



## Lokal agresif kemik tümörlerinde alternatif bir adjuvan tedavi olarak sıcak su uygulaması

### *Hot saline irrigation as an alternative local adjuvant therapy in local aggressive bone tumors*

Neslihan AKSU,<sup>1</sup> V. M. Murat HIZ,<sup>2</sup> Mustafa BİLGİLİ,<sup>2</sup> Oktay DÜZGÜN,<sup>3</sup> Taner AKSU,<sup>4</sup> Sergülen DERVİŞOĞLU<sup>5</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Patoloji Anabilim Dalı; <sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Cerrahi Bilimler Anabilim Dalı; <sup>5</sup>Medical Park Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü

**Amaç:** Lokal agresif tümörlerde küretaj sonrası kavite duvarında kalan mikroskopik kontaminasyonun biyolojik inaktivasyonu için alternatif bir termoinaktivasyon yöntemi geliştirmek amacıyla, turnikeli ve turnikesiz ortamda kemik kavitelere uygulanan değişik sıcaklıklardaki suyun, kavite duvarındaki kemik bölgesinde oluşturduğu sıcaklıklar ve etkileri *in vivo* olarak araştırıldı.

**Çalışma planı:** Dokuz adet dişi erişkin koyunun turnikeli veya turnikesiz arka bacaklarında, kondiler bölgelerde 12 cm<sup>3</sup> hacminde açılan kavitelere her biri 12 dakika süreyle aralıklı 60, 70, 75, 80 veya 100 °C sıcaklıkta serum fizyolojik uygulandı. Isının kavite duvarına 1, 2, 3 ve 10 mm uzaklıklarda yarattığı sıcaklıklar kaydedildi. Deneklerin yaşamı işlem sonrası 2. gün, 3 ve 6. haftalarda ve 3 ve 7. aylarda sonlandırılarak histolojik olarak incelendi.

**Sonuçlar:** Ameliyat öncesinde deneklerin vücut ısısı ortalama 38.1 °C, kemik içi ısısı ortalama 27.4 °C ölçüldü. Turnike uygulaması, kemikte ortalama 1.5 °C (dağılım 1-2 °C) sıcaklık azalmasına neden oldu. Seksen derecenin altındaki ve 80 °C'deki uygulamalarda kemik kavitesi içinde ölçülen en yüksek sıcaklıklar sırasıyla 55.5 °C ve 62.5 °C, kemikte ölçülen en yüksek sıcaklıklar 40.5 °C ve 42.5 °C idi. Sıcaklık 100 °C'ye çıkarıldığında yumuşak doku, kas dokusu ve kemikte yeşil-kahverengi-siyah renk değişikliği görüldü ve denek ameliyat sonrası ikinci günde kaybedildi. Diğer sıcaklıklarda çevre kemik, kas, yumuşak dokular normal renkteydi ve bu deneklerde ameliyat sonrası erken komplikasyon gelişmedi. Histolojik incelemede, 60 °C uygulamalarında kavitede kemik iliği ve kemikte nekroz görülmezken, 70 ve 75 °C'de kemik iliği nekrozu görüldü; 80 °C'de ise kemik iliği nekrozuna ek olarak, kemik nekrozu izlendi. Bu sıcaklıklarda deneklerin hiçbirinde yumuşak doku nekrozu görülmedi.

**Çıkarımlar:** Bulgularımız, kemik kaviteledeki sıcak serum fizyolojik uygulamalarında, kavite duvarındaki 1-2 mm'lik kemik bölgesinde kemik nekrozu oluşturabilecek en uygun sıcaklığın 80 °C olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kemik neoplazileri/terapi; femur/cerrahi; ısı; hipertermi oluşturma/yöntem; nekroz; koyun; su/terapötik kullanım.

**Objectives:** This study aimed to develop an alternative thermoinactivation method for biological inactivation of microscopic contamination on the cavity wall following curettage of local aggressive tumors. Hot saline irrigation was applied at various temperatures to bone cavity, with or without tourniquet on the extremity and temperature changes and local effects were investigated *in vivo*.

**Methods:** Bone cavities 12 cm<sup>3</sup> in size were created in the condylar regions of the hind legs in nine female adult sheep. The cavities were irrigated by hot saline solution at 60, 70, 75, 80, or 100 °C, with and without the presence of a tourniquet, and the temperatures 1, 2, 3, and 10 mm distant to the cavity wall were recorded. The animals were sacrificed postoperatively at 2 days, 3 and 6 weeks, and 3 and 7 months for histologic studies.

**Results:** The mean body temperature and temperature inside the bone prior to surgery were measured as 38.1 °C and 27.34 °C, respectively. Tourniquet application caused a mean decrease of 1.5 °C (range 1-2 °C) in bone temperature. The highest temperatures measured below 80 °C and at 80 °C were 55.5 °C and 62.5 °C in the cavity, and 40.5 °C and 42.5 °C in the bone, respectively. At 100 °C application, the color of the bone together with the surrounding soft tissue and muscle tissue turned to yellow-brown-black, and the animal died on the second postoperative day. At temperatures ≤80 °C, the color of the bone and surrounding tissues appeared normal and no early complications were encountered. Histologic studies showed no bone marrow or bone necrosis at 60 °C, only bone marrow necrosis at 70 °C and 75 °C, and in addition to bone marrow necrosis, bone necrosis at 80 °C. At these temperatures no evidence for soft tissue necrosis were observed.

