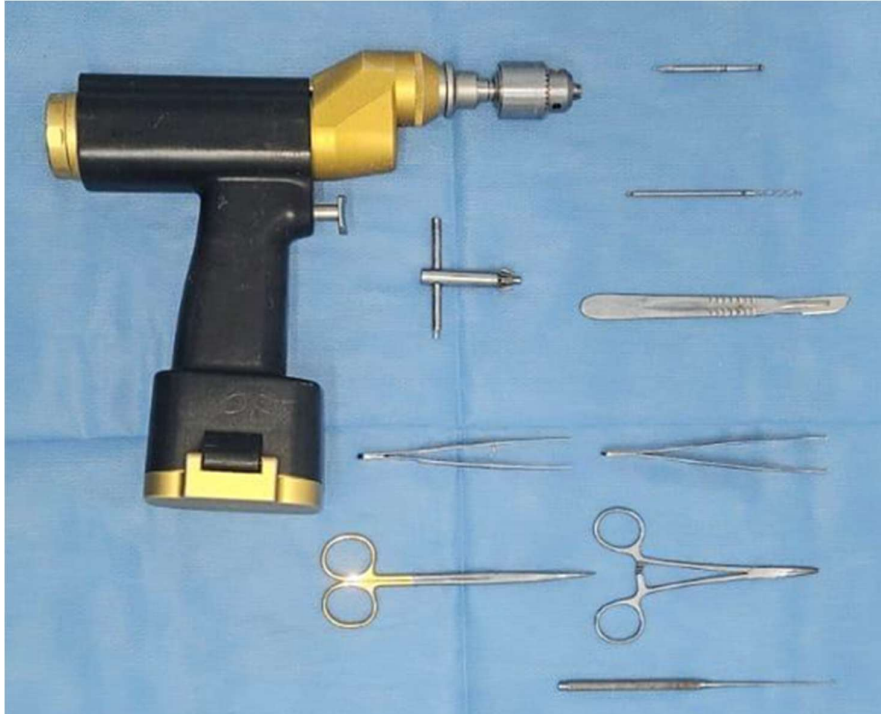
Şekil 8. Anestezi altında ratların vaka öncesi traş edilmesi

Ratlar cerrahi işlemin yapılacağı uygun şekilde örtülmüş masa üzerine prone pozisyonunda yatırıldı.(batikonlu hayvan) %10 povidine iodine (Poviofix; Naturel Medikal-Türkiye) solüsyonu kullanılarak operasyon sahası boyandı ve uygun şekilde örtüldü. (Şekil 9)



Şekil 9. Ratların vaka öncesi steril örtülmesi

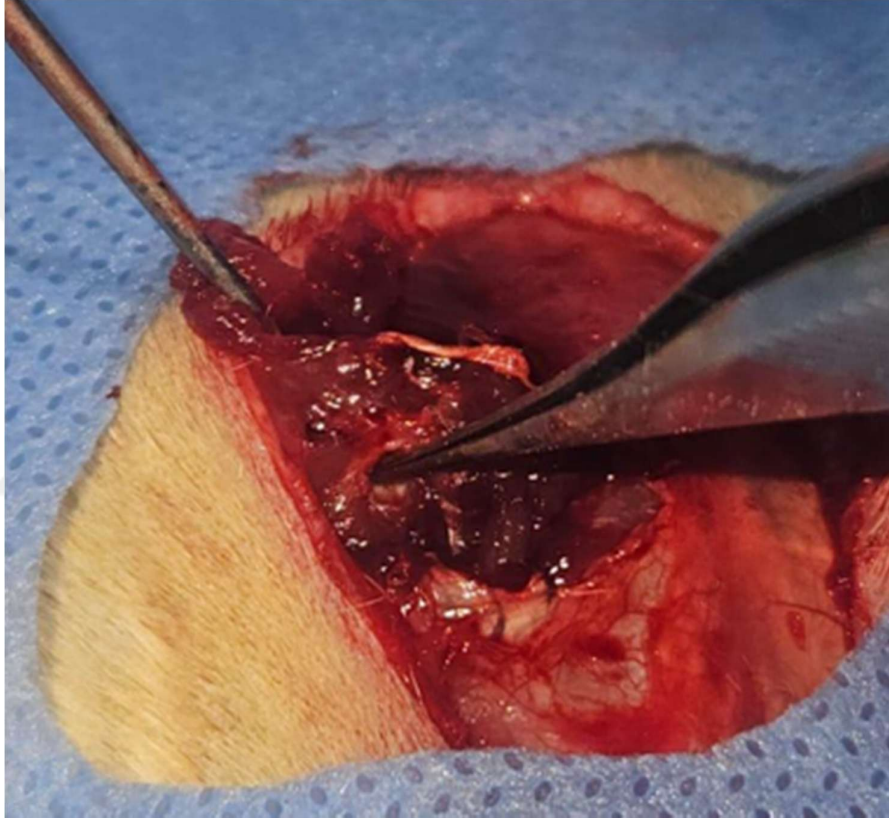
Cerrahi için gerekli malzemeler steril olarak hazırlandı.(Şekil 10)



Şekil 10. Cerrahide kullanılacak malzemeler

Steril marker kalemi ile iliak kanatlar ve insizyon hattı işaretlendi. Ratların bulundukları grubu temsilen kuyruklarına işaretlendi. 1. Grup; 1 çizgi, 2. Grup; 2 çizgi, 3. Grup; 3 çizgi, 4. Grup; 4 çizgi, 5. Grup; 5 çizgi ve 6. Grup; 6 çizgi çizildi.

Veteriner hekim gözetiminde cerrahi operasyon başladı. Anatomik landmarklar işaretleyici kalemlerle işaretledikten sonra orta hat üzerinden 3 cm insizyonla cilt ciltaltı bisturi yardımı ile geçildi. (Şekil 11)



Şekil 11. Cilt insizyonu açıldıktan sonra künt diseksiyonlarla iliak kanata ulaşılması

Dorsalumbur fasya görüldü ve iliak kanatlar üzerine künt diseksiyonlarla iliak kanatlara ulaşıldı. (i) İliak kanat delici motor ile 0,5 cm derinlik elde edilecek şekilde kemik drillendi (Şekil 12). Ardından 0,3 cm'lik burr ucu ile iliak kanat içerisinde kavite oluşturulacak şekilde yüksek hızlı burr ile kavite açıldı.

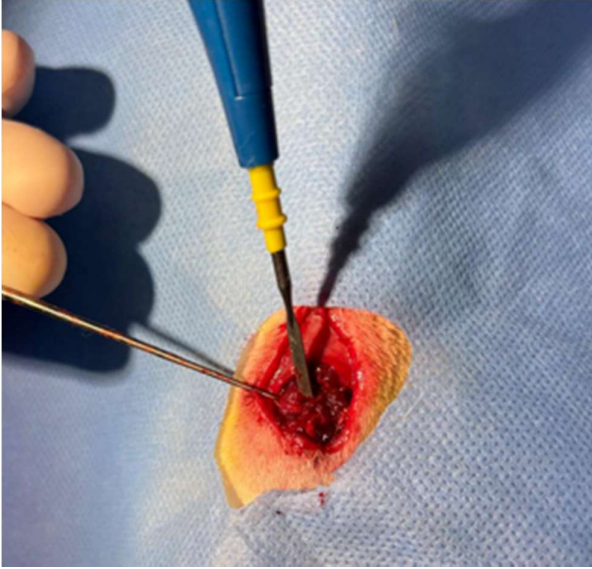


Şekil 12. İliak kanat vizüelize edildikten sonra drill ile kemik defekti açılacak alana ulaşılması

Yeterli miktarda irrigasyon solüsyonu ile yıkamanın ardından 1. Gruba lokal adjuvan olarak 80 santigrad derece sıcak su iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanında 12 dakika bekletildi. 2. Gruba lokal adjuvan olarak %10 luk fenol kullanılan iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika uygulandı. 3. Gruba lokal adjuvan olarak Radyofrekans 22G prob ile hedef sıcaklık 65 santigrat derece olacak şekilde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika 3 watt güç çıkışı ile uygulandı. 4. Gruba lokal adjuvan olarak elektrokoter izasyon 55 mv değerinde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 saniye uygulandı 5. Gruba lokal adjuvan olarak kriyoterapi hedef sıcaklık -190 santigrad derece olacak şekilde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına 3 dakika uygulandı. 6. Gruba lokal adjuvan olarak polimetilmetakrilat 0,5 cm³ boyutunda olacak şekilde iliak kanat üzerinde oluşturulan defekt alanına uygulandı (Şekil 13-17).



Şekil 13. Radyofrekans ablasyon uygulanması



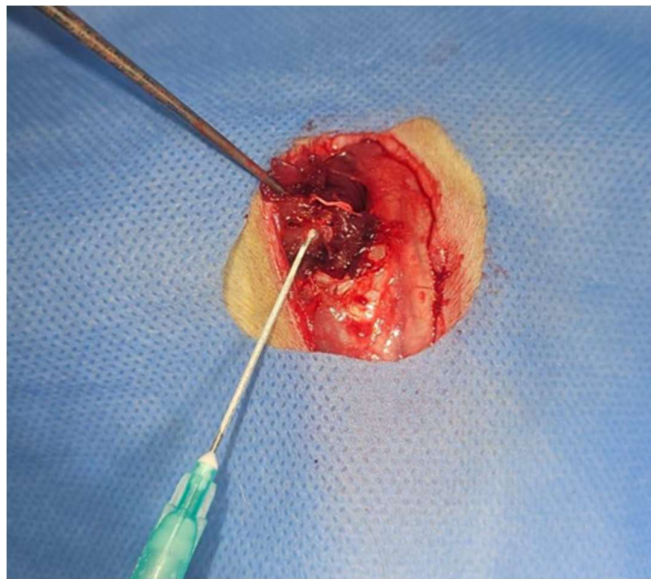
Şekil 14. Koter uygulaması



Şekil 15. Koter uygulaması sırasındaki koter dereceleri

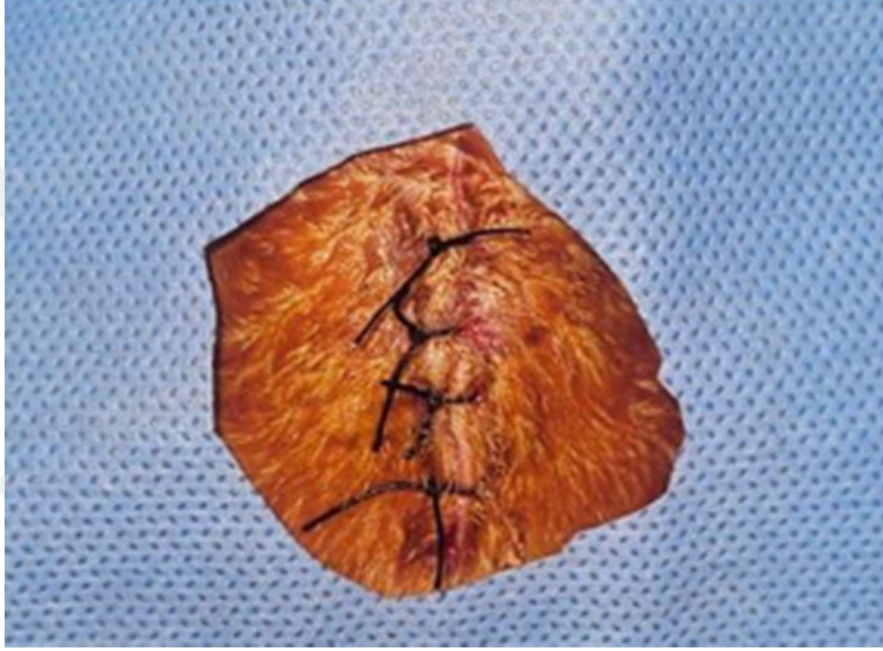


Şekil 16. Radyofrekans ablasyon uygulaması sırasında ayarlar



Şekil 17. Defekt alanına PMMA uygulanması

Lokal adjuvan uygulandıktan sonra etraf kas grupları fasya ciltaltı ve cilt anatomik plana uygun olacak şekilde suture edildi.(3-0 Vicryl, Ethicon; New Jersey, USA) yara yeri üzerine %10 povidone iodine (Poviofix; Naturel Medikal-Türkiye) uygulanarak operasyon sonlandırıldı. Yara yeri üzeri açık bırakıldı. Tüm ratlara yönelik cerrahi işlem tek ortopedik cerrah tarafından gerçekleştirildi (Şekil 18).



