



**T. C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL AGRESİF SELİM KEMİK TÜMÖRLERİNİN  
KİMYASAL ADJUVANLAR KULLANILMAKSIZIN  
GENİŞLETİLMİŞ KÜRETAJ İLE TEDAVİSİ**

**Dr. Ali Erkan YENİGÜL**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – KASIM 2016**





T. C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL AGRESİF SELİM KEMİK TÜMÖRLERİNİN KİMYASAL  
ADJUVANLAR KULLANILMAKSIZIN GENİŞLETİLMİŞ  
KÜRETAJ İLE TEDAVİSİ**

**Dr. Ali Erkan YENİGÜL**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent EROL**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – KASIM 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen, başta tez danışmanım Prof. Dr.Bülent Erol ve değerli hocalarım ;Prof. Dr.MuratBezer,Prof.Dr.YakupYıldırım,Doç.Dr.ErenCansü ve Doç.Dr.Kamil Çağrı Köse'ye sonsuz teşekkür ederim.Klinikte beraber çalışma fırsatı bulduğum Prof.Dr.Selim Yalçın'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve desteklerini esirgemeyen Uzm.Dr.Osman Mert Topkar,Uzm.Dr.Ahmet Nadir Aydemir,Uzm.Dr.Abbas Tokyay,Uzm.Dr.Tolga Onay,Uzm.Dr.Ahmet Hamdi Akgülle'ye teşekkür ederim.Asistanlığımda beraber çalıştığım kıdemlilerim ;Uzm.Dr.OnurBaşçı,Uzm.Dr.MotasımBawaneh,Uzm.Dr.BarişÇaypınar,Uzm.Dr.Tevfik Balıkçı,Uzm.Dr.RızaErbölükbaş,Uzm.Dr.SerdarŞirazi,Uzm.Dr.Mustafa Akif Aşansu,Uzm.Dr.Ahmed Heydar,Uzm.Dr.Ömer Sofulu,Uzm.Dr.Anar Alakberov,Uzm.Dr.Emrah Çalışkan ve Uzm.Dr.Selim Ergün 'e teşekkür ederim.Klinikteki çalışma arkadaşlarım Dr.Erhan Okay,Dr. Samir Zeynalov, Dr. Tural Halilov,Dr.Servet İğrek,Dr.Said Baykan, Dr.Murat Polat,Dr.Mehmet Deniz Kesimer,Dr.Özer Öztürk,Dr.Orhan Aliyev'teşekkür ederim.Klinikte kısa sürede olsa beraber çalıştığımız Dr.OnurPaşa,Dr.CeyhunFarzullayev,Dr.Seçkin Bilgiç'e teşekkür ederim.Asisitanlık süresi boyunca çalışmaktan mutlu olduğum ameliyathane ve servis hemşirelerine,sağlık memurlarına ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca emeklerini ödeyemeyeceğim çok değerli BABA VE ANNEM'e, varlıklarının bana hep güç verdiği sevgili kardeşlerime,hayat yoldaşım sevgili eşime ve küçük kızım Ela'ya sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Ali Erkan YENİGÜL**

## ÖZET

Lokal agresif selim kemik tümörleri ; Anevrizmal Kemik Kisti (AKK) , Dev Hücreli Tümör (DHT) , Kondroblastom, Osteoplastom ve Kondromiksoid Fibrom (KMF) olarak 5 alt gruba ayrılırlar.Tümör tedavisinde amaç tümör dokusunu tamamen uzaklaştırmanın yanı sıra rekürrens ihtimalini en aza indirmek ve hasta fonksiyonunu maksimum korumaktır.

Genel tedavi yöntemi küretaj ve greftleme iken rekürrensi azaltmak amacıyla çeşitli adjuvanlarkullanılmaya başlandı.Buadjuvanlarfenitoin, hidrojen peroksit,nitrik oksid,ve argon ışın koagülatörüdür.Bunun sonucu olarak görülen komplikasyon oranları artmıştır.Örneğin:cilt nekrozu,kemik nekrozu,yara iyileşme problemleri,tromboz,nöropaksi ,patolojik kırık ve rekürrens. Lokal agresif selim kemik tümörlerinde yüksek hızlı burr kullanılarak yapılan genişletilmiş küretajın literatürde çok yaygın olarak rapor edilen küretaj ve kimyasal adjuvan kullanılarak yapılan tedaviyle benzer rekürrens oranları elde edilebileceğini göstermek için bu çalışmayı yaptı.

Bu çalışmada toplam 172 hasta dahil edildi. Bunların 101'i ( %59) kadın ve 71 'i(%41) erkektir. Ortalama yaş 23 ( 6-84 ).Ortalama takip süresi 48 ay ( 18-108).Tanıların dağılımı ; 88 hasta ( %51,2 ) Anevrizmal Kemik Kisti , 51 hasta (%29,7) Dev Hücreli Tümör , 19 hasta ( %11) Osteoplastom , 7 hasta (%4,1) Kondroblastom ve 7 hasta (%4,1) Kondromiksoid Fibrom. Çalışma sonucunda rekürrens oranı toplamda %9,9( 17 hasta ) iken ayrı ayrı bakılacak olursa; AKK % 5,8 (10 hasta ),DHT %3,5 ( 6 hasta ) ,Osteoplastom %0,6 (1 hasta ) Kondroblastom %0 ,KondromiksoidFibrom %0 .Yalnızca 8 hastada komplikasyon görüldü.Rekürrens ile yaş ilişkisiz çıkarken lezyon hacmi ilişkili çıktı. Rekürrens olan hastalarda komplikasyon görülme oranının daha fazla olduğu tespit edildi.

Lokal agresif kemik tümörlerinde küretaj,burr,koterizasyon ile homojen bir yaklaşım uygulanarak düşük rekürrens ve komplikasyon oranlarına ulaşılabilir.

**Anahtar sözcükler:**Lokal Agresif Selim Kemik Tümörü, Adjuvan,Küretaj



## ABSTRACT

The local aggressive benign bone tumors are; Aneurysmal Bone Cyst, Giant Cell Tumor, Chondroblastoma, Osteoblastoma and Chondromyxoid Fibroma. The aim of tumor treatment is to completely remove tumor tissue and to minimize the possibility of recurrence and to maintain maximal patient function.

Various adjuvants have been used to reduce recurrence while curettage and grafting are the most common treatment methods. Adjuvants such as phenytoin, hydrogen peroxide, nitric oxide, and argon beam coagulants are the most common complication rates. The complications of adjuvants are skin necrosis, bone necrosis, wound healing problems, neuropraxia and recurrence. This study was performed to demonstrate that expanded curettage using high-speed burrs in locally aggressive benign bone tumors can achieve similar recurrence rates with treatment using widely reported curettage and chemical adjuvants.

A total of 172 patients were included in this study. Of these, 101 (59%) were female and 71 (41%) were male. The mean age was 23 (6-84). The duration of the presentation was 48 months (18-108). 88 patients (51.2%) Aneurysmal Bone Cyst, 51 patients (29.7%) Giant Cell Tumor, 19 patients (11%) Osteoblastoma, 7 patients (4.1%) Chondroblastoma and 7 patients Chondromyxoid Fibroma. If the recurrence rate was 9.9% (17 patients) in total, it would be considered separately; ACK 5.8% (10 patients), DHT 3.5% (6 patients), Osteoblastoma 0.6% (1 patient) Chondroblastoma 0%, Chondromyxoid Fibromatosis 0%. Only 8 patients have complications. Recurrence is related with lesion diameter and not related with patient age in our study. And the recurrences have more complications.

Low recurrence and complication rates can be achieved by applying a homogenous approach with curettage, burr, cauterization in local aggressive bone tumors.

**KEYWORDS:** The Local Aggressive Benign Bone Tumor, Adjuvant, Curettage



# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFALAR</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT ).....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 DEV HÜCRELİ TÜMÖR.....	3
2.2 ANEVİZMAL KEMİK KİSTİ.....	5
2.3 OSTEOLASTOM.....	6
2.4 KONDROBLASTOM.....	8
2.5 KONDROMİKSOİD FİBROM.....	11
2.6 DOLGU MATERYALİ.....	10
2.7 KİMYASAL ADJUVANLAR.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	12
3.1 Hastalar.....	12
3.2 Evreleme.....	13
3.3 Cerrahi Teknik.....	14
4. BULGULAR .....	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	20
6. KAYNAKLAR .....	27
7. EKLER .....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ❖ AKK : ANEVİZMAL KEMİK KİSTİ
- ❖ BT : BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
- ❖ DHT : DEV HÜCRELİ TÜMÖR
- ❖ KMF : KONDROMİKSOİD FİBROM
- ❖ KT : KEMOTERAPİ
- ❖ MRG : MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
- ❖ MSTs: MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY
- ❖ PMMA:POLİMETİL METAKRİLAT
- ❖ RT:RADYOTERAPİ
- ❖ KT:KEMOTERAPİ
- ❖ MÜPEAH : MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ
- ❖ HIV( İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ
- ❖ RANKL : RESEPTOR ACTIVATOR NUCLEER FACTOR KAPPA B LİGANDI

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal agresif selim kemik tümörleri :Anevrizmal Kemik Kisti (AKK) , Dev Hücreli Tümör (DHT) , Kondroblastom, Osteoblastom ve Kondromiksoid Fibrom (KMF) olarak 5 alt gruba ayrılır. Genel olarak selim karakterli olmasına rağmen ilerleyici klinik tablo gösterirler ve çok düşük oranlarda metastas yapma ihtimalleri vardır. Tüm kemik tümörleri içinde görülme oranları %10 kadardır.