**Conclusion:** Our results show that, in order to achieve bone necrosis at 1-mm and 2-mm distances from the cavity wall, the optimum temperature for hot saline irrigations applied to the bone cavity is 80 °C.

**Key words:** Bone neoplasms/therapy; femur/surgery; heat; hyperthermia, induced/methods; necrosis; sheep; water/therapeutic use.

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 1357/280799).

**Yazışma adresi:** Dr. Neslihan Aksu, İstanbul Bilim Üniversitesi, Avrupa Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Mehmetçik Cad., Cahit Yalçın Sok., No: 1, 34349 Fulya, Beşiktaş, İstanbul. Tel: 0212 - 212 88 11 / 108 Faks: 0212 - 212 77 22 e-posta: neslihan.aksu@gmail.com

**Başvuru tarihi:** 13.03.2006 **Kabul tarihi:** 23.01.2007

Lokal agresif tümörlerde (kondroblastom, kondromiksofibrom, osteoblastom, dezmoplastik fibrom, benign fibröz histiositom, anevrizmal kemik kisti, dev hücreli kemik tümörü, kordoma, enkondrom, düşük dereceli kondrosarkom, schwannom, vb.) küretajla tümör kontrolü yapılırken tümöral kavite duvarlarında kalan mikroskopik tümör kontaminasyonunun biyolojik olarak inaktif hale getirilebilmesi için küretaj işlemine (yüksek hızlı *burr*, likit nitrojen veya argon helyum ile kriyoşürji, hidrojen peroksit, fenol, etanol, vb.) lokal adjuvanlar eklenmektedir.<sup>[1-10]</sup> Hipertermi, literatürdeki çalışmalarda tümör inaktivasyonunda kullanılan bir yöntem olmakla beraber, klinikte kemik tümörlerinde uygulanması *burr* ve çimentonun *cur-ring*'i sırasında oluşan ısı ile olmaktadır.

Bu tedavi yöntemlerinde lokal ısının meydana getirdiği sıcaklık artışının, normal kan dolaşımına sahip veya turnike ile kan dolaşımı geçici olarak durdurulmuş vücut kısımlarında yayılımı, iletimi ve uygulanan noktaya olan uzaklığa göre biyolojik etkileri kesin olarak bilinmemektedir.

Lokal agresif tümörlerin kürete edilen 200-300 mikronluk kavite duvarına penetre olabildiği düşünülürse, 2 mm'lik derinlikte doku ölümünü sağlayacak yeterli sıcaklık derecesinin belirlenmesi ve turnikeli veya turnikesiz bu sıcaklığın sürdürülebilmesi için ne kadar sürenin yeterli olacağını ortaya konulması amacıyla bu çalışma planlandı.

Yöntem basit, ucuz, klinik uygulanabilirliği olacağı düşünülen bir termoinaktivasyon yöntemidir. Lokal agresif tümörlerin cerrahi tedavisinde pratikte kullanılmakla birlikte, bu konu ile ilgili literatür ve bilgi yetersizdir. Özellikle, uygulanan sıcak serum fizyolojinin sıcaklığının derecesi hakkında bir bilgi bulunmamaktadır.

Sıcak su, ilk kez tarafımızdan uygulanmış bir yöntemdir ve bu amaçla geliştirmeyi düşündüğümüz aletin bir ön çalışması niteliğindedir. Önceki bir çalışmamızda 20 cm<sup>3</sup> kemik kavitesine uygulanan 70 °C sıcak suyun kavite duvarını çimentodan daha fazla ısıttığını göstermiştik.<sup>[11]</sup> Bu nedenle, sıcak suyun kavite duvarında kalan tümör kontaminasyonunun inaktivasyonunda çimentodan daha etkin bir lokal adjuvan olacağı düşüncesindeyiz.

## Gereç ve yöntem

Hayvan çalışması için etik kurul onayı alındıktan sonra, dokuz adet *Ovis aries* türüne bağlı Dağlıç ırkı

dişi koyunun arka tek bacağı, İ. Ü. Veterinerlik Fakültesi Cerrahi Bilimler Anabilim Dalı ameliyathanesinde genel anestezi altında ameliyat edildi. Distal femurlarda açılan 12 cm<sup>3</sup>'lük kemik kavitelere uygulanan 60, 70, 75, 80 veya 100 °C derecedeki sıcak serum fizyolojinin, turnikeli ve turnikesiz ortamda kavite içindeki suda, kavite duvarına 1, 2, 3, mm ve 1 cm uzaklıktaki kemik bölgelerinde ve kemiğe komşu eklem içinde meydana getirdiği sıcaklık değişiklikleri kaydedildi ve bunların radyografik ve histolojik etkileri araştırıldı.