Şekil 18. Cerrahi sonrası anatomik katlara uygun yara yeri suturasyonu

Cerrahi Sonrası Dönem

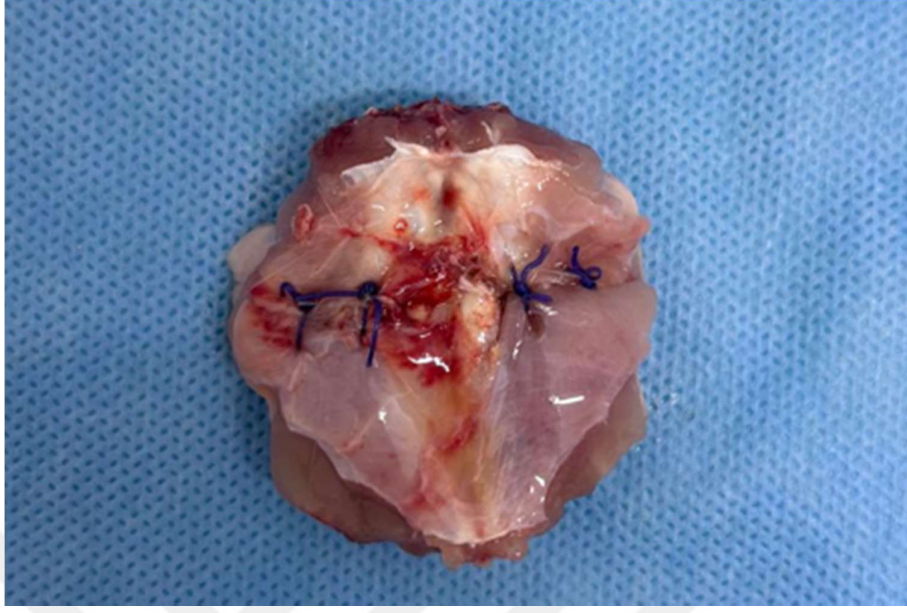
Cerrahi girişimi tamamlanan ratlar uygun pozisyonda kafeslerine alındı. Hipotermiden korunmaları amacıyla ısıtıcılar ile ısınmaları sağlandı. Sık sık solunum takipleri yapıldı. Post operatif ağrı kontrolü amacı ile tüm gruplara 300 mg/kg parasetamol 1 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak rektal olarak uygulandı. Ratlar, uygulanan parasetamolün dışarı akmayacağı şekilde pozisyonlandırıldı. Ratlar anestezi etkisinden çıkıp aktif olarak hareket etmeye başlayana kadar yakından takip edildi. Post operatif 6. saat itibari ile ratların oralleri açıldı. Post operatif analjezinin sağlanması amacı ile ratların içme sularına rat başına 300 mg/kg olacak şekilde parasetamol katıldı. Post operatif analjezi, tüm grupların içme sularına katılan parasetamol ile sağlandı.

12 saatlik aydınlık ve karanlık siklusunun olduğu ve ısısının oda sıcaklığında olduğu bir odada takip edildi. Günlük olarak su ve yemler değiştirildi. Çalışma sırasında ratlara herhangi bir diyet veya fiziksel kısıtlamada bulunulmadı. Ratların bakımları yapılırken herhangi bir eziyet, acı ve ıstıraba neden olabilecek durumlara karşı gereken önlemler alındı. Yüksek veya düşük sıcaklığa maruz bırakılmadı. Standart dışı nemlilik veya kuruluğa maruz bırakılmadı. Hareket kısıtlandırılması yapılmadı. Standart dışı ışık-karanlık siklusünde tutulmadı. Günlük yara yeri takibi uygulandı (Şekil 19).



Şekil 19. Ratların postop sağlıklı takibi

Ratların takip edildiği 3 gün boyunca komplikasyon yaşanmadığı, tüm gruplarda yara yeri sorunu olmadığı görüldü. Çalışmanın 3. Günün bitiminde anestezi altında tüm gruplara nekrozun radyolojik açıdan değerlendirilmesi amacıyla MRİ görüntüleri çekildi. Ardından anestezi altında eksanguinasyon işlemi ve ardından servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Ratların lokal adjuvan uygulanan iliak kanatları eksize edildi (Şekil 20). Elde edilen rat iliak kanatları histopatolojik inceleme amacı ile ayrıldı.



Şekil 20. Ratların sakrifikasyonu sonrası iliak kanatların çıkarılması

DEĞERLENDİRİLMELERİN YAPILMASI

Radyolojik Değerlendirme

Ratlar postoperatif 3. Gününde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı MRİ biriminde bulunan Mri cihazı (1.5 tesla General Electotronics Signa Victor) kullanılarak dijital olarak radyolojik görüntüler alındı. Bu işlem ratlar genel anestezi altında iken yapıldı. Anestezinin sağlanması amacı ile her rata 10 mg/kg Xylazin Hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ve 90 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler olarak verildi. Ratların anestezi derinlikleri ve vitallerinin takibi bir uzman veteriner tarafından takip edildi. Görüntüleme işlemi tecrübeli bir radyoloji teknisyeni ile birlikte gerçekleştirildi. Ratların pozisyonlamaları yapılarak iliak kanatları içerecek şekilde MRİ çekildi. Çekilen görüntüler üniversitenin kullandığı dijital Picture Archiving and Communication Systems (PACS)'i arşivine yüklendi (Şekil 21).



Şekil 21. Postoperatif 3. gününde sedasyonda altında MRI çekimi

Dijital arşive yüklenmiş olan görüntüler bir radyoloji öğretim görevlisi araştırmacı tarafından değerlendirilerek skorlandı. T2 sekans ve koronal STIR görüntülemesinde hiperintens görünüm takip edildi ve kemik iliği ödemi ölçüldü.(22, 25)

Histopatolojik İnceleme

Sakrifikasyon işlemi sonrasında çıkarılan rat iliak kanatları öncelikle histopatolojik inceleme yapılması amacı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na iletili. Histopatolojik inceleme yönteminde literatürde daha önce gerçekleştirilmiş olan yöntemler kullanıldı.

Çıkarılan rat iliak kanatları %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak 24 saat fiksasyon amacı ile bekletildi. Fiksasyon sonrasında %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak 48 saat boyunca dekalsifikasyon amacı ile bekletildi. Otomatik doku takibi sonrasında parafine gömme işlemine tabi tutuldu. Parafin bloklarından seri 5 mikron kalınlığında kesitler kesildi ve hematoksinin ve eozin (H&E) ile boyandı. Slaytlar ışık mikroskobu altında incelendi ve fotoğraflandı. Uygulama alanındaki nekrozun canlı kemik ve periosteal dokuya uzanımı mikroskop altında mm cinsinden ölçüldü.(26)(Şekil 22)



Şekil 22. Dekalsifikasyon işlemi sonrası sagittal kesi örneği

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Yapılan literatür taramasına dayanarak, çalışmada incelenen lokal adjuvan uygulamalarına ilişkin daha önce bildirilen ölçüm değerleri göz önünde bulundurulmuş ve G*Power programı aracılığıyla örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Hesaplamalarda 0,57 etki büyüklüğü, %80 istatistiksel güç ve %5 hata payı esas alınmıştır. Buna göre çalışmanın toplam örneklem büyüklüğü $n=48$ olarak belirlenmiş; her biri 8 örnekten oluşan 6 grup oluşturulmuştur.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 20.0 (Lisansa ait kayıt no: 10240642) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde (%) dağılımları ile ifade edilmiştir.

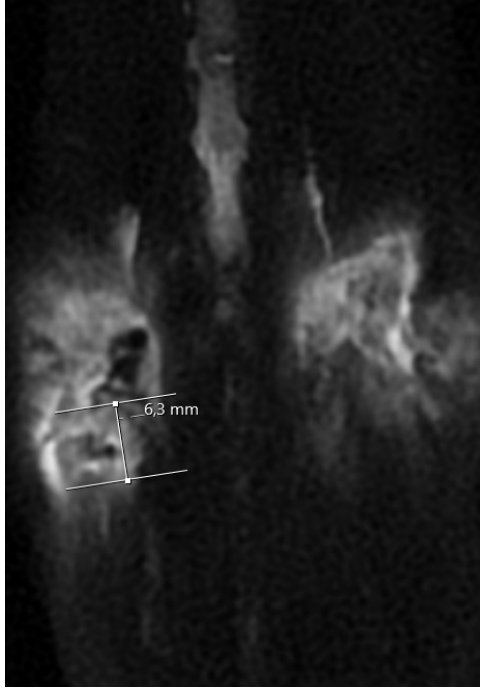
Kemik dokuda ölçülen nekroz derinliği ve radyolojik olarak saptanan intraosseöz ödem derinliği gibi sürekli değişkenlerin analizinde, öncelikle Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılmadığı belirlenmiş olup, gruplar arasındaki farklar non-parametrik testlerle analiz edilmiştir.