İSİM	GÖRÜLME ORANI	ORTALAMA YAŞ	BASKIN CİNSİYET
DHT	5%	20-40	KIZ
AKK	1%	10-20	KIZ
OSTEOBLASTOM	1%	10-30	ERKEK
KONDROBLASTOM	1%	10-25	ERKEK
KMF	0,50%	10-30	-

**Tablo 1:**Lokal agresif selim kemik tümörlerinin görülme yüzdeleri, yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

Lokal agresif selim kemik tümörlerinin tedavisindeki genel yaklaşım genişletilmiş küretajdır. Fakat yayınlarda gerek rekürrens oranlarının düşürülmesi için çeşitli kimyasal ajanların ameliyat sırasında veya sonrasında uygulanması önerilmektedir.(11)Bu tümörlerin eradike edilmesinde lokal kimyasal adjuvan (ör.; sıvı nitrojen, alkol, fenol, hidrojen peroksit vb.) kullanımı yaygındır. Erol B.ve arkadaşlarının kimyasal adjuvan kullanmaksızın yaptığı çalışmada 64 AKK tanılı hastaya küretaj,burr ve koterizasyon uygulanmıştır. Rekürrens oranı %7 olarak bulunmuş.(42) Gibbs ve arkadaşlarının kimyasal adjuvan kullanmaksızın yaptığı çalışmada 34 AKK tanılı hastada küretaj burr, koterizasyon ve greftlemesonrası elde edilen rekürrens oranı %12 (4 hasta )olarak bulunmuş.(43) Kullanılan kimyasal adjuvanların yan etkilerini,maliyetlerini ve ulaşım imkanlarını ele aldığımız zaman biz bu çalışmada, kimyasal adjuvan kullanmaksızın, homojen bir yaklaşımla yüksek-

hızlı burr ile genişletilmiş küretaj uygulanan lokal agresif selim kemik tümörlerinin klinik ve radyolojik iyileşmeleri, nüks ve komplikasyon oranları inceledik. Bu yaklaşımla, literatürde çok yaygın olarak rapor edilen kimyasal adjuvan kullanımını ile kıyaslanabilir sonuçlar elde edilebileceğinin gösterilmesi hedeflendi.

Bu çalışma retrospektif kohort olarak planlandı.Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatolojikliniğindelokal agresif selim kemik tümörü (Anevrizmal Kemik kisti,Dev Hücreli Tümör,Osteoblastom,Kondroblastom ve Kondromiksoid Fibrom )

tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan hastalar içinde geniş cerrahi küretaj ve yüksek hızlı burr ile tedavi edilenlerin seçildi..Bu hastaların yaşı,cinsiyeti,semptomların tipi ve süresi ,patolojik kırık olup olmaması ,büyüme plağının genişliği ,hangi kemiğin ve hangi bölümünün etkilendiği, MRG ve röntgen bulguları , radyografik evreleme , histolojik parametreler , daha önce uygulanan tedavi modaliteleri , cerrahi prosedür , en son takipteki radyolojik ve klinik sonuçları , komplikasyonları ve lokal rekürrensleri kayıt edildi.

Datalar; hastaların başlangıçtaki ve takiplerindeki klinik ve radyolojik değerlendirmelerini içeren ortopedi onkoloji datalarından,ameliyat ve patoloji notlarından elde edildi. Tüm hastalara homojen cerrahi prosedür uygulandı ve kimyasal adjuvan kullanılmadı.Bu çalışmada elde edilen sonuçları literatürde önerilen diğer tedavi sonuçları ile karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Dev Hücreli Tümör

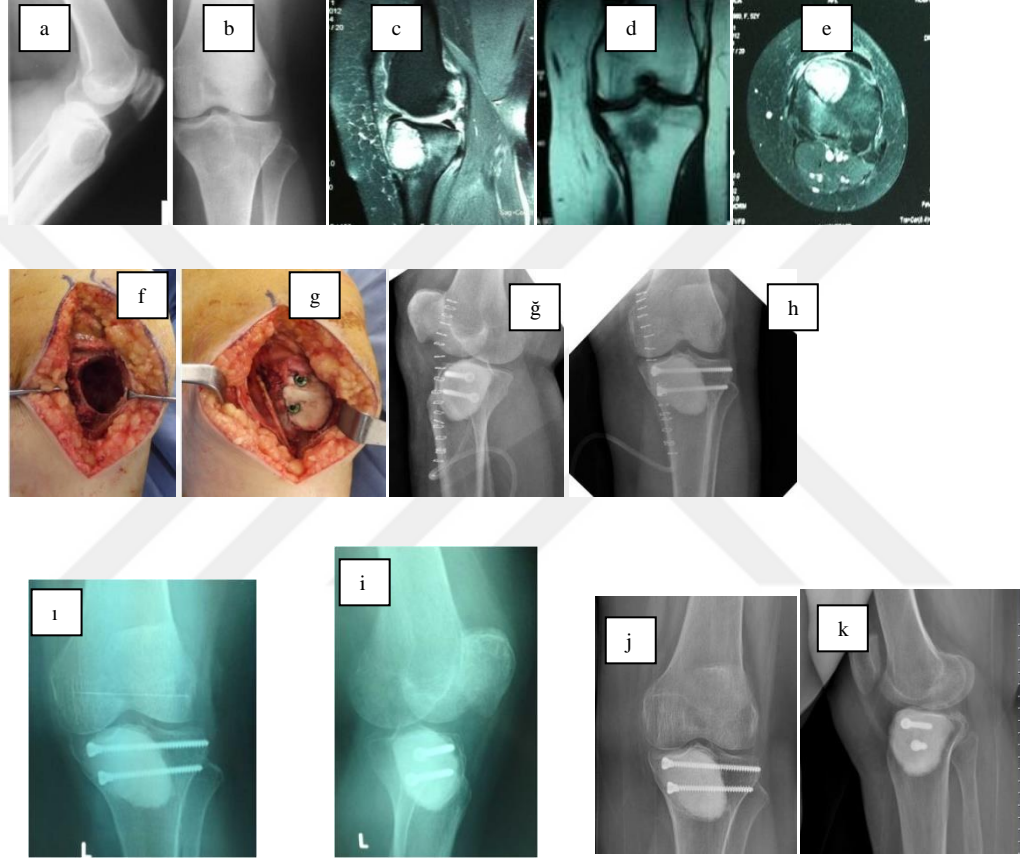
Dev Hücreli Tümör (DHT) kemik tümörlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle 20-40 yaş arası görülür. (26) Yaygın lokalizasyonu distal femur ve proksimal tibia'dır. Kemiklerin metafizyoepifiz alanlarında yerleşirler. (27) Genellikle benign tümör olarak değerlendirilirken %3 akciğer metastazı görülüyor ve bu hastaların bir kısmı spontan remisyona uğrarken bir kısmında hastalık agresifleşebilir. Malign DHT tüm vakaların %5'i iken, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder olanlar genellikle radyoterapi sonrası sarkoma dönüşenlerdir. Radyolojik olarak uzun kemiklerin epifizlerinde ve subkondral yerleşimli olarak görülürler ve en sık semptomu ağrıdır. MRG değerlendirmelerinde T1 kesitlerde hipointens, T2 kesitlerde hiperintens görülürler. Mikroskopik incelemede multinükleer dev hücreler görülür. Tanı anında sıklıkla evre 2 veya 3'dürler. Yaygın tedavisi küretajdır. Küretaj sonrası rekürrens oranları eski kaynaklarda %50 iken yeni yayınlarda bu oranlar %5-%15 olarak belirtilmektedir. Buda gelişen yeni görüntüleme yöntemleri ve tedavi şekilleri ile ilgilidir. Kullanılan adjuvan tedaviler örneğin; likit nitrojen, fenol, kemik çimentosu, elektrokoter ve argonun teorik olarak kalan tümör hücrelerini öldürdüğü gösterilmiştir.

Küretaj sonrası oluşan boşluk otogreft, allogreft veya metilmetakrilat ile doldurulabilir. Kemik grefti kullanılması eklem yüzey restorasyonu için yardımcı ve gerekli olduğundan avantajlıdır. Dezavantajları ise iyileşme tamamlanıncaya kadar yük verilememesi ve tümör rekürrensi ile greft rezorbsiyonunun ayırt edilmesinin zor olmasıdır.

Bazı evre 3 tümörlerde biyopsi sonrası küretaj yerine eksizyon daha uygun tedavi olabilir. Örneğin agresif seyirli distal radius tutulumlu olanlar. Distal ulna, proksimal fibula gibi lokalizasyonlarda eksizyon daha uygundur. Opere edilemeyen omurga ve pelvis yerleşimli tümörlerde radyoterapi veya embolizasyon yapılabilir. Pulmoner metastazı olan hastalarda rezeksiyon uygundur.

İlk tanı esnasında toraks BT çekilir.Yumuşak doku tutulumu ve yayılımlarına karşı MRG çekilir.Rekürrens lezyonlarda yine biyopsi ile tanı kesinleştirilir ,sonrasındaküretaj veya rezeksiyon ile tedavi edilir.

Vaka örneği :Resim 1



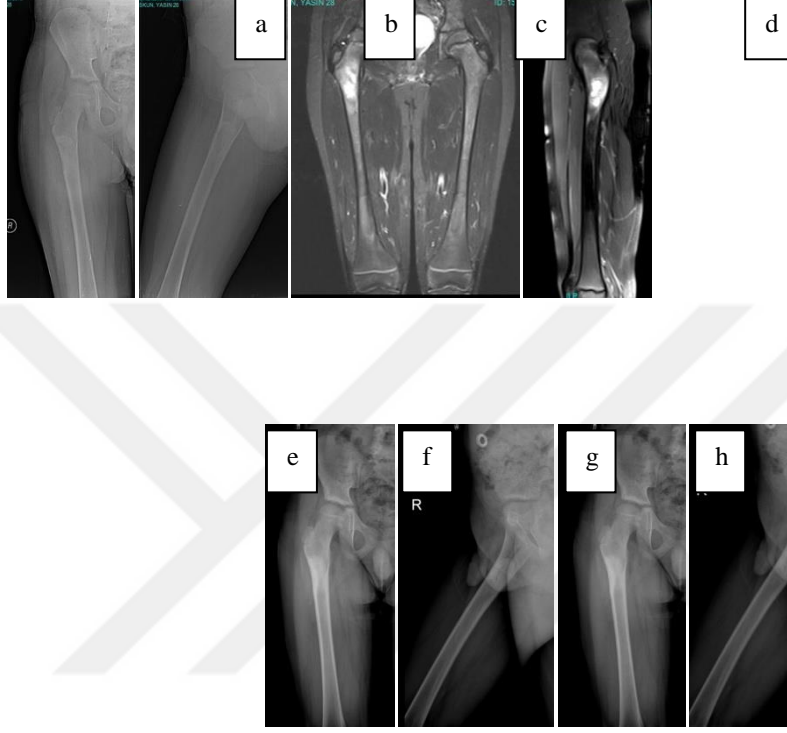
**Resim 1:** Proksimal tibia da DHT. a,b ;Ameliyat öncesi grafi. c,d,e ;Ameliyat öncesi MRG kesitleri. f,g; Ameliyat sırasındaki fotoğraflar.ğ,h;ameliyat sonrası kontrol grafi .i,i;3.ay kontrol grafi. j,k ; 3.yıl kontrol grafi .