## Cerrahi yöntem

Hayvanların ortalama ağırlığı 33.7 kg (dağılım 30.6-36 kg) idi. Femur distal epifiz plaklarının üç yaş ve üzerinde kapanmasından dolayı, çalışmada dört yaş ve üzeri koyunlar tercih edildi. Hayvanlar ameliyattan 24 saat önce aç ve susuz bırakıldı. Her koyunun işleme başlanmadan önce vücut ısıları kulak bölgesinden ölçüldü. Her deneğin ameliyat öncesi arka tek bacak diz bölgesinin ön arka ve yan radyografileri çekildi. Küçükbaş hayvan ameliyathanesinde genel anestezi altında tüm koyunların arka tek bacağı ameliyat edildi. Bacaktaki işlemler beş denekte turnike altında, dört denekte turnikesiz yapıldı. Ameliyathanenin ortalama sıcaklığı 21.45 °C (dağılım 18.4-24 °C) olarak kaydedildi. Ameliyat öncesinde her hayvanın işlem yapılacak diz bölgesine jilet ile depilasyon uygulandı. Genel anestezi induksiyonu 0. dakikada 2 mg Rompun (ksilazin hidroklorid, %2'lik 50 ml flk, 1 ml 23, 32 mg etken madde, imalat Mefar İlaç, ruhsat sahibi Bayer, Türkiye) intramusküler olarak yapıldı, damar yolu açıldı ve 15. dakikada 5 mg ketamin HCl (Ketalar 10 ml, 50 mg/ml, Parke-Davis Eczacıbaşı, Türkiye) intravenöz olarak uygulandı. Her hayvan 8 veya 8.5 nolu entübasyon tüpü ile entübe edildi ve tüpün balonu şişirildi. İnhalasyon anestezisi izofluran 75 ml (Forane 100 ml, Ohio, Abbott İlaç, Türkiye) ile başlangıç %4 MAK (minimal alveolar konsantrasyon), idame doz %2.5 MAK olarak yarı açık yöntem ile verildi.

Ameliyat öncesinde her hayvanın sağ kulağı koter ile 1'den 9'a kadar numaralandırıldı. Antibiyotik olarak tüm deneklere ameliyat başlangıcında 1 gr sefazolin (Sefazol 1 gr, İbrahim Ethem Ulagay, Türkiye) intravenöz uygulandı. Anestezi iki saat sürdü. Anesteziyi takiben tüm hayvanlar yan yatırılarak steril olarak örtüldü. Ameliyat bölgesi

povidon (Betadin %7.5, Kansuk İlaç, Türkiye) ile yıkandı, ardından %10 polivinilpolidon iyodin (Betadin antiseptik sıvı, Kansuk İlaç, Türkiye) ile temizlendikten sonra, ameliyat sahası açıkta bırakılacak şekilde steril yeşil örtü ile örtüldü. Ameliyat sahası tekrar alkol (distile su ile seyreltilmiş %70'lik alkol) ile silindi. Turnikeli uygulamalarda uyluk üst bölgesine steril Esmarch bandajı sarılarak alt ekstremité dolaşımı engellendi.

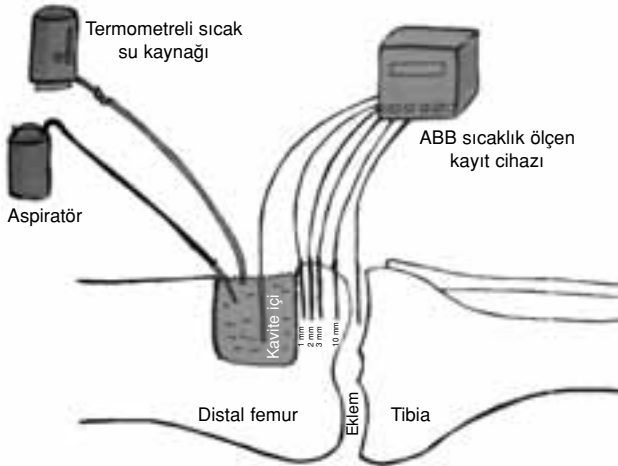
Lateral diz eklem aralığından 1 cm yukarda, 1 cm'lik longitudinal düz insizyonla cilt-ciltaltı ve fasya açıldı. Lateral femur kondiline 1 cm derinliğinde delik oluşturuldu. A1 probu açılan deliğe sokularak kemik içi sıcaklık ortalama 27.4 °C (dağılım 25.5-29.6 °C) olarak ölçüldü. A1 probu çıkarıldı ve insizyon 4 cm longitudinal düz insizyon olacak şekilde uyluk proksimaline doğru uzatıldı. Cilt, ciltaltı, fasya açıldı. Vastus lateralis ve biceps femoris kasları arasından lateral kondile ulaşıldı. Periost sıyrıldı. Aralarında 1'er cm aralık olan iki altta, iki üste toplam dört adet delik açıldı. Delikler birleştirilerek korteksten elipsoid şeklinde kapak kaldırıldı. Küret ile femur lateral kondili metafizden subkondral kemiğe kadar kürete edildi. Küretaj işlemi 12 cm<sup>3</sup> hacme ulaşılan dek sürdürüldü. Enjektöre çekilmiş steril izotonik NaCl sıvı ile hacim kontrol edildi. İstenilen hacme ulaşıldıktan sonra kavite duvarına 1-2-3 mm ve 1 cm uzaklıktaki bölgelere 1 cm derinliğinde dört adet delik açıldı. Kavite duvarına 1 mm uzaklıktaki deliğe A1 probu, 2 mm uzaklıktaki deliğe A2 probu, 3 mm uzaklıktaki deliğe A3 probu, 1 cm uzaklıktaki deliğe A4 probu, eklem kapsülü delinerek A5 probu ekleme, A6 probu kemik kavitesi içine yerleştirildi. Kemik ve eklem sıcaklık değişiklikleri ABB PR 106 kayıt cihazı

(ABB-PR-106 Kent Taylor Co., İngiltere) ile kaydedilmeye başlandı. Deney düzeneği Şekil 1'de gösterilmiştir. Altı kanalı olan cihazda, biyolojik dokular da sıcaklık değişimleri 0-100 °C arasında hem sayısal hem grafik olarak alınabilmekte ve çok amaçlı ölçümler yapılabilmektedir (kayıt hızı 1-1500 mm/sa, doğruluk oranı ±%0.1).