Altı grup arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmış, anlamlı fark saptanması durumunda ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda oluşabilecek Tip I hata riskini azaltmak amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

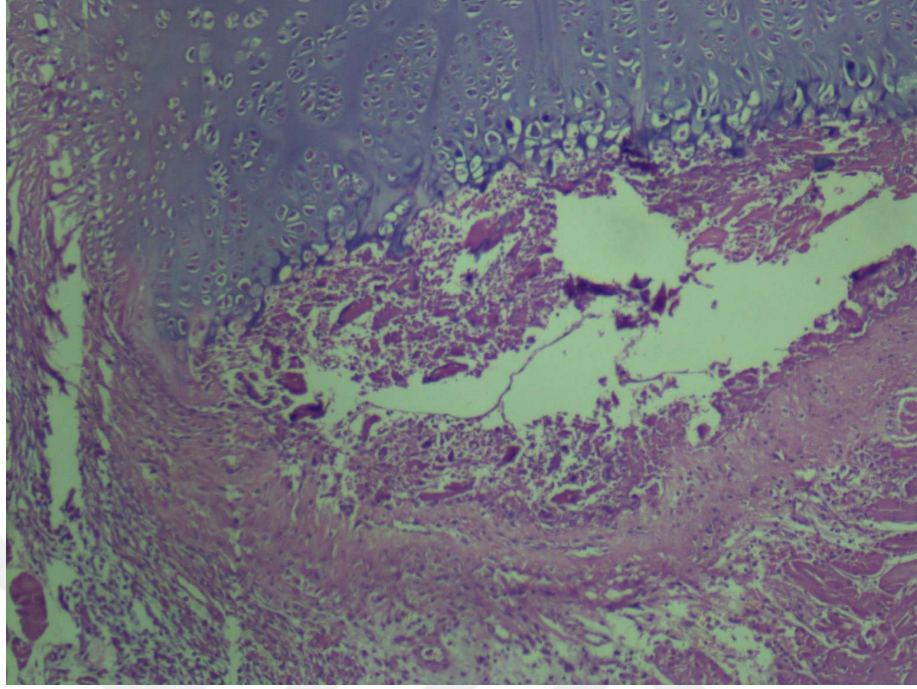
Nekroz ve ödem derinlikleri arasındaki ilişki, parametrik koşullar sağlanmadığı için Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizlerde $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

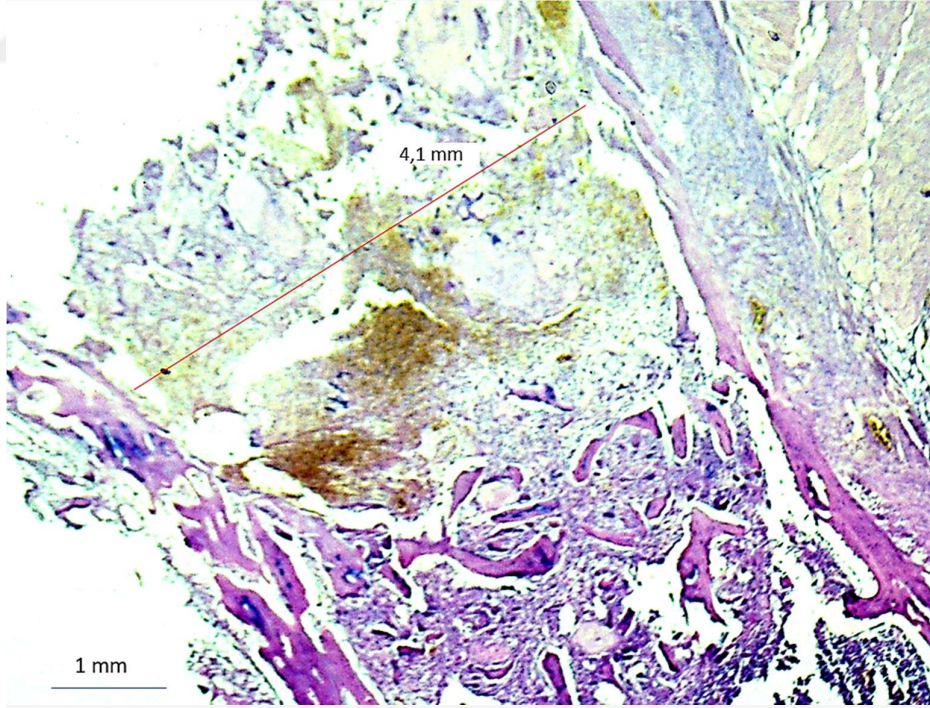
Lokal adjuvan cerrahisi uygulanan ve cerrahi sonrası 3 gün takip edilen tüm ratlar sağ kaldı. Ratların hiçbirinde cerrahi alan ile ilişkili komplikasyon görülmedi. Çalışmanın 3. gününde tüm ratların anestezi altında radyografik görüntülemeleri yapıldı ve farklı bir seansta sakrifikasyonları yapıldı. Ratların iliak kanatları histopatolojik inceleme amacı ile çıkarıldı. Radyolojik değerlendirme, histopatolojik değerlendirme neticesinde elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve sonuçlar değerlendirildi (Şekil 23-33).



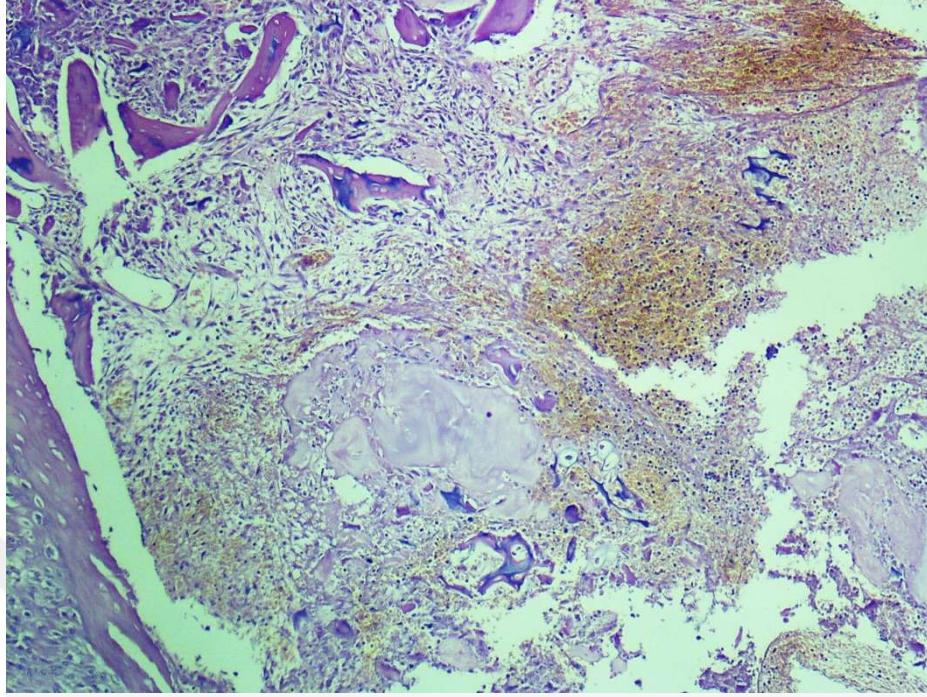
Şekil 23. Koronal STIR görüntülemelerde kemik iliği ödemi



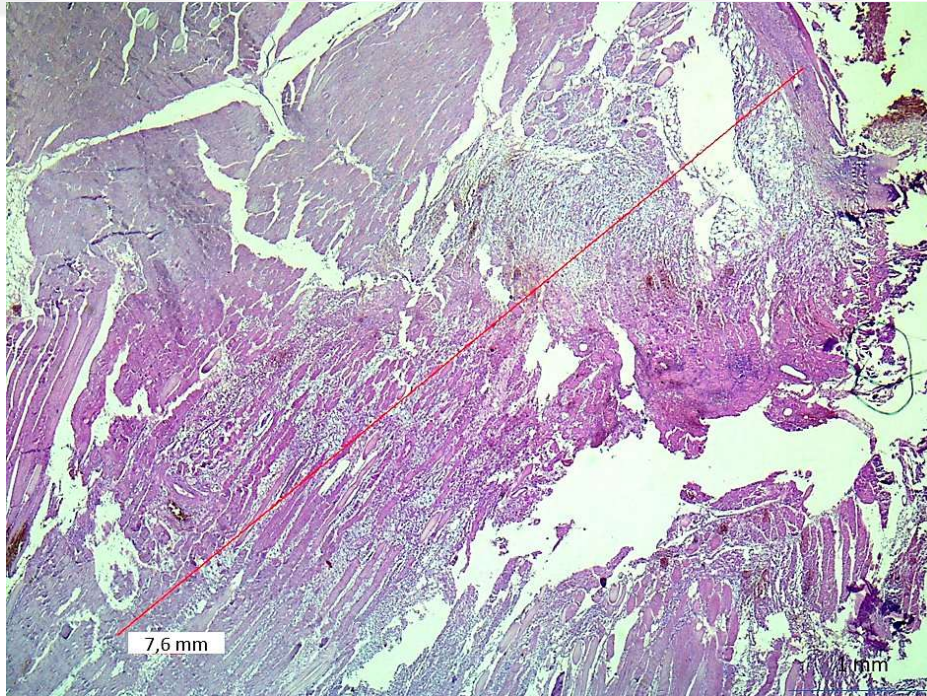
Şekil 24. Fenol uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 100x boyama



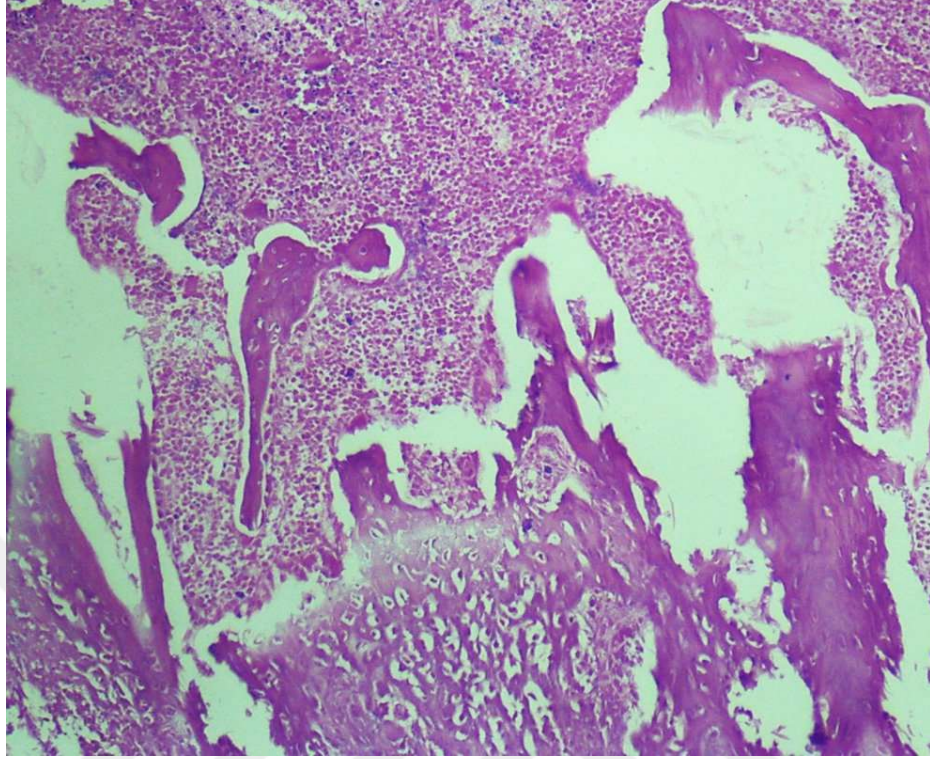
Şekil 25. Fenol uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 20x boyama