## 2.2 Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti 1942' de Jaffe ve Lichtenstein tarafından tanımlanmıştır. (1)Kemiğin selim ve kistik bir tümörüdür. Genelde 2. dekatta tanı alır. Uzun kemiklerin metafiz bölgesinde bulunur.Yaygın olarak femur,tibia,humerus ve fibulada bulunur.Hastaların % 15 'inde omurga tutulumu vardır ve bunların çoğuda lomber vertebradadır. Nörolojik defisitlere ve kök bası ağrısına neden olur.(2)AKK kemiğin lokal destrüktif içi kan ile dolu septalı yapılar içeren kaviter lezyonlarıdır.Kaviter boşluklarda fibroblastlar,histiositler, inflamatuvar hücreler ve çok nükleuslu dev hücreler bulunabilir.Hastaların çoğu hafif veya orta dereceli ağrıdan şikayetçidir. Röntgen tetkikindeperiosttaekspansif ince kortikal kemik ile çevrili litik lezyonlar görülür.MR da multiloküle kavite ve sıvı-sıvı düzeyleri görülür.

Patogenezi tam kesin olmamakla birlikte artmış venöz basınç ve hemorajiye neden olan lokal dolaşım bozukluğu ile olduğu düşünülmektedir (19) Genel tedavi yaklaşımı genişletilmiş küretaj ve greftlemedir.Aşırı kanama olabileceğinden turnike kullanımı önerilir.Vertebra kolon ya da pelvisteki lezyonlarda kan kaybını azaltmak için properatif embolizasyon tedavisi önerilir.Küretajın çok zor olduğu lokalizasyonda kesin tedavi olarak da embolizasyon uygulanabilir.Küretaj sonrası rekürrens oranı yaklaşık %10-%20 'dir. En blok rezeksiyon en düşük rekürrens oranına sahiptir.(3,4)

Vaka örneği :Resim 2



**Resim 2:** Proksimal femurda AKK. a,b; Ameliyat öncesi grafi. c,d;Ameliyat öncesi MRG kesitleri. e,f ;ameliyat sonrası kontrol grafi. g,h; 6.ay kontrol grafi

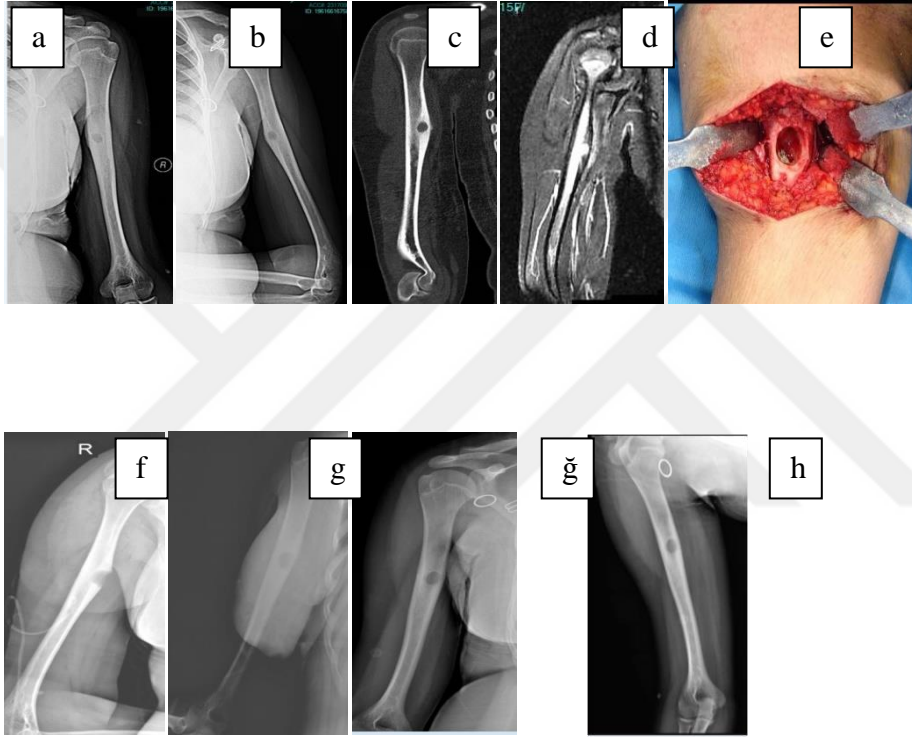
### 2.3 Osteoblastom

Tüm kemik tümörlerinin %1'ini (22) oluşturan ve sıklıkla 10-30 yaş arası görülen lokal agresif selim kemik tümörüdür.Malignleşme ihtimali düşüktür.Lezyonların yarısı vertebrada yerleşmiştir. Rekürrens nedenleri küretajın yetersiz yapılması veya histolojik tanının düşük dereceli osteosarkom ile karışmasıdır.Ayırıcı tanıda anevrizmal kemik kisti ve osteoid osteom düşük dereceli osteosarkom vardır . Atipik görümlü osteoblastomlarda p53 gen analizi ve hücre çekirdek antijeni taraması osteosarkom ayırımında faydalıdır.Ağrılı skolyoz veya nörolojik defisite neden olabilirler.Genel olarak santralde kalsifik nidus,etrafında radyolusen halo ve reaktif sikleroz görülür.Osteoid osteom ile farkı nidusun 1,5 santimetreden büyük

olmasıdır. Lezyon diafiz veya metafiz yerleşimli olabilir. Mikroskopik olarak fibrovasküler stroma, osteoid ve woven bone içerir.

Tedavisi genişletilmiş küretaj ya da rezeksiyondur. Lokalizasyon olarak zor ve evre 3 olan tümörlerde geniş eksizyon yapılmaktadır.

Vaka örneği : Resim 3



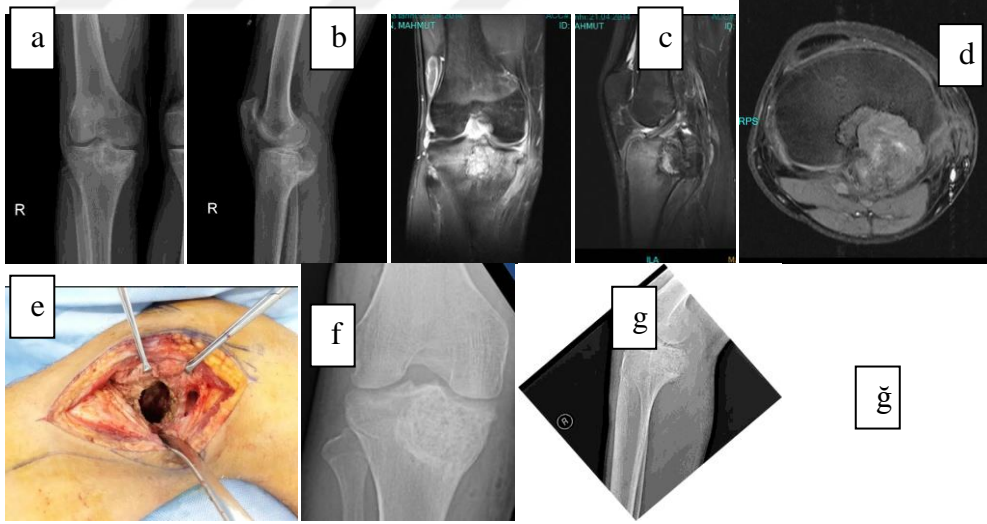
**Resim 3 :** Humerusta Osteoblastom. a,b : Ameliyat öncesi grafi . c,d: Ameliyat öncesi MRG kesitler .e: Ameliyat sırasındaki fotoğraf. f,g: Ameliyat sonrası kontrol grafi. ğ,h: 7. ay kontrol grafi.

## 2.4.Kondroblastom

Kondroblastom 10-15 yaşları arasında sık görülen ,E/K: 2/1 oranında olan ve nadir görülen kemiğin lokal agresif tümörüdür.Tüm kemik tümörlerinin %1'ini oluştururlar.Genel semptom ağrıdır.Radyolojik olarak iyi sınırlı lezyonlar uzun kemiklerin epifizlerinde ve apofizlerde (örn: trokanter majör,tuberositas majör ) görülürler.Mikroskopik olarak kondroblast hücreleri ve kondroid matriks görülür.

Tedavide genel yaklaşım küretaj ve greftlemedir.Takipler radyografi ile her 6 ayda bir yapılır ve rekürrens oranı %10 ile %20 arasındadır.Rekürrensler aynı şekilde tedavi edilebilir.Pulmoner metastaz %1 hastada görülür ve bunlarda rezeksiyon tedavisi daha uygundur.