Kavite içine, 60, 70, 75, 80 veya 100 °C sıcaklıkta 12 cm<sup>3</sup> hacimde serum fizyolojik aralıklı 1 dk bekletilip aspire edilmek suretiyle toplam 12 dakika süreyle uygulandı. Sıcaklık değişimleri denegin vücut ısısının altına düşene kadar kayıt işlemi sürdürüldü. Kayıt işlemi sona erdikten sonra kavitede kalan sıvı aspire edildi. İşlem bitiminde periost, fasya ve ciltaltı, cilt anatomisine uygun kapatıldı. Foran inhalasyonunun kesilmesini takiben 3-4 dakika sonra denek ekstübe edildi. Diz bölgesinin ön-arka ve yan radyografileri çekildikten sonra denek uyanma odasına alındı. Bir gün sonra, ameliyat edilen diğer denekler arasına katıldı. Tüm deneklere ameliyat sonrasında intramusküler olarak sekiz saat ara ile sefazolin 1 gr (Sefazol 1 gr flk) ve 12 saat ara ile gentamisin sülfat 80 mg (Genta 80 mg amp, İ.E. Ulagay) dört gün boyunca uygulandı.

Yapılan radyografik takiplerden sonra deneklerin yaşamı histolojik inceleme için ameliyat sonrası ikinci gün ölen denek dışında, rastgele seçimle 3 ve 6. hafta, 3. ve 7. aylarda sonlandırıldı. Deneklere hangi sıcaklıkta salin sıvısı uygulandığı ve yaşamlarının ne zaman sonlandırıldığı Tablo 1'de gösterildi. Örnekler bir gece %10'luk tamponlu formolde bekletildikten sonra kemikler ikiye bölünerek, kavite duvarından alınan çeper örnekleri formik asitte yumuşatıldı ve rutin doku işleme yöntemlerini takiben parafin bloğa gömüldü. Dört mikronluk kesitler alınıp hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Turnikeli ve turnikesiz olguların sayısal karşılaştırması Mann-Whitney U-testi ile yapıldı. Suyun uy-



Şekil 1. Deney düzeneği.

Tablo 1. Çalışma düzeneği

Salin sıvısı sıcaklığı	Denek sayısı	İşlem sonrası yaşam süresi
60 °C	2	3 ve 6. hafta
70 °C	2	6. hafta ve 7. ay
75 °C	2	3 ve 6. hafta
80 °C	2	3. hafta ve 7. ay
100 °C	1	2. günde öldü

**Tablo 2.** 60, 70, 75, 80 ve 100 °C salin sıvısının turnikeli ve turnikesiz ekstremitedeki kemik dokusunda oluşturduğu sıcaklıklar

	Turnikesiz					Turnikeli			
	60 °C	70 °C	75 °C	80 °C	100 °C	60 °C	70 °C	75 °C	80 °C
1 mm	39.0	35.0	40.0	42.5	44.5	36.0	40.5	40.0	42.5
2 mm	35.0	34.0	38.0	39.0	43.0	35.5	39.5	37.0	39.5
3 mm	36.0	34.0	37.0	33.0	41.0	33.0	34.0	35.0	33.7
1 cm	32.5	32.0	33.0	31.0	33.0	33.0	35.0	37.0	31.8
Eklem içi	30.0	38.0	34.5	31.0	35.0	30.0	30.0	31.0	31.5
Kavite merkezi	53.0	54.0	53.5	62.5	66.0	52.0	52.0	55.5	62.0

gulamadaki sıcaklık dereceleri ve ölçüm mesafeleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Her bir uzaklıkta oluşan sıcaklık değerlerinin ilişkisi *curve estimation* testi ile gözlemlendi.

### Sonuçlar

Vücut sıcaklıkları ortalama 38.1 °C (dağılım 38-38.3 °C) olan deneklerin ameliyat başlamadan ölçülen kemik içi ısısı ortalama 27.4 °C (dağılım 25.5-29.6 °C) idi. Turnike uygulanmadan önce ölçülen kemik içi sıcaklığında, turnike uygulandıktan sonra ortalama 1.5 °C (dağılım 1-2 °C) azalma olduğu görüldü.

Turnikeli ve turnikesiz sıcak serum fizyolojik uygulamalarında kavite duvarına 1, 2, 3, 10 mm uzaklıklarda, komşu eklemde ve kavite içinde kaydedilen en yüksek sıcaklık değerleri Tablo 2'de gösterildi. Seksen derecenin altındaki sıcak serum fizyolojik uygulamalarında kemik kavitesi içinde ölçülen en yüksek sıcaklık 55.5 °C, kemikte ölçülen en yüksek sıcaklık 40.5 °C idi. Seksen derece serum fizyolojik uygulamalarında kavite içinde ölçülen en yüksek sıcaklık 62.5 °C, kemikte ölçülen en yüksek sıcaklık 42.5 °C idi. Turnikesiz 100 °C sıcak serum fizyolojik uygulaması sırasında deney bölgesinde, yumuşak doku, kas dokusu ve kemikte yeşil-kahverengi-siyah renk değişikliği görüldü ve denek ameliyat sonrası ikinci günde kaybedildi. Otopside çevre yumuşak dokularda, kas dokusunda ve kemikte yaygın nekroz bulguları saptandı. Turnikeli ve turnikesiz 80 °C sıcak serum fizyolojik uygulamalarında çevre kemik, kas, yumuşak dokular normal renkteydi ve bu deneklerde ameliyat sonrası erken komplikasyon gelişmedi. Sıcak serum fizyolojik uygulamalarının hiçbirinde eklem zarar verecek kadar sıcaklık değişimi oluşmadı.