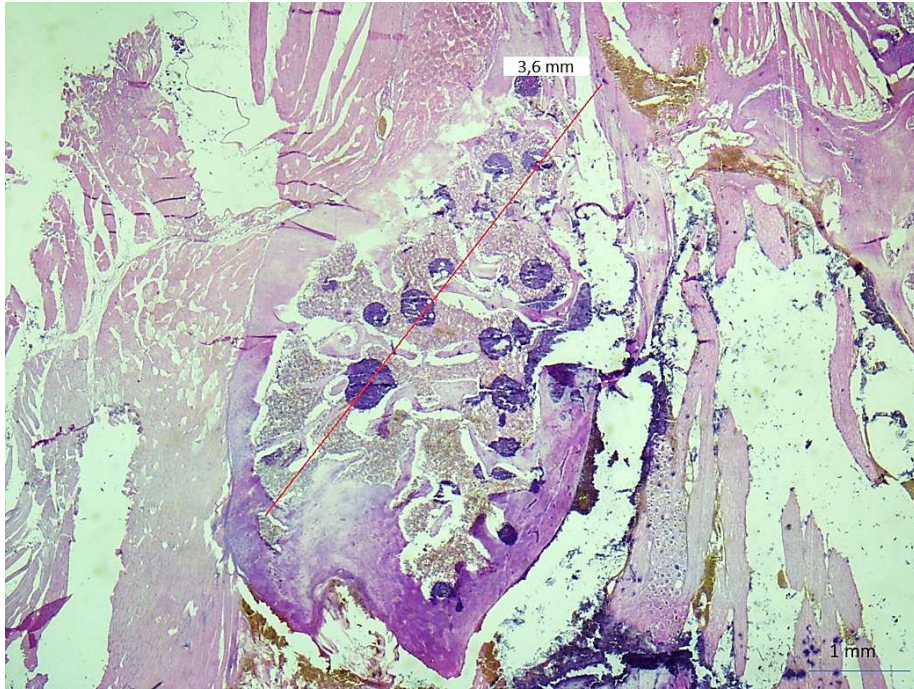
Şekil 26. Sıcak su uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 100x boyama



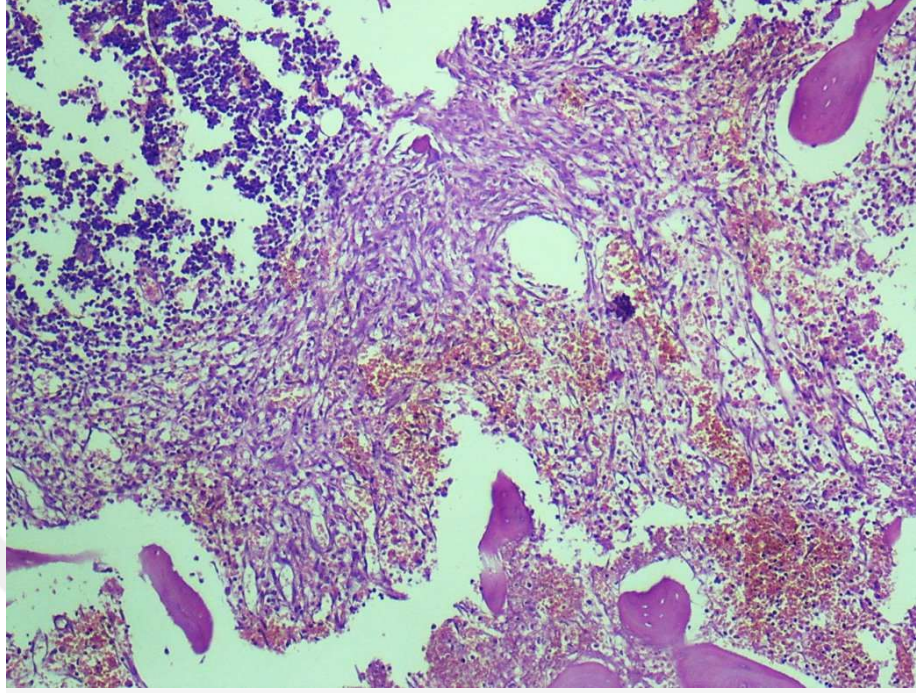
Şekil 27. Sıcak su uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 20x boyama



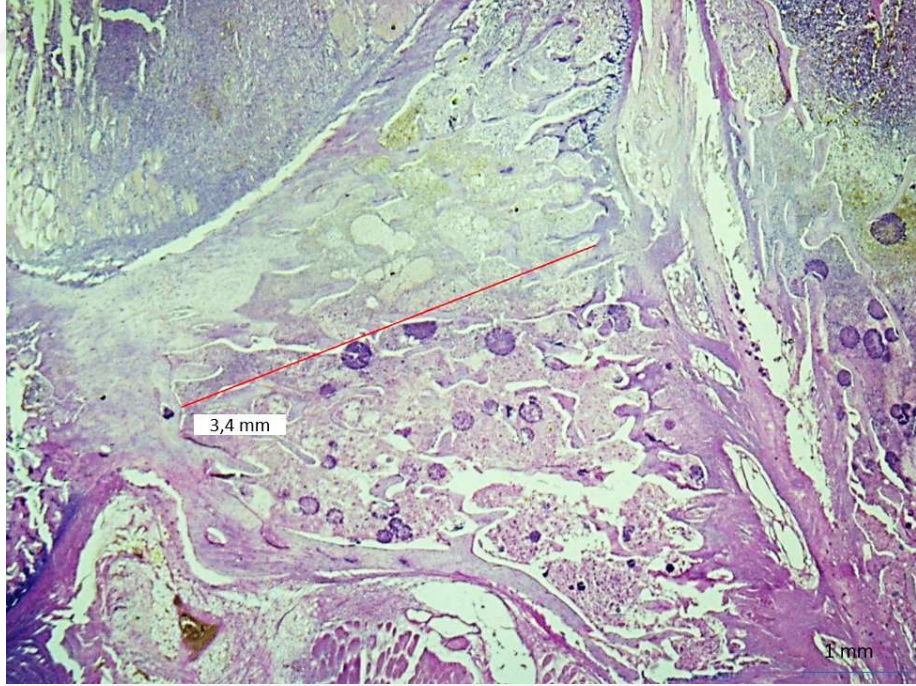
Şekil 27. PMMA uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 100x boyama



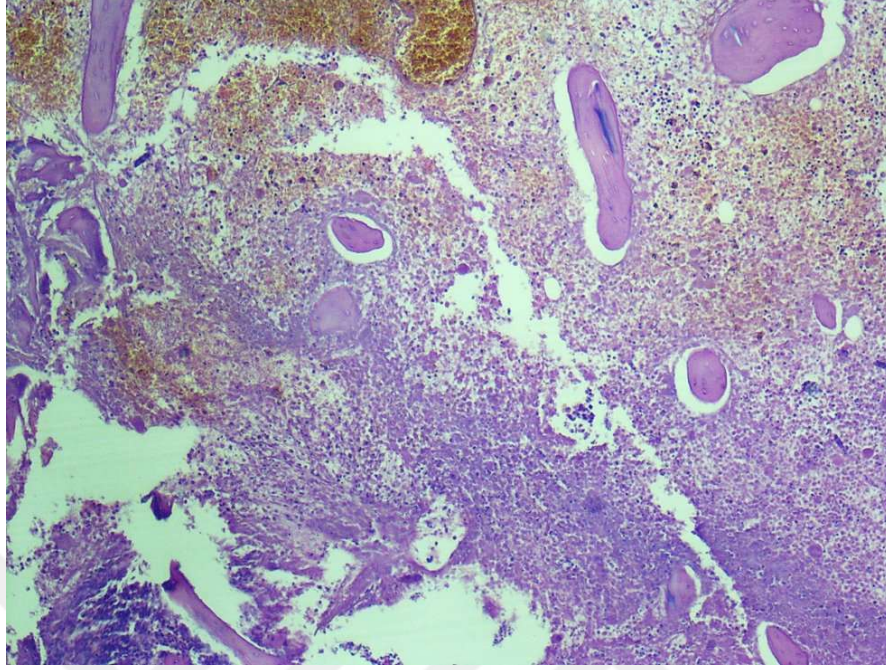
Şekil 28. PMMA uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 20x boyama



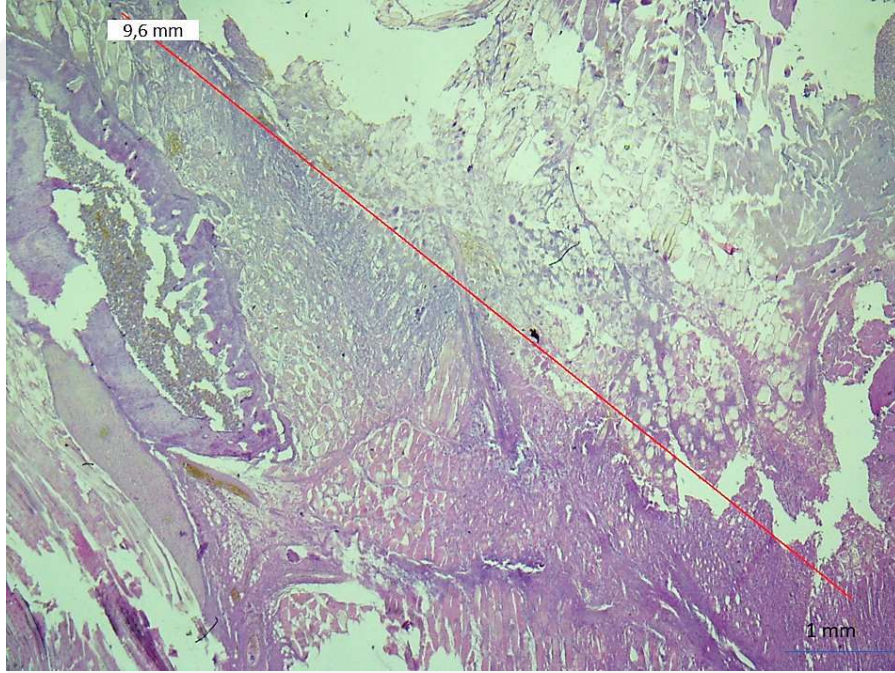
Şekil 29. Elektrokoter uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 100x boyama



Şekil 30. Elektrokoter uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 20x boyama



Şekil 32. RFA uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 100x boyama



Şekil 33. RFA uygulanan örneklerde nekroz ölçümü H&E boyası altında 20x boyama

PATOLOJİK BULGULAR

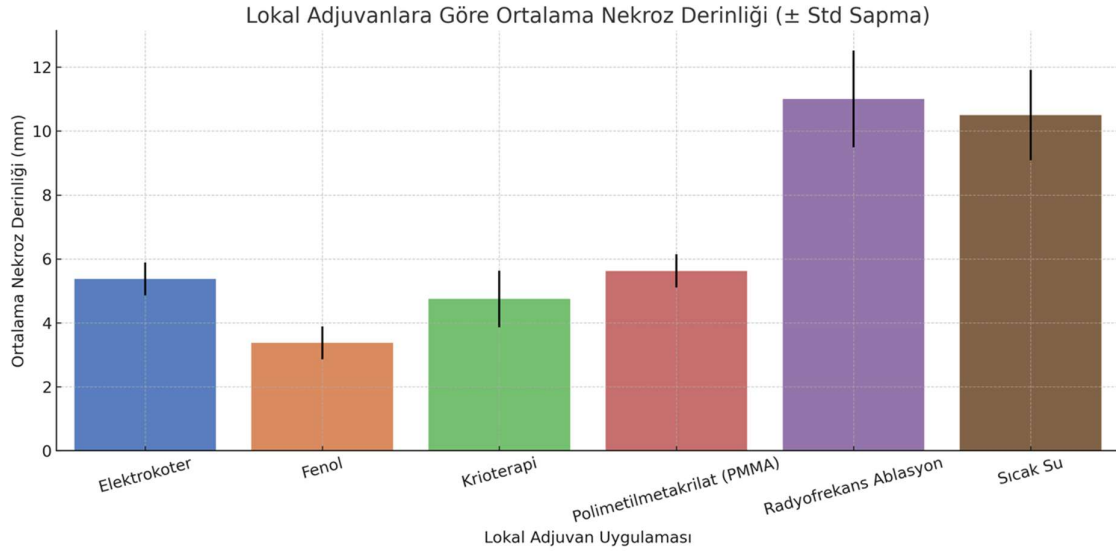
Histopatolojik değerlendirmeler bir patoloji öğretim üyesi tarafından yapıldı. Kaviteden oluşan sağlam kemik dokuya uzanan nekroz derinliği ölçüldü. Bu veriler tablo halinde sunuldu. (Tablo 2).