Vaka örneği :Resim 4

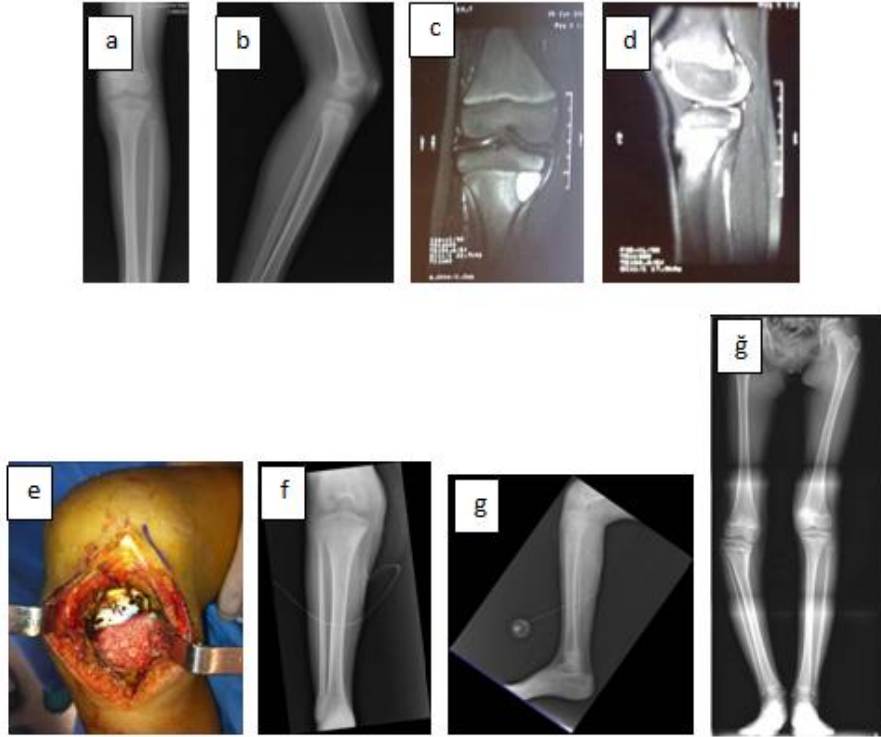


**Resim 4** :Tibia proksimalindeKondroblastom. a,b :Ameliyat öncesi grafi . c,d,e: Ameliyat öncesi MRG kesitler .f: Ameliyat sırasındaki fotoğraf. g,g̃:Ameliyat sonrası kontrol grafi.

## 2.5 Kondromiksoid Fibrom

Mayo klinik serilerine göre %0,5'ten az görülen kırık kaynaklı tümörlerdir. her yaşta görülebildiği gibi 10-30 yaş arası daha sıktır. İlk olarak 1948 de Jaffe ve Lichtenstein tarafından tariflendiler. (20 )Genel semptom ağrı ve şişliktir. Radyolojik olarak iyi sınırlı, uzun kemik metafizlerinde yerleşik ,siklerotik halka ile çevrili benign tümörlerdir. Mikroskopik olarak merkezleri fibröz doku hücreleri içeren lobüllü yapıdadır. İğsi hücreler ve uydu hücreleri histolojik olarak gösterilir. Mikroskopik kalsifikasyonlar eşlik edebilir ve büyük pleomorfik hücrelerin görülmesi tanının kondrosarkom ile karışmasına sebep olabilir. En sık yerleşimleri proksimal tibia ve distal femur metafizleridir. Genellikle metafiz yerleşimlidirler Tedavisi genişletilmiş küretaj ve greftlemedir.

Vaka örneği :Resim 5



**Resim 5 :** Tibia proksimalinde Kondromikroid Fibrom. a,b :Ameliyat öncesi grafi . c,d: Ameliyat öncesi MRG kesitler .e: Ameliyat sırasındakifotograf. f,g:Ameliyat sonrası kontrol grafi. ğ:3.yıl kontrol grafi (varus deformitesi)

## 2.6 Dolgu Materyali

Pek çokotörküretaj sonrası oluşan boşlukların kemik grefti, çimento (polymethymethacrylate,PMMA) veya trikalsiyum fosfat ile doldurulmasını öneriyor.( 9,10,11,16). Oluşan kaviterin sağlam materyaller ile doldurulması operasyon sonrası yük verme süresini de kısaltmaktadır. Yapılan küretaj sonrası kaviterler doldurulmaz ise patolojik kırık gelişme olasılığı da yükselmektedir.

En güvenilir ve en çabuk iyileşme sağlayan dolgu materyali otogreftir ama yeteri kadar bulmak zor olabilir.(12) Lezyon büyüklüğüne göre ihtiyaç artacağından greft alınan yerde ek rahatsızlığa neden olabileceği veya yeterli miktarda alınamayacağı da bilinmelidir.Diğer taraftan osteoindüktif,osteokondüktif ve osteogenezis açısından avantajlıdır. Allogreftlerin sadece osteokondüktif etkisi olmasına rağmen kemiğe yeteri kadar kaynarlar. İhtiyaç halinde büyük hacimlerde bulunabilir ve ek cerrahi morbiditeye sebep olmazlar.(10)Teorik olarak allogreft ile bulaşıcı hastalık geçiş riski olmasına karşın bunu ispatlayacak HIV( insan immun yetmezlik virüsü ) veya hepatit geçişini gösteren literatür yayını yoktur.

PMMA stabilite için iyi olduğu gibi erken rehabilitasyon ve patolojik kırık riskini azaltması ile de dolgu materyali olarak kullanılmaktadır.(10) Bir diğer avantajı nüks saptamada sağladığı kolaylıktır. Nüks olan vakalarda ki grafide kemik çimentosu etrafındaki radyolusens alan erken tanıya yardımcıdır.Bu alanı otogreft çevresinde farketmek daha zordur..Ekleme yakın kaviterlerde kullanılması termal yaralanma ve kondrosit hasarına yok açabilir.(12). Kemik çimentosu polimerizasyon ısısı veya monomerin doğrudan toksik etkisi ile tümör eradikasyon ihtimalini artırdığına yönelik yayınlar vardır..Bazı yazarlar subkondral kemikte biyomekanik değişim ve eklem dejenerasyonuna yol açma ihtimaline karşı ileri bir zamanda rutin olarak

çıkarılmasını öneriyorlar.Frank M. Klenke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PMMA uygulanan DHT tanılı hastalarda rekürrens riskini azalttığı bulunmuştur. (37).

## 2.7 Kimyasal Adjuvanlar

Nitrik Oksit: Krioterapi için kullanılan bir ajandır. ilk biyolojik etkileri 1966' da gösterilen dondurma yöntemi olarak adlandırılan tedavidir. Marcove ve Miller 1969' da bir humerusmetastazı tedavisinde kullanmıştır.(28) Primer kemik sarkomlarının ve DHT tedavisinde de ilk yine Marcove ve arkadaşları kullanmıştır.Bu teknikte dondurmak için likit nitrojen kullanılıyor.Uygulama öncesi geniş kortikal pencere açılır.Küretaj sonrası komşu dokular hasar görmemesi için korumaya alınır.Sonrakavite içine -196 °C likit nitrojen dökülür.Kavite içi sıcaklık termometre ile takip edilir.0 °C oluncaya kadar beklenir.Sonra boşaltılır ve serum fizyolojik ile irrigedilir.Bu işlem iki kez tekrarlanır. Likit nitrojen beş farklı basamakla sitotoksik etki gösteriyor.Bunlar; 1. Termal şok. 2. Elektrolit değişimleri . 3.Hücreiçi buz kristallerinin formasyonu ve membran bozulması. 4. Hücre proteinlerinin denatüreolması . 5. Mikrovasküler hasar. Tümör tedavisinde hücre nekrozunun ana kaynağı üçüncü basamaktır.

Fenol: Fenol bir alkoldür.%0,1 – 1 çözeltisi bakteriyostatik,%1 üzerindeki çözeltiler bakteri öldürücüdür.Çeşitli çalışmalarda görülen rekürrens oranları %5-25 arasında değişmektedir.(7) Fenolün rekürrens oranlarını düşürmediğini gösteren çalışmalar vardır.Komplikasyonlarıartrit,kaynamama,sinir ve damar yaralanmaları ve

hemartrozdur.(7) Fenol cilt ve mukozalar tarafından absorbe edilip eritem,korozyon ya da nekroza sebep olabilir.

Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) :Bir fazladan oksijene sahip su molekülüdür. Hidrojen peroksit topikal bir antiseptik olarak yaygın olarak kullanılır. Sitotoksik etkisi olan bir ajandır.Vücudun bağışıklık sistemi içinde interferon ve tümör nekroz faktörün üretimini artırır. Aynı zamanda doku oksijenlenmesinide artırarak kanser tedavisine yardımcıdır. Hidrojen peroksite maruz bırakılan tümör hücreleri iki dakikalık inkübasyon süresi sonunda liziseuğramıştır.En sık %3'lük konsantrasyonu kullanılıyor.

Argon Işın Koagülatörü:Argon ışın koagülatör jinekolojide ve hepatik cerrahide yaygın kullanılır iken son dekatta ortopedist ve ürologların kullanmaya başladığı bir yöntemdir.Kemik lezyonlarında lokal agresif selim kemik tümörlerinden DHT ,AKK ve Kondroblastomda kullanımı yapılmıştır. Uygulama olarak geniş küretaj yapılan kemik lezyonu yüksek hızlı burr ile genişletildikten sonra uygulama kalemi ile Argon gazı elektrik ile iyonizeleştirilerek sprayşeklinde lezyon içine uygulanıyor. (25) Dokular siyah renk alıyor. Sonra irige edilerek debrisleruzaklaştırılıyor.Bu yöntem gazın doku ve kırıkda hasarını korumak için sadece kavite içine uygulanabiliyor.Ayrıca subkondral lezyonlarda uygulaması sınırlıdır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Hastalar**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde ( MÜPEAH) lokal agresif selim kemik tümörü (Anevrizmal Kemik kisti,Dev Hücreli Tümör,Osteoblastom,Kondroblastom ve Kondromiksoid Fibrom ) tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan hastalar içinde geniş cerrahi küretaj ve yüksek hızlı burr ile tedaviedilenlerden seçildi. Bu hastaların yaşı,cinsiyeti,semptomların tipi ve süresi ,patolojik kırık olup olmaması ,hangi kemiğin ve hangi bölümünün etkilendiği, MRG ve röntgen bulguları , radyografik evreleme , histolojik

parametreler , daha önce uygulanan tedavi modaliteleri , cerrahi prosedür , en son takipteki radyolojik ve klinik sonuçları , komplikasyonları ve lokalrekürrensleri kayıt edildi. Datalar; hastaların başlangıçtaki ve takiplerindeki klinik ve radyolojik değerlendirmelerini içeren ortopedi onkoloji datalarından,ameliyat ve patoloji notlarından elde edildi. Farkli tedavi prosedürleri uygulanan bu hastalıklarda kliniğimiz operasyon sonrasıkimyasal adjuvan kullanmadı.Bu çalışma için etik kurul onayı alındı.