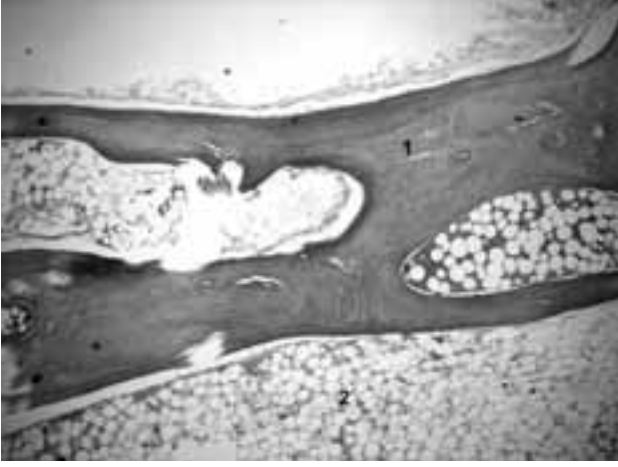
Deneklerin diz bölgelerindeki kemik ve yumuşak dokular bütün olarak İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı'nda makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Deneklerin yaşamı sonlandırıldıktan sonra distal femur üzerindeki kaslar sıyrıldı ve femur interkondiler bölgeden sagittal planda ikiye ayrıldı.

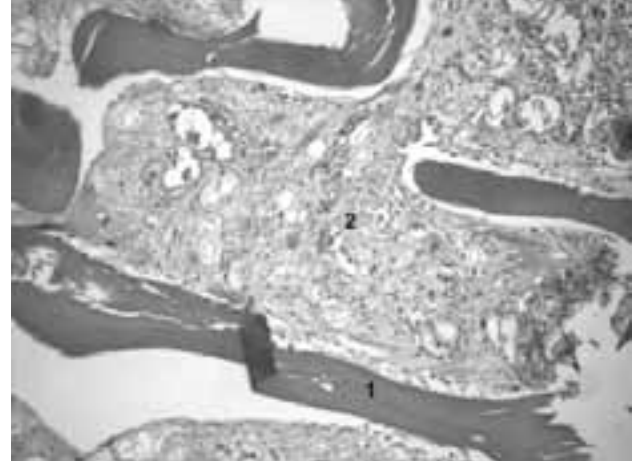
Makroskopik olarak, ilk hafta kavite içinde kırmızı kanamalı, kenarları hafifçe düzensiz doku defekti; üçüncü hafta ortasında sarı yeşil litik fibronekrotik doku; üçüncü ve yedinci aylarda kavite içinde beyaz parlak fibrotik doku görüldü. Kavite içi granülasyon dokusunun fibroblastik aktivite ile nedbe dokusuna dönüşmesi sonucu boşluğun zamanla kemik tarafından doldurulduğu izlendi.

Altmış derece uygulamalarında kavitede kemik iliği ve kemikte nekroz görülmedi. Yetmiş ve 75 derecede kemik iliği nekrozu görüldü (Şekil 2) ve 80 °C'de, kemik iliği nekrozuna ek olarak, hücreyel osteon kaybı, düzenli lamellar yapının bozulmasıyla kemik nekrozu izlendi (Şekil 3). Bu deneklerin hiçbirinde yumuşak doku nekrozu görülmedi.

Pearson korelasyon analizinde, uygulanan sıcaklık arttıkça 1 mm ( $r=0.793$ ,  $p=0.011$ ) ve 2 mm'de ( $r=0.856$ ,  $p<0.003$ ) okunan değerler ile iyi derecede, kavite içinde ise ileri derecede ( $r=0.878$ ,  $p<0.002$ ) ilişki saptandı. Bir santimetre uzaklıkta ( $r=-0.072$ ,  $p=0.853$ ) ilişki yoktu. Eklem içinde ise hafif derecede ilişki saptandı. Kavite içi ölçülen sıcaklık değerleri ile prob uzaklıklarında ölçülen değerler arasında 1 mm ( $r=0.795$ ), 2 mm ( $r=0.743$ ) uzaklıklarda iyi, 3 mm'de orta derecede ilişki saptandı. Sıcaklık eğrilerine bakıldığında (*curve estimation* testi), 1 mm ve 2 mm uzaklıkta okunan sıcaklık değerleri, su sıcaklığı artırıldıkça doğrusal artış gösterdi, 3 mm uzaklıkta ise kübik ilişki bulundu. Seksen derece sıcak su uygulamasında, 3 mm uzaklıkta ölçülen sıcaklık değerleri ani artış



**Şekil 2.** 70 °C sıcak su uygulamasından sonra yedinci ayda öldürülen denekten alınan doku kesitinde yalnız kemik iliği nekrozu görüldü. 1: Trabeküler yapı içinde canlı osteositler. 2: Kemik iliği nekrozu, zayıf osteoblastik aktivite görülüyor.



**Şekil 3.** 80 °C sıcak su uygulamasından sonra üçüncü hafta öldürülen denekten alınan doku kesiti. 1: Trabeküler yapı ve osteonlar bozulmuş. Trabeküler yapı içinde içi boş osteosit lakünleri kemik nekrozunu göstermektedir. 2: Kemik iliğinde yağ nekrozu mevcut, osteoblastik aktivite ise yok denecek kadar azdır. Bunlar geridönüşümsüz kemik ve kemik iliği nekrozunu göstermektedir.

gösterdi. Eklem içi ve kavitede de doğrusal ilişki saptandı. Bir santimetre uzaklıkta ölçülen sıcaklıklarda ilişki bulunmadı. Turnike uygulanan ve uygulanmayan denekler arasında Mann-Whitney U-testine göre artan sıcaklık değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p < 0.005$ ).

Radyografik olarak incelendiğinde, tüm kavitele- rin başlangıçta düzensiz olan sınırlarının zamanla belirginleşip, yuvarlak şekil aldığı görüldü (Şekil 4).

Sonuçta, kemik kavitelelerine 12 dakika uygulanan 80 °C sıcak serum fizyolojik, kemikte 1 ve 2 mm uzaklıklarda maksimum 42.5 °C sıcaklık oluşturdu ve geri dönüşümsüz kemik ve kemik iliği nekrozu oluşturan en uygun sıcaklık olarak belirlendi. Sıcak serum fizyolojik uygulamalarının hiçbirinde eklem zarar verecek kadar sıcaklık farkı oluşmadı.



**Şekil 4.** Ameliyat sonrası (a) birinci günde çekilen yan grafide kavite kenarları keskin olarak görülmekte; (b) üçüncü aydaki yan grafide bu keskinliğin kaybolduğu izleniyor.

## Tartışma

Çalışmamızda canlı vücutta kemik dokusunun, yumuşak dokulara kıyasla daha düşük sıcaklığa sahip olduğunu gözledik. Kemiğin termal iletkenliği  $0.0009 \text{ kal/sn/cm}^2/^\circ\text{C/cm}$ , yoğunluğu  $2.6 \text{ gr/ml}$ , özgül ısısı  $0.162 \text{ kal/gr/}^\circ\text{C}$ ; çimentonun termal iletkenliği  $0.0004 \text{ kal/sn/cm}^2/^\circ\text{C/cm}$ , yoğunluğu  $1.19 \text{ gr/ml}$ , özgül ısısı  $0.35 \text{ kal/gr/}^\circ\text{C}$ ; suyun termal iletkenliği  $0.0015 \text{ kal/sn/cm}^2/^\circ\text{C/cm}$ , yoğunluğu  $1 \text{ gr/ml}$ , özgül ısısı  $1 \text{ kal/gr/}^\circ\text{C}$ 'dir. Kemik, su ve çimento karşılaştırıldığında, kemik, ısıyı iletme katsayısı en düşük, yoğunluğu en yüksek, özgül ısısı en düşük maddedir. Sonuç olarak, kemik diğer yumuşak dokulara göre vaskülaritesi az, özgül ısısı düşük olan kötü bir iletendir.<sup>[12,13]</sup> Doğal olarak, vücut yumuşak dokularına oranla sıcaklığı daha düşük olmaktadır. Turnike uygulanmadan önce ölçülen kemik içi sıcaklığında, turnike uygulandıktan sonra ölçülen ortalama  $1.5 \text{ }^\circ\text{C}$  (dağılım  $1-2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) azalma kanlanmanın azalmasına bağlı ısı kaybıyla açıklanabilir.

Agresif tümörlerde küretaj sonrası kavite duvarlarında kalan mikroskopik tümör kontaminasyonunu inaktif hale getirecek çeşitli yöntemler önerilmiştir.<sup>[1-10]</sup> Normal insan hücresi  $41 \text{ }^\circ\text{C}$  üzerindeki sıcaklıklarda işlevini yitirmeye başlar. Oysa, tümör dokusunda  $41 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de kan akımının arttığı,  $43 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de kan akımının başta artıp sonra azaldığı,  $45 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de ise kan akımının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Kemik dokusunda sıcaklığın antitümöral etkisi, histolojik ve radyolojik olarak  $42.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerindeki sıcaklıklarda da başlamaktadır.<sup>[15]</sup> Normal insan hücrelerinin  $41 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de ölmesine karşın, tümör hücreleri  $43 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerindeki sıcaklıklarda ölmektedir.<sup>[16]</sup>

Epifiz ve kırıkta, kemiğin ısıya en dayanıklı bölümleridir. Elli beş derecede ısıtılan kemik epifizinde canlı hücre görülmektedir. Elli derece ve üzerinde ısıtılan kemiklerde hücre kültürlerinde hücre gelişimi görülmemiştir. Yetmiş derece ve üzerindeki sıcaklıklar kemik sertliğini azaltırken,  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  ve üzeri sıcaklıklar kemik kırılma yükünde ve kemik uçlarının ayrılması için gereken yükte anlamlı azalmalar meydana getirmektedir.<sup>[17]</sup>

Berman ve ark.<sup>[18]</sup> geliştirdikleri kemik yüzeyinde sıcaklığı sabit tutacak bir sıvı iletim pompası ve aparatı ile tavşan proksimal tibiasında, deperioste kortikal kemik üzerine doğrudan ısıtılmış izotonik sıvı uygulamışlardır. Standart  $1 \text{ dk}$  boyunca  $45 \text{ }^\circ\text{C}$

ile  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  arasında sıcaklık uygulaması yapılmış ve ameliyat sonrası  $1, 2$  ve  $3.$  haftalarda uygulama bölgesinden kemik dokusu biyopsileri alınarak canlı kemik dokusunun termal yaralanma sınırı ve rejenerasyon potansiyeli incelenmiştir. Çalışmada, cerrahi işlemin etkisini gözlemek amacıyla kontrol grubu da oluşturulmuştur. Bu çalışmada, ilk olarak  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  ısıda başlamak üzere, makroskopik olarak, kortikal kemik üzerinde geridönüşümsüz kahverengi-mavi-siyah renk değişimi tarzında kemik nekrozu gözlenmiştir. Histolojik kesitlerde de  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  üzerinde her bir denekte kemik nekrozu görülmüştür. Yetmiş derece üzerindeki sıcaklıklarda ise çevre dokuda değişik derecelerde koagülasyon nekrozu izlenmiş ve hemen bol miktarda sıvı ile soğutulmasına rağmen bu nekroz önlenememiştir. Ancak, bu nekroz sonucunda hiçbir denek hayvanında yara iyileşmesinde herhangi bir sorun ve gecikme yaşanmamıştır. Kontrol hayvanları ile  $45-55 \text{ }^\circ\text{C}$  arasında sıcaklık uygulanan hayvanlarda, cerrahinin yarattığı erken enflamatuvar reaksiyon sonrası gelişen fibröz doku skarı dışında kemik ya da kemik iliği nekrozu oluşmamıştır. Yetmiş dereceye kadar olan sıcaklıklarda ise kortikal kemik nekrozu gelişmemiş; fakat, değişen miktarlarda kemik iliği nekrozu gözlenmiştir. Termal kemik nekrozunun histolojik bulguları  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de görülmeye başlamış, hücresel osteon kaybı ve düzenli lamellar yapıda bozulma saptanmıştır. Yetmiş dereceden daha yüksek sıcaklık uygulamalarında ise kemik nekrozu giderek artan derinliklerde sürekli görülmüş ve  $85 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de, uygulama bölgesinde  $1.5 \text{ mm}$  olan kortikal kemik kalınlığının tamamının nekroze olduğu görülmüştür. Ancak, bu çalışmanın sonuçlarının kemik nekrozu sonrası kemik rejenerasyonunu değerlendirmek için yeterli olmadığı belirtilmiştir.<sup>[18]</sup>

Isı iletiminde, ortam sıcaklığı, ısı iletiminin olduğu maddelerin ısı iletim katsayıları, iki madde arasındaki temas yüzeyi ve başka yollarla oluşan ısı kayıpları, vb., birçok faktör etkilidir. Kemiğin vücuttaki diğer yumuşak dokulara oranla sıcaklığı ve ısıyı iletme katsayısı düşüktür. Bu nedenle  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  sıcak serum fizyolojik uygulamasında dahi kemik kavitesi içindeki suda ölçülen sıcaklık  $66 \text{ }^\circ\text{C}$ 'yi, kemik bölgesinde ölçülen sıcaklık ise  $44.5 \text{ }^\circ\text{C}$  yi geçmemektedir. Fakat, bu sıcaklıklar kemikte ve çevre yumuşak dokuda makroskopik olarak yaygın nekroz belirtisi olan yeşil, siyah renk oluşumuna neden olmuş ve denğin ameliyat sonrası ikinci gün kaybedilmesinden sonra yapılan otopside, bu bacadaki kemik dokusu,

çevre kas ve yumuşak dokularda mikroskopik olarak yaygın nekroz görülmüştür.

Kemik tümörlerinde ısının antitümöral etkisinden *burr* ve çimentonun *curing* ısısı olarak yararlanır. Fakat, çimentonun *curing* ısısının kemik nekrozu yapabilmesi için kitlesinin büyük miktarlarda olması gerektiği gösterilmiştir.<sup>[11,14]</sup> Ayrıca, çimentonun çevre kemikte oluşturduğu nekroz, yalnız sıcaklık etkisinden kaynaklanmaz. Çimentonun *curing*'i sırasında salınan monomerin toksik etkisi, çimentonun yabancı cisim reaksiyonu, çimento çevresindeki kemikte nekroz oluşumunda daha önemli rol oynar.<sup>[11,19-24]</sup>

Sıcak serum fizyolojik uygulamalarında, kavitenin poröz yüzeyinde çimento gibi katı bir maddeye oranla, suyun daha geniş bir temas yüzeyi oluşturacağı açıktır. İdeal olarak, etkili bir hipertermi uygulaması için, kemik dokusu derinliği boyunca işleyecek sabit bir sıcaklığın belirli bir sürede uygulanması gerekir. Ancak, gerçekte kemik yüzeyinden kemik içine transfer edilen enerji zamana bağlı olarak yayılacağından bunu kontrol etmek zordur. Yüzeydeki sıcaklık bilinebilir ve sabit olursa, kondüktif ısı transferi prensiplerine ve kortikal kemik dokusunun bilinen karakteristik termal değerlerine göre kemik yüzeyinde sıcaklık dağılımı tahmin edilebilir.

Sıcak su sistemlerinin dezavantajı ise ısıtmanın tamamen kondüktif ısı transferine bağlı olmasıdır ve bu da kan akışının hızına duyarlıdır.<sup>[16-18]</sup> Hipertermi tedavisinin etkinliğinde bölgesel kan akımı da önemli bir değişkendir. Normal dokular ile tümör dokusu arasındaki perfüzyon farklarından dolayı bu dokularda farklı sıcaklıkların oluşacağı düşünülmüştür. Ek olarak, normal dokunun ve tümör dokusunun hipertermiye verdiği yanıt ile tümörün mikrovasküler yapısında gelişecek hasar nedeniyle hipertermiye daha az dayanıklı olacağı düşünülmektedir.

Turnikeli ve turnikesiz sıcak serum fizyolojik uygulamalarında nekroz belirtisi 80 °C sıcak serum fizyolojik uygulamasında, kemik kavitesi içinde gözlenmiştir. Çevre kemik, kas, yumuşak dokular normal renktedir ve bu deneklerde ameliyat sonrası erken komplikasyon gelişmemiştir. Uygulamaların hiçbirinde de ekleme zarar verecek kadar sıcaklık farkı oluşmamıştır. Bu nedenle, kemik kavitelerinde küretaj sınırlarını ilerletmek amacıyla başvuru su için en uygun şartlar 12 dakika süreyle 80 °C'de sıcak su uygulamasıdır.

## Kaynaklar

1. Lim YW, Tan MH. Treatment of benign giant cell tumours of bone in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:235-7.
2. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ. Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1827-33.
3. Shih HN, Chen YJ, Huang TJ, Ho WP, Hsueh S, Hsu RW. Treatment of giant cell tumor of long bone. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1996;19:16-23.
4. Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term follow-up study. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(359):176-88.
5. Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J Bone Joint Surg [Am]* 1999; 81:811-20.
6. Ward WG, Li G. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(397):259-70.
7. Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Mansour KL, Meller I, et al. Enchondromas of the hand: treatment with curettage and cemented internal fixation. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:870-5.
8. Kollender Y, Meller I, Bickels J, Flusser G, Issakov J, Merimsky O, et al. Role of adjuvant cryosurgery in intralesional treatment of sacral tumors. *Cancer* 2003;97:2830-8.
9. Nakajo M, Ohkubo K, Fukukura Y, Nandate T, Nakajo M. Treatment of recurrent chordomas by percutaneous ethanol injection therapy and radiation therapy. *Acta Radiol* 2006; 47:297-300.
10. Wang HC, Chien SH, Lin GT. Management of grade III giant cell tumors of bones. *J Surg Oncol* 2005;92:46-51.
11. Aksu N, Hiz VM, Bilgili MG, Aksu T, Düzgün O. Comparison of temperature increments in bone cavities induced by methylmethacrylate and heated saline solution. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37: 386-94.
12. Leeson MC, Lippitt SB. Thermal aspects of the use of polymethylmethacrylate in large metaphyseal defects in bone. A clinical review and laboratory study. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(295):239-45.
13. Jasty M. Polymethylmethacrylate. Orthopaedic knowledge update. In: Callaghan JJ, editor. *Hip and knee reconstruction*. Rosemont, Illinois: AAOS Publication; 1995. p. 43-8.
14. Karino T, Koga S, Maeta M. Experimental studies of the effects of local hyperthermia on blood flow, oxygen pressure and pH in tumors. *Jpn J Surg* 1988;18:276-83.
15. Akagi M, Tsuboyama T, Ikenaga M, Matsusue Y, Hiraoka M, Nakamura T. Anti-tumour effects of localized hyperthermia on an experimental bone tumour using an intramedullary nail. *Int J Hyperthermia* 1997;13:387-400.
16. Armour EP, McEachern D, Wang Z, Corry PM, Martinez A. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. *Cancer Res* 1993;53:2740-4.
17. Liebergall M, Simkin A, Mendelson S, Rosenthal A, Amir G, Segal D. Effect of moderate bone hyperthermia on cell viability and mechanical function. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(349):242-8.
18. Berman AT, Reid JS, Yanicko DR Jr, Sih GC, Zimmerman MR. Thermally induced bone necrosis in rabbits. Relation to

- implant failure in humans. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(186): 284-92.
19. Goodman SB, Fornasier VL, Kei J. The effects of bulk versus particulate polymethylmethacrylate on bone. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(232):255-62.
20. Jefferiss CD, Lee AJ, Ling RS. Thermal aspects of self-curing polymethylmethacrylate. *J Bone Joint Surg [Br]* 1975;57:511-8.
21. Daniels AU, Harkess JW, Tooms RE. Arthroplasty. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics*. 9th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 221-4.
22. Albrektsson T, Linder L. Bone injury caused by curing bone cement. A vital microscopic study in the rabbit tibia. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(183):280-7.
23. Ciapetti G, Granchi D, Cenni E, Savarino L, Cavedagna D, Pizzoferrato A. Cytotoxic effect of bone cements in HL-60 cells: distinction between apoptosis and necrosis. *J Biomed Mater Res* 2000;52:338-45.
24. Horowitz SM, Frondoza CG, Lennox DW. Effects of polymethylmethacrylate exposure upon macrophages. *J Orthop Res* 1988;6:827-32.