Tablo 2. Lokal adjuvan uygulanan ratlarda patolojik değerlendirmede nekroz derinlikleri

Rat	Fenol	Sıcak su	Çimento	Kriyoterapi	Koter	Radyofrenkans
1	4	9	6	5	6	10
2	3	12	5	5	6	10
3	4	9	6	6	5	12
4	3	12	5	4	5	10
5	3	12	6	4	5	10
6	3	11	6	6	5	10
7	4	10	5	4	5	12
8	3	9	6	4	6	14

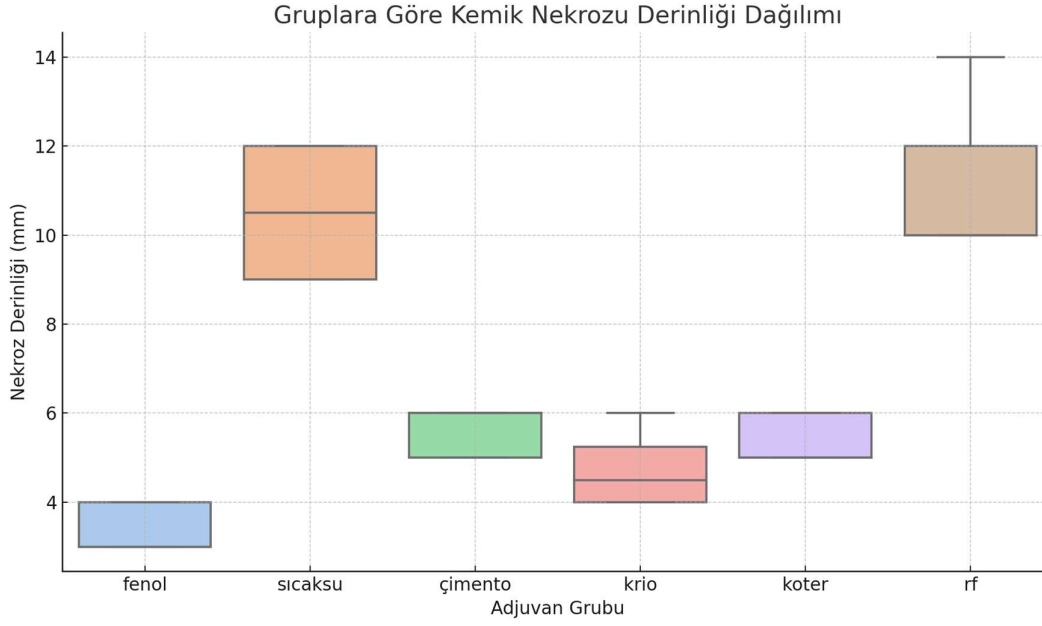
Grupların nekroz derinliklerine ilişkin temel istatistiksel değerleri aşağıdaki gibidir:

- **Fenol** grubu (n=8): Ortalama 3,38 mm ($\pm 0,52$), minimum 3 mm, maksimum 4 mm.
- **Elektrokoter** grubu (n=8): Ortalama 5,25 mm ($\pm 0,46$), minimum 5 mm, maksimum 6 mm.
- **Kriyoterapi** grubu (n=8): Ortalama 5,00 mm ($\pm 0,76$), minimum 4 mm, maksimum 6 mm.
- **RF** grubu (n=8): Ortalama 11 mm ($\pm 1,41$), minimum 10 mm, maksimum 14 mm.
- **Çimento** grubu (n=8): Ortalama 5,63 mm ($\pm 0,74$), minimum 5 mm, maksimum 6 mm.
- **Sıcak su** grubu (n=8): Ortalama 10,50 mm ($\pm 1,41$), minimum 9 mm, maksimum 12 mm (Şekil 33).



Şekil 33. Gruplara Göre Kemik Nekrozu Derinliği Dağılımı

Bu veriler ışığında, **fenol** grubunda gözlenen nekroz derinliğinin tüm diğer gruplara göre belirgin şekilde daha düşük olduğu görülmektedir. Buna karşılık, en yüksek ortalama nekroz derinliği **RF** grubunda tespit edilmiştir. Ayrıca sıcak su uygulaması da RF'ye benzer şekilde yüksek düzeyde nekroz oluşturmuştur. Çimento, koter ve krio gruplarında gözlenen nekroz düzeyleri ise orta seviyede olup, fenol grubundan yüksek, RF ve sıcak su gruplarından düşüktür (Şekil 34).



Şekil 34. Lokal adjuvanlara göre ortalama kemik nekroz derinliği ve standart sapmaları

Grupların dağılımlarının normal olup olmadığını değerlendirmek amacıyla **Shapiro-Wilk normallik testi** uygulanmıştır. Tüm gruplarda p-değerleri 0,05'in altında bulunmuş olup, bu durum verilerin normal dağılım göstermediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla parametrik testler yerine non-parametrik yöntemlerle analiz yapılması uygun bulunmuştur.

Verilerin normal dağılmaması nedeniyle gruplar arası farkı test etmek için **tek yönlü Kruskal-Wallis testi** uygulanmıştır. Test sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($H(5) = 40,68$; $p < 0,001$). Bu bulgu, en az bir grubun diğerlerinden anlamlı düzeyde farklılaştığını ortaya koymaktadır.

Kruskal-Wallis testinin anlamlı çıkmasının ardından, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla **Mann-Whitney U testi** ile çiftli grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu analizlerde çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek Tip I hata riskini azaltmak için **Bonferroni düzeltmesi** uygulanmıştır.

Analiz sonuçlarına göre:

- **Fenol**, sırasıyla **sıcak su** ($p=0,010$), **çimento** ($p=0,009$), **elektrokoter** ($p=0,009$) ve **RF** ($p=0,009$) gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük nekroz derinliğine sahiptir.
- **Fenol ile krioterapi** grubu arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,066$).

- **RF** grubu, neredeyse tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek nekroz derinliği göstermektedir. Özellikle **fenol**, **krioterapi** ve **elektrokoter** grupları ile RF arasındaki fark belirgin düzeydedir.
- **Sıcak su** grubu da benzer şekilde yüksek nekroz derinliği sergilemekte olup, **fenol grubu** dışındaki gruplarla arasındaki farklar daha az belirgin seviyededir.

Ortalama nekroz derinliklerine göre gruplar en düşükten en yükseğe şu şekilde sıralanabilir:

1. **Fenol** (3,38 mm)
2. **Krio** (5,00 mm)
3. **Koter** (5,25 mm)
4. **Çimento** (5,63 mm)
5. **Sıcak Su** (10,50 mm)
6. **RF** (11,00 mm)

Bu sıralama, uygulanan lokal adjuvanların kemik dokusunda oluşturduğu hasarın şiddetini doğrudan karşılaştırmalı olarak göstermektedir. Özellikle fenol grubunun, diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak dikkate değer biçimde daha düşük nekroz derinliğine neden olduğu belirlenmiştir. RF ve sıcak su gruplarında ise 10 mm'nin üzerinde ortalama nekroz derinliği oluşması, bu uygulamaların ciddi düzeyde kemik harabiyetine yol açabileceğini göstermektedir. Krioterapi, elektrokoter ve çimento gibi yöntemler ise orta düzeyde etki göstermektedir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular; lokal adjuvanların kemik bütünlüğü üzerinde anlamlı etkiler yarattığını, dolayısıyla cerrahi sonrası iyileşme sürecini etkileyebilecek düzeyde farklı biyolojik cevaplar oluşturduğunu göstermektedir. En az nekroza neden olan fenol, potansiyel olarak kemik koruyucu adjuvanlar arasında değerlendirilebilirken, RF gibi yöntemlerin ise dikkatli kullanım gerektirdiği anlaşılmaktadır.

RADYOLOJİK BULGULAR

Radyoloji anabilim dalında görevli bir öğretim görevlisi doktor olan bağımsız araştırmacı tarafından yapılan radyolojik değerlendirme neticesinde elde edilen veriler not edildi. T2 ağırlıklı ve koronal STIR manyetik rezonans görüntüleri (MRI)'nde kemik iliğindeki ödem derinliği ölçüldü. (Tablo 3)

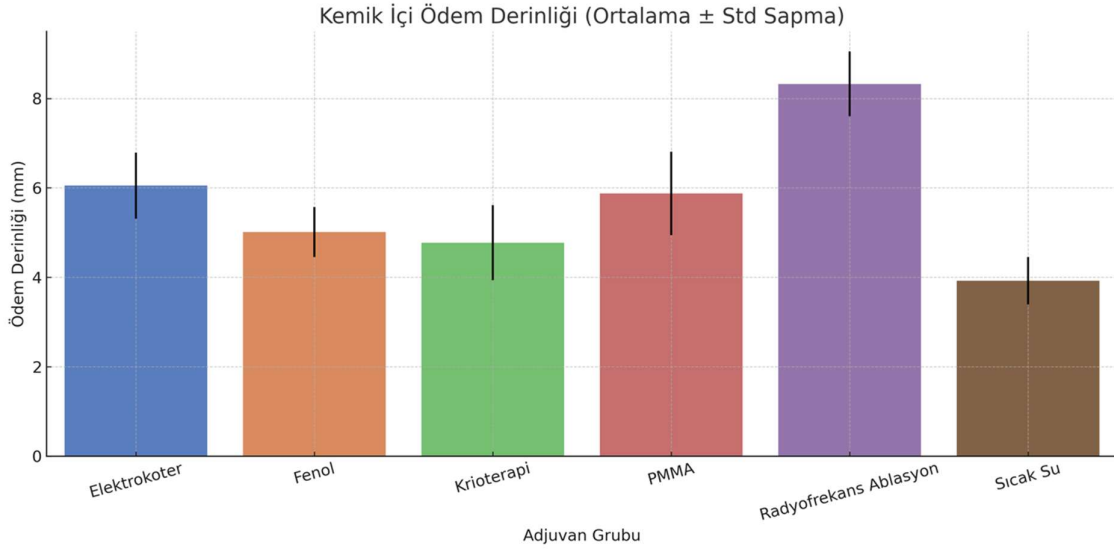
Tablo 3. Lokal adjuvan uygulanan ratlarda T2 ağırlıklı MRI’da ödem derinliği

Rat	Fenol	Sıcak su	Çimento	Kriyoterapi	Koter	Radyofrenkans
1	4,1	4,6	5,4	4,7	5,5	8,3
2	5	4,2	4,6	3,5	5,7	8,6
3	5,1	4,3	5,3	5,9	6,3	9,3
4	5,6	4,4	5,8	5,7	7,4	8,8
5	4,4	3,8	6	4	5,4	8,7
6	4,8	3,6	5,8	5,4	5,2	8,1
7	5,6	3,1	7,8	4,4	6,6	6,9
8	5,5	3,4	6,3	4,6	6,3	7,9

Her örnekte ödem mevcuttu. Bu nedenle, yalnızca “ödem var/yok” şeklinde nitel bir yaklaşım yerine, **ödem kemik içerisindeki derinliği (mm)** kantitatif olarak ölçülmüş ve analiz edilmiştir. Ölçümler, T2-ağırlıklı sekanslarda sıvı birikiminin en belirgin olduğu anatomik düzlemde yapılmıştır. Bu yaklaşım, kemik içerisindeki inflamatuvar stresin düzeyini daha nesnel biçimde yansıtmaktadır.