Tüm hastalara preop grafi çekildi ve lezyon çapı ve hacmi bu grafi üzerinden hesaplandı.Lezyon şekline göre yaklaşık hacim hesaplamada kullanılan formül (21) :

Silindir şekilli olan :  $ABC \times 0,785 (\pi \times A/2 \times B/2 \times C)$

Küre şekilli olan :  $ABC \times 0,52 (4/3 \times \pi \times A/2 \times B/2 \times C/2)$

### **3.2.Evrelleme**

Kemiğin selim ve habis huylu tümörleri EnnekingEvrelemesistmine göre evrelenebilir.(44)Selim tümörler ;evre 1:latent; evre 2 :aktif; evre 3:agresif olarak evrelenir.

Evre 1 lezyonlar genellikle tesadüfen tanı alırlar.Herhangi bir belirtileri olmaz ve kapsül içi yerleşimlidirler.tedavi gerektirmezler ve sıklıkla spontan iyileşirler.

Evre 2 lezyonlar ise kapsül içi yerleşimli olup patolojik kırığa neden olabilirler.Radyolojik değerlendirmede iyi sınırlıdır ama genişleyebilirler.Tedavisi genel olarak geniş cerrahi küretajdır.

Evre 3 lezyonlar kapsül dışına çıkmışlardır ve klinik ve radyolojik olarak belirti verirler.Tedavisi geniş cerrahi küretaj ve marjinal veya gerekirse geniş rezeksiyondur .ve lokal nüks sık görülmektedir.

Enneking Selim Kemik Tümörü Evrelemesi	
1.	Latent
2.	Aktif
3.	Agresif

**Tablo 2:** Selim tümör sınıflaması.

### 3.3.Cerrahi Teknik

Çalışmadaki hastaların cerrahi tedavileri aynı cerrah tarafından yapıldı. Lezyonlara genişletilmiş küretaj ,yüksek hızlı burr,koterizasyon ve greftleme uygulandı.

10( %5,8) hastada maligniteyi ekarte etmek için ilk seansta biyopsi yapılırken 162 hastada perop frozen örnekleme yapıldı.

Ameliyata lezyona ulaşımı sağlayacak şekilde uygun longitudinalinsizyon ile başlandı. Sonra küçük bir kortikal pencere açılarak ,lezyondan frozen inceleme amaçlı örnek alındı.Malignite ekarte edildikten sonra kortikal pencere genişletilerek ameliyata devam edildi.Küretaj işlemi dikkatlice yapıldı. Yüksek hızlı burr ile lezyon etrafı tüm yönlere genişletildi.Makroskopik olarak tümör hücresi olmadığı belirlendikten sonra koter ile ablasyona geçildi.Sonra tümör debrislerinin uzaklaştırılması için bol serum fizyolojik ile yıkama yapıldı.Lezyonun tüm köşeleri tekrar tekrar kürete edildi.Özellikle büyüme plağına yakın yerleşimli lezyonlarda çok dikkatli çalışılarak plağa zarar verilmesi engellendi. Fiz hattını geçen lezyonlarda komşu kenaraburr uygulanmadı, sadece küretaj uygulandı.

Ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmak ve iyileşmeyi tam sağlamak için immobilizasyon uygulandı. Üst ekstremitte lezyonlarında uzun ve kısa splintler,ön kol askıları kullanıldı. Alt ekstremitte yerleşimli lezyonlar için kısa veya uzun splintkullanıldı.Proksimalfemur yerleşimli hastalarda walkingspinacast veya kalça altına uzanan uzun bacak ateller uygulandı. Hastalar ameliyat sonrası ilk yıl 3 ay ara ile sonraki yıl 6 ay ara ile takip edildi.Her ziyarette grafi ve fizik muayene ile değerlendirildiler.Kemik iyileşmesi grafideopaklaşma ve kortikal kalınlaşmaile takip

edildi. %90 ve üzeri olan durumlar tam iyileşme olarak değerlendirilirken, %90 dan az olanlar parsiyel iyileşme olarak değerlendirildi.(42)Klinik iyileşme ve hasta fonksiyonu MSTS (MusculoskeletalTumorSociety) skora göre değerlendirildi.(38) Elde edilen bulgular SPSS 11.0( SPSS Inc.Chicago,IIIinois,USA) paket programda analiz edildi.Tanımlara göre rekürrens oranları ve rekürrense etki eden parametreler değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

2007-2015 yılları arasında lokal agresif selim kemik tümörü tanısıyla MÜPEAH’de cerrahi tedavi uygulanan hastalar tarandı. . Bunlardan sekonder tümör tanılı olan 12 hasta ve takip devamlılığı olmayan 21 hasta,ilk tedavide eksizyon uygulanan 13 hasta çıkarıldı.

Tanı	Hastalar	Ortalama Yaş
AKK	88	18
DHT	51	34
OSTEOBLASTOM	19	19
KONDROBLASTOM	7	31
KMF	7	20
Total	172	23

**Tablo 3 :** Tanılara göre hasta dağılımı ve yaş ortalamaları

Toplam 172 hasta. Bunların 101’i ( %59) kadın ve 71 ‘i(% 41) erkek. Ortalama yaş 23 ( 6-84 ).Ortalama takip süresi 48 ay ( 18-108).Tanıların dağılımı ; 88 hasta ( %51,2 ) Anevrizmal Kemik Kisti , 51 hasta (%29,7) Dev Hücreli Tümör , 19

hasta ( %11) Osteoblastom , 7 hasta (%4,1) Kondroblastom ve 7 hasta (%4,1) Kondromiksoid Fibrom.

Enneking evrelemesine göre tümör dağılımı 86 hasta(%50) evre 3 ve 86 (%50) hasta evre 2.( Tablo 4) .Anatomik lokalizasyonuna göre tümör dağılımına bakılacak olursa ; AKK en fazla proksimal humerus ,DHT en fazla distal femur da yerleşik bulundu. En yaygın semptomlar ağrı ve şişlik olarak tespit edildi.

Evre	Frekans	Oran	Geçerli Oran	Toplam Oran
2	86	50,0	50,0	50,0
3	86	50,0	50,0	100,0
Toplam	172	100,0	100,0	

**Tablo 4** : Hastaların evrelere göre dağılımı

Ortalama lezyon çapı 6 mm (1-18) ,ortalama lezyon hacmi 96 mm<sup>3</sup> (1,96 - 2071). Lezyonların 79 tanesinin (%45,9) çapı 5 mm'den büyüktür. Dolgu materyali olarak 74 hastada allogreft,38 hastada çimento,15 hastada otogreft kullanıldı.Son klinik takipte yapılan MSTTS değerlendirmelerinin ortalaması %95,5 olarak bulundu.

Bu çalışmada rekürrens tüm grupların toplamında ( Tablo 5) %9,9 ( 17 hasta ) iken ayrı ayrı bakacak olursak: AKK % 5,8 (10 hasta ) , DHT %3,5 ( 6 hasta ) ,Osteoblastom %0,6 (1 hasta ) , Kondroblastom %0 , Kondromiksoid Fibrom %0 .

Rekürrens	Frekans	Oran	Geçerli Oran	Toplam Ürün
YOK	155	90,1	90,1	90,1
VAR	17	9,9	9,9	100,0

### **Tablo 5 : Hastaların Rekürrens Oranları**

Patolojik kırık 16 hastada vardı. Ama MRG sonucuna göre mikrofraktür(42) tanısı 55 hastada görüldü. Patolojik kırık olan hastalarda ortalama lezyon hacmi 125,06 mm<sup>3</sup>. Ortalama kemik iyileşme zamanı üst ekstremitte için rutin aktivitelere ( elde tabak taşıma,kitap tutma,kaşık kullanma) 6 hafta; alt ekstremitte için kısmi yük verme 6 hafta , tam yük verme 12 haftadır.Tedavi sonrası hastaların tamamı fonksiyonel ekstremitteye sahip olmuştur.Alt ekstremitte müdahalesi geçiren tüm hastalar yürüyebilmiştir..Tümörlerin lokalizasyonları; 50 femur,37 humerus,28 tibia,13 pelvis,13 radius,7 falanks,6 fibula,4 metatars,3 talus,3 metakarp,2 skapula,2 sakrum,2 ulna,1 klavikula ve 1 vertebra şeklindedir.

Küretaj sonrası oluşan boşluklar 74 (% 43 )hastada allogreft , 15(%8,7) hastada otogreft , 38 (% 22 ) hastada çimento ile dolduruldu. 43(% 25) hastada doldurma materyali kullanılmadı. 7 hastada oluşan defekt büyük olduğu için fibula otogrefti kullanıldı. Ameliyat öncesi 12 (%6,9 ) hastaya kanamayı azaltmak için embolizasyonuygulandı.Bu lezyonlar 7 pelvis,3 femur ve 2 humerusta yerleşti.

Bu çalışmada rekürrens tüm grupların toplamında %9,9 ( 17 hasta ) iken ayrı ayrı bakılacak olursa( Tablo 7) : AKK % 5,8 (10 hasta ), DHT %3,5 ( 6 hasta ) ,Osteoblastom %0,6 (1 hasta ) , Kondroblastom %0 , KondromiksoidFibrom %0 . Çalışma sonucunda lokal agresif selim kemik tümörlerinde uygun ve homojen yaklaşımla kimyasal adjuvan uygulanan çalışmalarla benzer hatta daha iyi rekürrens oranlarının elde edilebileceği görüldü.

			Tanı					Toplam
			AKK	DHT	OSBL	KMF	KBLST	
Rekürrens	Olmayan	Sayı	78	45	18	7	7	155
		% rekürrens ile	50,3%	29,0%	11,6%	4,5%	4,5%	100,0%
		% teni ile	88,6%	88,2%	94,7%	100,0%	100,0%	90,1%
		% Toplam	45,3%	26,2%	10,5%	4,1%	4,1%	90,1%
	Olan	Sayı	10	6	1	0	0	17
		% rekürrens ile	58,8%	35,3%	5,9%	,0%	,0%	100,0%
		% teni ile	11,4%	11,8%	5,3%	,0%	,0%	9,9%
		% of Total	5,8%	3,5%	,6%	,0%	,0%	9,9%
Toplam	Sayı	88	51	19	7	7	172	
	% rekürrens ile	51,2%	29,7%	11,0%	4,1%	4,1%	100,0%	
	% teni ile	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% Toplam	51,2%	29,7%	11,0%	4,1%	4,1%	100,0%	

**Tablo 6:** Tanılara Göre Rekürrens Dağılımı

Rekürrens oranlarının çap ile karşılaştırılmasında ,FisherExact Test ‘ e göre çapın 5 mm den büyük olması rekürens için risk faktörü olarak bulundu. (  $p < 0,05$  ).Tanı ile rekürrens arasında,dolgu materyali ile rekürrens arasında ilişki gösterilemedi.