Altı farklı lokal adjuvan grubunda (Fenol, Elektrokoter, Krioterapi, PMMA, Sıcak Su ve Radyofrekans Ablasyon) elde edilen ödem derinliği değerleri aşağıdaki gibidir:

- **Krioterapi** grubunda ödem en düşük seviyededir: ortalama 4,78 mm ($\pm 0,84$), min: 3,5-max:5,9 mm
- **Fenol** grubu da düşük ödem derinliği ile dikkat çekmektedir: 5,01 mm ($\pm 0,56$), min: 4,1- max: 5,6 mm
- **Elektrokoter** grubunda ortalama 6,05 mm ($\pm 0,74$) ödem derinliği gözlenmiştir
- **PMMA** (Polimetilmetakrilat) grubunda bu değer 5,88 mm ($\pm 0,93$) olarak saptanmıştır
- **Sıcak Su** grubunda ortalama ödem derinliği 6,56 mm ($\pm 0,68$), min: 5,4-max: 7,3 mm
- **Radyofrekans Ablasyon (RF)** grubunda ise ödem derinliği en yüksek düzeyde olup ortalama 8,33 mm ($\pm 0,72$), min: 6,9-max: 9,3 mm olarak ölçülmüştür (Şekil 35).



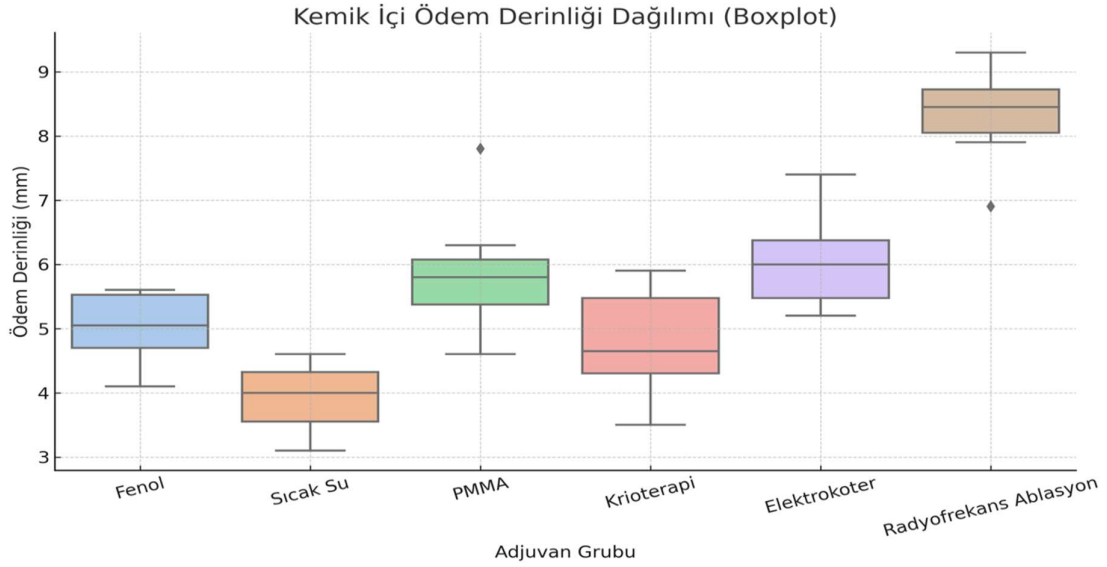
Şekil 35. Lokal adjuvan gruplarına göre iliak kemikte gözlemlenen intraosseöz (kemik içi) ödem derinliği ortalamaları ve standart sapmaları

Bu veriler, RF ve sıcak su uygulamalarının kemik içerisinde daha geniş alanlı inflamasyona yol açtığını göstermektedir. Özellikle RF grubunda 9 mm'ye kadar ulaşan ödem derinliği, bu yöntemin oldukça yoğun bir intraosseöz inflamatuvar yanıt oluşturduğunu göstermektedir.

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildiğinde normal dağılım varsayımının karşılanmadığı görülmüştür ($p < 0,05$). Bu nedenle, gruplar arası karşılaştırmalar non-parametrik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir (Şekil 36).

Kruskal-Wallis testi, adjuvan grupları arasında ödem derinliği açısından anlamlı fark bulunduğunu göstermiştir ($H(5) = 34,91$; $p < 0,001$). Ardından yapılan **ikili karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testleri)** ve **Bonferroni düzeltmesi** ile elde edilen post-hoc analiz sonuçlarına göre:

- **Fenol grubu**, yalnızca **Radyofrekans Ablasyon** grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük ödem göstermiştir ($p = 0,014$).
- Fenol grubunun PMMA, Elektrokoter, Sıcak Su ve Krioterapi gruplarıyla karşılaştırmalarında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 36. Lokal adjuvan uygulamalarına göre iliak kemikte gözlemlenen intraosseöz (kemik içi) ödem derinliği dağılımı

Kemik içi ödem, travma sonrası gelişen vasküler geçirgenlik artışı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili olup, adjuvan uygulamasının biyolojik etkisini gösteren önemli bir parametredir. Özellikle RF ve sıcak su uygulamalarının, sadece nekroza değil, aynı zamanda çevre kemik dokuda yoğun bir inflamatuvar stres oluşturduğu görülmektedir. Bu durum, cerrahi sonrası ağrı, şişlik ve geç iyileşme gibi komplikasyon risklerini artırabilir.

Buna karşın, **Fenol** ve **Krioterapi** uygulamaları, hem nekroz derinliği hem de intraosseöz ödem açısından daha sınırlı etki göstermektedir. Bu bulgular, bu adjuvanların daha “kemik koruyucu” profil sunduğunu düşündürmektedir. Kemik içerisindeki ödemin derecesi, cerrahi sonrası rehabilitasyon sürecinde kemik iyileşmesinin kalitesi açısından doğrudan etkili olabilir.

Sonuç olarak, yalnızca histopatolojik değil, radyolojik parametreler de göz önünde bulundurularak yapılan bu değerlendirme, lokal adjuvan seçiminin kemik biyolojisi üzerindeki kısa dönem etkilerini çok boyutlu olarak ortaya koymaktadır.

NEKROZ VE İNTRAOSSEÖZ ÖDEM ARASINDAKİ KORELASYON

Bu çalışmada, lokal adjuvan uygulamalarının iliak kanat kemikleri üzerindeki etkileri hem histopatolojik hem de radyolojik düzeyde çok boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, her bireysel örnekte ölçülen **nekroz derinliği** ile **kemik içi (intraosseöz) ödem derinliği** arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Amaç, bu iki değişkenin birbiriyle ne düzeyde

ilişkili olduğunu ortaya koymak ve adjuvanların biyolojik etkilerini daha kapsamlı biçimde yorumlamaktır.

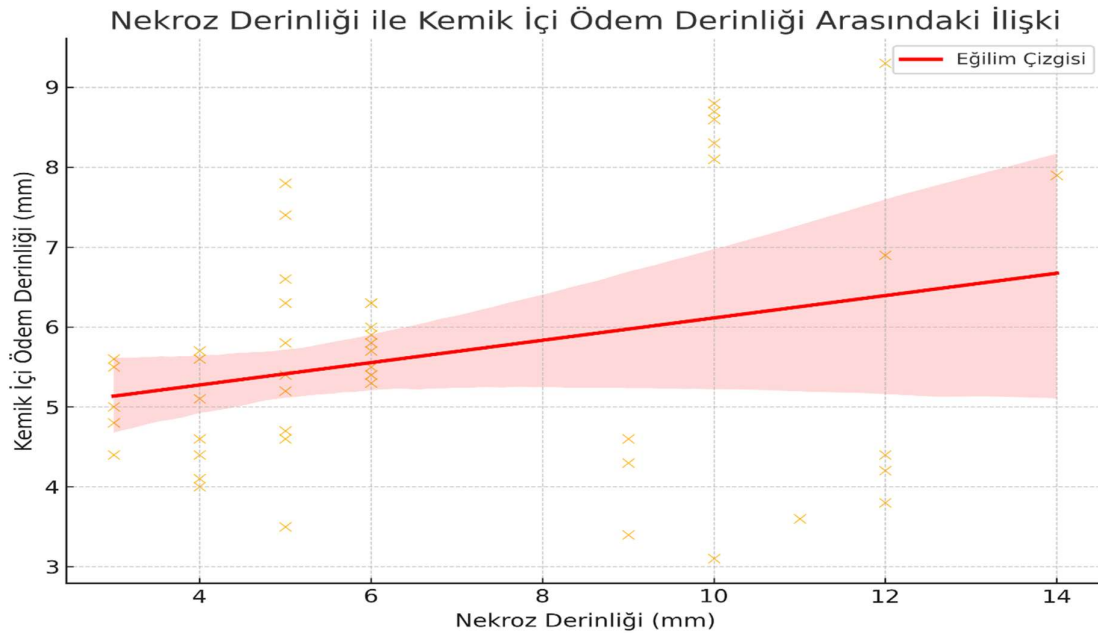
Her bir iliak kanat örneğinde, uygulanan adjuvan sonrası oluşan nekroz derinliği histopatolojik kesitler üzerinde ölçülmüş ve milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Aynı örneklerde, postoperatif 3. günde gerçekleştirilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile **kemik içi ödem derinliği**, T2-ağırlıklı sekanslarda ödemin en belirgin izlendiği düzlemde ölçülmüştür. Toplam 48 örnek üzerinden, her birey için bu iki değişken eşleştirilmiştir.

Veriler parametrik dağılım göstermediği için **Spearman sıralama korelasyonu testi** kullanılmıştır. Bu analiz, sıralamalara dayalı olarak iki değişken arasındaki doğrusal olmayan ilişkileri saptamada tercih edilen bir yöntemdir.

Korelasyon analizinin sonucunda şu değerler elde edilmiştir:

- Spearman korelasyon katsayısı (ρ) = **0.21**
- p-değeri = **0.159**

Bu değerler, nekroz derinliği ile kemik içi ödem derinliği arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, p-değerinin 0.05'in üzerinde olması nedeniyle bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Bu bulgu, örneklem genişliği, gruplar arası dağılımın homojen olmaması veya değişkenler arasındaki ilişkinin düşük düzeyde olması ile ilişkili olabilir (Şekil 37).



Şekil 37. Her bir iliak kanat örneği için ölçülen nekroz derinliği ile kemik içi (intraosseöz) ödem derinliği arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği.

Kırmızıçizgi, değişkenler arasındaki eğilim doğrusu (regresyon çizgisi) olarak eklenmiştir. Analiz, değişkenler arasında zayıf pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı **olmayan** bir ilişki göstermiştir (Spearman $\rho=0,21$; $p = 0,159$) (Şekil 37).

Bu sonuç, patolojik olarak gözlemlenen nekrozun şiddeti ile radyolojik olarak saptanan ödemin her zaman birlikte artmadığını göstermektedir. Yani bir adjuvanın kemikte daha derin nekroza yol açması, o bölgede her zaman daha belirgin bir intraosseöz ödem ile sonuçlanmayabilir. Bu durum, nekroz ve ödem oluşumunun birbirinden kısmen bağımsız fizyopatolojik mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Nekroz genellikle doğrudan hücre ölümü ve vasküler yıkımla ilişkilidirken, ödem; damar geçirgenliğinin artması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interstisyel sıvı birikimi ile ilişkilidir. Özellikle fenol gibi ajanlar sitotoksik etki ile sınırlı nekroz oluşturabilirken, radyofrekans ablasyon gibi termal etkili yöntemler daha geniş inflamatuvar yanıt oluşturarak ödemin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, adjuvanların kemik üzerindeki etkileri yalnızca histopatolojik değil, aynı zamanda radyolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Ayrıca, korelasyonun zayıf olmasına rağmen pozitif yönlü olması, ileride daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarla bu ilişkinin güçlenebileceği veya adjuvanlara özgü farklı korelasyon profilleri ortaya konabileceği ihtimalini de akla getirmektedir.

Bu bulgular ışığında, cerrahi uygulamalarda kullanılan lokal adjuvanların sadece kısa vadeli doku nekrozu değil, aynı zamanda çevresel inflamatuvar yük, intraosseöz stres ve iyileşme sürecini etkileyen parametreler üzerinde de değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Histolojik ve radyolojik verilerin birlikte analizi, cerrahi sonrası doku yanıtının daha objektif ve bütüncül biçimde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışma, ortopedik onkolojide sık kullanılan lokal adjuvanların (fenol, radyofrekans ablasyon, sıcak su, elektrokoter, kriyoterapi ve PMMA) sağlıklı kemik dokusu üzerindeki histopatolojik ve radyolojik etkilerini ilk kez in vivo modelde karşılaştıran çalışmalardan biri olması açısından literatüre önemli katkı sunmaktadır. Bulgular, adjuvanlar arasında nekroz derinliği ve kemik içi ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu ortaya koymuştur.

Fenol grubunda ortalama nekroz derinliği 3.38 mm olup, istatistiksel olarak anlamlı şekilde en düşük değeri sunmuştur. Bu durum fenolü, en düşük dokusal hasar bırakan adjuvan olarak öne çıkarmaktadır. Fenol, kemik tümörlerinde lokal kontrolü artırmakta etkili bir adjuvan olup, uygun doz ve süre ile uygulandığında komplikasyon oranının düşük olduğu gösterilmiştir (2,36,37). Ancak fenol ve high-speed burr kombinasyonu kullanıldığında, bu ajanlar sağlıklı kemikte derin nekroz oluşturarak potansiyel komplikasyon riskini artırabilmektedir (17,27).

Kriyoterapi grubunda ise ortalama nekroz derinliği 5 mm bulunmuştur. Literatüre göre kriyoterapi, dokuya derin etki eden ancak kontrollü sıcaklıkla uygulandığında düşük nüks ve komplikasyon oranları sunan bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmektedir(3,31,40–43). Komplikasyon oranları %2-10 arasında bildirilmektedir ve genellikle kabul edilebilir seviyededir.

Radyofrekans ablasyon (RFA) grubunda ortalama nekroz derinliği 11 mm olup, en yüksek doku hasarına neden olmuştur. RFA, tümör için etkin bir ablasyon sağlarken, sağlıklı kemik dokusunda derin nekroz ve yaygın ödem riski taşımaktadır (5). Özellikle minimal

invaziv avantajlarına rağmen, sağlıklı dokuda oluşturduğu inflamatuvar stres dikkate alınmalıdır (17).

Sıcak su uygulamasında 80°C'de 12 dakika uygulama ile ortalama 10,5 mm nekroz derinliği elde edilmiştir. Literatüre göre sıcak su, uygun süre ve sıcaklıkta uygulandığında etkin ve ucuz bir adjuvan olmasına rağmen, süre uzadıkça doku hasarı artabilmektedir(1). Bu nedenle parametrelerin optimizasyonu kritik önem taşır.

PMMA grubunda ortalama nekroz derinliği 5,63 mm olup, dokuya kontrollü termal hasar vererek nüksü azaltma potansiyeline sahip bir adjuvan olduğu gösterilmiştir (24,28,29). Literatürde PMMA'nın hem mekanik destek hem de termal ablasyon sağladığı, bu nedenle yük taşıyan bölgelerde avantajlı olduğu belirtilmektedir.

Elektrokoter grubunda ise 5,25 mm ortalama nekroz derinliği gözlenmiştir. Elektrokoter, literatüre göre basit ve ucuz bir adjuvan olup, nüks oranlarını azaltmada etkili olabilir. Ancak süre ve şiddet arttıkça termal nekroz riski artmaktadır (23,47). Fenol ve kriyoterapiye göre daha yüzeysel ve az toksik etkili olması sebebiyle bazı klinik senaryolarda tercih edilebilir.

Radyolojik olarak değerlendirilen kemik içi ödemde de benzer bir dağılım gözlenmiştir. En düşük ödem fenol (5,01 mm) ve kriyoterapi (4,78 mm) gruplarında, en yüksek ödem ise RFA (8,33 mm) ve sıcak su (6,56 mm) gruplarında saptanmıştır. Bu bulgu, adjuvanların sadece dokuda nekroza değil, inflamatuvar stres ve damar geçirgenliği artışı yoluyla da ödeme neden olabileceğini göstermektedir (34,35).

Histopatolojik ve radyolojik veriler karşılaştırıldığında, nekroz ve ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.21$, $p=0.159$). Bu durum, her iki parametrenin farklı patofizyolojik mekanizmalarla geliştiğini desteklemektedir. Nekroz, doğrudan sitotoksisite ve vasküler yıkıma; ödem ise damar geçirgenliği artışı, inflamasyon ve sitokin salınımı ile ilişkilidir (33-35).

Bu bulgular, lokal adjuvan seçiminde sadece tümör kontrolü değil, sağlıklı kemik dokunun korunmasının da öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Fenol, en az dokusal hasarla en dengeli etkiyi sağlayan adjuvan olarak öne çıkmakta; RFA ve sıcak su ise daha agresif etkileri nedeniyle dikkatli hasta seçimi ve kontrollü uygulama gerektirmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak, rat modeli kullanılmış olmasının insanlar üzerine translasyonel etkisinin sınırlı olabileceği; grup sayılarının nispeten düşük tutulmuş olması; adjuvan uygulama süre ve dozlarının sabit bırakılmış olması (sıcak su 12 dk gibi); değerlendirme zamanının sadece erken dönemle sınırlı kalmış olması sayılabilir. Bu açıdan

daha büyük hayvan modellerinde, farklı süre-sıcaklık ve doz kombinasyonlarının test edildiği uzun dönemli çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın verileri, fenolün sağlıklı dokuda oluşturduğu minimal etkiler ve literatürdeki düşük nüks oranları ile birlikte, dikkatli protokollerle uygulandığında en dengeli lokal adjuvan seçeneği olduğunu desteklemektedir. Klinik uygulamada adjuvan seçimi, hem tümör kontrolü hem de doku korunumu temelinde bireyselleştirilmelidir.



SONUÇ

Bu deneysel çalışma, ortopedik onkolojide kullanılan lokal adjuvanların sağlıklı kemik dokusuna olan etkilerini hem histolojik nekroz hem de radyolojik ödem parametreleriyle değerlendiren nadir in vivo çalışmalardan biridir. Fenol, hem nekroz hem ödem açısından en düşük zararı oluşturması nedeniyle kemik koruyucu profiliyle öne çıkmaktadır. Kriyoterapi de benzer şekilde dengeli bir etki göstermektedir. PMMA ve elektrokoter orta düzeyde etkilerle daha güvenli sınıfta değerlendirilebilirken, RFA ve sıcak su uygulamaları sağlıklı dokuya yüksek düzeyde zarar verme potansiyeli taşımaktadır.

Bu bağlamda, adjuvan seçiminin sadece tümör kontrolü değil, aynı zamanda sağlıklı doku korunumu açısından da dikkatle yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Çalışmanın verileri, cerrahi stratejilerin optimize edilmesinde ve adjuvan kullanım protokollerinin bireyselleştirilmesinde rehber niteliğindedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla, adjuvan süre/sıcaklık parametrelerinin modifikasyonu, daha büyük örneklem grupları ve uzun dönem sonuçlarla bu bulguların desteklenmesi önem arz etmektedir.

ÖZET

Bu deneysel çalışmanın amacı, ortopedik onkoloji pratiğinde sıkıca uygulanan fenol, radyofrekans ablasyon, sıcak su, elektrokoter, kriyoterapi ve polimetilmetakrilat gibi lokal adjuvanların sağlıklı kemik dokusu üzerindeki histopatolojik ve radyolojik etkilerini in vivo bir rat modeli kullanarak niceliksel olarak değerlendirmektir. Her biri sekiz rat içeren altı gruba ayrılan toplam 48 ratta, iliak kanat bölgesinde standart defektler oluşturulmuş ve ilgili adjuvanlar uygulanmıştır. Postoperatif 3. gününde hayvanlar sakrifiye edilerek nekroz derinlikleri histopatolojik olarak, ödem derinlikleri ise manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik olarak ölçülmüştür.

Elde edilen bulgulara göre, fenol uygulanan grupta ortalama nekroz derinliğinin 3.38 mm ile en düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplardan ayrıldığı; radyofrekans ablasyon (11 mm) ve sıcak su (10,5 mm) gruplarında bu değerlerin belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer bir şekilde, ödem derinliği de fenol (5,01 mm) ve kriyoterapi (4,78 mm) gruplarında en düşük olduğu; radyofrekans ablasyon (8,33 mm) ve sıcak su (6,56 mm) uygulamalarını takiben daha yaygın intraosseöz inflamasyon gözlenmiştir. Elektrokoter ve polimetilmetakrilat grupları ise nekroz ve ödem derinlikleri açısından orta düzey etkiler göstermiştir.