	Değer	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	İki taraflı	Tek taraflı
Pearson Chi-Square	30,515 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	25,409	1	,000		
Likelihood Ratio	18,318	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	30,338	1	,000		
N of Valid Cases	172				

**Tablo 7 :**Rekkürens ile Komplikasyon Karşılaştırması

Rekkürrens olan hastalarda komplikasyon gelişme ihtimali anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.( $p<0,05$ ) ( Tablo 7)

Rekkürrens	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Ort Hata
Yaş YOK	155	23,0581	14,09487	1,13213
VAR	17	28,4118	15,40722	3,73680

**Tablo 8:**Yaş ile Rekkürrens Karşılaştırması

Rekkürrens ile yaş arasında ilişki yoktur.( Tablo 8)

	Değer	Df	Aseptomatik
PearsonChi-Square	11,533 <sup>a</sup>	6	,073
LikelihoodRatio	12,676	6	,048
Linear-by-LinearAssociation	4,549	1	,033
N of ValidCases	172		

**Tablo 9:**Rekkürrens ile Tümörün Lokalizasyonu Karşılaştırması

Rekkürrens ile tümörün lokalizasyonu arasında ilişki bulunmamıştır.( Tablo 9)

Çalışmada toplamda 8 hastada (%4,6 )komplikasyon görüldü. ( Tablo 10) 5 hastada enfeksiyon gelişti ;bunlardan 3'üne eksizyon ve endoprotez uygulandı.Bir hastada takiplerde varus deformitesi gelişti ve ameliyat sonrası 4. yılında korrektif osteotomi yapıldı. Kondromiksoid Fibrom tanılı hasta 8 yaşında ,lezyon proksimal tibiada idi.Muhtemel medial epifiz hasarı sonrası varus deformitesi gelişti.AKK tanılı 8 yaşındaki bir hastada takipde patolojik kırık tespit edildi ve reopere edildi.14 yaşında AKK tanılı tibia proksimal yerleşik lezyonu olan bir hastada takiplerde osteoartritlik değişimler gözlemlendi.

Hasta	Tanı	Yaş	Cinsiyet	Komplikasyon
1.Hasta	AKK	51	K	Enfeksiyon
2. Hasta	AKK	53	K	Enfeksiyon
3.Hasta	AKK	55	K	Enfeksiyon
4.Hasta	AKK	8	E	Patolojik Kırık
5.Hasta	AKK	14	E	Osteoartrit
6.Hasta	AKK	46	K	Yara Yeri Problemi
7.Hasta	DHT	23	E	Yara Yeri Problemi
8.Hasta	KMF	8	K	Varus Deformitesiİ

**Tablo 10:** Hastaların Komplikasyon Dağılımı

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tümör tedavisinde amaç tümör dokusunu tamamen uzaklaştırmanın yanı sıra rekürrens ihtimalini en aza indirmek ve hasta fonksiyonunu maksimum korumaktır. Selim kemik tümörü tedavisi ve yönetimi ortopedi cerrahları arasında hala tartışmalı bir konudur. Genişletilmiş cerrahi küretaj halen en yaygın kullanılan yöntemdir. Çalışmalar da bu tümörleri ayrı ayrı gruplara ayırmış ve farklı tedavi prosedürleri uygulanmıştır. Bunlar en blok rezeksiyon, küretaj, burr, koterizasyon ve adjuvant tedavilerdir. Ortak bir yaklaşımın tüm lokal agresif selim kemik tümörlerine uygulandığı çalışmalar çok azdır. Yapılan cerrahi tedavilerde rekürrens oranları %50 ve üzerinde idi. Bunu azaltmak için en blok rezeksiyonlar yapılmaya başlandı. Rekürrens oranları sıfıra yaklaşırken ekstremitte kaybindan kaynaklanan morbidite ve yaşam kalitesi düşmesi cerrahları yeni arayışlara itti. İntralezyonel tedavinin başarısını artırmak en doğrusu olacaktır. Bu nedenle çeşitli adjuvanlar kullanıla gelmiştir. Seçilen adjuvan tedavilerin doku ve kırık

toksosite oranları yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır.Buadjuvanlar genelde cerrahın klinik tecrübesine göre seçilip kullanılmaktadır

Geniş küretaj sonrası randomize olmayan çalışmaların verilerine göre rekürrens oranları %25- %50 olarak biliniyordu.Stefano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoblastom tanılı hastalardaki rekürrens oranları en blok rezeksiyon yapılan grupta %15,4 ,cerrahi sonrası radyoterapi alan grupta %18 olarak bulmuşlardır.. (23) .Fakat bu en blok rezeksiyonu çok agresif bir yaklaşım olduğu gibi fonksiyon kaybına da sebep olacağından çoğu tümör tedavisi için uygun değildir.Eğer küretaj ve greftleme tedavisi için çok büyük bir lezyon ise en blok rezeksiyon geçerli tedavi olabilir. Gibbs ve arkadaşları rekürrens oranının AKK'de genç yaşa ve açık olan epifize bağlı olduğunu göstermişler.(5) Bizim çalışmamızda yaşdan bağımsız sonuçlar elde edilmiştir. Wenyin Shi ve arkadaşlarının yapmış olduğu uzun takipli radyoterapi ile tedavi edilen DHT tanılı hasta serisinde rekürrens oranı %17 olarak bildirilmiştir.(31) Mayo klinik serilerinde Kondromiksoid fibromun rekürrens oranları %26,3 dür.(24)Tümör hücrelerinin temizlenmesini artırmak için tamalayıcı tedavi olarak sıvı nitrojen,fenol,radyoterapi,bifosfanatlar,argon ışın koagülatörü gibi yöntemler kullanıldı ve bunların rekürrens oranlarını %10 a kadar geriletği yayınlandı.Bu tamamlayıcı tedaviyi ayrı ayrı savunan otörler olduğu gibi yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda avantaj ve dezavantaj olarak birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir.

Errani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ; DHT tanılı 200 hastanın 136'sına küretaj ve PMMA , 64'üne küretaj , fenol ve PMMA tedavisi uygulamışlar.Fenol uygulanan grupta rekürrens % 12,5 (8 hasta ) , uygulanmayan grupta %5,8 (8 hasta ) olarak bulmuşlardır.Wei-Hsin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ; DHT tanılı 61 hastanın 26'sına küretaj,fenol ve PMMA , 35'ine küretaj,etanol ve PMMA tedavisi uygulamışlar.Fenol uygulanan grupta rekürrensi%11,Etanol uygulanan grupta ise %12 bulmuşlardır.Bu çalışmada komplikasyon görülme oranı %4,9 olarak verilmiştir.(47) Martin ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ; DHT tanılı 102 hastaya küretaj , burrve Nitrik Oksit tedavisi uygulamışlar.Rekürrens oranını % 15,9(16 hasta), komplikasyon oranını % 11,7 (6 hasta patolojik kırık , 3 hasta cilt problemi,1 hasta peronealpalsi, 2 hasta osteoartrit) olarak bulmuşlardır.(29) Matthew ve arkadaşları yaptığı çalışmada ; DHT tanılı 37 hastaya küretaj, burr ve

Argon Işın Koagülatörü tedavisi uygulamışlar.Rekürrens oranını %10 olarak bulmuşlar.(25) Bu çalışmalar Tablo 7 'de karşılaştırmalı olarak tekrar sıralandı.Yapılan bu çalışmanın rekürrens ve komplikasyon oranlarının karşılaştırılabileceği görülüyor.

ÇALIŞMA	REKÜRRENS(%)	KOMPLİKASYON(%)	ADJUVAN
ERRANİ	12,5	4	
WEİ-HSİN	11		FENOL
WEİ-HSİN	12		ETANOL
MARTİN	15,9	11,7	NİTRİK OKSİT
MATTHEW	10		ARGON
BU ÇALIŞMA	9,9	4,6	YOK

**Tablo11** : Benzer dört çalışma ile rekürrens ve komplikasyon karşılaştırılması.

Dormans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 hastaya dört basamaklı tedavi ( küretaj,yüksek devirli burr ,elektrokoter ve greftleme ) uygulamışlar.Tümörün

hastaların %18 'inde rükürrens ya da sebat ettiğini görmüşler.Bu tedavi hastaların %82 'sinde başarılı olarak değerlendirilmiş ve rekürrens oranının yaşa bağlı olmadığını göstermişler. (6) Bu çalışmada da yaş ile rekürrens ilişkisiz bulunmuştur.

Bu çalışmada patolojik kırık ihtimali AKK tanılı hastalarda ve çapı 5 mm' den büyük olanlarda daha yüksek bulundu.Kundu ve arkadaşlarının(21) yaptığı çalışmada da selim kemik tümörlerinde lezyon çapı ile patolojik kırık arasında pozitif ilişki bulunmuştur.Hirn ve arkadaşları (17) postop patolojik kırık ile kist boyutu ve hacmi arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır.58 cm<sup>3</sup> altındaki kistlerde kırık olmazken 108 cm<sup>3</sup> ün üzerinde kırık riskinin artmış olarak belirtmişler. Sethi ve arkadaşları patolojik kırık riskini çap ≤5 cm olan kistlerde %3, çap>5 cm olan kistlerde ise %15 olarak bulmuştur.

.Argon Işın Koagülatörü Yapılan çalışmalarda komşu doku nekroz sınırı bağırsaklarda 2 mm , böbrek ve karaciğerde 5 mm iken kemikte bu çalışmalar netleşmemiştir.Uygulama sonrası yara iyileşme problemleri veya yumuşak doku hasarı beklenen komplikasyondandır. Ortopedi de yaygın kullanılan bir yöntem değildir.Lewis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 37 hastaya küretaj,burr ve argon ışın koagülatörü uygulanmış.Dört hastada (%10,2) lokal rekürrens görülürken,on hastada (%27) komplikasyon görülmüş.4 hastada patolojik kırık,4 hastada derin enfeksiyon,bir hastada sinir paralizisi ve bir hastada tendonrütürü görülmüş.(48) Bu çalışmada da görüldüğü üzere çeşitli komplikasyonları olan bir tekniktir.

Nitrik Oksit uygulaması sırasında cilt problemleri,uygulama sonrası yara iyileşme defektleri görülebilir.Malawer ve arkadaşları (29) yaptıkları hayvansal çalışmada Nitrik Oksit uygulanan kemik etrafında nekrozu lezyon çevresine doğru 7-12 mm olarak buldular.Bu uygulama 3 kez tekrarlandığında nekroz alanı 2cm'ye kadar genişleyebilir.Kriterapi sırasında yumuşak doku,sağlıklı kemik ve kırıkta doku hasar görebilir.Martin ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada %2,9 oranında parsiyel cilt nekrozu, 6 hastada patolojik kemik kırığı ve 1 hastada peroneal sinir paralizisi görülmüştür. Sinir paralizisi üç ay takip sonrası geri dönmüştür. Krioterapi sonrası en çok görülen komplikasyon patolojik fraktürdür.Bunun nedeni uygulama

sonrası oluşan kemik nekrozu ve uzamış olan iyileşme periodudur.Krioterapi sonrası nöropraksi bildirilmiştir.AKK tedavisinde uygulanan kryoterapi ve skleroterapinin rekürrens oranın düşürdüğünü gösteren çalışma vardır.(3)

Fenolün kemik içine penetrasyonu yetersizdir. (<1 mm ). Cerrahi sırasında uygulanması kolay olmasına rağmen dikkatsiz uygulamalarda çevre dokulara verdiği zarar nedeniyle ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. O' Donnell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karşılaştırmalı DHT tanılı iki gruptan ilkinde küretaj+burr uygulanırken ;diğetine küretaj +burr+fenol uygulanmış.Her iki grupta rekürrens oranları %16,6 bulunmuştur. (30) Lezyona uygulanan fenol absorbe edilip kalp,akciğer ve karaciğer için toksik olabilir.(32) Frank M. Klanke ve arkadaşlarının 118 DHT tanılı hastada yaptığı level 3 çalışmanın sonuçlarına göre adjuvan olarak fenol uygulanmasının rekürrens riski üzerine etkisi olmadığını göstermişler.(37)

Minimal invazif tedaviler içinde kemoablasyon,termal ablasyon,perkütan greftleme,asetabulasti ve vertebroplasti sayılabilir.Termal ablasyon sıcaklık 60 °C üzerine çıkınca tümör hücreleri ölür.Bunu mikrodalga,radyofrekans (RF) ,yüksek yoğunluklu ultrason ya da lazer ile yapabilirsin .Görüntü destekli RF ablasyon girişimsel onkolojide koagülasyon ya da tümör hücrelerini öldürmek için kullanılır.Genelde BT eşliğinde uygulanıyor,iğne kanül ve proplar kullanılıyor.Lezyon içinde olduğu teyit edildikten sonra 30-40 saniye içinde 90 °C 'ye çıkıyor ve ablasyon 6 dakika sürüyor.Lezyon büyük ise tekrarlanıyor.Bu tedavi yöntemi osteoid osteom için altın standart iken lokal agresif selim kemik tümörlerinde bunu söylemek mümkün değildir.Nitekim kondroblastom ve osteoblastom tedavilerini içeren çalışmalar az hasta sayısı ile yapılmış ve takip süreleri kısadır.(13,14) Rezeksiyon şansı olmayan tümörlerde veya ağrı kontrolünde kullanılabilir.RF ablasyon tedavisi kalp pili takılı hastalarda kontraendikedir.Muhtemel diğer komplikasyonları kanama,enfeksiyon,patolojik kırık,nöral hasarlanma,deri ve kas yanıklarıdır.Yanıklar özellikle kanül giriş yerleri ve uygulama alanında görülür.(15)

Lokal agresif selim kemik tümörü tedavisinde kullanılan bir diğer ajan Bifosfanat'lardır.DHT ' de osteoklastik aktivite artışı sonrası destrüksiyon vardır.

Histolojik incelemede osteoklast benzeri dev hücreler ve osteoklast aktivitesini artıran RANK ligand sentezini yapan mononükleer hücreler görülür.(35) Bu yıkımda histolojik olarak RANK ligand (RANKL) üretimi artmış ve miyeloid hücrelerden kaynaklanan mononükleer hücre sayısını artırmıştır.Denosumab bir monoklonal antikordur (mAb) ve normal veya tümör hücresi bağımlı yıkımda görevli RANKL 'lara karşı savaşıır.Multibl Myelom ve Meme Ca metastazı olan hastalardaki subkutan uygulamalarda kemik destrüksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. (34) Osteoklastik aktiviteyi ve yıkıma azaltabileceğinden DHT tedavisinde Branstetter ve arkadaşları tarafından denenmiştir.(33) rekürren veya non-rezektabıl olan DHT tanılı 20 hastanın başlangıç doku RANKL miktarları ile ;subkutan Denosumab uygulama sonrası miktarları karşılaştırılmış .Sonuçta belirgin düşüş saptanmış. Hastaların klinik iyilik hallerindedede iyileşmeler kaydeden çalışma DHT tedavisinde Denosumab 'ın kullanılabilceğini göstermiş.Xiuchun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;DHT tanılı 20 hastaya 6-11 ay Denosumab verilmiş ve sonra cerrahi müdahale yapılmış. Rekürrens oranı %15 olarak bulunmuş. (36).Fakat yeni bir kullanım olduğundan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.Bu nedenle bu çalışmada ki karşılaştırma grubu içinde yeralmadı.

Diğer bir cerrahi yöntem de embolizasyondur. Büyük lezyonlarda ameliyat öncesi yapılan embolizasyon ameliyat sırasındaki kan kaybını azaltır.Omurga lezyonlarında embolizasyon yaparken Adamkiewicz arterine dikkat etmek gerekir. Aksi durumda kordiskemisine neden olunur. Bu çalışmada ameliyat öncesi 12 (%6,9 ) hastaya kanamayı azaltmak için embolizasyonuygulandı.Bu lezyonlar 7 pelvis,3 femur ve 2 humerusta yerleşikti. Rossi ve arkadaşları (8)yaptıkları çalışmada 36 AKK tanılı hastaya 55 embolizasyon uygulamışlar. 32 hastada (%92) başarılı olmuşlar ve 14 hastada (%39) tekrar embolizasyon ihtiyacı olmuş. Ayrıca bu çalışma göstermiştir ki AKK tedavisinde embolizasyon yalnız kullanılırsa prognoz lezyon büyüklüğü ve hasta yaşına bağlıdır.16 yaşından genç ve lezyon çapı 5 cm 'den büyük olan hastalarda rekürrens ve sebat oranı fazladır.

Biz çalışmamızda PMMA yı dolgu materyali olarak kullandık.Literatürde fiziksel adjuvanlar listesinde yer alıyor. (39) Adjuvan olarak değerlendirilmesinde ileri sürülen dayanak ısı ile lezyon çevresinde nekroz yaparak tümör hücrelerini

öldürmesi .Uygulama sırasında ısı etkisi olduğu tartışılmaz bir gerçek iken tümör hücrelerini nekroza uygulattığı bilimsel olarak tartışmalıdır. Nitekim Wilkins ve arkadaşlarının (40) yaptığı deneysel hayvan çalışmasında kemik nekrozunun 60°C ve üzerinde olduğunu bulurken; 48°C 'nin altında nekroz olmadığını gösterdiler.Aynı çalışmada PMMA nın uygulandığı alanın çevresinde 46°C geçemediğini gösterdiler.YineMalawer ve arkadaşlarının (41) yaptığı deneysel hayvan çalışmasında PMMA ile doldurulan kavite çevresinde kemik nekrozu görülmedi.Bu çalışmada Dolgu materyaller ile rekürrens arasında ilişki görülmedi. Bu da PMMA'nınadjuvan olarak kullanılmadığını gösteren bir bulgudur.

Tanı sırasında Grafi,MRG,BT veya Sintigrafi kullanıyoruz. Kimi lezyonlarda biyopsi önceki farklı bir seansta yapılırken kiminde biyopsi,frozen çalışma ve nihai cerrahi aynı seansta uygulanıyor. Toplam 172 hastanın sadece ikisinde sintigrafi tetkiki yapılmıştır.

Hidrojen peroksit 'in DHT tedavisinde kullanabilir mi sorusuna cevap arayan Gortzak ve arkadaşları in vitro bir çalışma yaptılar.Küretaj sonrası elde edilen dokuya uyguladılar.%3 ' lük hidrojen peroksitin uygun olduğunu gördüler.(45) Lokal agresif selim kemik tümörlerinde kullanımı destekleyecek iyi çalışma ve sonuç yoktur.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve farklı tanı taşıyan hastalara aynı tedavi modalitesinin uygulanması kısıtlayıcı tarafıdır. Literatürün bu tedavilerin spesifik uygulandığı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyacı vardır.Lokal agresif kemik tümörlerinde küretaj,burr,koterizasyon ile homojen bir yaklaşım uygulanarak düşük rekürrens ve komplikasyon oranlarına ulaşılabilir.

## **6. KAYNAKLAR**

- 1.** Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg* 1942;44:1004-1025
- 2.** Geffroy L, Hamel O, Odri GA, et al. Treatment of an aneurysmal bone cyst in children and teenagers, about five cases. *J Pediatr Orthop*. 2012;21:269-275
- 3.** Rapp TB, Ward JP, Alaia MJ. Aneurysmal bone cyst. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20:233-241.
- 4.** Zenonos G, Jamil O, Governale LS, et al. Surgical treatment for primary spinal aneurysmal bone cyst: experience from Children's Hospital Boston. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9:305-315.
- 5.** Gibbs CP Jr, Hefele MC, Peabody TD, et al. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg*. 1999;81-A:1671-1678.
- 6.** Dormans JP, Hanna BG, Johnston DR, et al. Surgical treatment and recurrence rate of aneurysmal bone cysts in children. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;421:205-211.
- 7.** Su Y-P, Chen W-M, Chen T-H. Giant-cell tumors of bone: an analysis of 87 cases. *Int Orthop (SICOT)*. 2004; 28:239-243.
- 8.** Rossi G, Rimondi E, Bartalena T, et al. Selective arterial embolization of 36 aneurysmal bone cysts of the skeleton with N-2-butyl cyanoacrylate. *Skeletal Radiol*. 2010;39:161-167.
- 9.** Mjöberg B, Pettersson H, Rosenqvist R, Rydholm A. Bone cement, thermal injury and the radiolucet zone. *Acta Orthop Scand* 1984; 55:597-600.

10. Ryan J R,Begeman P C.The effects of filling experimental large cortical defects with methylmethacrylate. Clin Orthop 1984;(185):306-10.
11. Malek F,Krueger P,Hatmi Z N,Malayeri A A,Faezipour H,O'Donnell R J.Local control of long bone giant cell tumour using curettage ,burring and bone grafting without adjuvan therapy. In Orthop 2006;30:495-8.
12. Dunne N J,Orr J F. Curing characteristics of acylic bone cement. J Mater Sci Mater Med 2002.
13. Tins b,Cassar-Pullicino V,McCall I,et al. Radiofrequency ablation of chondroblastoma using a multi-tined expandable electrode system:initial results.Eur Radiol.2006;14(6):804-10.
14. DiCaprio MR,Bellapianta JM.use of radiofrequency ablation in the treatment of bone tumors.Tech Orthop.2007;22(2):99-109.
15. Santiago FR, Garcia MC,Montes JL,et al.Treatment of bone tumours by radiofrequency thermal ablation. Curr Rev Musc.2009;2:43-50.
16. Hirata M,Murata H,Takeshita H,Sakabe T,Tsuji Y,Kubo T.Use of purified beta-tricalcium phosphate for filling defects after curettage of benign bone tumors.Int Orthop 2006;30:510-3 .
- 17.Hirn M,de Silva U,Sinharthan S,Grimer RJ,Abudu A,Tilman RM, et al.Bone defects following curettage do not necessary need augmentation.Acta Orthop 2009;80:4-8.
18. Sethi A,Agarwal K,Sethi S,Kumar S,Marya SK,Tuli SM.Allograft in the treatment of benign cystic lesions of bone.Acth Orthop Trauma Surg 1993;112:167-70.
19. Schajowicz F.Histological Typing of Bone Tumours (International Histological Classification of Tumours). Berlin:Springer;1993.

20. Jaffe HL, Lichtenstein L. Chondromyxoid fibroma of bone: a distinctive benign tumor likely to be mistaken especially for chondrosarcoma. *Arch Pathol* 1948;45:541-551.
21. Kundu ZS, Gupta V, Sangwan S, Rana P. Curettage of benign bone tumors and tumor like lesions: A retrospective analysis. *IJO* 2013;47:295-301
22. Syklawer R, Osborn RE, Kerber W, Glass R: Magnetic resonance imaging of vertebral osteoblastoma : A report of two cases. *Surg Neurol* 34:421-426, 1990.
23. Stefano B, Amendola L, Bandiera S, Alberghini M. Staging and treatment of osteoblastoma in the mobile spine. *Eur Spine* 2012;21:2003-2010
24. Chen TW, Carrie Y, Inwards, Sabina O, Michael G. Chondromyxoid Fibroma of Bone: A Clinicopathologic Review of 278 Cases. *Section of Surg Path* 1997;29:438-446.
25. Matthew R, DiCaprio, Boyle j, Gibbs P. Use of the Argon Beam Coagulator as an Adjuvant for Treating Bone Tumors : *Tecniques in Orthopaedics* 2007;22(2)110-115.
26. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A: Giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg* 1987;69A:106-114.
27. Dorfman HD, Czerniak B: Giant Cell Lesions. In Dorfman HD, Czerniak B (eds). *Bone Tumors*. St Louis, CV Mosby 1998;559-598.
28. Marcove RC, Miller TR. Treatment of primary and metastatic bone tumors by cryosurgery. *JAMA* 1969;207:1890-1894.
29. Martin MW, Jacob B, Isaac M, Richard G, Robert M. Cryosurgery in the treatment of Giant Cell Tumor . *Clinical Orthopaedics and Related Res* 1999;359:176-188.
30. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, et al; Recurrence of giant cell tumors of long bones after curettage and packing with cement. *J Bone joint Surg* 1994;76A:1827-1833.

31. Wenyin S, Daniel I, Reith J, Christopher G, Charles G, et al ; Radiotherapy in the management of Giant Cell Tumor of bone . American Jour of Clin Onco;2013;36,505-508.
32. Sean V. McGarry .Extended curettage for benign lesions. Lippincott Williams 2007;22(2):121-126.
33. Branstetter D, Scott D, Manive C, Chawla S, Thomas D, Jun S. Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone .American Ass for Cancer Research 2012;18(16):4415-4424.
34. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. A randomised ,double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer. Lancet 2011;377:813-822.
35. Traub F, Singh J, Dickson B, Leung S, et al: Efficacy of denosumab in joint preservations for parents with giant cell tumour of the bone .European Jour of Cancer 2016;59:1-12.
36. Xiuchun Y, Ming X, Songfeng X, Qing S. Clinical outcomes of giant cell tumor of bone treated with bone cement filling and internak fixation, and oral bisphosphonates. 2012:DOI;447-451.
37. Franke M. Klenke, Doris E, Carrie Y. Giant Cell Tumor of Bone: Risk Factors for Recurrence. Clin Orthop Relat Res 2011;469;591-599.
38. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res 1993;286:241-246.
39. Giacomo G, Ziranu A, Perisano C, Piccioli A, Maccauro G. Journal of Cancer Therapy. 2015;6:473-481.
40. Wilkins RM, Okada R, Sim FH, Chao EYS, Gorgki J. Methylmethacrylate Replacement of Subchondral Bone: A Biomechanical and Morphologic Analysis. In

Enneking WF (ed).Limb-Sparing Surgery in Musculoskeletal Oncology.New York,Churchill Livingstone :1984;479-485.

41.Malawer MM,Marks MR,McChesney D,et al. The effect os cryosurgery and polymethylmethacrylate in dogs with experimental bone defects comparable in tumor defect.Clin Orthop; 1988: 226:299-310.

42.Erol B,TopkarOM,Caliskan E,Erbölükbaş R.Surgical Treatment of Active or Agressive Aneurysmal Bone Cysts in Children.Journal of Pediatric Orthopaedics 2015;Vol 24:461-468.

43. Gibbs PC,Hefele MC,Terrance D,Montag AG,Aithal V, Simon M.Aneurysmal Bone Cust of the Extremities. Factors Related to Local Recurrence After Curettage with a High-Speed Burr. J Bone Joint Surg.1999;81(2):1671-1678.

44. Campanacci M, Capanna R,Picci P. Unicameral and aneurysmal bone cysts.Clin Orthop Relat Res 1986;204:25-36.

45. Gortzak Y, Kandel R,Deheshi B,Werier J,Turcotte RE, Ferguson PC. TheEfficacy of Chemical Adjuvants on Giant-Cell Tumour Bone.2010 :British Editorial Society Of Bone and Joint Surgery.10.1302.

46. Errani C, Ruggieri P ,Asenzio MA, Toscano A ,Colangeli S, Rimondi E,Rossi G,Longhi A,Mercuri M.Giant Cell Tumor of theExtremity: A Rewiew of Cases From a Single İnstitution.Cancer Treatment.2009;36;1-7.


47. Wei-Hsin L,Tsung-Yul, Chin-Yu C,Karl W, Rong-Sen Y.Similar Local Control between Phenol and Ethanol treated Giant Cell of Bone.Clin Orthop Relat Res.2011;469:3200-3208.

48. Lewis VO, WeiA ,Mendoza T,Primus F,Peabody T,Simon M. Argon Beam Coagulation as an Adjuvant for Local Control of Giant Cell Tumor. 2006;454;192-197.



## 7. EKLER

### 7.1 –Etik Kurul Onay Belgesi

  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2016.497
	PROJE ADI	Lokal agresif selim kemik tümörlerinin kimyasal adjuvanlar kullanılmaksızın genişletilmiş küretaj ile tedavisi.
	SORUMLU ARAŞTIRICI İSİMİ/ADI	Prof. Dr. Bülent EROL

Tarih: 07.10.2016

**KARAR BİLGİLERİ**  
Yukarıda belirtilen bilgileri verilen araştırma kavramı doğru ve ilgili belgeler araştırmanın gerekli, zengin, yalın ve güvenli olarak yapılması ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına ayırtığı ile karar verilmiş olmakla yapılacak her türlü proje değişiklikleri (kliniklerde, hasta vb.) veya prosedür değişikliklerinin Etik Kurula bilgilendirilmesini zorunlu gözetilmesini gerektirmektedir.

ÜYELER Unvanı / Adı / Soyadı	Unvanlık Dalı	Kurumu / ER Üyeliği	Önerilen Proje ile İlgili	Teğlaştıra İzin	İmza		
Prof. Dr. Hasan GİRİŞKİNELİ	Biyomedikal	M.Ü. Tıp Fakültesi/Başkan	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Prof. Dr. Tuba ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Hakan KAYA	Fiziyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. M. Bekir ÖZÜLDOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Nida KARASALP	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Prof. Dr. Seray SARIKAYA	Enfeksiyon	M.Ü. Eczacılık Fak. / Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Mustafa DOĞAN	Diş Hekimliği	M.Ü. Diş Hekimliği Fak. / Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Prof. Dr. Buse Melik AYASOY	Radasyon Onkolojisi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Doç. Dr. Fikri KARARCI AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Doç. Dr. Mustafa KIRAZCI	Oral Hekimliği	İstanbul Univ. Diş Hekimliği Fak. / Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Doç. Dr. Tolga GÜVEN	Toprak Bilimi ve Bitki	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Doç. Dr. Gülşah SERİ	Histoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. Figen ÖZMEZ	Diş Sağlığı	Ardahan Univ. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. Pinar Şeyda YILMAZ	Biyo kimya	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]
Öğretmen Ayşe MİRZA	Sağlık Müdürlüğü	Serbest	Var	Yok	Evet	Hayır	[Signature]