Nekroz ve ödem arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuş ($r=0,21$), ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bu durum, nekrozun ve inflamasyonun birbirinden bağımsız fizyopatolojik mekanizmalarla gelişebileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma lokal adjuvanların kemik dokusunda oluşturduğu biyolojik etkilerin sadece tümör kontrolü değil, sağlıklı doku korunumu açısından da dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Fenol en düşük histolojik ve radyolojik hasarı

gösteren adjuvan olarak öne çıkarken, radyofrekans ablasyon ve sıcak su gibi adjuvanlar daha agresif doku yanıtı oluşturmuştur. Klinik uygulamalar için bu bulgular, adjuvan seçiminin tümör eradikasyonu kadar, kemik dokusunun korunmasına da odaklanması gerektirdiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: lokal adjuvan, kemik nekrozu, intraosseöz ödem, fenol, radyofrekans ablasyon, kriyoterapi, polimetilmetakrilat, elektrokoter, ortopedik onkoloji



SUMMARY

EFFECTS OF LOCAL ADJUVANTS USED IN ORTHOPEDIC ONCOLOGY ON BONE: AN EXPERIMENTAL STUDY

The aim of this experimental study was to quantitatively evaluate the histopathological and radiological effects of commonly used local adjuvants in orthopedic oncology-including phenol, radiofrequency ablation, hot saline, electrocautery, cryotherapy, and polymethyl methacrylate on healthy bone tissue using an in vivo rat model. A total of 48 rats were divided into six groups of eight and standard bone defects were created in the iliac wings of each. Local adjuvants were applied to these cavities. On postoperative day 3, rats were sacrificed and necrosis depth was assessed histologically, while edema depth was evaluated radiologically via magnetic resonance imaging.

Results showed that the phenol group had the lowest mean necrosis depth (3,38 mm), which was significantly less than in other groups, while radiofrequency ablation (11 mm) and hot saline (10,5 mm) produced the highest necrosis levels. Similarly, the lowest edema depths were observed in the phenol (5,01 mm) and cryotherapy (4,78 mm) groups, while the most pronounced intraosseous inflammation occurred in the radiofrequency ablation (8,33 mm) and hot saline (6,56 mm) groups. Electrocautery and polymethyl methacrylate produced intermediate effects in both necrosis and edema measurements.

There was a weak positive correlation between necrosis and edema ($r=0,21$), but it was not statistically significant ($p>0,05$). This indicates that necrosis and inflammation may develop through distinct pathophysiological mechanisms.

In conclusion, the biological effects of local adjuvants on bone tissue should be evaluated not only for tumor control but also in terms of healthy tissue preservation. Phenol emerged as the most bone-conserving adjuvant with the lowest histological and radiological damage, while radiofrequency ablation and hot saline induced more aggressive tissue responses. These findings underscore the importance of considering both efficacy and tissue preservation when selecting adjuvants for clinical use.

Keywords: local adjuvant, bone necrosis, intraosseous edema, phenol, radiofrequency ablation, cryotherapy, polymethyl methacrylate, electrocautery, orthopedic oncology

KAYNAKLAR

1. Aksu, N., et al., (Hot saline irrigation as an alternative local adjuvant therapy in local aggressive bone tumors). *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2007. **41**(3): p. 225-32.
2. Durr, H.R., et al., Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. *Eur J Surg Oncol*, 1999. **25**(6): p. 610-8.
3. Dabak, N., et al., Early results of a modified technique of cryosurgery. *Int Orthop*, 2003. **27**(4): p. 249-53.
4. Mittag, F., et al., Cytotoxic effect and tissue penetration of phenol for adjuvant treatment of giant cell tumours. *Oncol Lett*, 2013. **5**(5): p. 1595-1598.
5. Ghomashchi, S., et al., Impact of radiofrequency ablation (RFA) on bone quality in a murine model of bone metastases. *PLoS One*, 2021. **16**(9): p. e0256076.
6. Malluche, H.H., et al., Quantitative bone histology in 84 normal American subjects. Micromorphometric analysis and evaluation of variance in iliac bone. *Calcif Tissue Int*, 1982. **34**(5): p. 449-55.
7. Caplan, A.I., Bone development and repair. *Bioessays*, 1987. **6**(4): p. 171-5.
8. Doherty, A.H., C.K. Ghalambor, and S.W. Donahue, Evolutionary physiology of bone: bone metabolism in changing environments. *Physiology (Bethesda)*, 2015. **30**(1): p. 17-29.
9. Gray's Anatomy, ed. S. Standring. 2016.

10. Heath, B.Y.J.S.L.A.S.J.W., Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas, 5th Edition. 2006.
11. Bharucha, A.E., Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil*, 2006. **18**(7): p. 507-19.
12. Netter, F.H., Netter Atlas of Human Anatomy. **7. Edition**.
13. Mpagike, F.H. and M. Makungu, Radiological Anatomy of the Pelvis and Pelvic Limb of the Greater Cane Rat (*Thryonomys swinderianus*). *Vet Med Int*, 2024. **2024**: p. 5998717.
14. Fang, F., et al., Current practice in animal models for pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2023. **34**(4): p. 797-808.
15. Arbeitsgemeinschaft, K., et al., Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. **90**(5): p. 1060-7.
16. BY MARIO CAMPANACCI, M.D.T.N.B., M.D.t, STEFANO BORIANI, M.D.T, and M.I. AND ALESSANDRA SUDANESE, BOLOGNA, ITALY, Giant-Cell Tumor of Bone. *The Journal of bone and joint surgery*, 1987. **69-a**.
17. Piccioli, A., et al., Local adjuvants in surgical management of bone metastases. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011. **24**(1 Suppl 2): p. 129-32.
18. Errani, C., et al., Present day controversies and consensus in curettage for giant cell tumor of bone. *J Clin Orthop Trauma*, 2019. **10**(6): p. 1015-1020.
19. Gitelis, S., et al., Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone. *J Bone Joint Surg Am*, 1993. **75**(11): p. 1648-55.
20. Malawer, M.M., et al., Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin Orthop Relat Res*, 1999(359): p. 176-88.
21. Klenke, F.M., et al., Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res*, 2011. **469**(2): p. 591-9.
22. Tasu, J.P., et al., Avascular osteonecrosis of the hip: The vision of the radiologist (radiology, MRI, CT and scintigraphy). *Morphologie*, 2021. **105**(349): p. 85-93.
23. Aydin, M., et al., Thermal necrosis induced by electrocauterization as a local adjuvant therapy in local aggressive bone tumors, what is the safe limit for surgical margins? An experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2015. **135**(8): p. 1071-6.
24. Smolle, M.A., V. Roessler, and A. Leithner, Effect of Local Adjuvants Following Curettage of Benign and Intermediate Tumours of Bone: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*, 2023. **15**(17).
25. Bisdas, S., et al., Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol*, 2008. **63**(1): p. 71-7.

26. Bombardier, B., et al., A comparison of depth of necrosis among adjuvant therapies used for the treatment of benign bone tumors. *J Surg Oncol*, 2021. **123**(5): p. 1299-1303.
27. ASTAWA, I.G.E.W.S.B.P.D.A.S.I.K.S.K.P., Cortex and Cartilage Necrosis after Curettage with Combination of Phenol and High Speed Burr Adjuvant Thicker than Curettage only, Curettage and Phenol or Curettage and High Speed Burr Adjuvant on Distal Femoral Bovine Bone. *Ecronicon*, 2017. **5**.
28. Becker, W.T., et al., Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. **90**(5): p. 1060-7.
29. Greenberg, D.D. and F.Y. Lee, Bisphosphonate-loaded Bone Cement as a Local Adjuvant Therapy for Giant Cell Tumor of Bone: A 1 to 12-Year Follow-up Study. *Am J Clin Oncol*, 2019. **42**(3): p. 231-237.
30. Dierselhuis, E.F., et al., Local Treatment with Adjuvant Therapy for Central Atypical Cartilaginous Tumors in the Long Bones: Analysis of Outcome and Complications in One Hundred and Eight Patients with a Minimum Follow-up of Two Years. *J Bone Joint Surg Am*, 2016. **98**(4): p. 303-13.
31. Sumari, S.N., et al., Global Prevalence and Risk of Local Recurrence Following Cryosurgery of Giant Cell Tumour of Bone: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(14).
32. Di Martino, A., et al., Bone marrow edema of the hip: a narrative review. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023. **143**(11): p. 6901-6917.
33. Ikemura, S., et al., The influence of bone marrow edema for the assessment of the boundaries of necrotic lesions in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 18649.
34. Lam, F.F., H.H. Wong, and E.S. Ng, Time course and substance P effects on the vascular and morphological changes in adjuvant-induced monoarthritic rats. *Int Immunopharmacol*, 2004. **4**(2): p. 299-310.
35. Onuora, S., A new path to treating arthritis? *Nature Reviews Rheumatology*, 2013. **9**(1): p. 2-2.
36. Zekry, K.M., et al., Surgical treatment of chondroblastoma using extended intralesional curettage with phenol as a local adjuvant. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2019. **27**(3): p. 2309499019861031.
37. Dürre, H.R., et al., Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. *Eur J Surg Oncol*, 1999. **25**(6): p. 610-8.
38. Trieb, K., et al., Recurrence of curetted and bone-grafted giant-cell tumours with and without adjuvant phenol therapy. *Eur J Surg Oncol*, 2001. **27**(2): p. 200-2.
39. Vaquerizo, V., et al., (Adjuvant treatment with phenol of aggressive benign and low grade malignant bone tumors in patients with immature skeleton). *Acta Ortop Mex*, 2012. **26**(2): p. 107-11.

40. Sundet, A., et al., Intraoperative Cryotherapy in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma of the Bone. *Orthopedics*, 2021. **44**(5): p. e645-e652.
41. Ahlmann, E.R., et al., Influence of cryosurgery on treatment outcome of low-grade chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 2006. **451**: p. 201-7.
42. Chen, C., et al., Postoperative complications with cryotherapy in bone tumors. *J Bone Oncol*, 2017. **7**: p. 13-17.
43. Schreuder, H.W., et al., Aneurysmal bone cysts treated by curettage, cryotherapy and bone grafting. *J Bone Joint Surg Br*, 1997. **79**(1): p. 20-5.
44. Cyphert, E.L., et al., PMMA Bone Cement Composite Functions as an Adjuvant Chemotherapeutic Platform for Localized and Multi-Window Release during Bone Reconstruction. *Macromol Biosci*, 2022. **22**(5): p. e2100415.
45. Zuo, D., et al., Contemporary adjuvant polymethyl methacrylate cementation optimally limits recurrence in primary giant cell tumor of bone patients compared to bone grafting: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2013. **11**: p. 156.
46. Leng, A., et al., Intralesional curettage and surgical adjuvants in the treatment of giant cell tumor of bone: meta-analysis and systematic review. *Chin Clin Oncol*, 2024. **13**(2): p. 20.
47. Yenigül, A.E., Ö. Sofulu, and B. Erol, Treatment of locally aggressive benign bone tumors by means of extended intralesional curettage without chemical adjuvants. *SAGE Open Med*, 2022. **10**: p. 20503121221094199.



EK-I



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2024/07

Karar Tarihi: 24.07.2024

Karar No: 2024.07.01

Hayvan Sayısı ve Cinsi: 24 adet Rat

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM' in yaptığı, Arş. Gör. Dr. Cihan ÜNYILMAZ' ın tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2024/21 protokol no' lu, "**Ortopedik onkolojide kullanılan lokal adjuvanların kemik üzerine olan etkisi; deneysel bir çalışma**" başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, ön çalışmanın yapılabilmesine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

KABUL

Prof. Dr. Murat EREM
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Y. Ayhan ŞHZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. İbrahim AKIOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Neçmet SUI
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Üyesi F. Gülfeşan ÇANAKÇI
Dış Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Vet. Hek. Kenan SELVİ
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☒ hayır

Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Tarik AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır