



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ONKOLOJİK REZEKSİYON SONRASI KEMİK DEFİKTLERİNİN  
DESELLÜLERİZE KEMİK SKAFFOLDU İLE DESTEKLENMİŞ SERBEST  
FİBULA FLEBİ İLE ONARIMI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Fatih Çamlı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nuh Evin**

**EKİM 2023**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitim hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini her aşamada hissettiğim babama (Dr. Ahmet Adil Çamlı), anneme (Ayşe Çamlı) ve ablama (Şerife Fatmanur Ermiş) en içten teşekkürlerimi sunarım. Hayatıma giren ve yol arkadaşım olan eşim Dr. Esra Kültür Çamlı'ya ve kızım Ela Zeynep Çamlı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Paylaştıkları bilgi ve tecrübelerin yanı sıra gösterdikleri tavırlar ve davranışlar ile hem bir hekim hem de bir insan olarak gelişmemi ve olgunlaşmamı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Ethem Güneren, Prof. Dr. Kemalettin Yıldız, Prof. Dr. Selma Sönmez Ergün, Doç. Dr. Osman Kelahmetoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Nuh Evin'e ayrıca kliniğimizin bir parçası olmasa da bir mentor olarak örnek aldığım Prof. Dr. Halil İbrahim Canter'e minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren ve tezimin gelişmesi için elinden geleni yapan Dr. Öğr. Üyesi Nuh Evin'e hem bu teze, hem de eğitim hayatıma yaptığı katkılar için teşekkürlerimi sunarım. Multidisipliner yaklaşımın önemi ve onkolojik hastaların yönetimi konusunda tecrübelerini paylaştığı için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Volkan Gürkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca iyi ve kötü zamanlardan beraber geçtiğimiz ve asistanlığın getirdiği bütün duyguları paylaşma şansı bularak bu sürecin farklı aşamalarında kendi yollarımızı tayin etmeye çabaladığımız bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde birlikte çalıştığımız bütün hemşire, personel ve hekimlere ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Fatih Çamlı

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	XI
<b>ONKOLOJİK REZEKSİYON SONRASI KEMİK DEFEKTLERİNİN DESELLÜLERİZE KEMİK SKAFFOLDU İLE DESTEKLENMİŞ SERBEST FİBULA FLEBİ İLE ONARIMI .....</b>	<b>XIII</b>
<b>RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS AFTER ONCOLOGICAL RESECTION WITH FREE FIBULA FLAP SUPPORTED WITH DECELLULARIZED BONE SCAFFOLD .....</b>	<b>XIX</b>
<b>1 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
1.1. Amaç.....	1
1.2. Genel Bilgiler .....	1
1.3. Kemik Histolojisi.....	2
1.3.1. Kemik matriksi.....	2
1.3.2. Kemik yapısı .....	4
1.3.3. Kemik hücreleri.....	6
1.3.4. Kemik oluşumu .....	8
1.3.5. Kemik iyileşmesi.....	11
1.4. Kemik Greftleri .....	13
1.4.1. Alıcı verici ilişkisine göre kemik greftleri .....	14
1.4.2. Kemik türüne göre kemik greftleri.....	15
1.5. Kemik Flepleri.....	16

1.5.1.	Fibula kemik flebi .....	18
1.5.2.	Skapula kemik flebi.....	19
1.5.3.	Osseöz medial femoral kondil flebi .....	20
1.5.4.	İliak kemik flebi .....	21
1.5.5.	Radius kemik flebi .....	22
1.5.6.	Osteokondral kosta flebi .....	23
<b>1.6.</b>	<b>Kemik Tümörleri ve Tedavileri .....</b>	<b>23</b>
1.6.1.	Kemik tümörleri hakkında genel bilgiler .....	23
1.6.2.	Kemik tümörlerinin sınıflandırılması.....	24
1.6.3.	Kemik tümörlerinin değerlendirilmesi.....	24
1.6.4.	Kemik tümörlerinde biyopsi teknikleri .....	25
1.6.5.	Kemik tümörlerinin evrelendirilmesi.....	27
1.6.6.	Kemik tümörleri tedavi seçenekleri .....	29
1.6.7.	Çalışmada yer alan tümörler hakkında bilgiler .....	32
<b>1.7.</b>	<b>Kemik Defektlerinin Rekonstrüksiyonu .....</b>	<b>35</b>
1.7.1.	Biyolojik olmayan rekonstrüksiyonlar .....	37
1.7.2.	Biyolojik rekonstrüksiyonlar.....	38
<b>1.8.</b>	<b>Fibula Flebi .....</b>	<b>39</b>
1.8.1.	Fibula anatomisi .....	39
1.8.2.	Fibula flebi vaskülarizasyon varyasyonları.....	41
1.8.3.	Flep diseksiyonu cerrahi tekniği .....	46
1.8.4.	Fibula flebinin adaptasyonu .....	51
1.8.5.	Fibula flebinin iyileşmesi ve radyolojik değerlendirme.....	52
1.8.6.	Hasta ve flep takibi.....	55
<b>1.9.</b>	<b>Cerrahi Sonrası Fonksiyonel Değerlendirme .....</b>	<b>58</b>
<b>2.</b>	<b>GEREÇLER VE YÖNTEM.....</b>	<b>61</b>
<b>2.1.</b>	<b>Hastalar .....</b>	<b>61</b>

2.2.	Cerrahi Öncesi Değerlendirme .....	62
2.3.	Cerrahi Teknik .....	63
2.3.1.	Sıvı nitrojen ile desellülerizasyon .....	65
2.4.	Ameliyat Sonrası Bakım ve Takip .....	66
2.5.	Radyolojik Değerlendirme .....	67
2.6.	İstatistiksel Değerlendirme.....	68
3.	BULGULAR .....	69
3.1.	Demografik Veriler .....	71
3.2.	Tanımlar .....	72
3.3.	Defekt Boyutları .....	72
3.4.	Anatomik Bölgeler .....	73
3.5.	Kullanılan Teknikler.....	74
3.6.	Fibula Flebi Uzunlukları .....	74
3.7.	Fibula Donör Tarafları.....	75
3.8.	Cilt Adası Kullanımları .....	76
3.9.	Özel Kullanımlar .....	76
3.10.	Yoğun Bakım Ünitesinde ve Hastanede Kalma Süreleri.....	77
3.11.	Fonksiyonel Değerlendirme Skorları .....	79
3.12.	Neoadjuvan/Adjuvan Tedaviler.....	81
3.13.	Komplikasyon ve Ek Cerrahi İşlemler.....	82

<b>3.14.</b>	<b>Kemik Kaynaması Skorları.....</b>	<b>84</b>
<b>3.15.</b>	<b>Kemik Hipertrofisi Oranları.....</b>	<b>86</b>
<b>3.16.</b>	<b>İstatistiksel Analiz Sonuçları Özeti.....</b>	<b>87</b>
<b>3.17.</b>	<b>Hasta Örnekleri.....</b>	<b>90</b>
3.17.1.	Hasta örneği - 1 .....	90
3.17.2.	Hasta örneği – 2 .....	92
3.17.3.	Hasta örneği – 3 .....	94
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>96</b>
<b>5.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>110</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>ŞEKİL VE TABLO REFERANSLARI .....</b>	<b>127</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>130</b>
<b>9.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>132</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Periosteum ve endosteum .....	4
Şekil 2. Haversian sistem.....	5
Şekil 3. Kemik hücreleri.....	6
Şekil 4. İntramembranöz kemik oluşumu .....	9
Şekil 5. Endokondral kemikleşme diyagramı .....	10
Şekil 6. Endokondral kemikleşmenin mikroskopik görünüm ve diyagramı.....	11
Şekil 7. Sekonder kemik iyileşmesi aşamaları.....	13
Şekil 8. Onarımdan 7 yıl 6 ay sonra fibula kemik flebinin hipertrofisi .....	17
Şekil 9. Fibula kemik flebi.....	18
Şekil 10. Skapula flebi .....	19
Şekil 11. Medial femoral kondil flebi .....	20
Şekil 12. İliak kemik flebi.....	21
Şekil 13. Radius kemik flebi.....	22
Şekil 14. Enneking ve ark. tarafından tanımlanan eksizyon sınırları .....	31
Şekil 15. İlizarov distraksiyon osteogenezi tekniği .....	36
Şekil 16. Masquelet indükte membran tekniği.....	36
Şekil 17. Fibula ve tibia kemik anatomisi .....	40
Şekil 18. Bacak kompartmanları.....	41
Şekil 19. Kim ve ark. tarafından tanımlanan varyasyonlar .....	43
Şekil 20. Abou-Foul ve ark. tarafından eklenen Sınıf IV varyasyonlar .....	44
Şekil 21. Fibula flebi diseksiyonu öncesi vasküler muayene algoritması .....	45
Şekil 22. Osteokutan fibula flebi hasta fotoğrafı (Dr. Nuh Evin'in arşivinden) .....	48
Şekil 23. Çıkarılan tümöral dokunun devitalizasyon süreci a) Tümöral dokunun biyopsi yapılan cilt insizyonu ve hattını kapsayacak şekilde eksizyonu b) Yumuşak dokunun uzaklaştırılması c) Medüller dokunun uzaklaştırılması d) İç ve dış kemik dışı dokulardan arındırılmış kemik e) Sıvı nitrojen uygulaması f) Devitalizasyon sonrası kemik.....	50

<b>Şekil 24. Kemik skaffoldu ile birlikte osteokutan fibula flebi kullanımı (Dr. Nuh Evin'in arşivinden)</b>	<b>51</b>
<b>Şekil 25. De Boer ve Wood tarafından tanımlanan endeks</b>	<b>54</b>
<b>Şekil 26. Hastaların yaş dağılımı</b>	<b>71</b>
<b>Şekil 27. Defekt boyutu ve fibula flebi uzunluğu ilişkisi</b>	<b>75</b>
<b>Şekil 28. İki fibula flebi kullanılarak çift namlulu femoral rekonstrüksiyon</b>	<b>77</b>
<b>Şekil 29. Cerrahi sonrası radyoterapi başlanma süreleri</b>	<b>82</b>
<b>Şekil 30. Kemik hipertrofisi dağılımları</b>	<b>87</b>
<b>Şekil 31. Sağ tibia distalinde osteosarkom nedenli neoadjuvan kemoterapi sonrası kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile onarım sağlanan 47 yaşında kadın hasta</b>	<b>91</b>
<b>Şekil 32. Adamantinoma nedenli eksizyon ve kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile tibia onarımı yapılan 22 yaşında kadın hasta</b>	<b>93</b>
<b>Şekil 33. Osteosarkom nedenli cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi alan 7 yaş erkek hastanın femur defektinin bilateral fibula flebi ile kemik skaffoldu kullanılarak onarımı</b>	<b>95</b>

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Enneking evrelendirme sistemi .....	28
Tablo 2. RUST değerlendirmesi .....	54
Tablo 3. MSTS skortlama sistemi.....	60
Tablo 4. Hasta verileri .....	69
Tablo 5. Hasta verilerinin devamı .....	70
Tablo 6. Hastaların tanılarının işleme göre dağılımı.....	72
Tablo 7. İşleme göre defekt boyutu ve fibula uzunluğu istatistikleri.....	73
Tablo 8. Anatomik bölgeye göre defekt boyutu ve fibula uzunluğu istatistikleri.....	73
Tablo 9. Tümörlerin anatomik bölge dağılımı .....	73
Tablo 10. Anatomik bölgeye göre teknik tercihi dağılımı.....	74
Tablo 11. Fibula donör bacak tercihlerinin dağılımı .....	76
Tablo 12. Fleplerde cilt adası kullanımını dağılımı .....	76
Tablo 13. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi istatistikleri .....	78
Tablo 14. Hastanede kalış süresi istatistikleri.....	78
Tablo 15. MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri.....	79
Tablo 16. İşleme göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri .....	80
Tablo 17. Anatomik bölgeye göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri .....	80
Tablo 18. Taniya göre neoadjuvan ve adjuvan tedavi istatistikleri .....	81
Tablo 19. Ameliyat sonrası adjuvan kemoterapiye başlama süresi istatistikleri.....	82
Tablo 20. Komplikasyon oranı istatistikleri.....	84
Tablo 21. Kemik kaynama skoru istatistikleri.....	84
Tablo 22. İşleme göre kemik kaynama skoru istatistikleri.....	85
Tablo 23. Anatomik bölgeye göre kemik kaynama skoru istatistikleri .....	86
Tablo 24. Kemik hipertrofisi istatistikleri .....	87
Tablo 25. İstatistiksel verilerin ve veri analizinin Özeti.....	88

## KISALTMALAR VE SİMGELER

- PTH: Paratiroid Hormon
- ALP: Alkalen Fosfataz
- TGF- $\beta$ : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ )
- BMP: Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein)
- MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
- MKH: Mezenkimal Kök Hücre
- DCIA: Derin Sirkümfleks İliak Arter
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- PMMA: Polimetil Metakrilat
- DBM: Demineralize Kemik Matriksi (Demineralized Bone Matrix)
- ATA: Anterior Tibial Arter
- PTA: Posterior Tibial Arter
- PR: Peroneal Arter
- TPA: Tibioperoneal Trunkus
- USG: Ultrasonografi
- RUST: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Ölçeği (Radiographic Union Scale in Tibial Fractures)
- REBORNE: Kemik Defektlerinin Yeni Biyomedikal Mühendislik Yaklaşımlarıyla Rejenerasyonu (Regenerating Bone Defects using New Biomedical Engineering Approaches)
- PCA: Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia)
- MSTs: Muskuloskeletal Tümör Cemiyeti (Musculoskeletal Tumor Society)
- LEFS: Alt Ekstremitte Fonksiyonel Ölçeği (Lower Extremity Functional Scale)

- TESS: Toronto Ekstremitte Kurtarma Skoru (Toronto Extremity Salvage Score)
- MFA: Muskuloskeletal Fonksiyon Değerlendirme Anketi (Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire – MFA)
- SF-12: Kısa Form-12 (Short Form-12)
- SF-36: Kısa Form-36 (Short Form-36)
- ISOLS: Uluslararası Uzun Kurtarma Cemiyeti (International Society of Limb Salvage)
- INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio)
- CRP: C-Reaktif Proteini (C-Reactive Protein)
- ASA: Amerikan Anestezistler Cemiyeti (American Society of Anesthesiologists)
- MMT: Malign Mezenkimal Tümör
- YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi
- HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
- HCV: Hepatit-C Virüsü
- HBV: Hepatit-B Virüsü
- °C: Santigrat Derece

# ONKOLOJİK REZEKSİYON SONRASI KEMİK DEFEKTLERİNİN DESELLÜLERİZE KEMİK SKAFFOLDU İLE DESTEKLENMİŞ SERBEST FİBULA FLEBİ İLE ONARIMI

## ÖZET

### Giriş ve Amaç

Kas-iskelet sistemi insan vücuduna hareket kabiliyeti sağlayan ana sistemdir. İskelet sistemini oluşturan kemik kaynaklı tümörlerin veya kemik invazyonu gösteren yumuşak doku tümörlerinin onkolojik rezeksiyonları sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu güncel ve çok yönlü bir konudur. Ekstremiteler yerleşimli tümörlerin rezeksiyonu amacı ile amputasyon yapılması ile başlayan süreç biyolojik (kemik greftleri, kemik flepleri ve kemikle entegrasyon sağlayabilecek materyaller) veya biyolojik olmayan (endoprotez, internal fiksator vb. materyaller) yöntemlerin kullanımının yaygınlaşması, cerrahi öncesi neoadjuvan ve cerrahi sonrası adjuvan tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi) gelişmesi ile bu tümörlerin tedavisinde uzuv koruyucu cerrahiler ön planda tercih edilmeye başlamıştır.

Bu tedaviler arasında endoprotezle rekonstrüksiyon kolaylığı açısından, allogreftler ile rekonstrüksiyon hızı ve düşük ek deformiteler açısından avantajlı görülse de kemik flepleri ve özellikle fibula kemik flebi farklı modifikasyonlar ile kullanılabilmesi (çift namlulu, uc-uca, kemik grefti ile birlikte, kemik skaffoldu ile birlikte), eşlik eden cilt ve kas defektlerini eş zamanlı giderebilmesi, vaskülarizasyonunun korunması nedeniyle fizyolojik bir kemik iyileşmesi süreci sağlaması nedeniyle sağkalım ve fonksiyonellik açısından avantajlıdır.

Uzun kemiklerin homeostazının sağlanmasında hormonal faktörlerin yanında en önemli faktörlerden biri kemiğin üzerine yüklenen mekanik streştir (Wolff yasası). Fibula kemik flebinin, alıcı bölgeye transferi sonrası, mekanik stres altında bırakıldığında bu homeostatik adaptasyonu gösterip hipertrofiye uğradığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle fibula kemik flebi, alıcı kemik ile çap farkı gösterdiği durumlarda bile rekonstrüksiyon amaçlı kullanılabilir.

Fibula flebinin hipertrofik adaptasyonu zaman için gelişen ve uzun süren bir süreçtir. 3 seneye kadar devam ettiği raporlanmıştır. Hastaların rekonstrüktif ameliyatlardan sonrası erken fonksiyonel iyileşme göstermeleri ve sosyal hayata adaptasyonlarının sağlanması amacı ile Capanna ve ark. tarafından allogreft ile fibula flebinin kombine kullanımı tanımlanmıştır. Bu teknikte hastalık bulaşının önlenmesi amacı ile işlenmiş kemik allogreftler defekte yerleştirilen fibula flebi çevresine yerleştirilerek hem fonksiyonel iyileşmenin hızlandırılması hem de erken dönem fibula flebinin kırılma riskinin azaltılması amaçlanmıştır. Ancak ulaşım zorluğu, ek maliyet ve düşük mekanik yük taşıma kapasiteleri nedeniyle popülerize olamamıştır.

Sıvı nitrojen ile işlenmiş kemik tümörlerinin devitalize olduğu ve proliferatif potansiyellerini kaybederek zaman içinde desellülerize oldukları Yamamoto ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu teknik kullanılarak kişinin kendisinden çıkarılan tümörlü kemik doku işlem sonrası desellülerize kemik skaffoldu olarak rekonstrüktif cerrahilerde kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı, onkolojik rezeksiyonlar sonrası oluşan kemik defektlerinde rezeke edilen tümörlü kemik dokunun sıvı nitrojen ile desellülerize edilmesiyle elde edilen kemik skaffoldu ile fibula flebinin kombine kullanımının onkolojik güvenilirliğini, radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarını, benzer defektlerin fibula flebi ile onarımı yapılan hastalar ve literatür ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

### **Gereç ve Yöntem**

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 09.08.2023 tarihli ve 2023/239 numaralı onayı ile 1 Haziran 2010-1 Haziran 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmış olan onkolojik cerrahi sonrası oluşan femur ve tibia kemik defektlerinin tek başına fibula flebi (F) veya kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi (FS) ile rekonstrüksiyonu sağlanan ve 12 aylık takip sürelerini tamamlayan hastaların retrospektif analizi ile yapıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları ve tıbbi geçmişleri kaydedildi. Hastaların sahip oldukları tümörlerin tipleri, lokalizasyonları, boyutları ve cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapinin veya radyoterapinin detayları araştırıldı. Uygulanan ameliyat tekniği, ameliyatta oluşan kemik defektinin boyutu, kullanılan fibula flebinin alındığı bacak, bilateral fibula kullanılıp kullanılmadığı, kemik skaffoldu ile kombine kullanım durumu, çift namlulu (double barrel) kullanılıp kullanılmadığı ameliyat notlarından ve dijital arşiv kayıtlarından araştırıldı. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alma durumları, erken ve geç dönem komplikasyonları incelendi. Hastaların fonksiyonel iyileşmelerini değerlendirmek amacı ile cerrahi sonrası 3. ay, 6. ay ve 12. ayda değerlendirilen MSTS skorları not edildi. Cerrahi sonrası 3. ay, 6. ay ve 12. ayda çekilen anteroposterior ve lateral direkt grafiler üzerinden RUST skorlarının modifikasyonu kullanılarak yüzdeler kaynama skorları hesaplandı. Ayrıca cerrahi sonrası erken dönem ve 1. yılda aynı açıdan çekilen standardize direkt grafiler üzerinden de Boer ve Wood'un tanımladığı formül kullanılarak kemik hipertrofileri değerlendirildi.

Çalışmadaki hastaların bilgileri Statistical Package for the Social Sciences version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı üzerinden kaydedildi ve tablolaştırıldı. Tanımlayıcı metotlar ile ortalamalar ve dağılımlar bulundu. Nominal verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t-testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlardan %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  değerinde olanlar anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yapılan tarama sonucu dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre çalışmaya uygun 34 hasta bulundu ve verileri incelendi. 34 hastanın 18'i erkek, 16'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $30,9 \pm 17,6$  yıldır. En genç hasta 7 yaşında, en yaşlı hasta 65 yaşındaydı. Hastaların yaşları 10-20 yaş aralığında ve 50 yaş civarında olacak şekilde bimodal dağılım göstermekteydi. 19 hastanın (%56) defektleri tek başına fibula flebi ile (F) ve 15 hastanın (%44) defektleri ise desellülerize kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile (FS) onarıldı.

Hastaların patolojik tanıları incelendiğinde 13 hastada Ewing sarkomu, 6 hastada kondrosarkom, 6 hastada osteosarkom, 3 hastada malign mezenkimal tümör (MMT) alt tipleri (liposarkom, pleomorfik MMT, indiferansiye MMT), 3 hastada adamantinoma, 2 hastada dev hücreli kemik tümörü ve 1 hastada sinovyal sarkom olduğu saptandı.

Hastaların %76'sının (n=26) neoadjuvan kemoterapi, %38'inin (n=13) neoadjuvan radyoterapi, %62'sinin (n=23) adjuvan kemoterapi ve %15'inin (n=5) adjuvan radyoterapi aldığı görüldü.

Kemik defektlerinin bulunduğu anatomik bölgeler incelendiğinde 6 hastada sağ femur, 12 hastada sol femur (toplam femur n=18), 11 hastada sağ tibia, 5 hastada sol tibia (toplam tibia n=16) defektine sahipti. Femoral defekti olan hastaların 6'sında (%33) ve tibial defekti olan hastaların 9'unda (%56) kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanıldı. Hastaların %47'sinde (n=16) monitörizasyon veya cilt defektlerinin onarımı amacı ile osteokutanöz fibula flebi kullanıldı. Osteokutanöz flep kullanımı FS grubunun %46,7'sini (n=7) ve F grubunun %47,4'ünü (n=9) oluşturmaktaydı. 4 hastada (%11,8) pediküllü fibula flebi kullanıldı ve bu hastaların 3'ünde kombine onarım sağlandı. 2 hastada (%5,9) çift namlulu şekilde (1 hastada osteotomize tek fibula flebi ve 1 hastada bilateral fibula flebi) skaffoldu kullanılmaksızın onarım sağlandı.

Hastaların kemik defekt uzunlukları incelendiğinde çıkarılan kitlenin uzunluğu ortalama  $15,4 \pm 5,9$  cm idi. Tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda defekt boyutu ortalama  $12,8 \pm 4,5$  cm, kemik skaffoldu ile desteklenen fibula flebi grubunda ise defekt boyutu ortalama  $18,6 \pm 6,0$  cm idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Bütün hastalar incelendiğinde kullanılan fibula fleplerinin uzunluğu ortalama  $19,7 \pm 7,6$  cm olarak bulundu. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde fibula flep uzunluğu F grubunda ortalama  $17,9 \pm 8,2$  cm iken, FS grubunda ortalama  $21,9 \pm 6,5$  cm olarak bulundu. Çift namlulu onarım sağlanan iki vaka dışlanarak yapılan istatistiksel karşılaştırmada fibula fleplerinin defektten uzun olması ve FS grubu fleplerinin F grubu fleplerinden uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Ameliyat sonrası hastaların %65'inin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatışları oldu. Bu hastalar YBÜ'de ortalama  $3,5 \pm 2,1$  gün kaldı. Tüm hastalar incelendiğinde YBÜ'nde kalınan gün sayısı ortalama  $2,2 \pm 2,4$  idi. Gruplar incelendiğinde; F grubunda ortalama  $2,0 \pm 2,3$  gün, FS grubunda ise ortalama  $2,5 \pm 2,5$  gün YBÜ yatışı oldu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,52$ ).

Hastaların cerrahi sonrası toplam hastanede kalış süreleri ortalama  $10,0 \pm 5,5$  gündü. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde F grubunun ortalama  $10,4 \pm 5,8$  gün, FS grubunun ise ortalama ise  $9,5 \pm 5,3$  gün hastanede kaldı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,65$ ).

Hastaların kontrollerinde MSTS skorlama sistemi ile yapılan değerlendirmede 3. ay ortalama MSTS skorları  $\%55,5 \pm 5,8$  (F:  $\%53,7 \pm 6,0$ , FS:  $\%57,8 \pm 5,0$ ), 6. ay MSTS skorları  $\%71,0 \pm 6,8$  (F:  $\%68,3 \pm 6,8$ , FS:  $\%74,4 \pm 5,3$ ) ve 12. ay ortalama MSTS  $\%85,3 \pm 7,4$  (F:  $\%85,1 \pm 8,2$ , FS:  $\%85,6 \pm 6,6$ ) olarak hesaplandı. Gruplar arası MSTS skorları arasındaki fark cerrahi sonrası 3. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Cerrahi sonrası 12. ay kontrollerinde MSTS değerleri incelendiğinde ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,86$ ).

Ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi tedavisine başlanma süresi ( $n=23$ ) ortalama  $35,1 \pm 11,9$  gündü. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde F grubu ( $n=14$ ) ortalama  $33,9 \pm 14,0$  gün, FS grubu ( $n=9$ ) ise ortalama  $37,0 \pm 8,2$  gün sonra kemoterapiye başladı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,55$ ).

7 hastada ( $\%21$ ) erken dönem (yara yeri enfeksiyonu) ve 9 hastada ( $\%26$ ) geç dönem (kontraktür, uzuv kısalığı, kaynama problemleri, implant kırılması) komplikasyonları görüldü. Bütün komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi (FS) ve tek başına fibula flebi (F) grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,58$ ). Komplikasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde yara yeri enfeksiyonu oranları ( $p=0,37$ ), debridman ihtiyacı ( $p=0,43$ ), kontraktür riski ( $p=0,45$ ) ve kaynama problemleri ( $p=0,43$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Uzun dönem takipte 6 hastada ( $\%17,7$ ) uzak metastaz görüldü. Hastalarda ampütasyon veya lokal nüks gözlenmedi.

Hastaların 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde çekilen direkt grafileri değerlendirilerek hesaplanan RUST skorları sırasıyla  $\%56,3 \pm 9,3$ ,  $\%75,5 \pm 8,8$  ve  $\%92,9 \pm 9,8$  idi. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde 3. ayda F grubu  $\%54,4 \pm 8,9$  ve FS grubu  $\%58,6 \pm 9,5$ , 6. ayda F grubu  $\%73,7 \pm 8,1$  ve FS grubu  $\%77,8 \pm 9,3$  ve 12. ayda F grubu  $\%92,5 \pm 9,4$  ve FS grubu  $\%93,3 \pm 10,7$  ortalama RUST skorlarına sahipti. Kontrollerde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,19/p=0,18/p=0,82$ ).

Aynı açılı standardize grafiler kullanılarak hesaplanan kemik hipertrofi değerleri 12. ayda ortalama  $\%15,50 \pm 5,94$  idi. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde F grubu kemik hipertrofi ortalaması  $\%15,97 \pm 3,93$  ve FS grubu kemik hipertrofi ortalaması  $\%14,89 \pm 7,91$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,53$ ). Ancak dağılımlar incelendiğinde fibula grubu normal bir dağılıma sahipken, FS grubu  $\%8$  ve  $\%22$  değerlerinde yoğunlaşan bimodal bir dağılıma sahipti.

## Tartışma

Yeni bir ameliyat tekniğinin klinik pratiğe girmesi ve yer edinebilmesi için mevcut tekniklerle kantitatif ve kalitatif metodlar kullanılarak karşılaştırılması ve uzun dönem sonuçları ile birlikte güvenilirliğinin gösterilmesi gerekmektedir. Onkolojik kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılacak bir teknik için bakılması gereken parametreler onkolojik güvenilirliğinin (rekürrens, adjuvan tedavi başlangıcına kadar geçen süre vb.) gösterilmesini, komplikasyon oranlarının karşılaştırılmalı analizini, radyolojik ve fonksiyonel iyileşmelerinin karşılaştırılmalı analizini içermelidir.

Bu çalışmada yer alan hastaların hiçbirinde 12. ayda kontrollerinde lokal nüks gözlenmemiştir. Adjuvan tedavi alacak olan hastalar (n=23, %68) cerrahi sonrası öncelikle kemoterapi tedavisine başlamıştır. Kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi (FS) grubundaki hastalar (n=9) ortalama 37,0±8,2 gün, tek başına fibula flebi (F) grubundaki hastalar (n=14) ise ortalama 33,9±14,0 gün sonra adjuvan tedavilere başlamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ve hastalarda nüks görülmemesi tekniklerin onkolojik güvenilirlerini göstermesi ve cerrahi sonrası tedavilerin gecikme olmadan sağlanması açısından önemlidir.

Cerrahi sonrası 7 hastada erken dönem yara yeri komplikasyonları ve 9 hastada geç dönem komplikasyonları (kontraktür, uzuv kısalığı, kaynama problemleri, implant kırılması) görülmüştür. Yara yeri komplikasyonları ihtiyaca göre basamaklandırılarak medikal tedavi ve bölgesel yara bakımı, debridman veya debridman sonrası sekonder flepler ile yönetilmiştir ve uzuv kaybı veya flep kaybı görülmemiştir. Yara yeri enfeksiyon oranları (F:%26,3, FS:%13,3), debridman sonrası flep ihtiyacı (F:%15,8, FS:%6,7) ve kaynama problemleri (F: %5,3, FS:%13,3) üzerinden yapılan istatistiksel analizde bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar allogreft ile kombine fibula flebi (Capanna tekniği) ve sıvı nitrojenle işlem görmüş otogreft ile kombine fibula flebi çalışmalarında belirtilen kemik kaynama problemleri ve revizyon ameliyatları ile uyumlu bulunmuştur.

Radyolojik değerlendirmelerde hastaların takip muayenelerinde çekilen direkt grafileri kullanılarak 3. ay, 6. ay ve 12. ay kemik kaynama skorları ve fibula fleplerinin 12. ay hipertrofi oranları kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. RUST skorum sisteminin kemik flebi ile onarım için tasarlanan modifikasyonunda kemik kaynama skorları 3. ayda (F:%54,4, FS:%58,6), 6. ayda (F:%73,7, FS:%77,8) ve 12. ayda (F:%92,5, FS:%93,3) olarak hesaplanmıştır. Kemik hipertrofi oranlarının hesaplanmasında standardize çekim açıları kullanılmıştır. F grubunda %15,97±3,93, FS grubunda %14,89±7,91 oranında hipertrofi gerçekleştiği bulunmuştur. Kemik hipertrofisinin sağlanması için fibula fleplerinin yük paylaşırma (load-sharing) tekniği ile fiksasyonu ve bu nedenle mevcut kemik defektlerinde daha uzun şekilde alınması önemlidir. Ortalama kemik defekti 15,4±5,9 cm (F:12,8±4,5 cm, FS:18,6±6,0 cm) iken, ortalama fibula flebi uzunluğu 19,7±7,6 cm olarak bulunmuştur. Kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula fleplerinin daha uzun defektlerde tercih edildiği ve kullanılan fibula fleplerinin mevcut defektlerden uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kemik kaynaması sonrası hipertrofinin 3. yıla kadar devam ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ancak erken dönem kemik hipertrofisinin gösterilmesi de kemik kaynama skorlarıyla birlikte değerlendirildiğinde kemik skaffoldu ile kombine

fibula flebinin tek başına fibula flebine göre erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi kaynama sağladığını ve 12. ayda tek başına fibula flebine göre kötü sonuçlara sahip olmadığını göstermektedir.

Fonksiyonel sonuçlar hasta bakımından onkolojik güvenliliğin yanı sıra en önemli sonuç olarak düşünülebilir. Hastaların kontrollerinde MSTS skorlama sistemi ile yapılan değerlendirmede işleme göre MSTS skorları arasındaki fark cerrahi sonrası 3. ayda (F:%53,7±6,0, FS:%57,8±5,0) ve 6. ayda (F:%68,3±6,8, FS:%74,4±5,3) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Cerrahi sonrası 12. ayda (F:%85,1±8,2, FS:%85,6±6,6) fark anlamlı değildir ancak literatür yaygın olarak bildirilen 12. ay MSTS skorları ile uyumludur. Fibula flebinin kemik skaffoldu ile desteklenmesinin öncelikli amacı erken dönem fibula flebi kırıklarının önlenmesi ve hastaların erken fonksiyonel kazanım sağlamalarıdır. Bu nedenle cerrahi sonrası 12. ayda benzer skorlara sahip olmaları beklenebilir.

## **Sonuç**

Literatürde mevcut olan allogreft ile kombine fibula flebi ve sıvı nitrojen ile işlem görmüş otogreft ile kombine fibula flebi çalışmalarında karşılaştırmalar genellikle tek başına allogreft/kemik skaffoldu ile yapılmıştır. Bu çalışmada tümörlü kemik segmentinin sıvı nitrojen ile işlenmesi sonrası elde edilen kemik skaffoldu ve fibula flebinin kombine kullanımını onkolojik, radyolojik ve fonksiyonel parametreler üzerinden tek başına fibula flebi kullanımı ile ve literatür ile karşılaştırarak tek başına fibula flebine göre kötü olmayan sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sonrası fonksiyonel değerlendirmelerde ise erken dönemde tek başına fibula ile yapılan rekonstrüksiyonlara üstünlüğü gösterilmiştir. Takip süresinin uzatılması ve hasta sayısının artması ile daha derinlemesine bir analiz mümkün olacaktır. Ayrıca, kemik hipertrofisi yerine kemik integrasyonunun ve volümetrik kemik hacminin değerlendirilmesini sağlayacak tekniklerin geliştirilmesi kemik iyileşmesinin daha iyi değerlendirilmesini mümkün kılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Capanna Tekniği; Fibula Flebi; Kemik Rekonstrüksiyonu; Kemik Skaffold; Onkoplastik Cerrahi; Otogreft; Vaskülarize Fibula Grefti

# **RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS AFTER ONCOLOGICAL RESECTION WITH FREE FIBULA FLAP SUPPORTED WITH DECELLULARIZED BONE SCAFFOLD**

## **Summary**

### **Introduction and Aim**

The musculoskeletal system is the main system that provides mobility to the human body. Reconstruction of defects after oncological resection of bone tumors or soft tissue tumors with bone invasion is a current and multidimensional concept. The evolution of treatment process, which started with amputation for tumors located in the extremities, turned into limb-sparing surgery with the use of biological (bone grafts, bone flaps and materials that can integrate with bone) or non-biological (endoprosthesis, internal fixator, etc.) materials, improvements in neoadjuvant and adjuvant therapies (chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy).

Although endoprosthesis are favored for their ease of reconstruction and allografts for their speed of reconstruction and low additional comorbidities, bone flaps and especially fibula bone flaps are advantageous due their ability to be used with different modifications (double-barrel, end-to-end, with bone graft, with bone scaffold), to address simultaneous muscle and skin defects and to enable physiological bone healing process increasing survival and functionality of bone flap due to preservation of vascularization.

One of the most important factors in ensuring homeostasis of long bones is the mechanical stress placed on the bone (Wolff's law) in addition to the hormonal factors. It has been shown in many studies that the fibula bone flap shows this homeostatic adaptation and undergo hypertrophy when placed under mechanical stress after its transfer to the recipient site. For this reason, the fibula bone flap can be used for reconstruction purposes even in cases where it differs in diameter from the recipient bone.

Hypertrophic adaptation of the fibula flap is a long-lasting process that develops over time. It has been reported to continue for 3 years. In order to ensure early functional recovery of patients after reconstructive surgeries and their adaptation to social life, Capanna et al. described the combined use of allografts and fibula flap. In this technique, bone allografts are processed to prevent disease transmission and then placed around the fibula flap to reconstruct the defect, aiming to accelerate functional recovery and reduce the risk of early fibula flap fracture. However, the technique did not popularize due to transportation difficulties, additional costs and low mechanical load carrying capacities.

Yamamoto et al. reported that bone tumors treated with liquid nitrogen devitalized and decellularized over time, losing their proliferative potential. Using this technique, tumor tissue removed from the patient can be used in reconstructive surgeries as decellularized bone scaffold with liquid nitrogen application.

The aim of this study is to evaluate the oncological safety, radiological and functional results of the combined use of bone scaffold obtained by decellularizing the resected tumor bone tissue with liquid nitrogen and fibula flap in bone defects formed after oncological resections, by comparing them with patients who had similar defects repaired with fibula flaps and the literature.

## **Material and Methods**

This study was carried out with the approval of Bezmialem Vakıf University Non-Interventional Research Ethics Committee dated 09.08.2023 and numbered 2023/239. A retrospective analysis of patients treated by Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery and Department of Orthopedics and Traumatology, between 1 June 2010 and 1 June 2022, for oncological defects of femur and tibia and reconstructed with a fibula flap (F) alone or a fibula flap supported by a bone scaffold (FS) and completed a 12-month follow-up period.

The patients' ages, gender, comorbidities, and medical history were recorded. The pathological types, localizations, sizes of the tumors the patients had, and details of neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy treatment before surgery were investigated. The surgical technique applied, the size of the bone defect formed in the surgery, the leg from which the fibula flap was taken, whether bilateral fibula was used, whether it was used in combination with bone scaffold, whether a double barrel was used or not were investigated from the surgery notes and digital archive records. Postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy treatment status, early and late term complications were examined. In order to evaluate the functional recovery of the patients, MSTs scores evaluated at the 3rd, 6th and 12th months after surgery were noted. Percent union scores were calculated using the modification of RUST scores on anteroposterior and lateral direct radiographs taken at the 3rd, 6th and 12th months after surgery. In addition, bone hypertrophies were evaluated using the formula defined by de Boer and Wood on standardized direct radiographs taken from the same angle in the early postoperative period and at the first year.

The information of the patients in the study was recorded and tabulated using the Statistical Package for the Social Sciences version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) program. Means and distributions were found with descriptive methods. Independent samples t-test was used to compare nominal data. Categorical data were compared using the chi-squared test. Results with  $p < 0.05$  and a confidence interval of 95% were considered significant.

## **Results**

34 patients suitable for the study were found according to the inclusion and exclusion criteria and their data were examined. Of the 34 patients, 18 were men and 16 were women. The average age of the patients was  $30.9 \pm 17.6$  years. The youngest patient was 7 years old and the oldest patient was 65 years old. The ages of the patients showed a bimodal distribution, peaking at 10-20 years old and around 50 years old. The defects of 19 patients (56%) were repaired with fibula flap alone (F) and the defects of 15 patients (44%) were repaired with fibula flap supported by decellularized bone scaffold (FS).

When the pathological diagnoses of the patients were examined, 13 patients with Ewing's sarcoma, 6 patients with chondrosarcoma, 6 patients with osteosarcoma, 3 patients with malignant mesenchymal tumor (MMT) subtypes (liposarcoma, pleomorphic MMT, undifferentiated MMT), 3 patients with adamantinoma, 2 patients with giant cell bone tumor in and 1 patient with synovial sarcoma was found.

It was found that 76% (n = 26) of the patients received neoadjuvant chemotherapy, 38% (n = 13) received neoadjuvant radiotherapy, 62% (n = 23) received adjuvant chemotherapy and 15% (n = 5) received adjuvant radiotherapy.

When the anatomical regions with bone defects were examined, 6 patients had right femur defects, 12 patients had left femur defects (total femur n=18), 11 patients had right tibia defects, 5 patients had left tibia defects (total tibia n=16). Fibula flap supported by bone scaffold was used in 6 (33%) of the patients with femoral defects and 9 (56%) of the patients with tibial defects. Osteocutaneous fibula flap was used in 47% of the patients (n=16) for repair of skin defects or as a monitor. Osteocutaneous flap use comprised 46.7% (n=7) of the FS group and 47.4% (n=9) of the F group. Pedicled fibula flap was used in 4 patients (11.8%), and combined repair with bone scaffold was achieved in 3 of these patients. In 2 patients (5.9%), repair was achieved in a double-barreled manner (osteotomized single fibula flap in 1 patient and bilateral fibula flap in 1 patient) without the use of scaffold.

When the bone defect lengths of the patients were examined, the average length of the defect was 15.4±5.9 cm. The average defect size in patients using fibula flap alone was 12.8±4.5 cm, and in the fibula flap supported with bone scaffold group, the average defect size was 18.6±6.0 cm. The difference was statistically significant (p<0.05). When all patients were examined, the average length of the fibula flaps used was found to be 19.7±7.6 cm. When the groups were examined separately, the average fibula flap length was 17.9±8.2 cm in the F group and 21.9±6.5 cm in the FS group. In the statistical comparison made by excluding two cases with double-barreled repair, it was found statistically significant that the fibula flaps were longer than the defect and the FS group flaps were longer than the F group flaps (p<0.05).

Postoperatively, 65% of the patients were hospitalized in the intensive care unit (ICU). These patients stayed in the ICU for an average of 3.5±2.1 days. When all patients were examined, the average number of days spent in the ICU was 2.2±2.4. When the groups are examined, average ICU stay was 2.0±2.3 days in the F group and 2.5±2.5 days in the FS group. The difference between groups was not statistically significant (p=0.52).

The average total hospital stay of the patients after surgery was 10.0±5.5 days. When the groups were examined separately, the F group stayed in the hospital for an average of 10.4±5.8 days, and the FS group stayed in the hospital for an average of 9.5±5.3 days. The difference between groups was not statistically significant (p=0.65).

In the evaluation made with the MSTS scoring system at the follow-up visits of the patients, the mean MSTS scores at the 3rd month were 55.5±5.8% (F:53.7%±6.0, FS:57.8%±5.0), and the mean MSTS scores at the 6th month was 71.0±6.8%

(F:68.3±6.8%, FS:74.4±5.3%) and 12th month mean MSTS was 85.3±7.4% (F:85.1±8.2, FS:85.6±6.6%). The difference between MSTS scores between groups was statistically significant at 3 and 6 months after surgery ( $p<0.05$ ). When MSTS values were analyzed at the 12th month follow-up after surgery, the difference was not statistically significant between the groups ( $p=0.86$ ).

The average time to start adjuvant chemotherapy treatment after surgery ( $n=23$ ) was 35.1±11.9 days. When the groups were examined separately, the F group ( $n=14$ ) started chemotherapy after an average of 33.9±14.0 days, and the FS group ( $n=9$ ) started chemotherapy after an average of 37.0±8.2 days. The difference was not statistically significant ( $p=0.55$ ).

Early complications (wound infection) were observed in 7 patients (21%) and late complications (contracture, short limbs, union problems, implant failure) were observed in 9 patients (26%). Including all complications, the difference of complication rate between the fibula flap supported by bone scaffold (FS) and fibula flap alone (F) groups was not statistically significant ( $p=0.58$ ).

When complications are examined separately, wound infection rates ( $p=0.37$ ), need for debridement ( $p=0.43$ ), contracture risk ( $p=0.45$ ) and union problems ( $p=0.43$ ) were not statistically different between the groups. During long-term follow-up, distant metastases were observed in 6 patients (17.7%). No amputation or local recurrence was observed.

The RUST scores calculated by evaluating the patients' direct radiographs taken at the 3rd, 6th and 12th month follow-ups were 56.3±9.3%, 75.5±8.8% and 92.9±9.8%, respectively. When the groups' mean RUST scores are examined separately, at the 3rd month, the F group's mean score 54.4±8.9% and the FS group's mean score was 58.6±9.5%, and at the 6th month, the F group's mean score was 73.7±8.1% and the FS group's mean score was 77.8±9.3%. At 12 months, the F group had mean RUST scores of 92.5±9.4% and the FS group had 93.3±10.7%. In follow-ups, the difference between groups was not statistically significant ( $p=0.19/p=0.18/p=0.82$ ).

Bone hypertrophy values calculated using standardized radiographs with the same angle were 15.50±5.94% on average at the 12th month. When the groups were examined separately, the F group's mean bone hypertrophy was 15.97±3.93% and the FS group's mean bone hypertrophy was 14.89±7.91%. The difference between groups was not statistically significant ( $p=0.53$ ). However, when the distributions were examined, the F group had a normal distribution, while the FS group had a bimodal distribution concentrated at 8% and 22%.

## Discussion

In order for a new surgical technique to enter clinical practice and gain a foothold, it must be compared with existing techniques using quantitative and qualitative methods, and its reliability and long-term results must be demonstrated. The parameters that should be considered for a technique to be used in the reconstruction of oncological bone defects should include the demonstration of its oncological safety (recurrence, time until the start of adjuvant treatment, etc.), comparative analysis of complication rates, and comparative analysis of radiological and functional improvements.

No local recurrence was observed in any of the patients included in this study at their 12-month follow-up. Patients who would receive adjuvant treatment (n=23, 68%) first started chemotherapy treatment after surgery. Patients in the fibula flap (FS) group supported by bone scaffold (n=9) waited an average of  $37.0\pm 8.2$  days, and patients in the fibula flap alone (F) group (n=14) waited an average of  $33.9\pm 14.0$  days to start adjuvant treatments. The fact that there is no statistically significant difference between the two groups and that there is no recurrence in the patients is important in terms of showing the oncological reliability of the techniques and providing post-surgical treatments without delay.

After surgery, early wound complications were observed in 7 patients and late complications (contracture, short limbs, union problems, implant breakage) were observed in 9 patients. Wound complications were staged according to need and managed with medical treatment and regional wound care, debridement or secondary flaps after debridement, and no limb loss or flap loss was observed. Statistical analysis of wound infection rates (F:26.3%, FS:13.3%), post-debridement flap requirement (F:15.8%, FS:6.7%) and union problems (F:5.3%, FS:13.3%) revealed no statistical difference. The results were found to be consistent with the bone union problems and revision surgeries reported in the fibula flap combined with allograft (Capanna technique) and with autograft treated with liquid nitrogen studies in the literature.

In radiological evaluations, direct radiographs taken during the follow-up examinations of the patients were used, and 3rd month, 6th month and 12th month bone union scores and 12th month hypertrophy rates of fibula flaps were used. No significant difference was found between groups. In the modification of the RUST scoring system designed for bone flap repair, bone union scores were lower at 3 months (F: 54.4%, FS: 58.6%) and at 6 months (F: 73.7%, FS: 77.8%). and similar results were seen at the 12th month (F: 92.5%, FS: 93.3%). Standardized angles were used to calculate bone hypertrophy rates. It was found that hypertrophy occurred at a rate of  $15.97\pm 3.93\%$  in the F group and  $14.89\pm 7.91\%$  in the FS group. In order to ensure bone hypertrophy, it is important to fixate the fibula flaps with the load-sharing technique and to harvest flaps longer than the existing bone defects. While the average bone defect was  $15.4\pm 5.9$  cm (F:  $12.8\pm 4.5$  cm, FS:  $18.6\pm 6.0$  cm), the average fibula flap length was  $19.7\pm 7.6$  cm. It was found statistically significant that fibula flaps supported with bone scaffold were preferred in longer defects and that the fibula flaps used were longer than the existing defects ( $p<0.05$ ). It has been shown in various studies that hypertrophy after bone union continues until the 3rd year, but when the demonstration of early bone hypertrophy is evaluated

together with bone union scores, the fibula flap combined with bone scaffold is not statistically significant in the early period compared to the fibula flap alone. It shows that it provides better union and does not have worse results than the fibula flap alone at 12 months.

Functional results can be considered the most important outcome for the patient, next to oncological safety. In the analysis of the MSTS scores at the patients' follow-up visits, the difference between groups' mean MSTS scores at the 3rd month (F: 53.7%±6.0, FS: 57.8%±5.0) and 6th month (F: 68.3±6.8, FS: 74.4±5.3%) after surgery was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ). The difference is not significant at 12 months after surgery (F: 85.1%±8.2, FS: 85.6%±6.6), but is consistent with the 12th month MSTS scores commonly reported in the literature. The primary purpose of supporting the fibula flap with a bone scaffold is to prevent early fibula flap fractures and provide early functional recovery for patients. Therefore, they can be expected to have similar scores at 12 months after surgery.

### **Conclusion**

In the studies of fibula flap combined with allograft and fibula flap combined with autograft treated with liquid nitrogen in the literature, comparisons were generally made with allograft/bone scaffold alone. In this study, the combined use of bone scaffold and fibula flap obtained after processing the tumor-bearing bone segment with liquid nitrogen was compared with the use of fibula flap and with the literature on oncological, radiological and functional parameters, and it was shown that it had results that were not worse than fibula flap alone. In post-operative functional evaluations, its superiority over reconstructions performed with fibula flap alone in the early period has been demonstrated. A more in-depth analysis will be possible by extending the follow-up period and increasing the number of patients. In addition, the development of techniques that will enable the evaluation of bone integration and volumetric bone volume instead of bone hypertrophy will make it possible to better evaluate bone healing.

**Keywords:** Autograft; Bone Reconstruction; Bone Scaffold; Capanna Technique; Fibula Flap; Oncoplastic Surgery; Vascularized Fibula Graft

# 1 GENEL BİLGİLER

## 1.1.Amaç

Bu çalışmanın amacı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde, 1 Haziran 2010 ile 1 Haziran 2022 tarihleri arasında kemik tümörü rezeksiyonu sonrası meydana gelen kemik defektlerinde fibula flebi ve desellülerize kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi yöntemleriyle onarımlarının onkolojik güvenilirlik, radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Bu değerlendirme ve karşılaştırmanın gelecekteki klinik karar verme süreçlerinde faydalı olacağı ve kişinin kendisinden elde edilen dokunun desellülerize edilerek fibula flebiyle birlikte kullanılmasıyla ilgili sınırlı literatüre katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Tek başına allogreft ile rekonstrüksiyon, tek başına desellülerize kemik skaffoldu ile rekonstrüksiyon, tek başına veya allogreft ile birlikte fibula flebi kullanımı ile ilgili literatürde yayınlar mevcut iken kişiden çıkarılan tümöral dokunun desellülerizasyon sonrası fibula flebi ile birlikte kullanımıyla ilgili literatür oldukça kısıtlıdır.

## 1.2.Genel Bilgiler

Kas-iskelet sistemi insan vücuduna hareket kabiliyeti sağlayan ana sistemdir. Hareket kabiliyetinin yanında iç organları dış etkenlerden korumada, özellikle bölgeleri izole etmede ve metabolik etkinliklerde de önemli rol oynamaktadır.

Kas-iskelet sistemi içerisinde kas, kıkırdak, tendon, ligaman, eklem, kemik ve bunları birbirlerine bağlayan dokuları bulundurur. Kıkırdak dokular genellikle eklemlerde

bulunarak hareket sırasında açığa çıkan sürtünme kuvvetinin kemiğe zarar vermesine engel olmaktadır. Tendonlar kasların uçlarında bulunarak kemiklere yapışmalarını sağlamaktadır. Kasların kasılması sırasında açığa çıkan enerjinin eklem hareketine dönmesinden ve stabilizasyonundan sorumludurlar. Ligamanlar, kemikler arası stabilitenin sağlanmasında sorumlu bağ dokularıdır.

Kas-iskelet sistemi, kemiklerde bulunan kemik iliği sayesinde hematopoetik sistemde, kalsiyum, magnezyum ve fosfor içeriği sayesinde bu minerallerin regülasyonunda ve homeostazın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır[1].

### **1.3. Kemik Histolojisi**

Kemik dokusu vücudun ana iskeletini oluşturması dışında çeşitli özelliklere sahiptir. Vücudun farklı bölgelerinde ihtiyaca göre çeşitli özellikler kazanmakta; aynı hücreleri ve matriksi içerse de yapısal organizasyon, embriyolojik gelişim ve iyileşme örgüsü bakımından farklılık göstermektedir. Bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda iki temel kemik türü olduğu görülmektedir. Bunlar kompakt kemik ve kanselöz kemiktir. Kemik yapısı incelendiğinde hem kompakt hem de kanselöz tipte kemiklerin, kemik matriksinin ve kemik sistemi hücrelerinin farklı şekillerde organizasyonundan oluştuğu görülmektedir.

#### **1.3.1. Kemik matriksi**

Kemik matriksi, kemik hücrelerini içinde ve çevresinde barındıran, kemiğe yapısal kuvvetini veren ve kemiğin içeriğinde mevcut mineral ve bileşenlerin depolandığı yapıya verilen genel isimdir. İçeriğine göre organik ve inorganik bölümlere ayrılmaktadır.

### **1.3.1.1. Organik bölüm**

Kemik matriksinin organik bölümü adını içerisinde bulunan ve vücutta üretilen organik materyallerden almaktadır. Organik materyaller çoğunlukla kollajen liflerini içermekle beraber, protein ve glikozaminoglikanlar gibi diğer organik materyaller de bu havuzda bulunmaktadır[2].

Organik bölümün en önemli içeriği olan kollajen yüksek miktarda tip I kollajenden oluşmaktadır ve kemik, statik kuvvetinin önemli bir kısmını bu kollajen içeriğinden almaktadır. Tip I kollajenin yanında tip V kollajen de organik kısma katkıda bulunmaktadır[3].

### **1.3.1.2. İnorganik bölüm**

Kemiğin inorganik bölümü ise adını içeriğindeki minerallerden ve bu minerallerin oluşturduğu bileşiklerden almaktadır. Bu bölümün en önemli içeriği kalsiyum hidroksiapatit kristalleri ve fosfat hidroksiapatit kristalleri olarak görülmektedir. Bu kristallerin yanı sıra sitrat, magnezyum gibi eser elementler de inorganik bölümde bulunmaktadır[4].

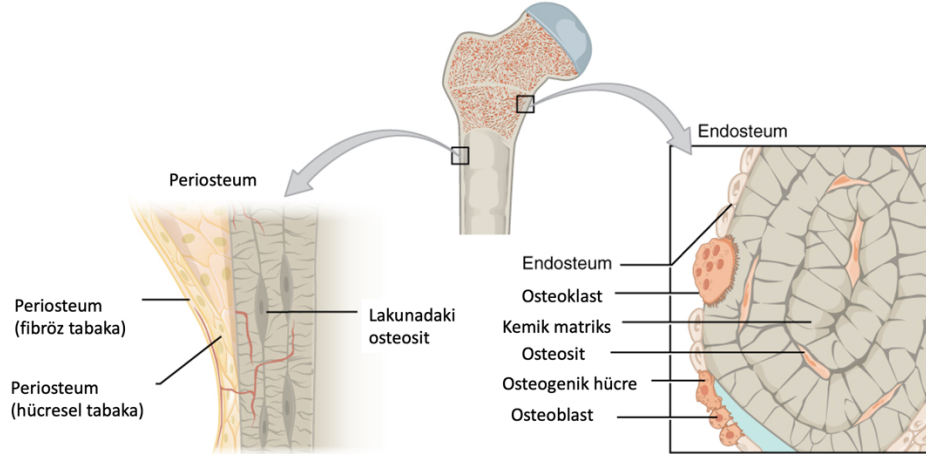
Organik ve inorganik bölümler birbirinden ayrı iki bölüm olarak adlandırılrsa da bu adlandırma, içeriğin incelenmesinin kolaylaştırılması amacıyla ötesinde bir anlam taşımamaktadır. Organik ve inorganik bölümler kemik matriksi içerisinde şekilsiz (amorfe) ve geçişken bir yapıda bulunmaktadır. Bu yapı incelendiğinde kuru kemik ağırlığının ortalama %50'sinin inorganik bölümden köken aldığı görülebilir[5].

### 1.3.2. Kemik yapısı

Kemik yapısal olarak periosteum, endosteum ve bu iki tabaka arasında organize olmuş kemik hücreleri ve matriksten oluşmaktadır[6]. Kanselöz tip kemikte matriks amorf yapıda bulunurken, kompakt kemikte üst düzey bir organizasyon bulunmaktadır.

Periosteum, kemiği en dıştan saran zar olarak düşünülebilir ancak fonksiyonu bir zar olmanın ötesindedir. Bağ dokusu kaynaklı bu doku kollajenöz Sharpey lifleri ile kemiğe tutunmaktadır. Üzerinde ve içerisinde kemiği periosteal kanlanmasını sağlayan nörovasküler yapıları bulundurmaktadır.

Periosteum, iki katmandan oluşan bir yapıdır. Dış katmanı kollajenden zengin sıkı bağ dokusu yapısıdır ve içeriğinde yoğun vasküler ve lenfatik yapıları barındırır. İç katman ise gevşek bağ dokusu yapısında olup osteoprogenitör hücrelere sahiptir. Bu nedenle osteojenik/hücrel katman olarak da isimlendirilmektedir. (Şekil 1)



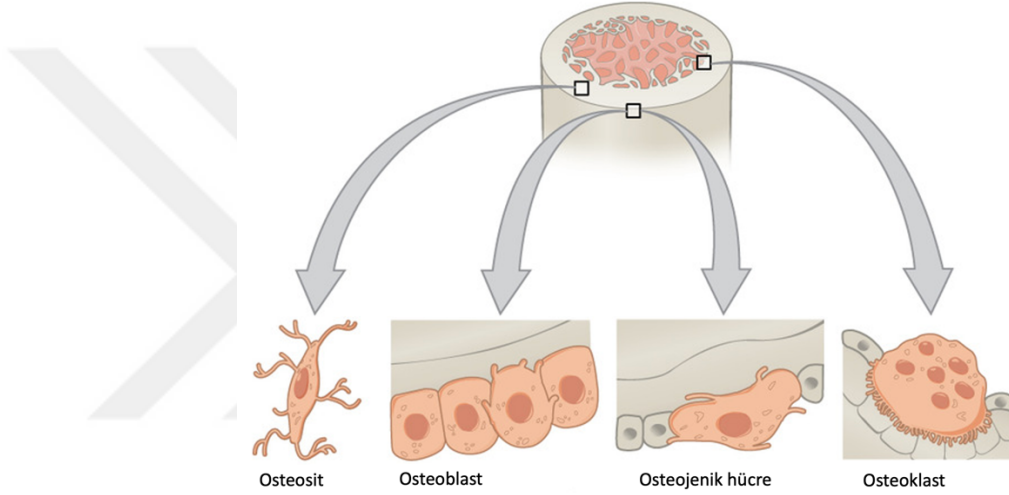
Şekil 1. Periosteum ve endosteum

Kompakt kemik matriksi, kemik aksına paralel yerleşen Havers kanalları ve çevresinde boyutları farklılık gösteren ve aksa dik konumlanmış olan Volkman kanalları ile küçük kanalların çevresindeki lamellerden oluşmaktadır. Bu kanallar 20-100 mikrometre çapındadır ve kemik içerisindeki vasküler yapıları barındırmaktadır. Kanalikül çevresindeki lameller sayı olarak 4 ile 20 arasındadır ve konsantrik halkalar



### 1.3.3. Kemik hücreleri

Kemik doku mezenkimal sistemden köken almakla beraber iki ana amaca yönelik hücrelerden oluşmaktadır. Bu amaçlar kemik yapımı ve kemik emilimi (rezorpsiyonu) olarak sınıflandırılmaktadır. (Şekil 3)



Şekil 3. Kemik hücreleri

#### 1.3.3.1. Osteoprogenitör hücreler

Osteoprogenitör hücreler, aktifleşerek farklılaşma gösterip osteoblasta dönüşme potansiyeline sahip durağan (dormant) öncül hücrelerdir. Genellikle kemik periostunun iç kısmında yerleşirler ve bu yerleşimdeki hücrelere periosteal hücreler de denir. Endosteumda yerleşmeleri durumunda endosteal hücre olarak adlandırılırlar. Kemik iyileşmesi ve yeniden şekillendirilmesi (remodeling) durumlarında aktifleşen bu hücreler, kemik homeostazında önemli rol oynamaktadır[9].

### **1.3.3.2. Osteoblastlar**

Osteoblastlar, organik kemik matriksin üretiminden sorumlu ana hücrelerdir. Kemik matriks üretiminin yanı sıra kısmi rezorpsiyon görevleri de bulunmaktadır. Bu hücreler osteoprogenitör hücrelerin mekanik ve hormonal uyarımı sonucu mitoz bölünmesi ve farklılaşması ile oluşmaktadır.

Osteoblastlar, öncülleri olan osteoprogenitör hücrelere ve kemik yüzeyine yakın konumlanmaktadır. Buldukları bölgeler lakuna olarak adlandırılmaktadır. Histolojik olarak incelendiklerinde bazofilik boyanma dereceleri aktiflikleriyle paralellik gösterir. Çekirdekleri periferik yerleşimli olup, sekresyon görevleriyle bağlantılı olarak belirgin golgi cisimciği ve granüllü endoplazmik retikuluma sahiptirler. Tip I kolajen, proteoglikan, glikozaminoglikan ve glikoprotein sentezinde aktif rol alırlar. Oluşturdukları mineralize olmayan osteoid, daha sonra inorganik kemik matriksiyle birleşerek mineralize olur ve kemiğe sağlamlığını vermektedir.

Osteoblastlar aynı zamanda paratiroid hormon (PTH) reseptörlerine sahiptirler. Bu reseptörler sayesinde kalsiyum ve fosfor homeostazında önemli rol oynarlar. Sahip oldukları alkalin fosfataz (ALP) enzim aktivitesi sayesinde PTH kontrolünde bu görevi yerine getirirler.

### **1.3.3.3. Osteositler**

Kemik matriks içerisindeki lakunalara yerleşmiş ve metabolik aktivitesi azalmış osteoblastlar, osteosit olarak adlandırılır. Azalmış metabolik fonksiyonları nedeniyle kemik üretiminden ziyade kemik devamlılığı ve bakımından sorumlu olarak değerlendirilirler. Bu azalmış aktivite histolojik incelemelerde küçülmüş golgi cisimciği, granüllü endoplazmik retikulum ve yoğunlaşmış nükleus olarak görülmektedir.

#### 1.3.3.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar aslen hematopoetik sistem kaynaklı hücreler olmakla beraber, kemik homeostazının sağlanmasında kemik rezorpsiyonu ve yeniden şekillendirmesi aşamalarında da görev yapmaktadır. Kemığın organik ve inorganik kısımlarının rezorpsiyonunda görev alırlar[10].

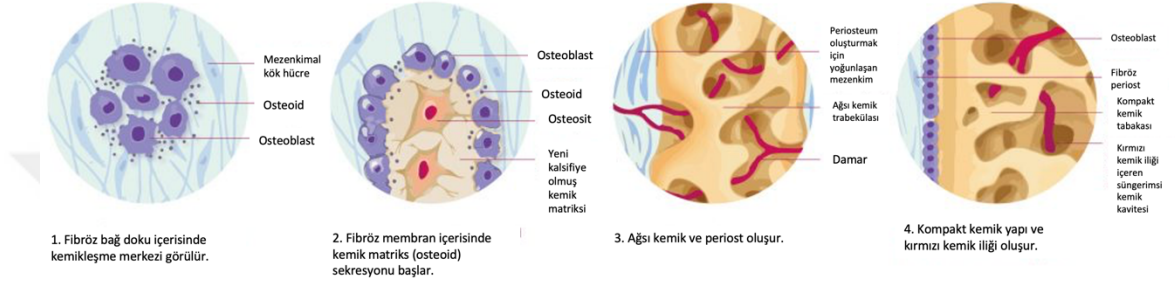
Histolojik olarak Howship lakunalarında yerleşim gösterirler ve multinükleer yapıdadırlar. Kemik hemostazında antagonistik fonksiyon gösterdikleri osteoblastların aksine PTH hormonu ile aktive olmazlar ve belirgin alkalin fosfataz aktivitesi göstermezler. Bunun yerine asit fosfataz enzim aktivitesi osteoklastlar için belirteç olarak kullanılabilir[11,12]. Osteoklast aktivasyonu primer olarak kalsitonin hormonu ve sitokinler aracılığıyla düzenlenmektedir[13,14].

#### 1.3.4. Kemik oluşumu

Kemik oluşumu embriyolojik dönemde başlayan ve doğumdan sonra da devam eden bir süreçtir. İki farklı kemikleşme tanımlanmıştır: intramembranöz ve kondral kemikleşme. Kondral (intrakartilajenöz) kemik oluşumu kartilajenöz (hyalin kıkırdak) bir taslak üzerinden, intramembranöz kemik oluşumu ise bağ doku kökenli bir kemikleşme üzerinden gerçekleşir. İlk oluşan immatür “woven” kemik daha sonra matriks üretimi ve lamellar sistemin gelişimi ile olgunlaşarak kemik doku halini alır. Bu süreç sonunda oluşan kemik doku içerisinde de devamlı bir kemik yapımı ve yıkımı mevcuttur. Kemik homeostazı hormonal ve mekanik kontrol altındadır[15,16].

İnamembranöz kemikleşme sürecinde mezenkimal kaynaklı hücreler kemik oluşturacakları bölgede vasküler yapılar çevresinde birikerek farklılaşırlar ve osteoblastlara dönüşürler. (**Şekil 4**) Osteoblastlardan salgılanan osteoid, oluşan kemikleşme odaklarının çevresini doldurmaya başlar. Osteoklastların aktivitesi sonrası vasküler yapıların çevresine yeni mezenkimal hücreler gelerek yeni osteoblastlar oluşur

ve kemik büyümeye devam eder. Oluşan kemiğin iç yüzeyi spongiyöz yapıdadır ve lamellar sistem bulundurmaz. Dışarıda mevcut mezenkimal dokudan periost, içeride kalan dokudan ise endosteum oluşur. Sonuçta trabekülden zengin spongiyöz bir kemik (membranöz kemik) elde edilir. Kafatası kemikleri (frontal, parietal, oksipital ve temporal) intramembranöz kemikleşme gösteren kemiklerden başlıcalarıdır.

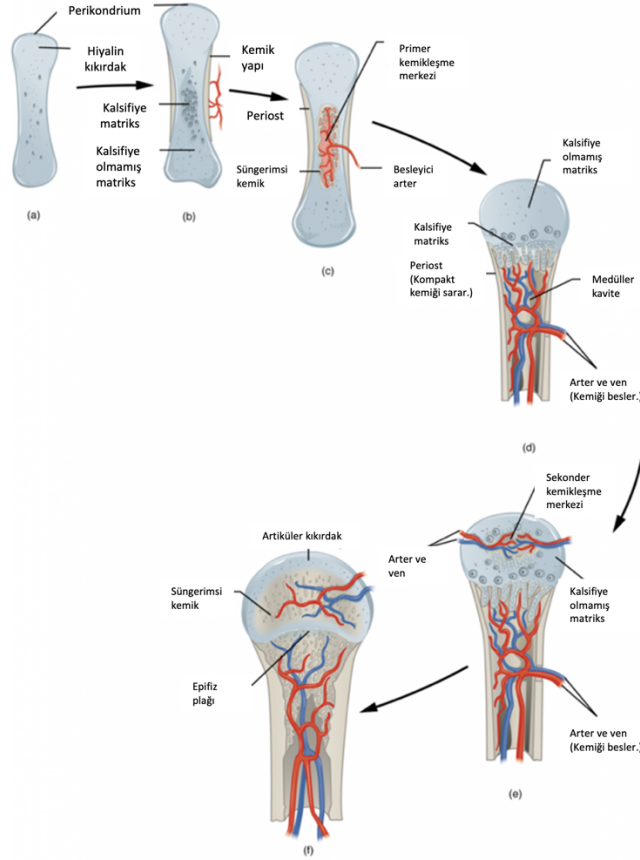


**Şekil 4. İntramembranöz kemik oluşumu**

Kondral kemikleşme iki şekilde gerçekleşir. Bunlar perikondral ve endokondral kemikleşmelerdir. Perikondral kemikleşmede, kırıldak taslak perikondriumunda mevcut mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşerek osteoid salgılar ve kemikleşmeyi başlatırlar. İnorganik matriks birikmesi ile kalsifikasyon gerçekleşir. Bu tür kemikleşme kemiğin enine gelişiminden sorumludur. Kemikleşme sonrası perikondrium, periosta dönüşmektedir.

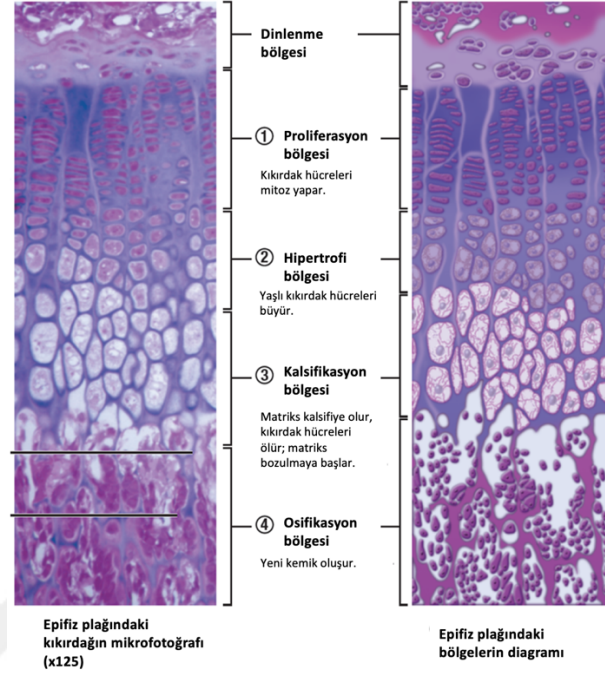
Endokondral kemikleşme ise öncelikle kemiklerin uzamasından sorumludur. (Şekil 5) Öncelikle, diafizde kemik dokusu oluşur ve primer kemikleşme gerçekleşir. Ardından epifizde sekonder kemikleşme gerçekleşir. Bu iki bölge arasında oluşan metafizer büyüme plağında 5 ayrı bölge oluşur. Bu bölgeler (Şekil 6):

- 1) Dinlenme bölgesi: Kırıldak hücrelerinin bulunduğu inaktif bölge.
- 2) Proliferasyon bölgesi: Kartilajenöz dokunun aktif mitozu olan bölge.
- 3) Hipertrofi bölgesi: Kartilajenöz hücrelerin büyüdüğü bölge.
- 4) Kalsifikasyon bölgesi: İnorganik matriks depozisyonu olan bölge.
- 5) Kemikleşme bölgesi (Trabeküler bölge): Vaskülarize kemik dokusunun bulunduğu bölge.



**Şekil 5. Endokondral kemikleşme diyagramı**

Kemikleşmenin ilerlemesi öncelikle kıkırdak hücrelerinin proliferasyon zonunda mitoz ile çoğalmalarıyla başlar. Sayıca artan hücreler kemik aksına paralel şekilde sütunlar oluşturur ve içeriklerindeki glikojen miktarının artması nedeniyle hipertrofiye uğrarlar. Hipertrofik kıkırdak hücrelerinin bulunduğu bölge hipertrofi bölgesi olarak isimlendirilir. Hücrelerden salınan alkalin fosfataz enzimi ekstrasellüler matrikste kalsifikasyona neden olur. Bu matriks osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve oluşan boşluklara (lakunalar) periosteumda bulunan osteoprojenitör hücreler göç ederek osteoblastları oluşturur. Osteoklastların aktivitesi ile havers kanalları oluşurken, osteoblastik aktivite ile de havers lamelleri oluşmaktadır.



Şekil 6. Endokondral kemikleşmenin mikroskopik görünüm ve diyagramı

### 1.3.5. Kemik iyileşmesi

Kemik bütünlüğünün bozulduğu durumlarda kemik iyileşme süreci başlar. Bütünlüğün bozulması iyatrojenik, travma sonrası veya maligniteye bağlı (patolojik kırık) gelişebilir. Bu süreç ideal işlediği takdirde kemiğin tamamen iyileşmesi sağlanabilir[17,18].

Kemik iyileşmesinin iki ana tipi vardır. Bunlar primer ve sekonder kemik iyileşmesidir.

#### 1.3.5.1. Primer kemik iyileşmesi

Primer kemik iyileşmesi kırık uçlarının mükemmel yakın (<1 mm) redüksiyonuna bağlıdır. Sekonder kemik iyileşmesinde anlatılacak olan kallus oluşumu, primer kemik iyileşmesinde izlenmez ve periost reaksiyonu gözlenmez. Temas yüzeylerinde mevcut osteoprogenitör hücreler ve osteoklastlar aktifleşerek osteojenezi başlatır. Osteoklastik

aktivitenin artmasıyla havers kanalları genişleyerek yeni osteoblastların yerleşmesine olanak sağlar. İdeal kemik iyileşmesi primer kemik iyileşmesi olsa da kemik kaybı veya parçalı kemik kırığı olması gibi durumlarda primer iyileşme sağlanamayabilir.

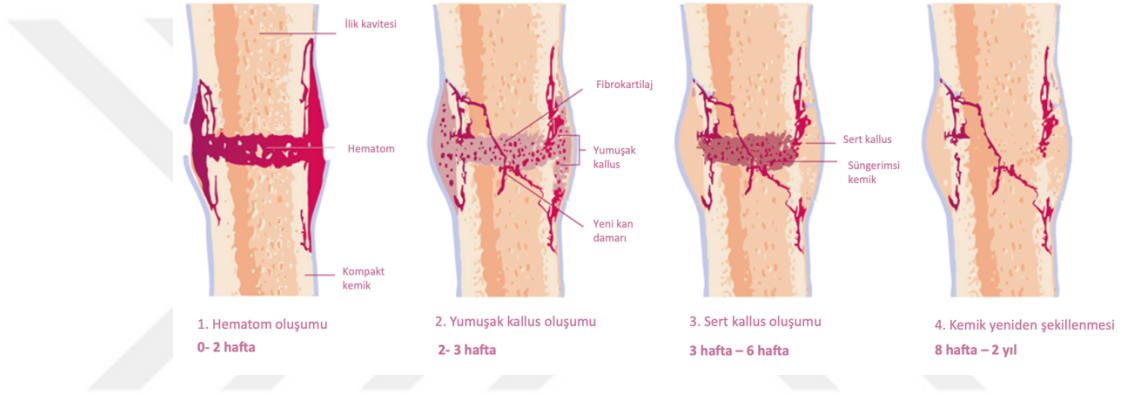
### **1.3.5.2. Sekonder kemik iyileşmesi**

Sekonder kemik iyileşmesi çeşitli kaynaklarda farklı şekillerde aşamalandırılan, çok sayıda birbiriyle iç içe geçen ve sıralı ilerleyen aktivitelerin oluşturduğu süreçtir. Bunlar temel olarak 3 ana aşamada tanımlanabilir. Bu aşamalar sırasıyla enflamasyon/hematom, tamir/kallus oluşumu ve yeniden şekillenme (remodeling) aşamalarıdır[19].

Enflamasyon aşaması travma ile başlar ve kırık çevresinde hematom oluşumu bu süreçte çok önemlidir. Hematom içeriğindeki hematopoetik hücreler ve enflamatuvar sitokinler aracılığıyla iyileşmeyi tetikler. Fibroblastlar ve osteoprogenitor hücreler bölgeye gelir ve granülasyon dokusunun oluşmasını sağlar. Travma sonrası 48. saatte en aktif halini alan süreç, travma sonrası 7. güne kadar devam eder. Bu süreçte anti-inflamatuvar ilaç kullanımından kaçınılması önerilir[18]. Oluşan granülasyon dokusu fibröz yapıdadır ve bölgeye gelen osteoprogenitör hücreler bu fibrinden zengin dokuya yerleşerek kalsifikasyonu başlatır[20].

Tamir aşamasında hücre profilerasyonu ve matriks birikiminin artmasıyla kallus olgunlaşır. Kallus dokusu öncelikle yumuşak/fibröz karakterdedir, ancak olgunlaştıkça sert/kemik kallusa dönüşür. Osteoblast, kondroblast ve fibroblastlardan zengin bölgede iyileşmeyi belirleyen birincil faktör bölgenin kanlanmasıdır. Periosteal dallar üzerinden ilerleyen anjiyojenez süreci olgunlaştıkça iyi kanlanan (yakın) bölgelerde osteojenez, daha iskemik bölgelerde ise kondrojenez izlenir[17]. Bu da yumuşak kallusun merkezinde kemik, çevresinde kırıldak yapının oluşmasını sağlar. Kallus kalsifiye oldukça kondrositler yerini osteositlere bırakır. Trabekül oluşumu ve trabeküllerin çevresinde intramembranöz kemikleşme izlenir[17,21]. Bu sürecin sonunda oluşan yapıya sert kallus denir.

Sert kallus oluşmasını takiben mekanik strese bağlı oluşan piezoelektriksel yükler hücrelerin yönelimini değiştirir ve yeniden şekillenmenin sağlanmasına yol gösterir. Bu süreçte kemiğin konveks tarafı pozitif, konkav tarafı negatif yüklenir. Pozitif yüklü tarafta osteoklastik aktivite artarken, negatif yüklü tarafta osteoblastik aktivite artar ve kemiğin dışına uzanan kallus rezorbe olurken kemiğin içerisi güçlendirilir. Bu süreç sonucunda kemik yeniden şekillenmesi zaman içinde tamamlanır. (Şekil 7)



Şekil 7. Sekonder kemik iyileşmesi aşamaları

#### 1.4. Kemik Greftleri

Kemik dokusunun verici (donör) alandan vücudun başka bir yerine veya başka bir alıcıya aktarılması, kemik grefti uygulaması olarak tanımlanmaktadır. Bu işlemin alıcı-verici ilişkisine göre veya aktarılan kemiğin türüne göre greftler sınıflandırılmaktadır. Alıcı-verici ilişkisine göre otogreft, allogreft veya ksenogreft olarak sınıflandırılabilirler[22]. Kullanılan kemiğin türüne göre ise kortikal veya kanselöz olarak ikiye ayrılır.

Kemik grefti iyileşmesinde kemik iyileşmesine benzer bir histolojik osteojenik süreç izlense de greftin osteointegrasyon fizyolojisinin kendine has özellikleri vardır. Bunlar osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerdir[23,24].

Osteoindüksiyon, kemik greftinin alıcı alanda yeni kemik progenitör hücrelerinin oluşumunu uyarmasını tanımlamaktadır. Bu süreçte Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ /TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olan Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein-BMP) aktif rol oynar. Osteokondüksiyon ise kemik greftinin yeni kemik oluşumu için bir yapısal iskelet (skaffold) olarak fonksiyon göstermesini ve bu dokunun içerisine ve üzerine doğru yeni kemik oluşumunu tanımlamaktadır.

İnorganik bir dokunun kemik iyileşmesini uyarması ve yapısal destek sağlaması amacıyla kullanılması amacıyla sentetik greft materyalleri kullanılabilir. Bu maddeler biyoseramik, polimer ve metalik alaşım yapısında olabilir. Kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat seramiği, kalsiyum fosfat sementi, bioaktif cam ve polimetil metakrilat sementi başlıca sentetik kemik greftleridir[25].

#### **1.4.1. Alıcı verici ilişkisine göre kemik greftleri**

##### **1.4.1.1. Otogreft**

Otogreft, bireyin kendisinden alınan kemik dokusunun aktarılmasını tarifler. Mükemmel doku uyumu sağlayan otogreftlerin greft sağkalım oranları alternatiflerine göre en yüksektir[26]. İmmünolojik red reaksiyonu oluşturmaması nedeni ile vaskülarize bir alıcı alan sağlandığı durumlarda osteojenik potansiyeli diğer greft tiplerine göre daha yüksektir[27]. Hastalık bulaşı ihtimali de taşımayan bu yöntem kemik greftlemesi için altın standart olarak görülebilir. Ancak donör alanın sınırlı olması ve hastaya ek morbiditeye sebep olması otogreftlerin başlıca dezavantajlarıdır.

##### **1.4.1.2. Allogreft**

Allogreftler, alıcı ile aynı türe ait bir donörden alınan kemik dokusunun aktarılması işlemine verilen isimdir. Allogreft canlı bir donörden alınabileceği gibi kadavradan da

temin edilebilir. Ototogreftlerin yetersiz kaldığı veya alınmasının uygun olmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Hastalık geçişi açısından risk taşır ve bu nedenle donörün Hepatit B, Hepatit C ve HIV gibi bulaşıcı hastalıklar açısından taraması önerilmektedir[28].

Ototogreftlere kıyasla daha fazla immünojen olarak bulunan allogreftler, daha yüksek kayıp oranına sahiptir[29]. Bu yüksek immünojenitenin sebebinin majör histokompatibilite kompleksi (Major Histocompatibility Complex – MHC) grup farklılıkları olduğu düşünülmektedir ve benzer MHC gruplarına sahip allogreftlerin sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur[30].

#### **1.4.1.3. Ksenogreft**

Farklı türde canlı ve kadavradan nakledilen kemik dokusu ksenogreft olarak isimlendirilir. Pratikte kullanımları nadirdir ve genellikle sığırcı kaynaklı kemik dokusu tercih edilir[31]. Doku mühendisliği ve genetik biliminin ilerlemesiyle immünojenik potansiyelleri azaltılarak kullanımlarının artması hedeflenmektedir[32].

### **1.4.2. Kemik türüne göre kemik greftleri**

#### **1.4.2.1. Kancelöz kemik greftleri**

Kemik greftlemede en sık kullanılan kemik grefti türü olup yapısal destekten ziyade içeriğindeki mezenkimal kök hücreler (MKH) üzerinden yeni kemik oluşumunu uyarması ile etki göstermektedir[33]. Kancelöz kemik greftlenmesi sonrası oluşan hematoma ve enflamasyon bölgesine MKH'leri çağırır ve öncelikle fibröz bir granülasyon dokusu oluşur. Nekrotik greft dokusu makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır ve neovaskülarizasyon

sağlanan bölgelere yeni gelen osteoblastlar tarafından kemik oluşumu tetiklenir. Nakledilen greft genellikle 6-12 ay içerisinde tamamen yok olurken greftin bulunduğu bölge yeni kemik ile doldurulmuş olur[34]. Bu süreç “ilerleyen yerine geçme” (creeping substitution) olarak isimlendirilir.

#### **1.4.2.2. Kortikal kemik greftleri**

Kortikal kemik greftleri yapısal ve mekanik destek açısından ideale en yakın greft türleridir. Kancelöz kemik grefti onarımında görülen enflamasyon süreci kortikal kemik greftlerinde, greftin yapısal bütünlüğü nedeni ile sınırlıdır. Makrofajlardan ziyade temas yüzeylerindeki osteoklastlar tarafından oluşan boşluklara alıcı kemik dokusu ilerler ve sonuç olarak en distal kesimde nekrotik bir merkez çevresinde kemikleşme görülür[35,36].

#### **1.5. Kemik Flepleri**

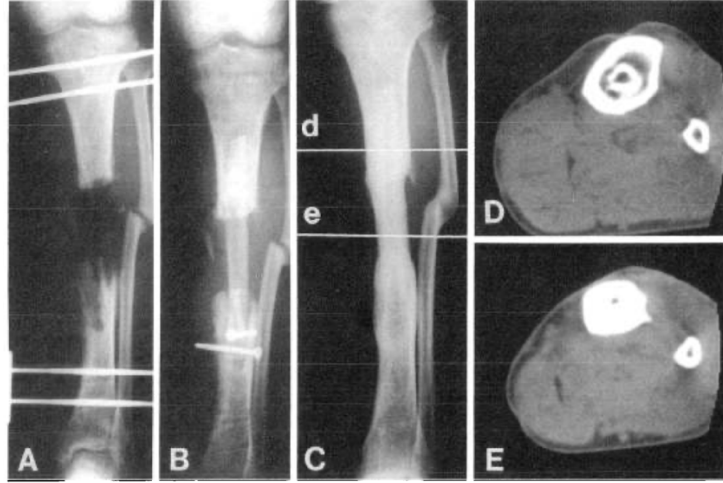
Kortikal kemik greftlerinin kullanımı, kemikleşme sürecinin yavaş ilerlemesi nedeniyle oluşabilecek olası komplikasyonların önlenmesi ve greft sağkalımını artırılması amacıyla küçük defektlerde önerilmektedir. Vaskülarize kemik greftleri ise plastik cerrahi pratiğinde kemik flepleri içerisinde değerlendirilmektedir. Genellikle geniş ve komplike kemik defektlerinin onarımında kullanılmaktadırlar[37]. Bu tip defektlerde vaskülarize olmayan kemik greftlerinin kullanımında %50'nin üzerinde kaynamama (non-union) görülmektedir[38].

Hangi durumlarda kemik grefti hangi durumlarda kemik flebi kullanılacağı üzerinde bir konsensus bulunmamaktadır. Allsupp ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir literatür analizinde flep kullanımının olası revizyon ameliyatı sayısını arttırdığını ancak defekt uzunluğu arttıkça greft kullanımında komplikasyon oranlarının arttığını ifade

etmişlerdir[39]. Capanna ve ark. [40] tarafından ekstremitte defektlerinde 15 cm ve Weiland ve ark. [41] tarafından mandibula defektlerinde 6 cm defekt boyutu greft kullanımını için üst sınır olarak önerilmiştir. Foster ve ark. tarafından yapılan çalışmada mandibula defektlerinde 6 cm üzerindeki defektlerde greft kullanımının komplikasyon oranını arttırdığı ancak 10 cm ve üzerine çıktıkça bu oranın sabit kaldığı bildirilmiştir[42].

Terminolojik olarak birbirine eşdeğer olarak görülse de vaskülarize kemik greftleri, kemik flepleri ile eş anlamlı değildir. Medüller ve periosteal kan akımının korunmasının yanı sıra farklı dokular da kemik fleplerine eklenebilir ve daha kompleks defektlerin onarımı amacıyla kullanılabilir[43]. En sık kullanılan kemik flepleri fibula, skapula, iliak, medial femoral kondil ve radius kemik flepleridir.

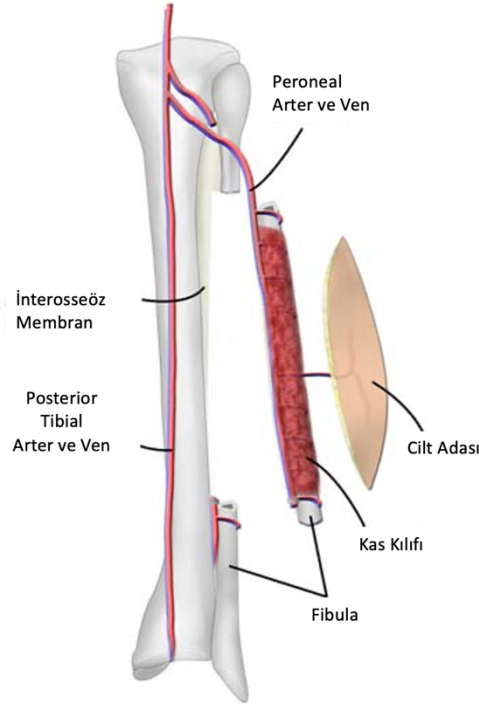
Kemik fleplerinin kullanımında iyileşme sırasında *creeping substitution* yerine primer veya sekonder kemik iyileşmesi izlenmektedir. Bu da kemik entegrasyonunun ve yük taşımanın daha erken gözlenmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, nakledilen kemiklerde mekanik stres sonucu hipertrofi de gözlenmektedir. (Şekil 8) Özellikle fibula kemik flepleri bu prensibe dayanarak daha kalın kemik defektlerinin onarımında kullanılabilir[44,45].



Şekil 8. Onarımdan 7 yıl 6 ay sonra fibula kemik flebinin hipertrofisi

### 1.5.1. Fibula kemik flebi

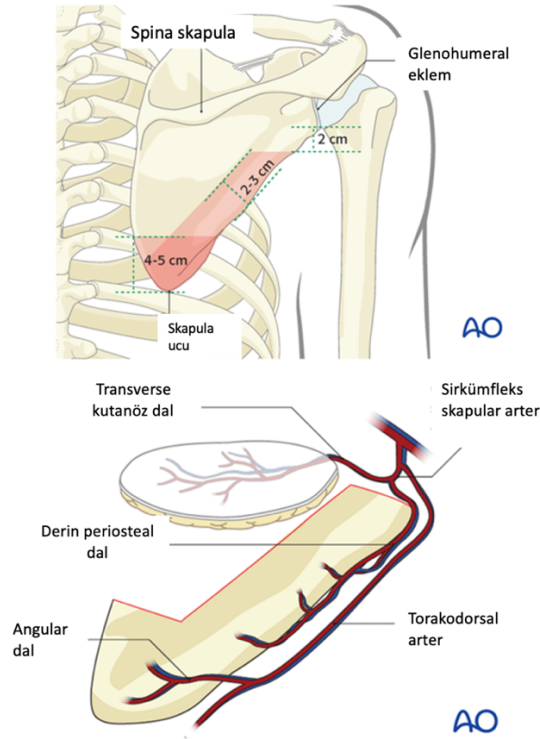
Fibula flebi kemik kayıplarının onarımında en sık kullanılan kemik flebidir. İlk olarak 1975 yılında Taylor ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve iki hastanın travma sonrası oluşan tibia defektlerinin onarımında kullanılmıştır[46]. Günümüzde en sık kullanım alanı mandibulada oluşan defektlerin onarımıdır[47]. Pediküllü veya serbest flep olarak kullanılabilir. Peroneal arter ve ven üzerinden kaldırılır. (Şekil 9) Kadavra çalışmalarında ortalama pedikül uzunluğu  $11,15 \pm 1,1$  cm olarak bulunmuşken, pedikülün en proksimalinde ortalama arter çapı  $2,83 \pm 0,18$  mm ve ortalama ven çapı  $3,51 \pm 0,26$  mm olarak raporlanmıştır[48]. Cilt defektlerinin de eşlik ettiği durumlarda cilt perforatörleri de dahil edilerek osteokutan flep şeklinde ve ölü boşluğun eşlik ettiği ya da hacim ihtiyacı olan durumlarda soleus ve fleksör hallucis longus kasları dahil edilerek osteomyokutan flep şeklinde kullanılabilir[49].



Şekil 9. Fibula kemik flebi

### 1.5.2. Skapula kemik flebi

Serbest skapula kemik flebi klinik uygulamada fibula flebi kadar yaygın kullanılmamakla beraber, fibula kemik flebi kullanımının uygun olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. İlk kez Gilbert ve Teot tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır[50]. Subskapular arterin dalı olan sirkümfleks skapular arterden beslenmektedir.(Şekil 10) Skapulanın lateral kenarından 1-2 cm genişlikte 10 cm'ye kadar uzunlukta kemik flebe dahil edilebilir. Pedikül uzunluğu ortalama  $9,07 \pm 1,2$  cm olarak raporlanmıştır[51]. Kısa pedikül uzunluğu, subskapular arterin dahil edilmesiyle uzatılabilir. Süperfisyel sirkümfleks skapular arterin dahil edilmesiyle cilt adası farklı oryantasyonlarda tasarlanabilir[52,53]. Ayrıca, teres minor kası, ve infraspinatus ve subskapularis kaslarının bir kısmı kendilerine ait arteriyel dallar üzerinden flebe dahil edilebilir. Latissimus dorsi ve teres major kaslarının dahil edilmesi için inferior skapular arterin veya subskapular arterin torakodorsal dalının da korunarak diseke edilmesi gerekir.

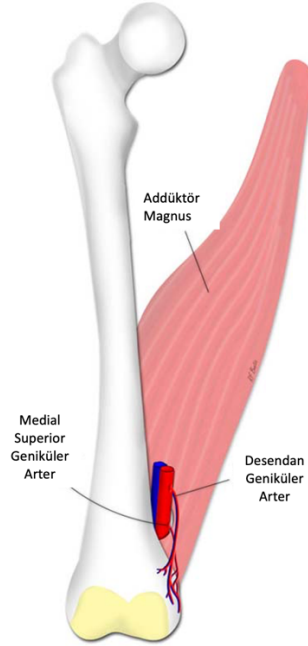


Şekil 10. Skapula flebi

### 1.5.3. Osseöz medial femoral kondil flebi

Medial femoral kondil flebi, diğer serbest kemik fleplerine göre daha geç tanımlanmıştır. İlk kez Masquelet ve ark. tarafından 1988 yılında desendan geniküler arter üzerinden periosteal flep tanımlanmış olup, Doi tarafından 2009 yılında korteksi de içerecek şekilde modifiye edilmiştir[54,55].

Bu flebin ana kullanım amacı skafoid avasküler nekrozu sonrası rekonstrüksiyon olup, farklı küçük kemik flebi ihtiyacı olan durumlarda da tercih edilmektedir[56]. Pedikül uzunluğu 7 cm'ye kadar uzatılabilir ve 1-2 mm genişliğe sahiptir. 3x3x5 cm'e kadar kortikoperiosteal flep elde edilebilir. Desendan geniküler arter üzerinden artiküler yüzey, kas ve cilt adası da dahil edilebilir ve ihtiyaca göre şekillendirilmesi kompleks defektlerin kimerik onarımında büyük avantaj sağlar. (Şekil 11)



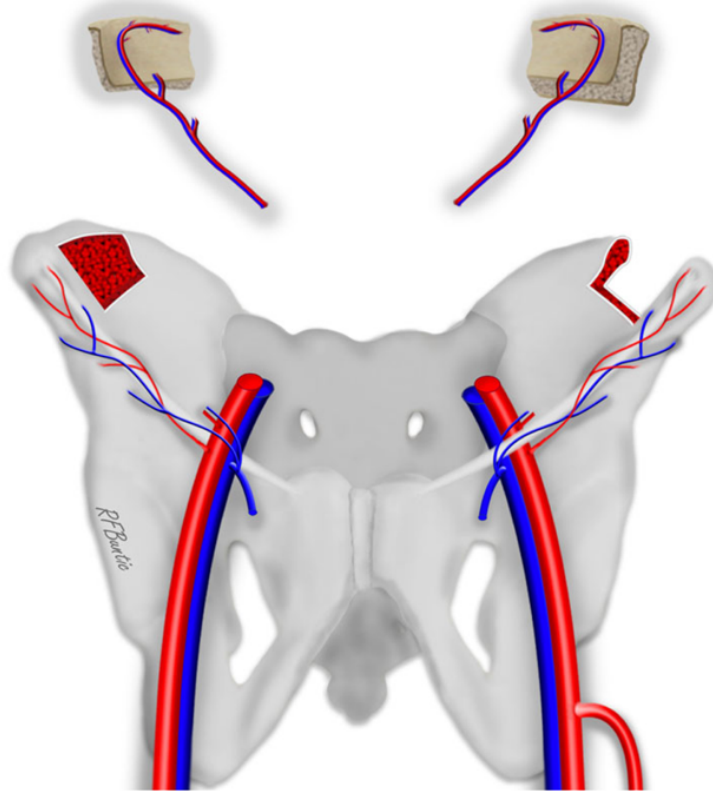
Şekil 11. Medial femoral kondil flebi

#### 1.5.4. İliak kemik flebi

İliak kemik flebi, kasık flebinin bir modifikasyonu olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1978 yılında Taylor ve ark. tarafından alt ekstremitte kemik ve cilt defektinin onarımında osteokutan flep olarak kullanılmıştır[57]. Ana pedikülü, eksternal iliak arterin bir dalı olan derin sirkümfleks iliak arter (DCIA) ve vendir. (Şekil 12) Flebe kasık bölgesi cilt adası eklenerek osteokutan flep, internal oblik kası da eklenerek osteomuskulokutan flep [58] şeklinde kaldırılabilir. 15 cm'ye kadar kemik uzunluğu, 6 cm'ye kadar kemik genişliği ve 7 cm'ye kadar pedikül uzunluğu elde edilebilir. Dezavantajları ameliyat sonrası ağrı ve fitik riskidir[59]. Ana kullanım alanı dental implant taşıma kapasitesi ve anatomik benzerliği nedeniyle maksilla ve mandibula rekonstrüksiyonudur[60].

Monokortikal Flep

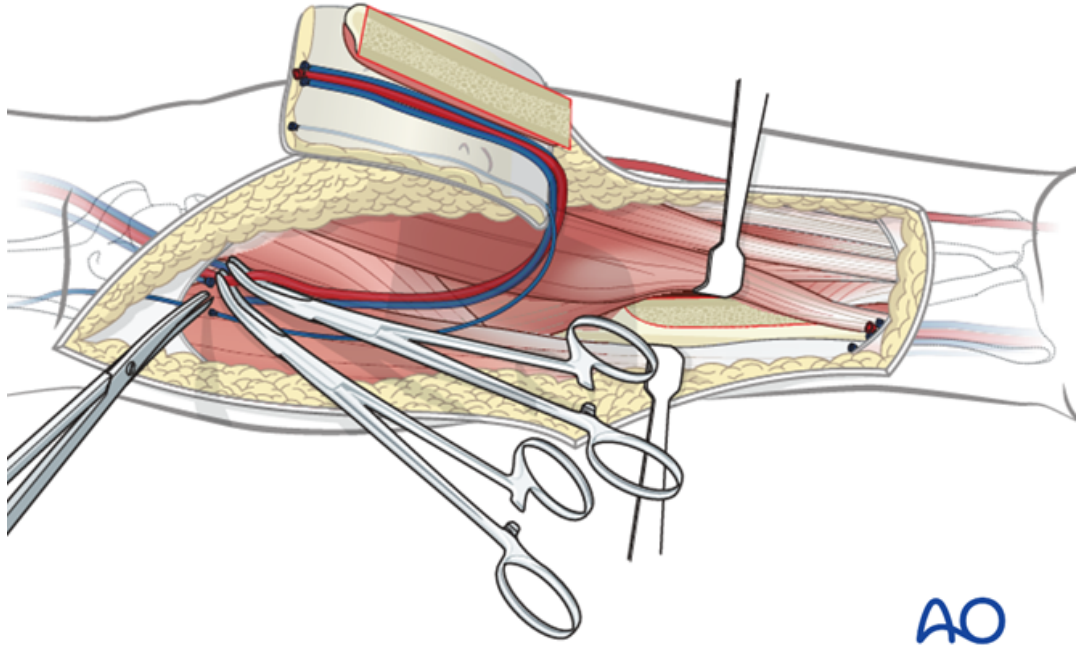
Bikortikal Flep



Şekil 12. İliak kemik flebi

### 1.5.5. Radius kemik flebi

İlk kez 1980 yılında Çin’de Yang ve ark. tarafından tanımlanan radial ön kol flebi, ilk zamanlar “Chinese Flap” (Çin flebi) olarak da anılmıştır[61]. Flebin pedikülü olan radial arter, cildi ve radius kemiğini beslemektedir. (Şekil 13) Venöz dönüş ise radial artere eşlik eden yoldaş venler (vena komitanteler) ve yüzeysel venöz sistem üzerinden olmaktadır. Bu neden radial arter diseksiyonu sırasında bu yoldaş venlerin korunması önemlidir. Radius kemiğini bir bütün olarak kaldırılmak yerine kemik çapının %40’ından azını parsiyel olarak 10-12 cm uzunluğa kadar kaldırmak güvenlidir. Bunun üzerinde bir genişlik ve uzunluk fraktür riskini ciddi oranda arttırmaktadır[62,63]. Cilt adası ile birlikte kaldırıldığı durumlarda donör alanın deri grefti ihtiyacı, daha iyi alternatiflerinin varlığı ve kötü kozmetik sonuçlar nedeni ile kemik içeren rekonstrüksiyonlarda ilk planda değerlendirilmemelidir.



Şekil 13. Radius kemik flebi

### **1.5.6. Osteokondral kosta flebi**

Kostal kıkırdak greftleri uzun süredir klinik kullanımda olsa da osteokondral kosta serbest flepleri ilk olarak 1998 yılında Sandow ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Kıkırdak bileşeninin de olması nedeni ile skafoid kemik rekonstrüksiyonlarında kullanılabilir[64].

Latissimus dorsi flebi ile birlikte 10. kosta, serratus anterior flebi ile 6. kosta da osteomusküler veya osteomuskülokutan flepler olarak kullanılabilir[65,66]. Kanat skapula deformitesi, plevral hasar riski ve ağırlık taşıyıcı onarım sağlamaması nedeniyle kullanım alanları oldukça kısıtlıdır.

## **1.6. Kemik Tümörleri ve Tedavileri**

### **1.6.1. Kemik tümörleri hakkında genel bilgiler**

Kemik tümörleri primer ve metastatik kemik tümörleri olarak iki ayrı kategoride incelenebilir. Primer kemik tümörleri, insanda görülen malignitelerin %0,2'sini ve malignite ilişkili ölümlerin %0,3'ünü oluşturmaktadır[67]. Kemik tümörleri olarak nitelendirilen tümörler, kemik içerisinde ve çevresinde bulunan kemik dokudan, kıkırdak dokusundan, fibrojenik dokudan ve kemik iliği hücrelerinden köken alabilir. Tümörler kendi içerisinde selim (benign) veya habis (malign) olarak ikiye ayrılır. Benign tümörlerin görülme sıklığı malign tümörlerin yaklaşık %80'i kadardır[68]. Malign tümörler tanım olarak metastatik potansiyeli olan tümörlerdir ancak benign olarak sınıflandırılan kondroblastom ve dev hücreli kemik tümörlerinin %5'ten düşük oranda metastaz yapabileceği bildirilmiştir. Malign tümörlerin en sık metastaz yaptığı organlar akciğerlerdir.

Hızlı büyüme gösteren malign tümörler en sık şişlik, ağrı ve patolojik kırık gibi klinik bulgularla başvurur. Ayrıca tesadüfi (insidental) olarak da saptanabilirler. İleri vakalarda ciltte lokal şişlik, kızarıklık, morarma, parlaklık ve venlerde belirginleşme görülebilir. Bunların yanında, başlıca sistemik semptomlar kilo kaybı, ateş ve halsizliktir.

### **1.6.2. Kemik tümörlerinin sınıflandırılması**

Kemik tümörleri sınıflandırılırken köken aldığı doku ve tümörün davranışı önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) benign ve malign kemik tümörleri sınıflandırmasını 2020 yılında güncellemiş ve kondrojenik, osteojenik, fibrojenik, vasküler, osteoklastik dev hücreden zengin, notokordal, hematopoetik ve diğer mezenkimal tümörler olarak ana başlıklara ayırmıştır[69].

Tümörün sınıflandırılmasında köken önemlidir ancak histolojik olarak ayırımı, özellikle malign dejenerasyon gösteren habis tümörlerde, zorlayıcı olabilmektedir. Bu nedenle immünohistokimyasal ve genetik çalışmalar da sınıflandırmada önemli yer tutmaktadır.

### **1.6.3. Kemik tümörlerinin değerlendirilmesi**

Kemik tümörü şüphesi uyandıracak bir semptom ile başvuran hastalarda ilk değerlendirme bölgeye uygun çok yönlü direkt grafi ile yapılmalıdır. En sık semptomlar ağrı, şişlik, patolojik kırık, kilo kaybı, hareket kısıtlılığı ve halsizliktir. Malign kemik tümörlerinde en karakteristik bulgusu ve en sık görülen semptomu istirahat sırasında görülen ağrıdır[70]. Bu ağrının nörojenik kökenli olduğu düşünülmektedir[71].

Klinik değerlendirme ve direkt grafi sonrası kemik tümörü şüphesi devam ediyorsa tanı amaçlı kontrastlı veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) veya sintigrafi kullanılabilir. Olası malignite şüphesinde anteroposterior ve lateral direkt akciğer grafisi, toraks BT ve batin BT biyopsi öncesi veya sonrası çekilmelidir.

Görüntüleme sonrası değerlendirmede çevre doku ile olan ilişkisi değerlendirilerek benign ve malign ayrımı klinik olarak yorumlanabilir. Düzgün sınırlı, kapsüllü ve düşük vaskülarite göstermesi benign özellikler olarak yorumlanırken, çevre dokuya invazyon, periost reaksiyonu, yüksek vaskülarite ve lokal destrüksiyon malignite için önemli göstergelerdir. Görüntülemenin amacı tanı koymanın yanı sıra yapılacak biyopsi tekniğinin ve yerinin kararlaştırılması, evrelendirme, cerrahi planlama ve takibin kolaylaştırılmasıdır[72].

#### **1.6.4. Kemik tümörlerinde biyopsi teknikleri**

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde en önemli aşamalardan birisi biyopsi alınmasıdır. Biyopsi alınmasının amacı histopatolojik tanının elde edilmesi ve buna uygun evrelendirme ve tedavi seçeneklerinin planlanmasıdır. Biyopsi teknikleri iki ana grupta incelenebilir, bunlar kapalı biyopsi ve açık biyopsidir.

##### **1.6.4.1. Kapalı biyopsi**

Kapalı biyopsi teknikleri ciltte bir kesi yapmadan, non-invasif bir şekilde histolojik materyal elde edilmesini hedeflemektedir. İğne aspirasyon biyopsisi ve core needle biyopsi en sık kullanılan kapalı biyopsi teknikleridir[73].

İnce iğne aspirasyon biyopsisi genellikle 0,7 mm'lik bir iğne kullanılarak poliklinik şartlarında uygulanabilen bir biyopsi yöntemidir. Elde edilen doku miktarının azlığı

nedeniyle tanı konulması açısından yetersizlikle sonuçlanabilir. Tecrübeli merkezlerde %95'e yakın oranlarda tanı konulma oranı bildirilmiştir[74].

Core needle biyopsisi, trokar biyopsisi olarak da isimlendirilir. Daha kalın iğneler (tru-cut) veya trokar yardımı ile yapılır ve iğne ağız genişliği 3-4 mm civarındadır. Katmanları da içeren bir patolojik numune sağlaması başlıca avantajıdır. Materyal yetersizliği, ince iğne aspirasyon biyopsisine göre nadir olsa da bu tekniğin de en büyük dezavantajını oluşturur[74].

Her iki teknik de florokoskopi, ultrason veya tomografi eşliğinde yapılabilir[73]. Aynı zamanda tedavi aşamasında yapılacak olan cerrahi eksizyonda, ekim ihtimalini göz önünde bulundurarak biyopsi hattının da çıkartılması gereklidir. Bu nedenle kapalı biyopsinin yapılacağı hattın uygun şekilde seçilmesi önemlidir. İnce iğne aspirasyonu ve core needle biyopsisi teknikleri sert kemik kabuğa sahip lezyonlarda yetersiz kalabilir. Patolojik materyal yetersizliği veya spesimen alınamaması gibi durumlarda açık biyopsi yapılması gerekmektedir.

#### **1.6.4.2. Açık biyopsi**

Açık biyopsi tekniği, cerrahi olarak tümöre ulaşılmasını ve tümörün tamamının veya bir kısmının çıkarılmasını hedefler. Tümörünün kısmi çıkarılması insizyonel biyopsi, tamamının çıkarılması ise eksizyonel biyopsi olarak tanımlanmaktadır.

İnsizyonel biyopsinin hedefi histopatolojik değerlendirme için yeterli doku alınmasıdır. Burada dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri, sonraki aşamada planlanan tamamlayıcı cerrahiye uygun şekilde insizyonun planlanmasıdır. Kullanılan hatta ekim olabileceği için sonraki aşamada kullanılacak insizyona dik bir insizyon kullanılması cerrahi olarak uygun değildir. Aynı zamanda ekimi önlemek için kontrolsüz kanama önlenmeli ve cilt altı katmanları ölü boşluğu engelleyecek şekilde katlarına uygun kapatılmalıdır.

Eksizyonel biyopside, mevcut tümör dokusunun tamamı tanı konulması amacıyla cerrahi olarak eksize edilir. Malignite şüphesi olan tümörlerde veya eş zamanlı rekonstrüksiyon gerektirecek tümörlerde kullanımı uygun görülmemektedir. Yetersiz doku rezeksiyonu, yüksek revizyon ihtimali, neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi kullanılabilir durumlarda bu seçeneğin yitilmesi dezavantajlarıdır. Ameliyat öncesi değerlendirmede benign olduğu düşünülen basit lezyonlar için kullanımı daha uygundur.

### **1.6.5. Kemik tümörlerinin evrelendirilmesi**

Klinik değerlendirme, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik inceleme sonrası ilk aşama evrelendirmedir. Evrelendirmenin amacı tedavi planı oluşturmak, prognostik beklentiyi şekillendirmek ve standardize bir kayıt ve klinik iletişim yöntemi oluşturmaktır. Bu nedenle ideal evrelendirme sistemi pratik, tekrar edilebilir ve prognostik olarak anlamlı olmalıdır.

Kemik tümörlerinin evrelemede kullanılan en yaygın sistem olan Enneking evreleme sisteminde histolojik tip, histolojik derece (grade) (G), bölgesel tutulum (T) ve metastaz durumu (M) göz önünde bulundurulur[75]. Histolojik derece, tümörün köken aldığı dokuya olan benzerliğini ifade eder ve derece arttıkça doku benzerliği azalır, tümörün malignite potansiyeli artar. Grade-0 (G0) tümörler benign olarak nitelendirilir ve metastaz yapmazlar. Grade-1 (G1) tümörlerin metastatik potansiyeli %15'ten düşüktür. Grade-2 (G2) tümörler ise %15'ten yüksek metastaz riski taşırlar. Daha önce de belirtildiği gibi benign (G0) kabul edilen kondroblastom[76] ve dev hücreli tümörler[77], %5'ten düşük metastaz ihtimalleri göz önünde bulundurularak, bu evreleme sisteminde Grade-1 olarak değerlendirilebilir.

Lokal tutulum kategorisinde ise tümörün bulunduğu kompartmanın dışına çıkıp çıkmadığı ana parametredir. Kemik tümörleri için bu kompartmanın sınırlarını periosteum ve endosteum oluşturmaktadır. Bu sınırları geçmeyen tümörler intrakompartmantal (A ile ifade edilir), sınırlardan herhangi birini geçen tümörler ise ekstrakompartmantal (B ile

ifade edilir) olarak tanımlanmaktadır. Gözden kaçırılmaması gereken nokta, kemik korteksini ve endosteumu geçerek medullaya yayılan lezyonların da ekstrakompartmantal olarak değerlendirilmesi gerekliliğidir. Enneking evrelemede mevcut olmasa da tümörün boyutu ve büyüme hızı da klinik değerlendirmede önemlidir.

Enneking sınıflamasında benign ve malign tümörler ayrı numerik karakterlerle ifade edilir. Benign tümörler latin alfabesi sayıları ile Evre 1-2-3 olarak, malign tümörler ise roman alfabesi sayıları Evre I-II-III olarak tanımlanır. Malign tümörlerde ekstrakompartmantal tutulum durumunu belirtmek için evrenin sonunda A (intrakompartmantal) veya B (ekstrakompartmantal) eklenir. (**Tablo 1**)

<b>Enneking Evrelendirme Sistemi</b>			
<b>Evre</b>	<b>Derece</b>	<b>Bölgesel Yayılım</b>	<b>Metastaz</b>
<b>Benign</b>			
1	G0	İntrakompartmantal (T0)	Yok (M0)
2	G0	İntrakompartmantal (T0)	Yok (M0)
3	G0	İntra- veya Ekstrakompartmantal (T1/T2)	Yok (M0)
<b>Malign</b>			
IA	Düşük (G1)	İntrakompartmantal (T1)	Yok (M0)
IB	Düşük (G1)	Ekstrakompartmantal (T2)	Yok (M0)
IIA	Yüksek (G2)	İntrakompartmantal (T1)	Yok (M0)
IIB	Yüksek (G2)	Ekstrakompartmantal (T2)	Yok (M0)
III	Herhangi	Herhangi	Var (M1)

**Tablo 1. Enneking evrelendirme sistemi**

Benign lezyonların sınıflandırılma evreleri göz önünde bulundurularak davranışları değerlendirilebilir. Evre 1 lezyonlar latent bir seyir gösterirken, Evre 3 lezyonlar agresif olarak tanımlanırlar.

Evre 1 (Benign Latent): Hasta ile birlikte büyüyen ve kendi kendine iyileşme potansiyeline sahip tümörleri tanımlar. Sınırlarında kapsülü belirgindir, küretaj ile tedavisi uygundur. Malign dejenerasyon beklenmez.

Evre 2 (Benign Aktif): Evre 1 lezyonların aksine kendi kendine iyileşmeleri beklenmez ve büyümeye yatkındırlar. Korteks invazyonu, kemik destrüksiyonu ve patolojik kırığa sebep olabilirler. Görüntülemelerde düzgün sınırlı değildir.

Evre 3 (Benign Agresif): Hızlı büyüme ve çevre kemik dokuya invazyon gösterirler. Kortikal sınır incilir ve bu malign tümörlerle ayrımı zorlaştırabilir. Hızlı büyümesi nedeniyle erken semptom verir ancak tedavi sonrası nüks riskleri yüksektir[67].

Evre I malign kemik tümörleri G1 tümörleri içerirken, bunlardan ekstrakompartmantal tutulum yapmayanlar Evre IA, ekstrakompartmantal tutulumu olanlar Evre IB olarak isimlendirilir. Aynı şekilde Evre II malign kemik tümörleri G2 tümörleri içerir ve ekstrakompartmantal tutulumuna göre Evre IIA ve Evre IIB olarak isimlendirilir. Ancak, lenf nodu tutulumu, atlama metastazı (skip metastaz) veya herhangi bir uzak metastaz olması durumunda Evre III olarak isimlendirilir.

Enneking evrelemesinde ve aynı zamanda DSÖ sınıflandırmasında lenfomalar, multipl myelom ve Ewing sarkomu gibi kemik iliğinden veya retikuloendotelyal sistemden köken alan tümörlere yer verilmemektedir. Tümör boyutu ve köken aldığı kemik de göz önünde bulundurulmamaktadır. Özellikle vertebral tümörlerde bu sınıflandırmalar yetersiz kalmaktadır[78].

#### **1.6.6. Kemik tümörleri tedavi seçenekleri**

Kemik tümörlerinin tedavi planlamasında tümörün evresi, yerleşim yeri, nörovasküler invazyonu, ve bölgesel ve uzak yayılımı önemlidir.

İyi huylu kemik tümörlerinde ameliyat kararı hastanın yaşı, sistemik kondisyonu, semptomları, tümörün tipi, evresi ve zaman içindeki değişimine göre verilir. Özellikle büyüme çağında büyüme plağına yakın yerleşimli benign tümörlere uygulanacak agresif bir tedavi fazladan morbiditeye neden olabilir. Bu tümörlerin tedavisinde genellikle eksizyon veya küretaj yeterli olmaktadır[79,80]. Dev hücreli tümör gibi benign olarak sınıflandırılan ancak nüks oranları yüksek tümörlerin tedavisinde geniş eksizyon düşünülebilir[81,82].

Kötü huylu tümörlerin tedavisi ise genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İlgili uzmanlık alanlarından oluşan bir konseyde hastanın ve tümörün değerlendirilip en uygun tedavi planlaması önerilmektedir[83]. Tedavi planlanırken neoadjuvan tedavi ihtiyacı, ameliyatın tekniği ve adjuvan tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Neoadjuvan tedaviler, ameliyatı planlanan hastalara ameliyat öncesi uygulanabilen kemoterapi veya radyoterapi tedavilerinden oluşur. Neoadjuvan tedaviler sayesinde eksizyonu planlanan doku miktarı azaltılabilir, morbidite düşürülebilir, hayati yapıların ve uzvun korunması sağlanabilir.

Adjuvan tedavi ameliyatı tamamlayıcı niteliktedir ve amacı olası lokal mikrometastazları ve uzak metastazları önlemektir. Kemoterapötik ilaçlar, immünoterapötikler ve radyoterapi adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Ayrıca, ameliyat sırasında cerrahi eksizyonun devamında lokal adjuvan tedaviler uygulanabilmektedir. Bu tedavilere örnek olarak argon koter[84], fenol[85], etanol[86], sıvı nitrojen[87] ve polimetil metakrilat (PMMA)[88] verilebilir.

Tümörün onkolojik cerrahi tedavisinde temel yaklaşım zaman içerisinde konservatif eksizyonlara ve fonksiyonel onarımlara kaymıştır. Ayrıca ameliyat öncesi detaylı değerlendirme ve planlama sayesinde fonksiyonel onarım imkanları arttırılabilmektedir[89].

Onkolojik cerrahide Enneking tarafından 4 ana eksizyon yöntemi tanımlanmıştır[90]. Bunlar intralezyonel eksizyon, marjinal eksizyon, geniş eksizyon ve radikal eksizyondur (**Şekil 14**).

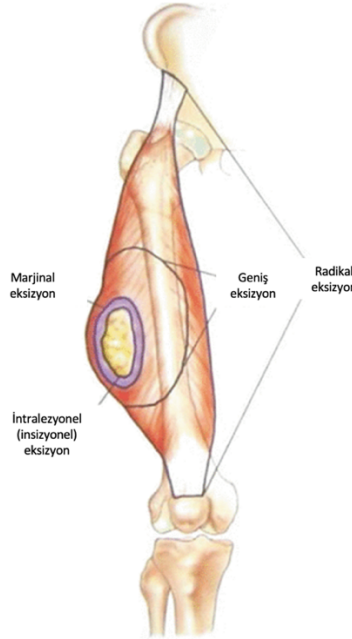
İntralezyonel eksizyon, “küretaj” olarak da isimlendirilir ve benign kemik tümörlerine uygulanması önerilmektedir (Enneking Evre1-2-3). Küretaj işlemi sırasında tümöral doku küçük parçalar halinde çıkarılır ve onarım için genellikle kemik grefti uygulanması yeterlidir.

Marjinal eksizyon, tümör ve çevresindeki kapsülün tek parça halinde çıkarılmasını tanımlar. Tümöral doku içerisine girilmez ve teorik olarak çevredeki sağlıklı doku korunur. Malign kemik tümörlerinin tedavisinde, kemik tümörleriyle normal doku

arasında sadece ince bağ dokudan oluşan bir sınırın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle cerrahi rezeksiyonda, geniş bir cerrahi sınır kullanılarak sağlıklı doku da eksize edilmelidir[91]. Benign kitlelerde marjinal eksizyon kullanımı uygunken, malign tümörlerde genellikle uygun değildir.

Geniş eksizyon, tümör dokusunun uygun görülen bir cerrahi sınır gözetilerek çevredeki sağlıklı doku ile birlikte çıkarılmasını tanımlar. Cerrahi sınırı, tümörün çevresindeki olası mikrometastazların veya tümörün gözle görülmeyen uzanımlarının bulunması muhtemel alanın sınırları oluşturmaktadır. Ayrıca bu sınırlar tümör çevresinde zaman içinde gelişen reaktif bölgeyi de içerir. Agresif tümörlerde bu alan daha genişken, yavaş büyüyen tümörlerde daha dardır.

Radikal eksizyon, günümüzde kullanımı azalmış olan bir tekniktir ve tümörün bulunduğu anatomik kompartmanın ve tümörün köken aldığı kemiğin total eksizyonunu ifade eder[92]. Genellikle rekonstrüksiyon işlemlerine uygun olmayan hastalarda tercih edilmektedir.



Şekil 14. Enneking ve ark. tarafından tanımlanan eksizyon sınırları

### 1.6.7. Çalışmada yer alan tümörler hakkında bilgiler

Bu çalışmadaki hastalar incelendiğinde 2 hastada benign ve 32 hastada malign karakterde tümöral lezyonlar bulunmuştur. Benign lezyonlar dev hücreli kemik tümörü niteliğindedir. Malign lezyonlar içerisinde ise Ewing sarkomu, kondrosarkom, malign mezenkimal tümör alt tipleri (andiferansiye pleomorfik tip ve liposarkom), osteosarkom, adamantinoma ve sinovyal sarkom tanıli lezyonlar bulunmaktadır.

Dev Hücreli Kemik Tümörü, lokal agresif iyi huylu bir kemik tümürüdür ve ancak metastaz riski (%5'ten düşük) mevcut olduğu için Enneking sınıflamasında G1 olarak değerlendirilir[93]. Primer kemik tümörlerinin %5'ini oluşturur[94]. Genellikle 25-40 yaş arasında görülür. Genellikle kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü kabul edilir ancak kadınlarda daha fazla görüldüğü söylenen çalışmalar da mevcuttur[95]. Yarıya yakını diz çevresinde (%48,6) görülür ancak radius distali, humerus proksimali, omur ve pelviste de görülebilirler[96]. Metastazları eksizyonlarından 5 yıl sonrasına kadar görülebilir ve en sık akciğer metastazı yaparlar[97]. En yaygın tedavi seçeneği küretajdır ancak büyük lezyonlarda ve patolojik kırık eşlik ettiğinde marjinal eksizyon ve lokal adjuvan tedavilerin kullanımı önerilmektedir[98]. Son yıllarda denosumab isimli insan monoklonal antikorunun da neoadjuvan ve adjuvan kullanımının faydası gösterilmiştir[99] ancak lokal nüksü ve sarkomatöz transformasyonu artırıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur[100]. Bu nedenle kullanımı tartışmalıdır.

Adamantinoma, düşük dereceli ve yavaş büyüyen bir primer malign kemik tümürüdür. Epitelyal kökenli olduğu düşünülmeyle birlikte osteofibröz bir stromaya sahiptir[101]. Uzun kemiklerde görülen adamantinoma, ismini çenede görülen odontojenik adamantinoma ile benzer görünümünden alsa da histopatolojik bir benzerlik göstermemektedir[102]. Malign kemik tümörlerinin %0.3 ila %1'ini oluşturur[103]. Erkeklerde daha sık görülür ancak cinsiyetler arası görülme oranı birbirine yakındır. Klasik ve diferansiye adamantinoma olarak iki ana tipe ayrılabilir. Klasik tipi genellikle 2. veya 3. dekatta görülür ancak diferansiye tip daha küçük yaşlarda da görülebilir[94]. En sık tibiada görülür (%90) ve yarısından fazlasında aynı anda fibula da tutulumu

mevcuttur. Tedavisinde kemoterapinin ve radyoterapinin etkinliği bulunamamıştır. Bu neden geniş eksizyon önerilmektedir[104].

Ewing Sarkomu, kemiğin primer malign bir tümörü olup kemik iliğinde mevcut nöroektodermal hücrelerden köken alır. Histopatolojik olarak küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörler sınıfına aittir[105]. Primer malign kemik tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekle (%60) beraber en sık 1. ve 2. dekatta görülür. Uzun kemiklerde genellikle diyafizde veya pelviste yerleşimi daha sıktır[106]. Olguların %85'inde genetik olarak t(11;22)(q24;q24) translokasyonu mevcuttur[107]. Tedavide kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi birlikte kullanılmaktadır. Genel yaklaşım, neoadjuvan kemoterapi sonrası geniş rezeksiyon ve cerrahiye takiben kemoterapi ve radyoterapi uygulanmasıdır[108]. Hastaların %25'inde tanı anında metastaz bulunmaktadır ve en sık kemik, ardından kemik iliği metastazları yapmaktadır[109].

Kondrosarkom, kondroblastlardan köken alan primer malign bir kemik tümörüdür. Primer kemik tümörleri içinde görülme sıklığı multipl myelom, osteosarkom ve Ewing sarkomundan sonra dördüncü sıradadır. Tüm kemik tümörlerinin %10'unu ve malign kemik tümörlerinin %20'sini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (%55) ve genellikle 40-60 yaş arasında görülmektedir[110]. En sık pelviste görülmesinin yanı sıra ekstremitelerde ve baş boyun bölgesinde de görülebilmektedir[111]. Aynı zamanda el kemiklerinde en sık görülen malign tümördür. Dediferansiye, mezenkimal, miksoid, berrak hücreli ve jukstakortikal alt tipleri bulunur[112]. Klinik pratikte Enneking sınıflandırmasına göre G1, G2 ve G3 olarak görülebirlirler. Temel tedavi seçeneği cerrahidir. Seçili vakalarda kemoterapi veya radyoterapi uygulanabilir. Ancak klasik ve miksoid alt tiplerinde bunların bir etkinliği yoktur[113,114]. Cerrahide G1 tümörlerde intralezyonel küretaj uygulanabilir ancak G2 ve G3 tümörlerde geniş eksizyon önerilmektedir[115,116].

Osteosarkom, ikinci en sık görülen primer malign kemik tümörü olup osteoblastik kökenli olduğu düşünölmektedir. Histopatolojik olarak tümöral kitlenin içerisinde mevcut osteoid üreten atipik osteoblastlar ile karakterizedir[117]. Aynı zamanda, çocukluk çağı tümörleri arasında lenfoma ve beyin tümörlerini takiben üçüncü en sık malignitedir. En sık 2. dekatta, ardından 7. dekattan sonra görülür ve bimodal bir yaş dağılımı mevcuttur.

Erkeklerde daha sık (%54) görülür[118]. Radyasyon bir risk faktörüdür ve tedavisinde radyoterapi etkili değildir[119]. Birçok farklı alt tipi mevcuttur. Bunlar arasında en sık görülenleri osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik, küçük hücreli, telanjiektatik, yüksek dereceli yüzeysel, iskelet dışı, periosteal ve parosteal alt tipleridir[120]. Tedavisinde neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtına göre adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır[121,122].

Malign mezenkimal tümör kavramı mezenkimal kaynaklı malign tümörlerden oluşan çok geniş bir spektrumu kapsamaktadır. En sık görülen alt tipleri andiferansiye pleomorfik, leiomyosarkom, sinovyal sarkom, liposarkom, miksofibrosarkom, dermatofibrosarkoma protuberans, epitelyoid sarkom ve anjiyosarkomdur. Düşük dereceli alt tipleri yavaş ilerlerken, yüksek dereceli alt tipleri hızlı ilerlemektedir. Tümör derecesini histopatolojik diferansiyasyon ve mitoz oranları belirlemektedir. Cinsiyet ve yaş dağılımı alt tipe göre değişiklik gösterebilmektedir. Tüm malignitelerin %1'inden azını oluştururlar. Sinovyal sarkom 2. ve 3. dekatta sık görülürken, yaşlılarda en sık alt tipleri andiferansiye sarkom, pleomorfik sarkom, liposarkom, leiomyosarkom ve miksofibrosarkomdur. Malignitenin alt tipine göre kemoterapi ve radyoterapi uygulanır ve geniş eksizyon ana tedavi yöntemidir.

Liposarkom, yağ doku kaynaklı lipositlerden köken alan malign bir yumuşak doku tümörüdür. İyi diferansiye, miksoid ve pleomorfik olarak 3 alt tipte incelenebilir[123]. Miksoid ve iyi diferansiye tipleri düşük dereceli alt tipler iken, pleomorfik alt tipi yüksek dereceli ve daha agresiftir[124]. En sık 6. dekatta görülür ve ekstremitelerde (%41) yerleşimlidir[125]. Miksoid alt tipi kemosensitif ve radyosensitiftir[126]. Ana tedavi yöntemi en az 3 cm cerrahi sınır ile geniş cerrahi eksizyondur[127]. Çalışmaya bir adet liposarkom hastası dahil edilmiş olup, hastada kemik invazyonu görüldüğü için geniş cerrahi sınır uygulanarak geniş kemik rezeksiyonu ve onarımı gerçekleştirilmiştir.

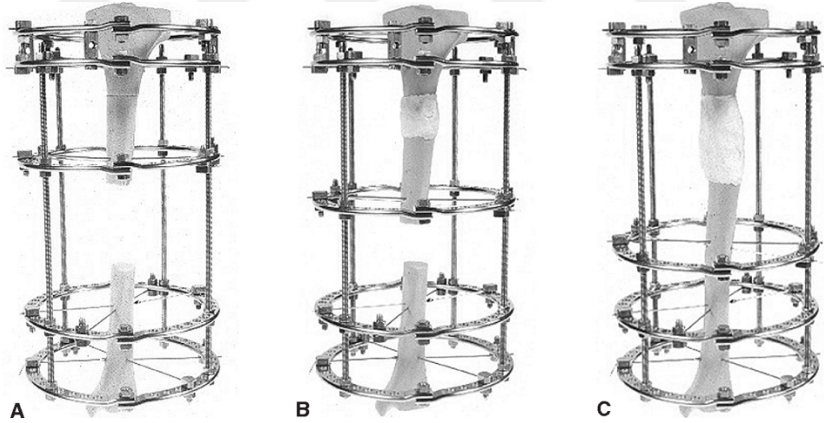
## 1.7. Kemik Defektlerinin Rekonstrüksiyonu

Onkolojik cerrahi planlanması sırasında uygun cerrahi sınırların uygulanması sonrası oluşan doku defektinin nasıl yönetileceği detaylıca ve multidisipliner bir konseyde değerlendirilmelidir. Ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde amputasyon kolay ve hızlı bir tedavi sunar ancak yüksek morbiditeye (iş gücü kaybı, fonksiyonel ve sosyal kayıp) sebep olur. Gelişen tıp bilimi ve teknolojik yenilikler sayesinde ekstremitte koruyucu cerrahi yaygınlaşmış ve amputasyon yapılan hastalarla benzer nüks oranları ve yaşam beklentisi sunulabilir hale gelmiştir[128]. Bu nedenle hastaya daha az morbidite yaratan ve fonksiyonel olarak çok daha faydalı olan ekstremitte koruyucu cerrahiler, hastanın durumu el verdiği müddetçe kullanılmalıdır.

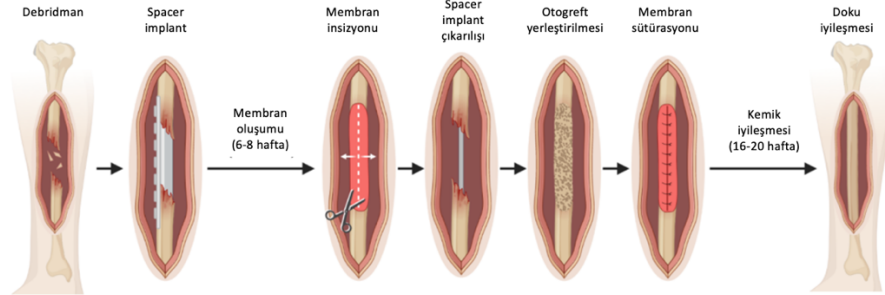
Amputasyon tercihi her ne kadar güncel gelişmeler sebebiyle azalsa da terapötik etkinliği ve uygulama pratikliği avantajları göz ardı edilmemelidir. Erstad ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan araştırmada ekstremitte sarkomları nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif kohort olarak incelenmiş ve amputasyon endikasyonları belirlenmiştir[129]. Amputasyon oranı %10'un altında olup, erken amputasyon yapılan hastalarla uzuv koruyucu cerrahi sonrası sekonder amputasyon yapılan hastalar karşılaştırıldığında, metastazsız hayatta kalım ve hastalığa özgü hayatta kalım açısından bir fark bulunmamıştır. Amputasyon için risk faktörlerini ve retrospektif olarak bakıldığında görece amputasyon endikasyonlarını fonksiyon kaybı, birden fazla kompartmanın etkilenmesi, proksimal yerleşim, nörovasküler etkilenim ve multifokal tümörler oluşturmaktadır. Ayrıca, rekonstrüktif cerrahi süresinin ve iyileşme sürecinin uzunluğu genel durumu kötü ve yaşlı hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik tümörlerinin rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyonun planlanmasında hedefler ölü boşluğun kapatılması, mümkün olan yerde çıkarılan dokuların fonksiyonlarının rekonstrüktif yöntemlerle yeniden sağlanması, adjuvan tedavi gerekiyorsa gecikmeye neden olmayacak bir teknik kullanılması ve kullanılan tekniğin hastanın beklenen yaşam süresiyle uyum göstermesidir. Bu amaçla biyolojik olmayan rekonstrüksiyon veya biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılabilir.

Diafizer defektlerde distraksiyon osteogenezi ve indükte membran (Masquelet) teknikleri de kullanılabilir diğer tekniklerdir. Distraksiyon osteogenezi tekniğinde İlizarov eksternal distraktörü kullanılarak defektin tek tarafından veya iki tarafından yapılan osteotomiler yardımı ile kemik defekt zaman içinde küçültülerek kapatılır. (Şekil 15) Dik bir öğrenme eğrisi mevcuttur ve yanlış kaynama, kaynamama ve pin dibi enfeksiyonu riskleri gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca tedavi süresi uzun olduğu için adjuvan tedavilere başlanmasını geciktirir ve hastalar tarafından tolere edilemeyebilir[130]. Masquelet tekniğinde ise kemik defekti geçici yer kaplayıcı implant (spacer) ile doldurur ve çevresinde iyi vaskülerize bir membran oluşumu beklenir. İkinci aşamada spacer implant çıkarılarak, vaskülerize membran içerisine kemik greftleme işlemi uygulanır[131]. (Şekil 16) İki aşamalı bir operasyon olması ve tedavi süresinin uzunluğu dezavantajlarıdır.



Şekil 15. İlizarov distraksiyon osteogenezi tekniği



Şekil 16. Masquelet indükte membran tekniği

### 1.7.1. Biyolojik olmayan rekonstrüksiyonlar

Biyolojik olmayan rekonstrüksiyonda endoprotezler ve internal fiksatorler (intramedüller çivi, plak) gibi yabancı cisimler ile iskelet stabilizasyonu ve eklem fonksiyonu korunmaya çalışılır. Kısa ameliyat süresi, eklemi içeren rekonstrüksiyonlarda eklem hareketinin erken sağlanması avantajları olsa da doku bütünleşmesinin olmaması veya donanım kaybı (hardware failure) gibi ek ameliyat gerektirecek riskleri mevcuttur. Protez ve çevresinde meydana gelebilecek kırık riski nedeniyle uzun süreli rekonstrüksiyon için kullanımı uygun görülmemektedir[132]. Yaşlı veya yaşam beklentisi kısa olan hastalarda kullanımları uygundur. Henderson ve ark. tarafından segmental protez kullanımında %24,5 oranında protez başarısızlığı (enfeksiyon, yumuşak doku enfeksiyonu, gevşeme, protez kırığı) bildirilmiştir[133].

Intramedüller çiviler ve eklem yüzlerinde artroplasti endoprotezleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak stabilizasyon ve uzun süreli dayanıklılık sağlamamaları dezavantajlardır. Gelişen teknoloji ile modüler ve kişiye özel endoprotez ve megaprotezlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Güncel çalışmalarda bu protezlerin uzun süreli güvenilirliği ve sağlamlığı yeterli bulunmuştur[134,135].

Modüler endoprotezler, kişiye özel endoprotezlerde mevcut olan ameliyat öncesi hazırlık aşamasını ve 4-6 haftalık bekleme süresini gerektirmemektedir. Ayrıca, ameliyat sırasında gerekebilecek plan değişikliklerine uyum sağlayabilmektedir. Modüler olmayan protezlerle karşılaştırıldığında uzuv fonksiyonu, komplikasyon oranı ve uzuv korunması bakımında üstünlükleri gösterilmiştir[135].

Gosheger ve ark. tarafından modüler endoprotez ile onarım sağlanan 250 sarkoma hastasında 5 yıllık protez sağkalım oranları üst ekstremité için %90 ve alt ekstremité için %69 olarak bulunmuştur. Ayrıca, uzuv korunma oranları da %83 ile %93 aralığında raporlanmıştır[136].

## 1.7.2. Biyolojik rekonstrüksiyonlar

Biyolojik rekonstrüksiyonlar içerisinde otogreftler, allogreftler, kemik flepleri ve kemik fonksiyonu gösterebilecek veya kemikle entegrasyon sağlayabilecek materyaller (demineralize kemik matriksi, seramik tipleri, kalsiyum karbonat vs.) kullanılabilir[137].

Otogreftler, kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda en sık kullanılan ve altın standart olarak nitelendirilebilecek bir seçenektir. Osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri mevcuttur. Red reaksiyonu geliştirmeyen ve küçük defektlerde kullanımları önerilmektedir. Defekt ve dolayısıyla greft boyutu uzadıkça komplikasyon oranları artmaktadır[39].

Allogreftler ise başka bir insandan alınan kemiğin rekonstrüksiyon amaçlı kullanılmasını tanımlamaktadır. Arındırma, işlenme ve sterilizasyon işlemleri ile kullanıma hazır hale gelir. Ancak sterilizasyon aşamasında mekanik dayanıklılık olumsuz etkilenmektedir[138]. Yavaş iyileşme ve red ihtimalleri göz önünde bulundurulduğunda kemik tümörlerinin onkolojik rezeksiyonu sonrası kullanımları sınırlıdır.

Demineralize kemik matriksleri (DeminerIALIZED Bone Matrix – DBM), rekonstrüksiyonda farklı şekillerde (pasta, jel vs.) kullanılabilen allojen kemiğin asit uygulanması sonrası demineralize olmasıyla karakterize, piyasada da hazır haliyle satışı bulunan materyallerdir. Osteokondüktif ve içeriklerindeki büyüme faktörlerine bağlı olarak bir miktar osteoindüktif etkileri bulunmaktadır[139].

Seramikler ise hidroksiapatit, kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat gibi yapısal destek sağlayan bileşiklere verilen genel isimdir. Yapısal destek dışında osteoindüktif etkileri bulunmamaktadır[140].

Kemik flepleri, ortopedik cerrahlar tarafından işlevselliği ve sınıflama kolaylığı açısından vaskülarize kemik greftleri olarak isimlendirilir[46]. Kemik greftlerine göre daha uzun ve zorlayıcı defektlerde kullanılabilirler. İyileşme sürelerinin kısalığı ve yeniden şekillenme kapasitelerinin yüksekliği başlıca avantajlarını oluşturur[141]. Ayrıca, vasküler olarak güvenilir bir dokuyla çalışmak rekonstrüktif cerraha kolaylık

sağlamaktadır. Kemik fleplerinin iyi kanlanmalarından faydalanılarak çevrelerine otoplast[142], allograft (Capanna tekniği)[40] veya desellülerize kemik matriksi[143] yerleştirilebilir[144]. Kemik şekillendirmesi gerektiğinde çeşitli osteotomiler uygulanarak mandibular rekonstrüksiyonda kullanılabilir, çift namlulu (double-barrel) veya ekleme yakın yerlerde “V” şeklinde yerleşimi sağlanabilir[145].

## **1.8. Fibula Flebi**

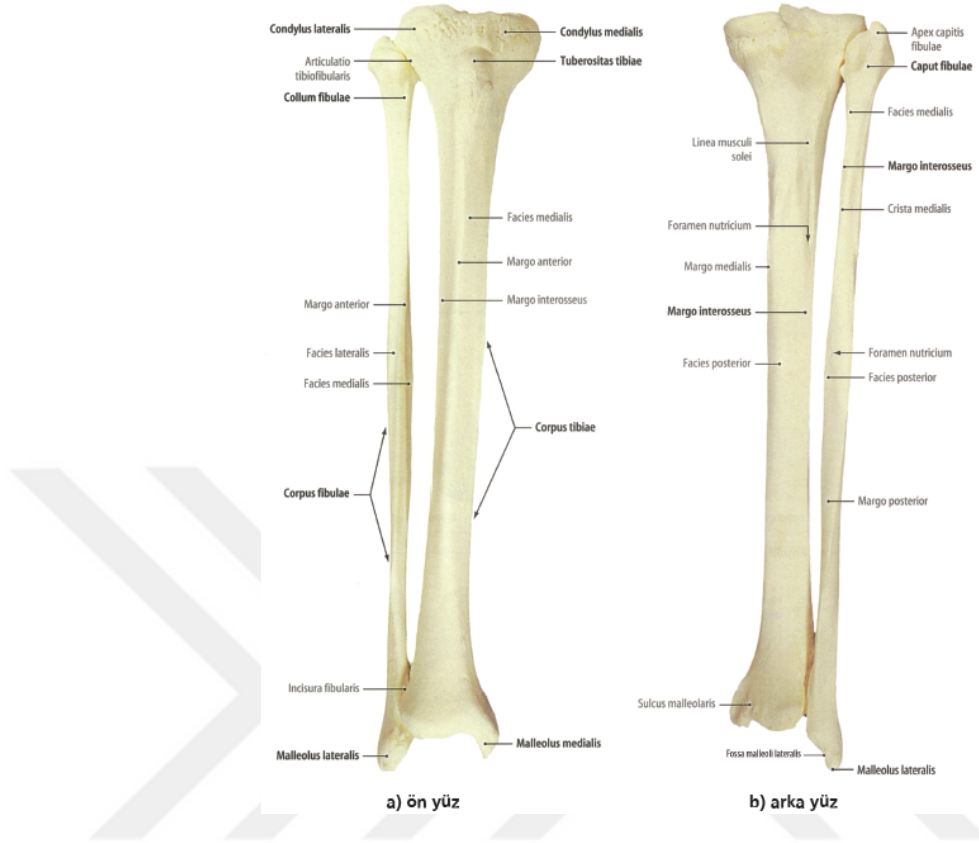
Fibula flebi, vaskülarize kemik dokusu ihtiyacı olan rekonstrüksiyonlarda kullanılan flepler arasında en sık kullanılan kemik flebidir.[146] Morbiditesinin düşüklüğü, yeterli uzunlukta kortikal kemik sağlaması, diseksiyon kolaylığı ve güvenilirliği, kullanımında çeşitli yöntemlere izin vermesi ile birleşerek popülerleşmesine yardımcı olmuştur.

Uzun kemik diyafiz defektlerinde ve mandibular defektlerde altın standart olarak değerlendirilir. Bunun dışında ayak bileği[147], el bileği[148], pelvik[149], spinal[150] ve genital[151] rekonstrüksiyonlarda kullanımı mevcuttur.

Çalışmamızda tümör sonrası oluşan kemik defektlerinin onarımında fibula kemik flebi ve bu flebin çeşitli varyasyonları kullanılan hastalar incelenmiştir.

### **1.8.1. Fibula anatomisi**

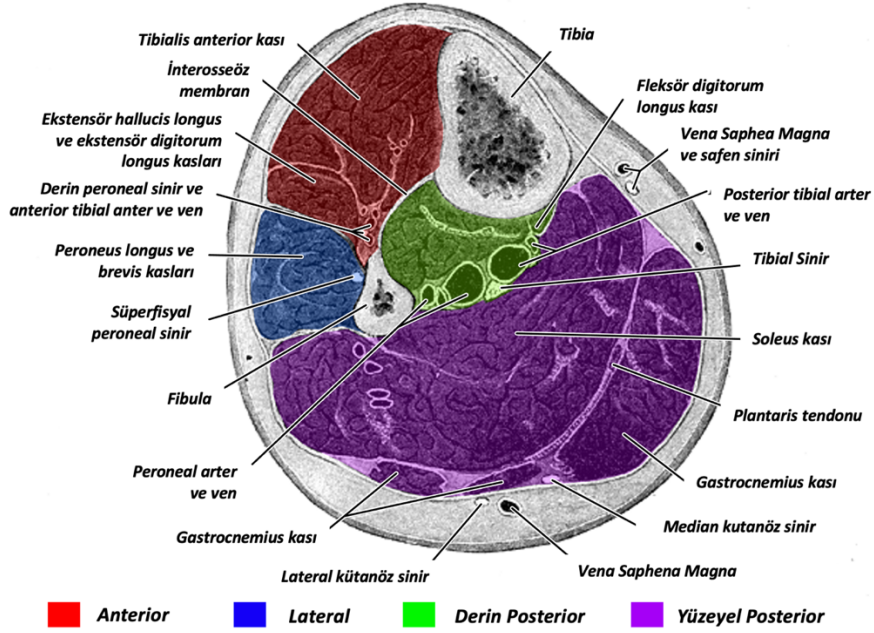
Fibula, bacak (kruris) dış-yan tarafında tibia komşuluğunda bulunan, yetişkinde ortalama boyu 40 cm, genişliği 1,5-2 cm olan ve aksiyel yüklenmede primer fonksiyonu bulunmayan, dört yüze sahip bir kemiktir. Diz ekleminde görev almamakla beraber, proksimal ucu (kaput fibulae) tibia ile eklemleşir. Distalinde, ayak bilek ekleminde, talus ile eklem yapar (facies articularis malleoli) ve lateral malleolu oluşturur. Fibula ile tibia arasındaki boşluk spatium interosseum olarak ve burada bulunan septum, membrana interossea cruris olarak isimlendirilir[152]. (**Şekil 17**)



**Şekil 17. Fibula ve tibia kemik anatomisi**

Fibula aynı zamanda toplamda 9 adet kas için origo ve insersiyoyu oluşturur. 3 kas fibulanın medial yüzüne (ekstensör digitorum longus, peroneus tertius, ekstensör hallucis longus), 2 kas lateral yüzüne (peroneus longus, peroneus brevis) ve 3 kas da posterior yüzüne (soleus, tibialis posterior, fleksör hallucis longus) yapışır. Biceps femoris kası ise kaput fibulaya yapışır ve fibulayı proksimale çeken tek kاستر[152].

Tibia, fibula, cilt ve aralarındaki fasyal yapılar krurisi 4 kompartmana ayırmaktadır. Anterior kompartmanda tibialis anterior, ekstensör digitorum longus ve ekstensör hallucis longus kasları bulunur. Lateral kompartmanda peroneus longus ve peroneus brevis kasları bulunur. Posterior kompartman, transvers intermusküler septum ile derin ve yüzeysel olarak ayrılarak iki ayrı kompartman olarak değerlendirilir. Derin posterior kompartmanda fleksör digitorum longus, fleksör digitorum süperficialis, popliteus, tibialis posterior ve fleksör hallucis longus kasları bulunur. Yüzeysel posterior kompartmanda ise plantaris, soleus ve gastrocnemius kasları bulunur. Yüzeysel posterior kompartman kaslarının tendonları birleşerek aşil tendonunu oluşturur. (Şekil 18)



Şekil 18. Bacak kompartmanları

### 1.8.2. Fibula flebi vaskülarizasyon varyasyonları

Fibula, bir adet dominant endosteal damar ve buna ek olarak, minör periosteal septal ve musküler damarlar aracılığıyla beslenir. Ana besleyici damarı peroneal arterdir. Peroneal arter 1,5-2,5 mm çapa sahiptir. Besleyici endosteal arter ise yaklaşık 1 mm çapındadır ve fibulaya genellikle interosseöz membran posteriorundan, stiloid çıkıntından 15 cm distalde fibulanın uzunluğunun 2/5'ine denk gelen posterior medial kenarından girer. %19 oranında üst 1/3, %77 oranında orta 1/3, %4 oranında ise alt 1/3'ünden giriş yaptığı bildirilmiştir[153].

Peroneal arter genellikle popliteal arterden köken alır. Popliteal arterden köken alan ve ayağı besleyen 3 ana arterden biridir. Bu arterler anterior tibial arter (ATA), posterior tibial arter (PTA) ve peroneal arterdir (PR). İnsanların %10'unda peroneal arter ayağın da primer besleyici arteridir ve “peroneal arteria magna” olarak anılır. Bu 3 arterin

varyasyonları detaylıca çalışılmıştır ve 3 sınıfta incelenmiştir[154]. Ardından PR yetersizliğini de içeren Sınıf IV tanımlanmıştır ve farklı etnik gruplarda çalışılmıştır[155].

Geliştirilen sınıflamaya göre popliteal arterin anatomik dallanması aşağıdaki gibi özetlenebilir (**Şekil 19,20**):

Sınıf I-A: ATA dalını dizin altında verir, ardından oluşan TPA (Tibioperoneal trunkus), PTA ve PR dallarını verir.

Sınıf I-B: ATA, PTA ve PR 0.5 cm'lik bir mesafede diz ekleminin inferiorunda dallanır.

Sınıf I-C: PTA dalını dizin altında verir, ardından oluşan anterior TPA, ATA ve PR dallarını verir.

Sınıf II-A-1: ATA diz ekleminin superiorunda ayrılır ve düz şekilde ilerler.

Sınıf II-A-2: ATA diz ekleminde/eklemin superiorunda ayrılır ve proksimalde mediale ilerler.

Sınıf II-B: PTA diz ekleminde/eklemin superiorunda ayrılır, ATA ve PR beraber ilerler.

Sınıf II-C: PR diz ekleminde/eklemin superiorunda ayrılır, ATA ve PTA beraber ilerler.

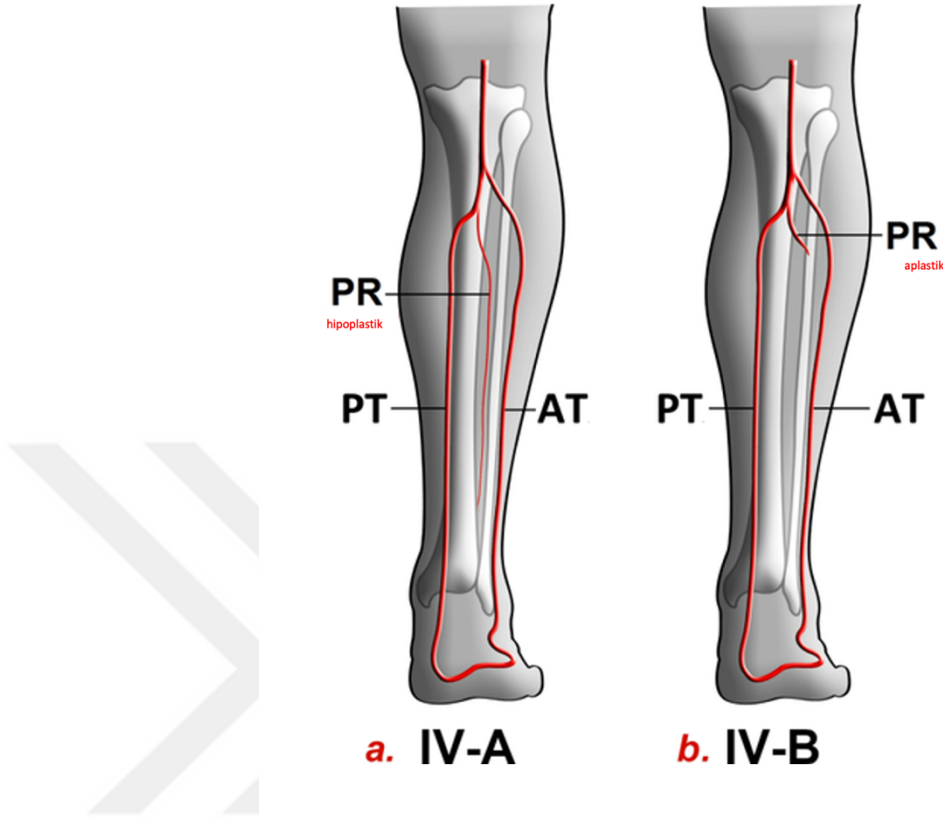
Sınıf III-A: PTA hipoplastik-aplastik izlenir. Distali PR tarafından kompanse edilir.

Sınıf III-B: ATA hipoplastik-aplastik izlenir. Dorsalis pedis PR tarafından kompanse edilir.

Sınıf III-C: ATA ve PTA hipoplastik-aplastik izlenir. Dorsalis pedis ve PTA, PR tarafından kompanse edilir.

Sınıf IV: PR hipoplastik-aplastik izlenir. (IV-A hipoplastik PR, IV-Boplastik PR)

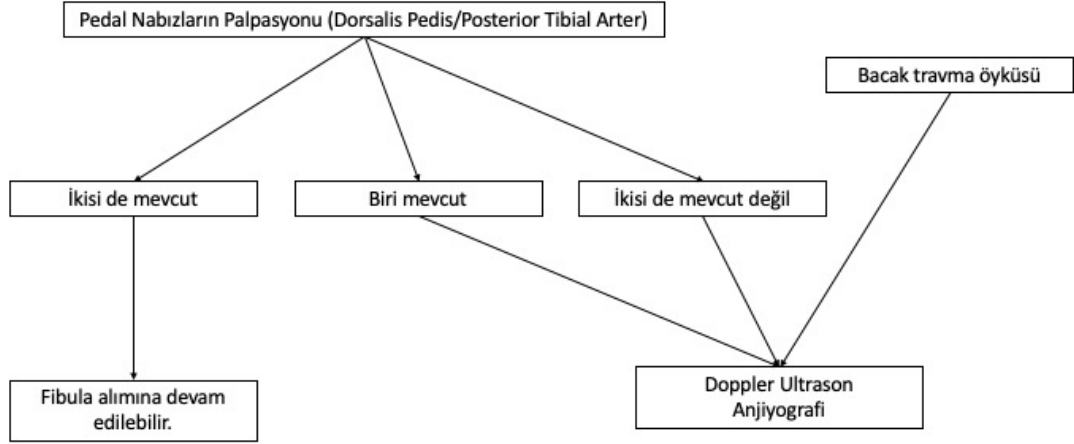




Şekil 20. Abou-Foul ve ark. tarafından eklenen Sınıf IV varyasyonlar

Sınıf III-B hastalarda fibula flebi için görece kontraendikasyon belirtilmiştir. Sınıf III-C anomaliye sahip hastalarda, hem anterior tibial arter hem de posterior tibial arter yetersizliği görüldüğü için peroneal arter kökenli fleplerin kullanımında ayak iskemisi oluşacağından dolayı fibula flebi mutlak kontrendikedir. Aynı zamanda Sınıf IV anomali bulunan hastalarda peroneal arter yokluğundan dolayı fibula flebi kullanılamaz.

Bu varyasyonlar göz önünde bulundurularak preoperatif değerlendirme amacıyla bir algoritma geliştirilmiştir. (Şekil 21) Arteria dorsalis pedis ve arteria tibialis posterior nabızları palpe edilerek ikisi de mevcutsa görüntüleme önerilmemekte, en az biri alınamıyorsa veya travma öyküsü varsa renkli doppler USG (Doppler Ultrason Anjiyografi) önerilmektedir[156].



Şekil 21. Fibula flebi diseksiyonu öncesi vasküler muayene algoritması

### 1.8.2.1. Cilt adası damarları

Fibula flebinin avantajlarından birisi rekonstrüksiyon sırasında kemik defektlerine ek olarak eşlik eden kas ve cilt eksikliklerinin de tedavi edilebilmesidir. Lateral bacak cildi, perforatörler üzerinden flebe dahil edilebilir. Bu perforatörler septokutanöz, muskulokutanöz veya septomuskuler perforatörler olarak sınıflandırılabilir[49].

Güncel teknolojik yöntemler sayesinde ameliyat öncesi doppler ultrasonografi yardımı ile perforatörlerin yeri, akımı ve izlediği yol görülebilse de 1990 yılında Yoshimura ve ark. tarafından yapılan bir çalışma bu perforatörlerin yerlerini ve sayılarını araştırmıştır[153]. 3 ila 8 adet perforatör (ortalama 5 adet) bulunmuştur. Fibula proksimal %20 çevresinde görülen cilt perforatörlerin en sık peroneal arter harici damarlardan köken aldığı görülmüştür. Ameliyat öncesi BT anjiyografi ile de vasküler anatomi detaylı olarak incelenebilir[157].

### 1.8.3. Flep diseksiyonu cerrahi tekniği

Supin pozisyonda, turnike altında çalışılması ve diz ekleminin 135 derece, kalçanın 60 derece fleksiyona getirilmesi önerilir. Lateralde çalışılacağı için diz medialden desteklenir. Kaput fibula ve lateral malleol işaretlenir ve aralarına düz bir çizgi çizilir. Eğer cilt adası da dahil edilecekse, çizginin posteriorunda bulunan perforatörler vasküler doppler cihazı ile işaretlenir. Çizginin orta noktası yaklaşık olarak endosteal damarın kemiğe giriş noktasıdır. Alınacak kemik segmentinin bu besleyici arterin çevresinde planlanması önerilir.

Peroneal kasların posterior sınırından düz veya eğimli bir midlateral insizyon kullanılabilir. Fasyaya ulaşılma kadar diseksiyon devam edilir. Peroneus longus ve soleus kasları arasındaki yağ doku belirlenir ve lateral kompartmana ulaşılır. Posterior intermusküler septumun anteriorundan bir insizyonla kompartmana girilir. Posterior intermusküler septumda bulunan cilt perforatrlerinin dikkatlice korunması, cilt adası dahil edilmesinden bağımsız olarak önemlidir. Diseksiyon proksimalinde, yüzeyel yerleşim gösteren ve kaput fibulayı dolaşan peroneal sinir ve yüzeyel peroneal sinir dalına dikkat edilmelidir. Kemik flebi alınırken 2-3 mm bir kas dokusunun kemik üzerinde bırakılması, periosteal kanlanmayı korumak için önemlidir. Anterior intermusküler septum açılarak anterior kompartmana ulaşılır. Ekstansör digitorum longus ve ekstansör hallucis longus kasları diseke edilerek derin peroneal sinir, anterior tibial damarlar ve interosseöz membran ortaya çıkarılır. Proksimalde peroneal damarın görülebilmesi için soleus kasında giden perforatörlerin ayrılması önemlidir.

Fibula proksimalinde peroneal damarlar diseke edilerek devam edilir. Bu seviyede peroneal damarlar genellikle tibialis posterior ve fleksör hallucis longus kasları arasındadır. Peroneal arter distale doğru diseke edilir ve perforatörler dikkatli şekilde ayrılır. Fibulanın pedikülden ayrılmaması bu aşamada önem arz eder.

Distale ilerlendikten sonra lateral traksiyon altında, pedikül korunarak fibula distalden ve proksimalden osteotomize edilir. Fibula proksimalinde 4 cm, distalinde 6 cm uzunluğuunda sağlam kemik bırakılması diz ve ayak bileği eklem fonksiyonlarının

korunması için önemlidir. Osteotomi hatlarını bir miktar aşan bir periosteum-kas dokusunun korunması rekonstrüksiyon sırasında plak-vida sistemlerinin üstünü örtmek için faydalı olabilir.

Distalde interosseöz membran açılarak derin posterior kompartmana girilir. Diseksiyon ilerledikçe kemiğin laterale traksiyonu kolaylaşır tüm cerrahi alana kolaylıkla ulaşılabilir. Fleksör hallucis longus kası, peroneal pedikül medialinden insize edilir. Bu sayede kas içerisinden fibulaya gelen damarlar korunmuş olur. Tibialis posterior kası da benzer şekilde ayrılır ve fibula üzerinde bir miktar kas dokusu bırakmak önemlidir.

Vasküler pedikül bifurkasyona veya trifurkasyona kadar diseke edilir. Fleksör hallucis longus kasına giden sinir dalının korunması geç dönemde görülebilecek başparmak pençeleşmesini (clawing) ve kontraktürü önlemek için önemlidir. Turnike açıldıktan sonra ve vasküler pedikülü ayrılmadan önce, mikroklemp yardımı ile pedikül geçici olarak klemlenerek ayak dolaşımının peroneal arter yokluğunda da devam ettiğinin görülmesi olası komplikasyonları önlemek için önemlidir[158].

Flep ayrılması sonrası donör alanda mevcut tibialis posterior kası ve fleksör hallucis longus kası birbirine ve interosseöz membrana sütüre edilir. Bu sütürasyon sırasında ayağın nötral pozisyonda tutulması önemlidir. Dren yerleştirilmesi sonrası donör alan katlarına uygun şekilde kapatılır.

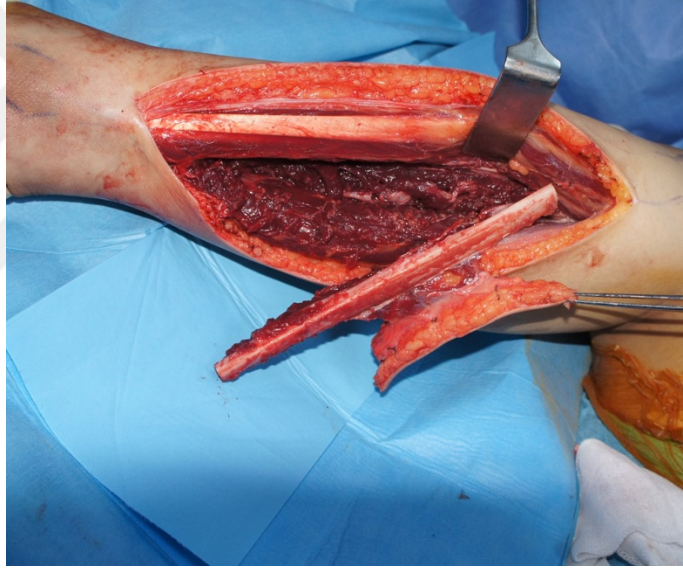
Ameliyat sonrası dönemde kompartman sendromu gelişme riski bakımından dikkatli olunması gerekir. Deri greft kullanılsın veya kullanılsın, posterior diz altı atel kullanımı ağrı kontrolü, hematoma riskinin azaltılması, ödemin azaltılması ve hastanın uygun zamandan önce mobilizasyonunun önlenmesi açısından önemlidir.

### **1.8.3.1. Osteokütan flep**

Doppler ultrasonografi ya da diğer radyolojik görüntülemelerle ile belirlenen cilt perforatörleri, özel tasarımlar haricinde, merkeze yerleştirilerek cilt adası fibulanın orta 1/3'lük kesimi üzerinden tasarlanır. (Şekil 22) Cilt adası 14 cm genişliğe kadar alınabilir ancak 6 cm üstü genişlikteki fleplerde kompartman sendromunu engellemek için primer

kapama yerine deri grefti ile kapama önerilir[158]. Çoğunlukla tam kalınlıkta deri grefti ile kapama kullanılırken, kısmi kalınlıkta deri grefti veya lokal flep seçenekleri de mevcuttur[159]. Flep teknikleri içerisinde iki taraflı V-Y ilerletme flepleri ile kombine tam kalınlıkta deri grefti[160] ve peroneal arter veya posterior tibial arter kökenli propeller perforatör fleplerin[161-163] kullanımı tanımlanmıştır.

Cilt perforatörleri genellikle posterior intermusküler septum içerisinde soleus ve peroneal kasların arasından ilerler. Anterior insizyon sonrası fasya üzerinden posteriora ilerlenerek cilt perforatörlerinin tanımlanması önemlidir. Superfisyal peroneal sinir bu planda yer alır ve korunması gereklidir.



Şekil 22. Osteokutan fibula flebi hasta fotoğrafı (Dr. Nuh Evin'in arşivinden)

### 1.8.3.2. Masif kemik grefti ile kombine fibula flebi kullanımı

Kemik flepleri ile birlikte kemik allogreftlerinin kullanımı hakkında ilk bildirimler 1991 yılında raporlanmış[164] olsa da makale şeklinde ilk yayın 1993 yılında yapılmıştır[165]. Capanna ve ark. tarafından yıllar içinde orta ve uzun dönem sonuçlarının da yayınlanması ile teknik yaygınlaşmıştır. Bu teknikte, otolog kemik flebi çevresine kemik allogrefti yerleştirilerek kemik defektlerinin onarımının sağlanması amaçlanmaktadır[40].

Allogreft yerine kişiden çıkarılan tümöral kitlenin radyasyon, pastörizasyon veya sıvı nitrojen ile işlemden geçirilerek canlı hücrelerden arındırılması (desellülerizasyon/devitalizasyon) sonrası tekrar yerine iade edebilmesi de araştırılmış ve başarılı sonuçları raporlanmıştır[166,167]. Bu teknikle yapılan rekonstrüksiyonlar “sosisli sandviç (hot-dog) tekniği” veya “çörek içinde kemik (bone in the bun) tekniği” olarak da isimlendirilir.

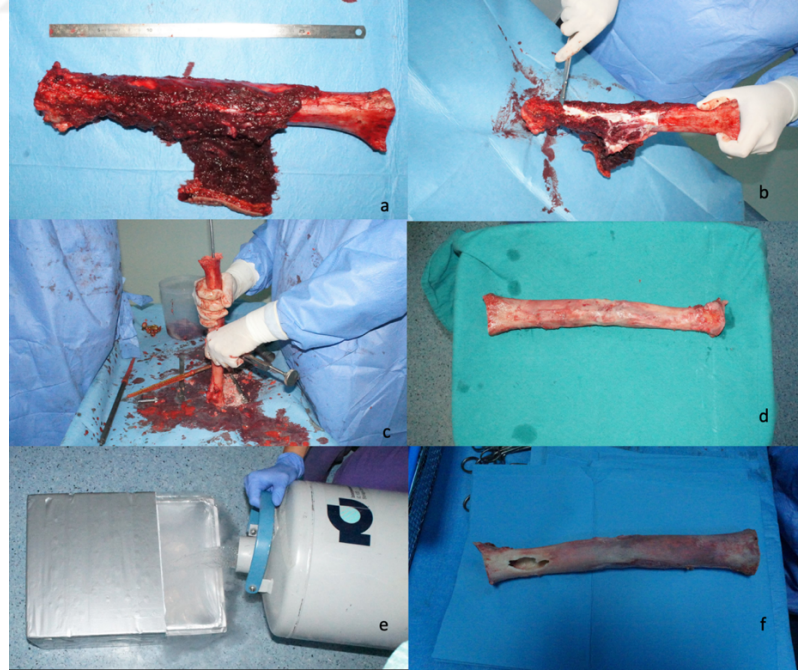
### **1.8.3.3. Tümöral dokunun devitalizasyonu**

Sıvı nitrojen ile tedavi yöntemi ilk olarak Cooper tarafından 1962 yılında beyin tümörlerinin lokal tedavisinde bildirilmiştir[168]. Kemik tümöründe kullanımı ise 1969 yılında Marcove ve Miller tarafından bildirilmiştir[169]. Hastadan çıkarılan tümörün sıvı nitrojen ile işlem görmesi sonrası kullanımı ise maksillofasiyal cerrahide 1978 yılından bu yana birçok yayında mevcuttur[170-172]. Sıvı nitrojenin etkileri tümör hücrelerinin soğuğa dayanıksızlığını[173] ve hızlı soğutma sonrası yavaş çözünmenin tümöral dokuya en çok zarar veren yöntem[174] olduğuna yönelik çalışmalarda raporlanmıştır. Bu etkinin buz kristali oluşumu ve hücrelerin dehidrasyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir[175].

Sıvı nitrojen ile devitalizasyon yönteminin etkinliği öncelikle Yamamoto ve ark. tarafından raporlanmıştır[176]. Bu protokolde sığırlardan eksize edilen osteosarkom kitleleri 20 dakika sıvı nitrojen (-196 °C) içerisinde, ardından 15 dakika oda sıcaklığında (20 °C) ve son olarak 15 dakika fizyolojik salin solüsyonu (30 °C) içerisinde tutulmuştur. Erken çalışmalarda oda sıcaklığında bekletilme aşaması atlandığında kırık oluştuğu, ancak 15 dakika oda sıcaklığında tutulan dokuların fizyolojik salin solüsyonuna konulma aşamasından geçirildiğinde kırılmadığı bildirilmiştir. Çalışmadaki bekletilme süreleri de kemik içi sıcaklık ölçümleri aracılığı ile ön çalışmalarla belirlenmiştir. İşlem sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücre viabilitesinin ve proliferasyon potansiyellerinin kalmadığı, ayrıca basınç dayanıklılığının normal kemik ile benzer olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sıvı nitrojen işleminden geçen kemikler ile otoklav ile işlem gören (135 °C’de 10 dakika) kemikler karşılaştırıldığında, otoklavla işlem gören kemiklerin yaklaşık 1/3 oranında dayanıklılık kaybına uğradığı bildirilmiştir.

Pastörizasyon işlem sürecinde çıkarılan kemik dokusu 60 °C sıcaklıkta 30 dakika bekletilerek hücrelerinden arındırılmaktadır. Yöntemin güvenilirliği Manabe ve ark. tarafından 1993 yılında gösterilmiştir[177]. Bu yöntemle mekanik dayanıklılığın otoklav ve kaynatma yöntemlerine kıyasla daha az azaldığı bildirilmiştir. Ancak yöntemin uzun süreli kullanım sonuçları Lee ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan ve 26 yıllık bir dönemi içeren çalışmada “heves kırıcı” olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni ise kısa dönem sonuç raporlarına ve küçük kohort gruplarıyla yapılan çalışmalara kıyasla kendi uzun dönem deneyimleri ve geniş hasta gruplarında buldukları yüksek komplikasyon oranları olarak gösterilmiştir[178].

Bu çalışmada Yamamoto ve ark. tarafından tanımlanan teknik kullanılmıştır. Çıkarılan tümöral dokudan patolojik çalışma amaçlı örnek alınmasının ardından yumuşak dokular ve medüller dokular ayrılmıştır. Kalan tümöral kemik dokusu 20 dakika sıvı nitrojen (-196 °C) içerisinde, ardından 15 dakika oda sıcaklığında (20 °C) ve son olarak 15 dakika fizyolojik salin solüsyonu (30 °C) içerisinde tutulmuştur. (Şekil 23)



Şekil 23. Çıkarılan tümöral dokunun devitalizasyon süreci a) Tümöral dokunun biyopsi yapılan cilt insizyonu ve hattını kapsayacak şekilde eksizyonu b) Yumuşak dokunun uzaklaştırılması c) Medüller dokunun uzaklaştırılması d) İç ve dış kemik dış dokulardan arındırılmış kemik e) Sıvı nitrojen uygulaması f) Devitalizasyon sonrası kemik

#### 1.8.4. Fibula flebinin adaptasyonu

Uzun kemik diyafizer defektlerinde fibula flebinin iki ucu intermedüller olacak şekilde kemik defektine yerleştirilmelidir. Stabilizasyon sonrası allogreft veya kemik skaffoldu yerleştirilecek ise bu dokular fibula flebinin çevresine yerleştirilir, sabitlenir ve üzerinde açılan kemik pencere içerisinden vasküler pedikül, alıcı damarlara ve eğer dahil edilmişse cilt adası, defekte ulaştırılır. (Şekil 24)



Şekil 24. Kemik skaffoldu ile birlikte osteokutan fibula flebi kullanımı (Dr. Nuh Evin'in arşivinden)

Capanna ve ark. tarafından tanımlanan teknikte tibial ve femoral rekonstrüksiyonlarda fibula ve allogreft yerleştirilmesi ve fiksasyonu detaylı anlatılmıştır[40].

Tibial rekonstrüksiyonlarda fibula, tibianın defekt distalindeki medüller kanalına 2-3 cm ilerletilmektedir. Proksimalde ise metafiz veya epifiz ortasına hizalanmalıdır. 3,5 mm interfragmenter vidalar ile fiksasyonu sağlanmaktadır. Ardından allogreft osteotom ile

uygun uzunlukta kesilmekte ve fibulanın içine girmesine izin verecek kadar kortikal ve kanselöz kemik, allogreft içerisinde eksize edilmektedir. Bu teknikte allogreft tek parça halinde kalır ve rotasyonel bir hareketle fibula çevresine sarılır. Allogreft yerleşim kolaylığı açısından longitudinal olarak ayrılıp mini-plaklar veya serklaj telleri ile de stabilize edilebilir. Proksimal ve distal kemik güdükları ile olabildiğince geniş bir temas alanı sağlanması amaçlanmaktadır. Periost korunduğu durumlarda osteotomi hattının periost ile örtülmesi önerilmektedir.

İntraepifizyal tibial rezeksiyonlarda, proksimal fiksasyon 3,5 mm kortikal vida veya 4 mm kannüle vidalar ile allogrefti sıkıca tutmak amacıyla çevresel ve oblik olarak yapılmaktadır ve distal fiksasyonda düz plak ve kortikal vidalar kullanılmaktadır. Metafizyal rezeksiyonlarda ise proksimalde L-şekilli plak, distalde düz plak olacak şekilde kortikal vidaların kullanılması önerilmektedir. Diafizyal rezeksiyonlarda bir adet tüm allogreft boyunca ilerleyen ve iki uçtaki kemik güdüğüne de ulaşan uzun bir plak kullanımı önerilmektedir.

Femoral rekonstrüksiyonlarda ise fibula flebinin intramedüller yerleştirilmesi ve çevresine greftin yerleştirilmesi sonrası uzun lateral kondiler plak veya LISS (less invasive stabilization system) plağı kullanılarak fiksasyon sağlanmaktadır. 3,5 mm vidalar ile fibula flebi fiksasyonu sağlanır. İç içe geçmeleri mümkün olmadığı takdirde fibula flebinin femur medialine, kemik greftinin ise laterale konulması önerilir. Bunun nedeni femurun mekanik yük aksının femur medialinden (femur başından diz ortasına doğru) geçmesidir.

#### **1.8.5. Fibula flebinin iyileşmesi ve radyolojik değerlendirme**

Vasküler komplikasyon yaşanmayan kemik fleplerinin iyileşmesi, kemik kırığı iyileşmesi ile benzerlik gösterir. Ayrıca bu iyileşme, kemik greftlerinin iyileşmesinden farklıdır[179]. Kemik fleplerinin iyileşmesi sırasında kırık iyileşmesine etki eden faktörlere ek olarak gereksiz enstrümantasyon ve flep dolaşımını kötü etkileyecek müdahalelerden kaçınmak gerekir.

Kemik fleplerinde kemik iyileşmesi değerlendirmesinde genellikle klinik değerlendirme kullanılmaktadır. Klinik değerlendirmede kemik köprüleşmesi, kallus oluşumu ve kırık hattının kaybolması ön planda değerlendirilir[180]. Bu değerlendirme sırasında kemik açılanma bozuklukları, fiksasyon materyallerinin bütünlüğü ve hastanın fonksiyonel durumu da göz önünde bulundurulur. Farklı anatomik bölgelerde ve durumlarda çeşitli özel skorlama sistemleri tanımlanmıştır. Tibia kırıklarının intramedüller çivi ile müdahale sonrası iyileşmesinin değerlendirmesi için geliştirilen “tibia kırıklarında radyografik kaynama ölçeği” (radiographic union scale in tibial fractures – RUST)[181], uzun kemik kaynamasının değerlendirmesinde direkt grafi ve BT görüntülerinin kullanan “kemik defektlerinin yeni biyomedikal mühendislik yaklaşımlarıyla rejenerasyonu” (Regenerating bone defects using new biomedical engineering approaches – REBORNE) ölçeği[182] bunlara örnektir. 2011 yılında Vannabouathong ve ark. farklı metodolojileri incelemiş ve standart bir yöntem olarak RUST skorunun gelecekteki araştırmalarda kullanışlı olacağını belirtmişlerdir[183]. Bu ölçekte, anteroposterior ve lateral grafileri kullanarak anterior, posterior, lateral ve medial korteks devamlılığını ve kallus oluşmasını inceleyerek her birine 1-3 arası puan verilerek (**Tablo-2**) kemik kaynaması 4-12 puan arasındaki skorlarla değerlendirilmektedir. RUST skorlarını, tibia kemik kırıklarının intramedüller çivi ile onarımını değerlendirmekten çıkararak uzun kemik kaynaması için genelleyen bir değerlendirme ölçeği geliştirilmemiştir. Ancak, radyolojik kemik kaynamanın değerlendirilmesinde bir konsensus oluşturulamamıştır ve bilimsel yayınlarda kaynama durumunun bildiriminde klinik değerlendirme kullanımı devam etmektedir.

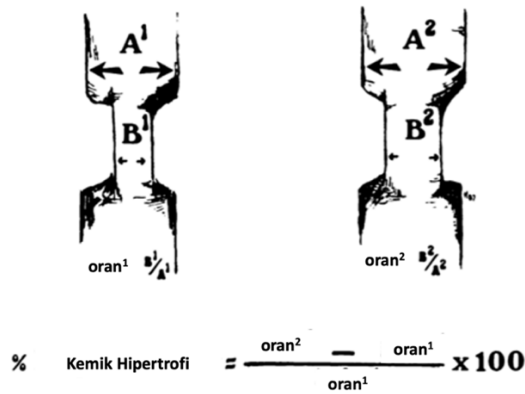
Kemik fleplerinde ise durum daha da karmaşıktır. Kemik genişliğinin aynı olmaması, kemiğin intramedüller ilerletilme durumu ve en az 2 ayı kaynama bölgesinin bulunması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu durumda ayrı ayrı kırık hatlarının RUST skorları değerlendirilerek skorların ortalaması alınabileceği gibi toplamı da kullanılabilir ancak toplamlarının kullanıldığı durumlarda çift namlulu veya V-şeklinde kemik flebi kullanımında skor normalizasyonu sağlanamaz. Bu nedenle, bu çalışmada RUST sistemi modifiye edilerek kullanılmıştır. Enstrümantasyon nedeni ile değerlendirilemeyen korteksler hesaplama dışı bırakılarak RUST skorlaması kullanılmış olup, anteroposterior ve lateral grafilerde kemik kaynaması gerçekleşmesi hedeflenen bütün kortekslerin

skorları toplamı alınmıştır ve toplam alınabilecek maksimum skor (değerlendirilen korteks sayısı x 3) ile oranlanarak yüzdelik skorları kullanılmıştır.

RUST Değerlendirmesi	
Skor	Radyolojik Kriter
1	Kırık hattı görünüyor, Kallus yok
2	Kırık hattı görünüyor, Kallus Mevcut
3	Kırık hattı görünmüyor, Kallus Mevcut

Tablo 2. RUST değerlendirme

Kemik fleplerinin mekanik yük altında hipertrofiye uğradığı literatürde ortaya konulmuş olup [184,185] hipertrofi oranı matematiksel olarak hesaplanabilir[179]. Hesaplama, aynı radyolojik çekim açısı kullanılmak şartıyla görüntünün büyütmesi veya kemiğin çekim kaynağına uzaklığındaki değişimin etkisinin giderilmesi hesaplanmaktadır. Kemik greftinin veya flebinin genişliği hesaplanarak, sağlıklı kemik dokusunun genişliği ile oranlanmakta ve bu şekilde standardizasyon sağlanmaktadır. Takip süresi sonrasında, oran tekrar hesaplanarak bu iki standardize değer arasındaki farkı hipertrofi oranını ortaya konulmaktadır. (Şekil 25) Kemik hipertrofisi fenomeni sayesinde görece büyük kemiklerin rekonstrüksiyonunda daha ince kemiklerin kullanılması mümkün olmaktadır.



Şekil 25. De Boer ve Wood tarafından tanımlanan endeks

Fibula flebinin hipertrofisi, 1989 yılında Herman de Boer ve Michael Wood tarafından bir gözlem olarak ortaya konulmuş olup, oluşturdukları skala üzerinde yaptıkları hesaplamalarda intramedüller çivi ile sabitlenmiş ve bu internal fiksasyon yöntemi sayesinde üzerine binen yük azaltılmış fibula fleplerinin hipertrofi oranının yük paylaşımı yapılan fibulalara kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir[179]. Bu tarihten önceki çalışmalarda, genel anlamda kemik homeostazında kemik üzerindeki mekanik stresin olumlu bir faktör olduğu[186], uzun kemiklerde stres arttırıldığında hipertrofi adaptasyonunun geliştiği[187] ancak aşırı stres yüklenmesi durumlarında stres kırıklarının oluştuğu[188] bildirilmiştir.

Multidisipliner çalışma sonucu yaygınlaşan ekstremitte koruyucu cerrahi ve serbest doku nakilleri sayesinde fibula flebi ile uzuv koruyucu cerrahi sonuçları literatürde daha fazla yer bulmaya başlamıştır. El-Gammal ve ark. hasta yaşının ve fibula flebinin kaynama zamanının hipertrofiye etki eden faktörleri ve hipertrofinin cerrahi sonrası 3. yıla devam ettiğini bildirmişlerdir[189].

Fibula flebinin aktarımı sonrası hipertrofi olmamasının çeşitli sebepleri olabilir. Bunlar arasında flebin dolaşımının yitirilmesi ve greft haline gelmesi[190], mekanik stres altında bulunmaması (flebin iki ucuna uzanan intramedüller çivi, fibula flebi boyunca yerleştirilmiş ve fibula flebinden mekanik yükü alan kanselöz kemik grefti ve eksternal fiksator)[191] gösterilmiştir.

#### **1.8.6. Hasta ve flep takibi**

Cerrahi sonrasında gereklilik halinde hastanın yoğun bakıma transferinin yapılması, nabız, kan basıncı, oksijen saturasyonu açısından monitörizasyonu, bası yarası önlemi açısından pozisyon değişimine ve pansuman değişimine dikkat edilmesi önemlidir. Hastanın sıvı ve kan ürünleri replasmanlarının yapılması ve yapılan cerrahiye ve hastanın ek komorbiditelerine uygun şekilde diyetinin düzenlenmesi gereklidir.

Fibula flebi yapılan hastalarda serbest veya pediküllü transferler sonrası donör bacak veya bacaklara posterior atel uygulanması önerilmektedir. Diz altı elastik bandaj

uygulaması da tanımlanmıştır ancak popülerlik kazanmamıştır. Atel ile immobilizasyon süresi için öneriler 5 gün ile 2 hafta arasında değişiklik göstermektedir. Ayrıca, donör alanın ve alıcı bölgenin elevasyonu donör alanda ve flepte ödemin azaltılması ve flebin venöz dönüşünün rahatlatılması açısından önerilmektedir[192-194]. Atel çıkarılması sonrası fizik tedavi sürecinin başlatılması ve uygun yara yeri bakımının devamı önerilmektedir.

Donör alan takibinde dikkat edilmesi gereken önemli bir komplikasyon kompartman sendromudur. Ağrı, nabızsızlık, parestezi, solukluk, basınç artışı ve paralizi ile karakterizedir. Ayağın dorsifleksiyonuyla ağrı ve klinik tabloyla orantısız yüksek ağrı hasta tarafından ifade edilebilecek şikayetlerdir. Cerrahi sırasında epidural anestezi veya cerrahi sonrası epidural hasta kontrollü analjezi (PCA) uygulanan hastalarda ağrı hissi olmadığından dolayı daha da dikkat edilmesi gerekmektedir. Atel uygulaması, bacağın elevasyonu, dren yerleştirilmesi ve primer kapamanın zorlanmaması kompartman sendromunu önlemek açısından önerilerdir. Kerrary ve ark. tarafından 2009 yılında bildirilen bir vaka sunumunda, daha önce fibula flebi kullanımı sonrası 4 kompartman sendromu bildiri mi olduğu belirlenmiştir[195]. Buna rağmen, sonuçları çok ciddi olabilecek bu komplikasyonun önlenmesi ve gereğinde erken müdahalede bulunulması için klinik takip önemlidir.

Flebe dahil edilen doku tipleri ve flebin görülebilen yüzeylere ulaşımı flep takibini şekillendirir. Osteokutan fibula flebi kullanımı durumunda flebin dolaşım takibi cilt adası üzerinden yapılabilmektedir[196]. Cilt adasının dolaşımının bozulması arteryal veya venöz problemlere işaret edebilmekle beraber cerrahi eksplorasyon endikasyonu da oluşturabilmektedir. Cilt adasına gelen kan akımının anastomoz sonrası peroneal arter yoluyla fibulaya, oradan da cilt perforatörü veya perforatörleri yoluyla cilt adasına geldiği göz önünde bulundurulmalıdır. Cilt adasına gelen perforatör arter veya venlerin hematom sonucu bası altında kalması, kıvrılması veya hasar sebebiyle tromboze olması durumunda cilt adası dolaşımının bozulabileceği, bu nedenle cilt adasındaki her dolaşım probleminin anastomoz hattında bir problemi göstermeyeceği bilinmelidir. Ancak, cilt adası dolaşımının doğal izlenmesi, flep dolaşımının istenildiği gibi devam ettiğini göstermektedir[158].

Cilt adası dolaşımının takibinde klinik muayene, iğne batırma testi, nabız oksimetresi, lazer doppler, doku pH değeri ve doppler ultrasondan faydalanılabilir[197]. Klinik muayenede flebin sıcaklığı, rengi ve turgoru önemlidir. Doppler ultrasonda yüzeysel perforatör damarların kan akışı teyit edilebilir. Doppler ultrasonun kullanımının dezavantajı derin yapılarda veya arada farklı tipte maddeler (hava, seroma, hematoma, kemik) bulunması durumunda etkinliğinin düşmesidir.

Farklı çalışmalarda ve kliniklerde farklı flep takibi algoritmaları uygulanmaktadır. Flep pedikülünde trombozun %80'inin ilk 2-3 gün olduğunu gösteren çalışmalardan ve 3 saatin üzerinde iskemi sonrası kas fleplerinde geri döndürülemez bir hasar geliştiği bilgisinden yola çıkılarak ilk 24-48 saat saatlik takip ve sonrasında sıklığı azalacak şekilde bir flep takip algoritması önerilmektedir[197]. Kliniğimizde ilk 24 saatte saatlik, sonraki 24 saat 2 saatte bir, sonrasında ise yavaş yavaş süre uzatılarak 6 saatte bire düşülecek şekilde bir algoritma izlenmektedir. Ayrıca, hastanın ilk 24-48 saat içerisinde tekrar operasyona alınma ihtimali göz önünde bulundurularak bu sürede oral beslenmemesi önemlidir.

Cilt adası olmayan, gömülü fibula fleplerinde makroskopik gözlem yoluyla flep takibi mümkün değildir. Doppler ultrason ise anastomoz konumuna göre kullanılabilir ancak güvenilirlikleri tartışmalıdır[198]. Gömülü fleplerde ise implante edilebilir doppler cihazları geliştirilmiştir ancak dolaşım bozukluğu açısından yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Cihazın yer değiştirmesi, cihaz problemi gibi nedenlerle dolaşımın doğal olduğu durumlarda gereksiz ek cerrahi eksplorasyonlara sebep olabilir. 2016 yılında yapılan meta-analizlerinde, Han ve ark. 8-17% oranında yalancı pozitiflik bildirmişlerdir[199]. 2023 yılında Wu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise yalancı pozitiflik oranı %30.5 olarak raporlanmıştır[200]. Ancak, herhangi bir monitörizasyon yöntemi kullanılmaya göre implante edilebilir doppler kullanımının flep sağ kalımını arttırdığını belirtmişlerdir.

Fibula flebi takiplerinde dolaşımın gösterilmesi için kullanılacak bir diğer teknik de sintigrafik görüntülemedir. Sintigrafik yöntemlerle kemik fleplerinin metabolik aktivite gösterdiğini ve dolaşımının mevcut olduğunu göstererek yaşadıklarının teyitinin sağlandığı ilk çalışma 1979 yılında Bos ve ark. tarafından köpekler üzerinde

yapılarak yayınlanmıştır[201]. Serbest fibula flebinde bu tekniğin güvenilirliği ise Greenberg ve ark. tarafından 1989 yılında yayınlanmıştır[202]. Her iki çalışmada da teknesyum-99 difosfonat kemik taraması kullanılmıştır. Günümüzde de hem onkolojik hastalarda uzak metastaz saptanmasında ve tümör rekürrensini takibinde hem de gömülü flep takibinde sintigrafik yöntemler kullanılmaktadır[203]. Radyoaktif izotop kullanılması sebebi ile sık yapılamaması nedeni ile erken dönem flep takibinde kullanılamasa da geç dönem flebin canlılığını göstermesi açısından klinik öneme sahiptir. Ayrıca Hervas ve ark. tarafından yapılan çalışmada enfeksiyon ve kaynama sorunlarının fibulanın sintigrafide aktivite göstermediği hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

### **1.9. Cerrahi Sonrası Fonksiyonel Değerlendirme**

Hastaların cerrahi sonrası kemik kaynaması, kemik hipertrofisi ve komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ameliyatın sonuçlarının objektif bir biçimde değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ancak, bu değerlendirmeler ile hastanın günlük hayata katılımı ve psikolojik iyileşmesi değerlendirilememektedir. Bu nedenle, farklı cerrahi tekniklerin tek başlarına ve birbirlerine karşı değerlendirilmelerinde fonksiyonel ölçeklerin kullanılması önemlidir.

Literatür incelendiğinde alt ekstremitenin fonksiyonel değerlendirmesi amacıyla birçok ölçek tanımlanmıştır. Her bir ölçeğin kendi avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Bu farklılığın sebebi ölçeklerin oluşturulduğu kültürler, ölçeklerin oluşturulma amaçları, ölçeklerin içindeki boyutlar ve bu boyutların ağırlıklarıdır.

Rekonstrüksiyon ameliyatları sonrası alt ekstremitenin fonksiyonel değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçekler arasında Muskuloskeletal Tümör Cemiyeti (Musculoskeletal Tumor Society - MSTTS) skorlama sistemi[204], Alt ekstremitte fonksiyonel ölçeği (Lower Extremity Functional Scale – LEFS)[205], Toronto ekstremitte kurtarma skoru (Toronto Extremity Salvage Score - TESS)[206], Fonksiyonel durum endeksi (functional status index)[207], Kısa form-36 (Short Form-36, SF-36)[208] ve Kısa form-12 (Short Form-12, SF-12)[209] bulunur.

Değerlendirme endekslerinin geçerliliklerinin yanı sıra uygulanabilir olmaları da önemlidir. Muskuloskeletal Fonksiyon Değerlendirme Anketi (Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire – MFA), hasta tarafından cevaplandırılan 100 adet sorudan oluşmaktadır. Anketin fonksiyonel iyileşmeyi göstermedeki başarısı ortaya konulmuş olsa da 100 soruluk bir anketin uygulanmasındaki zorluk sebebiyle daha kısa ve benzer geçerlilik oranına sahip değerlendirme yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, Ware ve ark. tarafından SF-36, ve sonrasında SF-12 endeksleri geliştirilmiştir. İsimlerinden de anlaşılabilceği üzere bu ölçeklerde sırasıyla 36 ve 12 soru bulunmaktadır. Bu ölçeklerin amacı genel fonksiyonel iyilik halinin değerlendirilmesidir.

Toronto uzuv kurtarma skoru (Toronto extremity salvage score – TESS), Davis ve ark. tarafından geliştirilmiş olup kemik ve yumuşak doku sarkomu nedeniyle cerrahi geçiren hastaların iyileşmesini değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Alt ekstremitte için 29 ve üst ekstremitte için 28 farklı aktivite içermektedir. Aktiviteler hasta tarafından son 1 haftadaki fonksiyonel durum göz önünde bulundurularak 5’li Likert ölçeği ile değerlendirilip puanlanmaktadır ve ardından 100 üzerinden ölçeklenmektedir. MSTS skoru ile korelasyonu gösterilmiştir[206].

Alt ekstremitte fonksiyonel ölçeği (Lower Extremity Functional Scale – LEFS), SF-36 ile karşılaştırılarak ve sık görülen muskuloskeletal hastalıkların yol açtığı fonksiyonel kısıtlamalar göz önünde bulundurularak geliştirilmiştir. Her biri 4 puan olan 20 madde ile hesaplama yapılmaktadır ve 2 dakikada uygulanabilir olması kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

MSTS skora sistemi, TESS gibi muskuloskeletal tümörlerin rekonstrüktif cerrahileri sonrası fonksiyonel iyileşmelerinin değerlendirilmesi amacı ile Enneking ve ark. tarafından geliştirilmiş ve 1993 yılında yayınlanmıştır. 1981 yılında Uluslararası Uzuv Kurtarma Cemiyeti Sempozyumu’nda (International Society of Limb Salvage – ISOLS) rekonstrüktif işlemlerin fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında kullanılacak kriterlerin eksikliği ve bu ölçeklere olan ihtiyaç bildirilmiştir. Ardından MSTS skora sistemi geliştirilmiş ve MSTS tarafından gelecekteki sempozyumlarda ve ortak çalışmalarda kullanılması amacı ile yayınlanmıştır. MSTS skora sisteminde her biri 5 puan üzerinden değerlendirilen 6 boyut

bulunmaktadır. 3 boyut evrensel olup ekstremite rekonstrüksiyonu cerrahisi geçiren tüm hastalarda ortak kullanılmaktadır. Bu boyutlar ağrı, fonksiyon ve duygusal boyutlardır. Alt ekstremite için bu boyutlara destekler, yürüme ve yürüyüş biçimi boyutları eklenmektedir. Üst ekstremite için ise el pozisyonu, el becerisi ve kaldırma yeteneği boyutları eklenmektedir. 0, 1, 3 ve 5 puanları objektif değerlendirmeler olmakla beraber 2 ve 4 puanları arada kalınan hastalarda kullanılmak üzere değerlendiricinin yorumuna bırakılmıştır. Toplam puan, maksimum puan (30) ile oranlanarak yüzdelik sonucu değerlendirilmektedir. MSTS ölçek sistemi **Tablo-3**'te görülebilmektedir.

MSTS Skorlama Sistemi						
Skor	Ağrı		Fonksiyon		Duygusal	
5	Ağrı yok	Analjezik kullanmıyor	Kısıtlılık yok	Engellilik Yok	Çoşkun	Başkalarına önerir
4	Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu	
3	Orta - Kısıtlama yok	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	Rekreasyonel kısıtlılık	Minör Engellilik	Tatmin olmuş	Tekrar tercih eder
2	Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu	
1	Hafif - Aralıklı kısıtlayıcı	Aralıklı narkotik kullanımı	Kısmi iş gücü kısıtlılığı	Majör Engellilik	Kabullenmiş	Zorunda kalırsa tercih eder
0	Ciddi - Sürekli kısıtlayıcı	Sürekli narkotik kullanımı	İş görememe	Tam Engellilik	Beğenmemiş	Tekrar tercih etmez
Üst Ekstremité			Alt Ekstremité			
Skor	El Pozisyonu	El Becerisi	Kaldırma Yeteneği	Destekler	Yürüme	Yürüyüş Biçimi
5	180° elevasyon	Normal beceri ve duyu	Normal yük kaldırma	Desteksiz yürüme	Cerrahi öncesi ile aynı	Normal Yürüyüş
4	Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu			
3	90° elevasyon	İnce el becerisi kaybı (Minör)	Kısıtlı yük kaldırma	Breys ile yürüme	Ciddi azalma	Minör görsel bozulma
2	Değerlendirici Yorumu		Değerlendirici Yorumu			
1	30° elevasyon	Çimdikleme kaybı (Majör)	Kısmi destekli kaldırma	Bir baston kullanımı	Dışarıda yürüyememe	Minör fonksiyonel kayıp
0	0° elevasyon	Tutamama (Duyusuz El)	Kaldıramama	Çift baston kullanımı	Bağımsız yürüyememe	Majör fonksiyonel kayıp

**Tablo 3. MSTS skorlama sistemi**

## 2. GEREÇLER VE YÖNTEM

### 2.1. Hastalar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Haziran 2010-1 Haziran 2022 tarihleri arasında Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmış olan femur veya tibia da mevcut tümörlerin onkolojik cerrahi eksizyonu sonrası oluşan kemik defektlerinde fibula flebinin tek başına veya desellülerize kemik skaffoldu ile kombine kullanıldığı hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 09.08.2023 tarihli ve 2023/239 numaralı (Sayı: E-54022451-050.05.04-119926) onayı ile retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları ve tıbbi geçmişleri kaydedildi. Hastaların sahip oldukları tümörlerin tipleri, lokalizasyonları ve boyutları not edildi. Ardından cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi tedavisi görüp görmedikleri, gördülerse detayları araştırıldı. Uygulanan ameliyat tekniği, ameliyatta oluşan kemik defektinin boyutu, kullanılan fibula flebinin alındığı bacak, bilateral fibula kullanılıp kullanılmadığı, kemik skaffoldu ile kombine kullanım durumu, çift namlulu (double barrel) kullanılıp kullanılmadığı ameliyat notlarından ve dijital arşiv kayıtlarından araştırıldı. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alma durumları, erken ve geç dönem komplikasyonları incelendi. Hastaların fonksiyonel iyileşmelerini değerlendirmek amacı ile cerrahi sonrası 3. ay, 6. ay ve 12. ayda uygulanan MSTS skorları not edildi. Cerrahi sonrası 3. ay, 6. ay ve 12. ayda çekilen anteroposterior ve lateral direkt grafiler üzerinden RUST skorlarının modifikasyonu kullanılarak yüzdeler kaynama skorları hesaplandı. Ayrıca cerrahi sonrası erken dönem ve 1. yılda çekilen direkt grafiler üzerinden de Boer ve Wood'un tanımladığı formül kullanılarak [179] kemik hipertrofileri değerlendirildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri arasında femur ve tibia dışı kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu, defektin travma, ve enfeksiyon gibi nedenlerden kaynaklanması, alt ekstremitte fonksiyon kısıtlılığı bulunması (parapleji, eski travma/cerrahilere bağlı alt

ekstremitte sekeli), hastaların cerrahi sonrası 1. yıl takiplerinin olmaması ve fibulanın greft olarak (nonvaskülarize) kullanılması yer almaktaydı.

## 2.2. Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Ameliyat öncesi değerlendirme multidisipliner muskuloskeletal onkoloji konseyi tarafından gerçekleştirildi. Konseyde plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi, ortopedi ve travmatoloji, kalp ve damar cerrahisi, medikal onkoloji, pediatrik onkoloji, radyasyon onkolojisi, nükleer tıp, radyoloji, patoloji ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimleri de bulunmaktaydı. Hastaların neoadjuvan ve adjuvan tedavi ihtiyaçları belirlenerek, tedavi planları multidisipliner olarak oluşturuldu. Oluşacak defektin boyutu ve lokalizasyonuna göre hastaya uygun rekonstrüksiyon ve fiksasyon seçeneğine karar verildi. Hastalar direkt grafi, MR görüntüleme, BT, BT anjiyografi ve/veya renkli doppler ultrasonografi yardımı ile ameliyattan önce değerlendirildi. Ek kemik ve eklem patolojileri, osteomyelit, kas hastalıkları, periferik vasküler durumları, fibula flebinin uygunluğu ve olası damar varyasyonları her iki bacak için incelendi.

Cerrahi öncesi hastalar anestezi ve reanimasyon anabilim dalı doktorları tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede hastaların tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, nutrisyonel durumları, albumin değerleri, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, diyabetik hastaları için hemoglobin A1C düzeyleri, protrombin zamanı ve INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran – International Normalized Ratio) değerleri değerlendirildi. Enfeksiyon ve enflamasyon değerlendirmesi açısından CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri kontrol edildi. Elektrokardiyogram ve çift yönlü akciğer grafileri çekildi. Anestezi riskleri Amerikan Anestezistler Cemiyeti (American Society of Anesthesiologists – ASA) fiziksel durum sınıflandırma sistemi ile değerlendirildi. İhtiyaç görülen hastalara uygun eritrosit ve taze donmuş plazma rezervi planlandı. Ayrıca, bütün hastalarda anestezi yoğun bakım veya pediatrik yoğun bakım ünitelerinde ihtiyaç halinde hastanın transferi sağlanacak şekilde yer planlaması yapıldı.

Cerrahi öncesi hastaların ek komorbiditeleri, lokal ve sistemik risk faktörleri ilgili branşlardan alınan konsültasyonlar, ihtiyaç halinde ek müdahaleler (balon anjiyoplasti,

stent vb.) ve öneriler (sigarayı bırakmak, uygun diyet) ile kontrol altına alınarak ameliyat planlaması en erken ve uygun şekilde yapıldı. Ameliyata girecek plastik cerrahi ve ortopedi hekimlerinin yanı sıra kardiyovasküler cerrahi hekimleri de ihtiyaç halinde davet edilebilecekleri konusunda bilgilendirildi ve sözel onayları alındı. Bütün hastalardan detaylı aydınlatılmış onam ve ameliyat sırasında dijital kayıt ve kullanım onamları alındı.

### 2.3.Cerrahi Teknik

Ameliyathanede cerrahi öncesi donör alan ve alıcı alan fotoğraflandı ve çizimler uygun şekilde yapıldı. Cilt defekti oluşacak hastalarda cilt adası da flebe dahil edilecek şekilde planlama yapıldı.

Cerrahi sırasında takipler anestezi hekimleri tarafından sağlandı. Düşük kan basıncı ve uygun sıvı replasmanı yapıldığının takibi amacı ile intraarteryal kan basıncı takibi, santral venöz damar yolu, periferik venöz damar yolu ve idrar sondası uygulandı. Elektrokardiyografik monitorizasyon ve inhalasyon anestezisinin ve solunum parametrelerinin takibi yapıldı. Cerrahi sırasında kanama durumuna göre saatlik kan gazı ve hemoglobin düzeyi takibi yapıldı. Cerrahi öncesi erişkin hastalarda profilaktik sefazolin 1000 mg intravenöz şekilde uygulandı. Pediatrik yaş grubunda kiloya göre doz hesabı yapıldı. 4 saatte bir antibiyotik tekrarı yapıldı. Hastaların ısıtılmasına önem verildi. Bölge temizliği povidon iyodin (%10) solüsyonu ile sağlandı.

Tümörün lokalizasyonu ve hastanın pozisyonu uygun olan hastalarda eksizyon ile eş zamanlı flep diseksiyonu yapıldı. Eş zamanlı diseksiyon uygun olmayan hastalarda ise tümörün çıkarılması ve kanama kontrolünün sağlanması sonrası defekt boyutu teyit edilerek flep diseksiyonu yapıldı.

Tümör rezeksiyonu ortopedi hekimleri tarafından turnike ile çalışılması uygun bölgelerde (tibia, distal femur) turnike altında gerçekleştirildi. Rezeksiyon sırasında önemli nörovasküler yapıların hasarlanmamasına onkolojik açıdan eksizyonu zorunlu olmadıkça dikkat edildi. Tümör rezeksiyonu ve kanama kontrolü sonrası tümöral dokudan

patolojik inceleme amacı ile örnekler alındı. Parça alınması sonrası kemik doku, çevresindeki yumuşak dokulardan elevatör ve bistüri yardımı ile arındırıldı. Medulla ve kemik içi boşluklar izotonik salin solüsyonu ile yıkandı. Ardından ameliyathanede mevcut sıvı nitrojen dolu küvette Yamamoto ve ark. tarafından tanımlanan tekniğe uygun şekilde [176] 20 dakika bekletildi. Bekletilme sonrası steril bir alanda 15 dakika çözünmesi beklenerek bu süre bitiminde steril izotonik salin solüsyonu içerisinde 15 dakika daha bekletildi. Süreç tamamlanınca izotonik salin solüsyonu ile ıslatılmış cerrahi pedlere sarılı şekilde saklandı.

Flep diseksiyonu bütün hastalarda turnike ve 3.5x loupe büyütme altında gerçekleştirildi. Flep diseksiyonu 1.8.3 numaralı bölümde 46. sayfada anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi. Fibula, peroneal arter üzerinden kaldırıldıktan sonra 15 dakika beklenerek flep dolaşımı teyit edildi. Ardından pediküllü flep planlanan hastalarda direkt aktarım, serbest fibula kemik flebi planlanan hastalarda mikrocerrahi doku aktarımı sağlandı. Diseksiyon sırasında tümör eksizyonu sağlanması durumunda serbest doku nakli gerçekleştirilecekse ikinci bir ekip tarafından alıcı alan vasküler yapıları anastomoz için hazırlandı.

Çift namlulu fibula flebi kullanılacak vakalarda şekillendirme, flebin ayrılması sonrası gerçekleştirildi. Osteotomi hattında vasküler pedikül korunarak bistüri ile periost insize edildi. İki adet fibulanın aynı anda kullanılacağı vakalarda iki fibulanın birbirine tespiti ve damar anastomozları bir flep henüz pedikülünden ayrılmadan gerçekleştirildi. Periost, kullanılacak mini plak uzunluğuna göre periost elevatörü ile her iki tarafta 1-2 cm eleve edildi. Ardından düz mini plak ve vida ile fiksasyon sağlandı ve plağın üzeri periost ile örtüldü. Mikroskop altında mikrocerrahi prensiplere uygun şekilde damar anastomozu sağlandı. Desellülerizasyon uygulanan hastalarda kemik skaffoldunun şekillendirilmesi, kemik pencerenin oluşturulması, flebin bu kemiğin içine baskı olmayacak şekilde yerleştirilmesi ve pedikülün de alıcı vasküler yapılara uzanımının kontrolü flep ayrıldıktan sonra yapıldı.

Alıcı bölgede bütün hastalarda mikroskopik büyütme (Zeiss Opmi Vario / S88) altında mikrocerrahi prensiplere uygun şekilde 1 adet arter ve 2 adet ven anastomozu sağlandı. Tüm anastomozlar 8/0, 9/0 ve 10/0 poliamid sütürler (daylon®, Doğan,

Türkiye) ve muadilleri kullanılarak basit primer sütürasyon tekniği ile mikrocerrahi sertifikalı cerrahlar tarafından yapıldı. Önce arter anastomozu sağlandı, arteriyal geçiş sağma testi ile kontrol edildi. Kaçak olması durumunda ek sütürler ile kaçak giderildi. Arter anastomozu sonrası venöz dönüşü görülmesi sonrası venöz anastomozlar yapıldı. Cerrahi sırasında intravasküler heparin uygulamasına hasta özelinde karar verildi ve dozlaması yapıldı.

Fibulanın kemiğe tespiti, kemik skaffoldu kullanılan vakalarda skaffoldun kemiğe tespiti ve skaffoldun longitudinal olarak ayrıldığı durumlarda skaffoldun parçalarının birbirine tespiti köprüleme plakları, L-plaklar, miniplaklar, transkortikal vidalar, eksternal fiksator, serklaj telleri ve kompresyon vidaları ile sağlandı. Negatif basınçlı drenler ve penröz drenler hematoma önlemek amacı ile uygun şekilde kullanıldı. Direkt grafi ile intraoperatif olarak stabilizasyon kontrol edildi ve kaydedildi.

Donör alan kas onarımı ve ihtiyaç halinde kompartman sendromunu önlemek amacı ile kısmi kalınlıkta deri grefti kullanılarak kapatıldı. Deri grefti kullanılan hastalarda greftin immobilizasyonunu sağlamak ve sıvı birikimini önlemek için negatif basınçlı yara tedavisi uygulandı. Bütün hastalarda donör bacak atele alındı ancak atelin uzunluğu tümörün lokalizasyonu göz önünde bulundurularak kararlaştırıldı.

### **2.3.1. Sıvı nitrojen ile desellülerizasyon**

Tümöral kemik dokusunun uygun geniş cerrahi sınır ile en-blok eksizyonu sonrası fotoğraflanarak ve patolojik inceleme için spesimen alınması sonrası kemik doku çevre dokulardan arındırıldı ve tümör kürete edildi. Ardından, kalan kemik doku -196°C sıvı nitrojen içerisinde 20 dakika bekletildi, sıvı nitrojenden çıkartılarak oda sıcaklığında (20°C) 15 dakika çözünmesi beklendi ve 15 dakika da izotonik salin solüsyonunda (30°C) bekletildi. Ardından istenildiği gibi şekillendirilerek kullanıldı.

Yamamoto, Tscuhiya ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda bu teknik ile tümöral hücrelerin nekroze olduğu gösterilmiştir[210,176]. Uzun dönem çalışmalarla da tekniğin güvenilirliği teyit edilmiştir[167].

## 2.4. Ameliyat Sonrası Bakım ve Takip

Ameliyat sonrası anestezi hekimleri tarafından değerlendirilen erişkin hastalar ihtiyaca göre anestezi yoğun bakım ünitesine, pediatri hekimleri değerlendirilen 18 yaş altındaki hastalar da ihtiyaca göre pediatrik yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Yoğun bakım ihtiyacı görülmeyen hastalar plastik cerrahi servisine transfer edildi.

Transfer sonrası donör alan ve alıcı alanlar eleve edildi. Takipler ilk 24 saat saatlik, sonraki 24 saat 2 saatte bir ve sonrasında en geç 6 saatte bir olacak şekilde uygulandı. Cerrahi eksplorasyon ve anastomoz revizyonu olması durumunda tekrar saatlik takibe başlanarak protokol baştan uygulandı. Donör bacağıın takibi de flep takibiyle beraber sürdürüldü. Ayağın rengi, ısısı, hissi, hastanın ağrı ifadesi, kapiller dolum hızı, dorsalis pedis ve posterior tibial arterlerinin pulsasyonu kontrol edildi.

Flep takibinde, cilt adası dahil edilen fleplerde cilt adasının kapiller dolumu, rengi, ısısı ve turgoru değerlendirildi. Bütün hastalarda el doppleri ile pedikül dolaşım takibi yapılmaya çalışıldı ancak derin yerleşimli anastomozlarda bu monitörizasyon mümkün olmadı. Flep dolaşımı veya hematoma açısından şüpheli hastalar cerrahi ekplorasyona alındı. Saatlik takipler sırasında drenler kontrol edildi ve en geç günlük olacak şekilde boşaltıldı. Hastalar ilk 24-48 saatte monitörize edildi ve vital değerleri her kontrolde değerlendirildi.

Ameliyat sonrası erişkin hastalar profilaktik antibiyoterapi tedavisine alındı (sefazolin 3x1 g, penisilin allerjisi durumunda klaritromisin 2x500 mg). Pediatrik hastalarda doz hesaplaması yapılarak antibiyoterapi uygulandı. Hastaların kendi ilaçları gözden geçirildi ve uygun görülmesi durumunda devam edildi. Mide koruyucu, antiemetik ve analjezik tedavileri düzenlendi. Kanama diyatezi olmayan hastalara 5 gün boyunca subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin veya heparin infüzyonu verildi. Erken dönemde mobilizasyon sağlandı. Ayrıca donör bacak veya bacaklarda aktif ayak bilek ve baş parmak fizyoterapisi başlandı. Yürüme 3. haftadan itibaren destekli olacak şekilde önerildi. Alt ekstremitte tümörü sebebiyle opere olan hastalarda kemik kaynaması ve

hastanın rekonstrüksiyon sağlanan ekstremiteye yük verme toleransı göz önünde bulundurularak destekli veya desteksiz yürümesi sağlandı.

Deri grefti uygulanan hastalarda negatif basınçlı yara tedavisi ilk defa 5 gün sonra açıldı ve greftin durumu değerlendirildi. İhtiyaca göre negatif basınçlı yara tedavisi ikinci veya üçüncü kez tekrarlandı. Kısmi kalınlıkta deri grefti alınan hastalarda donör alan parafinli yara örtüsü ile takip edildi. 10-14 günde iyileşme durumuna göre pansuman sonlandırılarak silikon bant kullanımını önerildi. Greft pansumanları haricindeki tüm pansumanlar günlük yenilendi.

İyileşmeyi takiben olabildiğince erken olacak şekilde, kemoterapi veya radyoterapi alacak hastaların tedavilerine başlandı.

Hastalar cerrahi sonrası 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda kontrole çağrıldı. Ardından yıllık kontrolleri önerildi. Kontrollerde fizik muayene, röntgen ve diğer medikal tedavileri de göz önünde bulundurularak ihtiyaç halinde bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik görüntülemeler ile kontrol sağlandı. İyileşme durumları, nüks ihtimali, mobilizasyon durumları, fiksasyon materyallerinin durumu ve kemiğin durumu değerlendirildi. Fonksiyonel iyileşmeleri 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde MSTS fonksiyonel değerlendirme skalası ile değerlendirildi.

## **2.5. Radyolojik Değerlendirme**

Hastaların ameliyat sonrasında çekilen grafileri ile ameliyat sonrası 1. yıl aynı açılı (anteroposterior açıda görüntüler kabul edilebilir ise anteroposterior açı kullanılarak) görüntüleri karşılaştırılarak fibulanın hipertrofisi hesaplandı. Bu hesapta sağlıklı kemik ve fibulanın çapları karşılaştırılarak erken dönem ve geç dönem arasındaki oran yüzdesel olarak not edildi[179]. Farklı açılardan çekimlerde fibula çapında %20'ye kadar değişim bulunabileceği[179] göz önünde bulundurularak, aynı açı ile çekilen standardize çekimler ile hesaplama yapılması ile fibula flebinin çapının değişiminin daha isabetli ortaya konulması ve onjektif sonuçlara ulaşılması amaçlandı.

Kaynama değerlendirmesinde RUST kriterleri kullanılarak görünür kortekslerin skorları, hasta başına alınabilecek en yüksek skor üzerinden oranlanarak yüzdelik değerleri alınarak değerlendirildi[181]. Hesaplamada 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde çekilen anteroposterior ve lateral direkt grafileeri kullanıldı.

## **2.6. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmadaki hastaların bilgileri Statistical Package for the Social Sciences version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı üzerinden kaydedildi ve tablolaştırıldı. Tanımlayıcı metotlar ile ortalamalar ve dağılımlar bulundu. Nominal verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t-testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlardan %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  değerinde olanlar anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

İnceleme ve analiz sonucu elde edilen veriler **Tablo-4** ve **Tablo-5**'te görülebilir.

Sıra	Yaş	Cinsiyet	Bölge	Tem	Tümör Boyutu (cm)	İstem	Fibula Uzunluğu (cm)	Doğru Besik	Çir Akadı	YBU Kalıplı (Gtn)	Hastane Kalıplı (Gtn)	Kemik Hiperostifi (Ay)	Kemik Kaynama Skoru 3. ay (%)	Kemik Kaynama Skoru 6. ay (%)	Kemik Kaynama Skoru 12. ay (%)
1	7	E	Sol Femur	Ewing Sarkomu	22	F5	13 + 16	Bilateral	Var	5	6	18,80	54,17	79,17	95,83
2	51	E	Sağ Tibia	Maligñ Mezenkimal Tümör	11	F5	12 (Pediakullu)	Sağ	Yok	0	7	4,73	62,50	83,33	100,00
3	44	E	Sol Femur	Ewing Sarkomu	10	F	20	Sol	Yok	7	27	20,00	58,33	75,00	95,83
4	7	E	Sağ Femur	Osteosarkom	29	F5	17 + 19	Bilateral	Yok	9	12	20,00	70,83	83,33	100,00
5	47	K	Sağ Tibia	Osteosarkom	14	F5	18	Sol	Var	2	8	5,05	54,17	75,00	100,00
6	23	E	Sağ Femur	Ewing Sarkomu	30	F5	32	Bilateral	Yok	4	23	27,08	62,50	79,17	87,50
7	21	E	Sağ Femur	Ewing Sarkomu	16	F5	20	Sağ	Var	2	10	22,26	66,67	83,33	100,00
8	22	K	Sağ Tibia	Adenomatoma	18	F5	20	Sol	Yok	0	5	7,71	54,17	79,17	100,00
9	21	K	Sağ Tibia	Osteosarkom	15	F5	17	Sol	Var	2	9	7,45	58,33	79,17	91,67
10	56	K	Sağ Femur	Dev Hücreli Kemik Tümörü	8	F	9	Sağ	Yok	0	5	18,52	62,50	75,00	95,83
11	48	K	Sağ Tibia	Adenomatoma	21	F5	24 (Pediakullu)	Sağ	Yok	2	8	9,57	70,83	87,50	100,00
12	60	K	Sol Femur	Kondrosarkom	23	F5	21	Sol	Yok	4	19	5,07	58,33	83,33	95,83
13	54	E	Sol Femur	Kondrosarkom	15	F	18	Sol	Var	3	20	20,69	66,67	79,17	100,00
14	12	K	Sağ Tibia	Ewing Sarkomu	14	F5	17	Sol	Yok	0	6	17,80	50,00	75,00	91,67
15	54	E	Sağ Tibia	Maligñ mezenkimal tümör	22	F5	25	Sol	Var	5	6	22,22	58,33	79,17	100,00
16	65	E	Sağ Tibia	Kondrosarkom	10	F5	19	Sol	Var	2	7	20,28	62,50	79,17	95,83
17	25	K	Sol Femur	Dev Hücreli Kemik Tümörü	8	F	8	Sol	Yok	0	8	17,95	54,17	75,00	95,83
18	12	K	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	17	F	17	Sağ	Var	0	6	12,05	75,00	83,00	100,00
19	14	E	Sağ Femur	Ewing Sarkomu	10	F	14	Sağ	Yok	2	6	19,35	50,00	79,17	100,00
20	21	E	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	8	F	10	Sağ	Var	3	15	17,60	45,83	75,00	91,67
21	15	E	Sağ Tibia	Ewing Sarkomu	20	F5	23 (Pediakullu)	Sağ	Yok	0	3	17,73	37,50	58,33	70,83
22	46	E	Sağ Tibia	Sinoyal Sarkom	8	F5	15	Sol	Var	2	10	9,23	54,17	75,00	91,67
23	38	K	Sağ Tibia	Adenomatoma	12	F5	14 (Pediakullu)	Sağ	Var	0	8	24,47	66,67	83,33	95,83
24	20	K	Sol Femur	Ewing Sarkomu	10	F	12	Sol	Yok	2	9	8,45	50,00	66,67	87,50
25	36	E	Sol Femur	Kondrosarkom	23	F	27	Sol	Yok	5	9	20,83	54,17	75,00	100,00
26	16	E	Sol Femur	Osteosarkom	11	F	25 (Çift Namlulu)	Sol	Yok	0	3	20,51	45,83	66,67	83,33
27	17	K	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	12	F	15	Sağ	Var	7	14	16,67	58,33	70,83	100,00
28	30	K	Sağ Femur	Kondrosarkom	20	F	22	Sağ	Yok	2	9	15,69	62,50	79,17	91,67
29	44	K	Sol Femur	Maligñ mezenkimal tümör	18	F	22 + 22 (Çift Namlulu)	Bilateral	Var	2	5	12,32	50,00	70,83	79,17
30	18	E	Sol Femur	Osteosarkom	16	F5	18	Sağ	Yok	1	12	10,77	41,67	54,17	66,67
31	16	E	Sol Femur	Ewing Sarkomu	11	F	15	Sağ	Yok	0	11	11,11	33,33	45,83	62,50
32	14	K	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	10	F	14	Sağ	Var	0	9	15,56	50,00	75,00	100,00
33	58	E	Sol Femur	Kondrosarkom	18	F	23	Sol	Var	3	15	12,50	54,17	75,00	95,83
34	20	K	Sol Tibia	Osteosarkom	12	F	16	Sağ	Var	0	11	16,67	58,33	83,33	95,83

Tablo 4. Hasta verileri

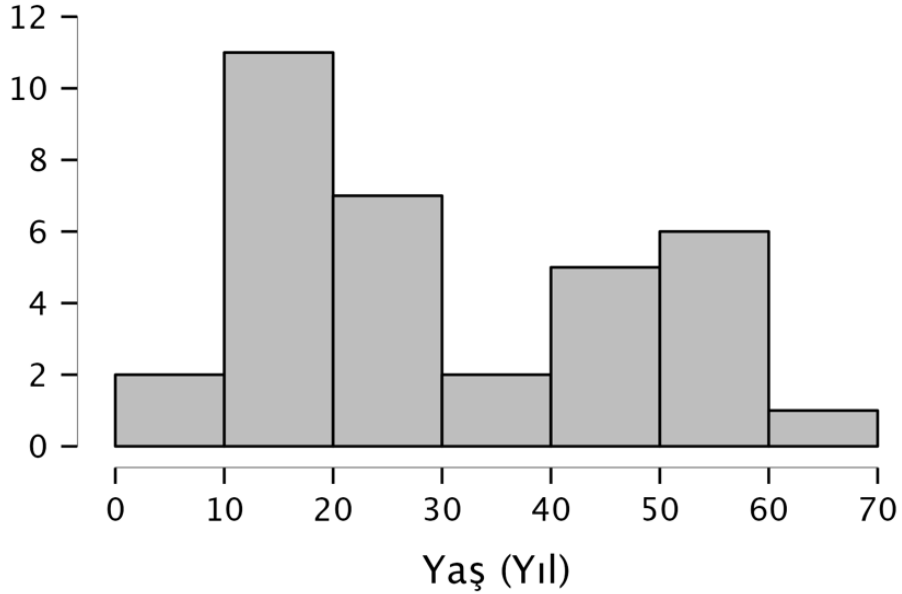
Sıra	Bölge	Tam	İşlem	Komplikasyon	EK Müdahale	Metastaz	Preop KT	Preop RT	Postop KT	Postop RT	Postop KT Başlanması (Gün)	Postop RT Başlanması (Gün)	MSTS Fonksiyonel Skoru 3. ay (%)	MSTS Fonksiyonel Skoru 6. ay (%)	MSTS Fonksiyonel Skoru 12. ay (%)
1	Sağ Tibia	Ewing Sarkomu	FS	Kontraktür	Kontraktür Açılması	Sol Aclğer & Sağ Uyluk	Var	Yok	Var	Yok	30	0	53,33	66,67	80,00
2	Sağ Tibia	Malign Mezenkimal Tümör	FS	Yara yeri enfeksiyonu	Debridman & Sol VRAM Flaplı		Var	Var	Var	Yok	28	0	43,33	63,33	76,67
3	Sol Femur	Ewing Sarkomu	F	Kontraktür			Var	Yok	Var	Yok	56	0	63,33	76,67	90,00
4	Sağ Femur	Osteosarkom	FS	Kontraktür	Kontraktür Açılması		Var	Yok	Var	Yok	35	0	56,67	70,00	83,33
5	Sağ Tibia	Osteosarkom	FS				Var	Yok	Var	Yok	34	0	50,00	76,67	93,33
6	Sağ Femur	Ewing Sarkomu	FS			Vertebra	Var	Yok	Var	Yok	45	0	60,00	76,67	86,67
7	Sağ Femur	Adamantinoma	FS				Var	Yok	Var	Yok	47	91	66,67	83,33	93,33
8	Sağ Tibia	Adamantinoma	FS				Var	Yok	Var	Yok	0	0	60,00	83,33	80,00
9	Sağ Tibia	Osteosarkom	FS	Uzuv Ksalığı	İliyan Distraksiyon Osteogenezi		Var	Yok	Var	Yok	47	0	60,00	73,33	80,00
10	Sağ Femur	Dev Hücreli Kemik Tümörü	F				Yok	Yok	Yok	Yok	0	0	63,33	80,00	96,67
11	Sağ Tibia	Adamantinoma	FS				Yok	Yok	Yok	Yok	0	0	60,00	76,67	86,67
12	Sol Femur	Kondrosarkom	FS				Var	Yok	Var	Yok	0	0	50,00	70,00	83,33
13	Sol Femur	Kondrosarkom	F				Var	Yok	Var	Yok	0	0	53,33	66,67	83,33
14	Sağ Tibia	Ewing Sarkomu	F	Uzuv Ksalığı	Centrahi İstemedi.		Var	Var	Var	Yok	21	128	63,33	80,00	93,33
15	Sağ Tibia	Malign mezenkimal tümör	FS		Debridman + Gecektirme Flaplı		Var	Yok	Var	Yok	0	0	53,33	70,00	83,33
16	Sağ Tibia	Kondrosarkom	FS				Yok	Yok	Yok	Yok	0	0	50,00	66,67	86,67
17	Sol Femur	Dev Hücreli Kemik Tümörü	F				Var	Yok	Var	Yok	22	0	60,00	73,33	90,00
18	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	F	Kontraktür	Kontraktür Açılması		Var	Yok	Var	Yok	12	0	53,33	63,33	80,00
19	Sağ Femur	Ewing Sarkomu	F	Yara yeri enfeksiyonu	Yara Bakımı		Var	Yok	Var	Yok	46	0	56,67	66,67	83,33
20	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	F				Var	Yok	Var	Yok	46	0	56,67	66,67	83,33
21	Sağ Tibia	Ewing Sarkomu	FS	Yara yeri enfeksiyonu + Kaynamama + Implant Problemi	Grefonalı + Ağırlıklı + Plak çıkarılması		Var	Var	Var	Yok	26	0	53,33	66,67	73,33
22	Sağ Tibia	Sinoyal Sarkom	F			Bilateral Aclğer	Var	Var	Var	Yok	37	0	46,67	56,67	76,67
23	Sağ Tibia	Adamantinoma	FS				Yok	Yok	Yok	Yok	0	0	53,33	80,00	93,33
24	Sol Femur	Ewing Sarkomu	F	Donör Alan Enfeksiyonu	Yara Bakımı	Sağ Skapula Vertebra	Var	Var	Var	Yok	19	31	50,00	63,33	83,33
25	Sol Femur	Kondrosarkom	F				Yok	Yok	Yok	Yok	0	0	56,67	63,33	90,00
26	Sol Femur	Osteosarkom	F			Bilateral Aclğer	Var	Yok	Var	Yok	23	0	63,33	80,00	93,33
27	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	F				Var	Var	Var	Yok	22	97	63,33	83,33	96,67
28	Sağ Femur	Kondrosarkom	F				Var	Var	Var	Yok	40	0	60,00	80,00	93,33
29	Sol Femur	Malign mezenkimal tümör	F	Yara yeri enfeksiyonu	Debridman		Var	Var	Var	Yok	54	0	46,67	63,33	73,33
30	Sol Femur	Osteosarkom	FS	Kaynamama	Grefonalı		Var	Yok	Var	Yok	41	0	53,33	70,00	80,00
31	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	F	Kaynamama	Grefonalı		Var	Yok	Var	Yok	37	0	50,00	56,67	70,00
32	Sol Tibia	Ewing Sarkomu	F				Var	Yok	Var	Yok	43	86	53,33	70,00	90,00
33	Sol Femur	Kondrosarkom	F	Yara yeri enfeksiyonu	Debridman		Var	Yok	Var	Yok	0	0	46,67	56,67	90,00
34	Sol Tibia	Osteosarkom	F	Kontraktür	Kontraktür Açılması		Var	Yok	Var	Yok	43	0	56,67	70,00	86,67

Tablo 5. Hasta verilerinin devamı

### 3.1. Demografik Veriler

Yapılan tarama sonucu çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre bulunan 34 hastanın verileri incelendi. Kriterlere uygun 18 erkek ve 16 kadın hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması  $30,9 \pm 17,6$  yıldır. En genç hasta 7 yaşında, en yaşlı hasta 65 yaşındaydı. Yapılan işleme göre ayrı ayrı incelendiğinde kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan hastaların yaş ortalaması  $33,1 \pm 19,6$  (12-58) yıl, tek başına fibula flebi kullanılan hastaların ise yaş ortalaması  $29,2 \pm 16,2$  (7-65) yıldır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,53$ ). Anatomik bölgeye göre ayrı ayrı incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyon hastalarının yaşları ortalama  $30,5 \pm 17,9$  (7-60) yıl, tibial rekonstrüksiyon hastalarının yaşları ortalama  $31,4 \pm 17,8$  (12-65) yıldır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,88$ ).

Hastaların bimodal yaş dağılımı tümörlerin ergenlik dönemi ve orta yaş civarı artan insidansını yansıtmaktaydı. Hastaların yaş dağılımı **Şekil-26'da** gösterildi.



Şekil 26. Hastaların yaş dağılımı

### 3.2. Tanılar

Hastalardaki kitlelerin patolojik tanıları incelendiğinde 13 hastada Ewing sarkomu, 6 hastada kondrosarkom, 6 hastada osteosarkom, 3 hastada malign mezenkimal tümör (MMT) alt tipleri (liposarkom, pleomorfik MMT, indifferansiyel MMT), 3 hastada adamantinoma, 2 hastada dev hücreli kemik tümörü ve 1 hastada sinovyal sarkom mevcuttu. Hastaların tanılarının yapılan işleme göre dağılımı **Tablo-6'da** gösterildi. (F: Fibula Flebi, FS: Kemik Skaffold ile desteklenmiş fibula flebi)

Tanı	F	FS	Toplam
Adamantinoma		3	3
Dev Hücreli Kemik Tümörü	2		2
Ewing Sarkomu	9	4	13
Kondrosarkom	4	2	6
Malign Mezenkimal Tümör	1	2	3
Osteosarkom	2	4	6
Sinovyal Sarkom	1		1
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>

Tablo 6. Hastaların tanılarının işleme göre dağılımı

### 3.3. Defekt Boyutları

Hastaların kemik defekt uzunlukları incelendiğinde çıkarılan kitlenin uzunluğu ortalama  $15,4 \pm 5,9$  cm idi. Tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda defekt boyutu ortalama  $12,8 \pm 4,5$  cm, kemik skaffoldu ile desteklenen fibula flebi grubunda defekt boyutu ortalama  $18,6 \pm 6,0$  cm idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Defekt ve flep uzunlukları, tümörün bulunduğu anatomik bölgeye göre incelendiğinde ortalama defekt boyutu femoral tümörlerde  $16,6 \pm 6,9$  cm, tibial tümörlerde ise  $14,0 \pm 4,5$  cm idi. Anatomik bölgeye göre defektler arasındaki boyut farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,22$ ).

Tümör ve fibula boyutlarının tanımlayıcı istatistikleri **Tablo-7’de** ve **Tablo-8’de** gösterildi.

	Fibula Uzunluğu			Defekt Boyutu		
	F	FS	Toplam	F	FS	Toplam
Ortalama (cm)	17,9	21,9	19,7	12,8	18,6	15,4
Standart Deviasyon	8,2	6,5	7,6	4,5	6,0	5,9
Minimum	8	12	8	8	10	8
Maksimum	44	36	44	23	30	30

**Tablo 7. İşleme göre defekt boyutu ve fibula uzunluğu istatistikleri**

	Fibula Uzunluğu			Defekt Boyutu		
	Femur	Tibia	Toplam	Femur	Tibia	Toplam
Ortalama (cm)	21,8	17,3	19,7	16,6	14,0	15,4
Standart Deviasyon	9,4	4,2	7,6	6,9	4,5	5,9
Minimum	8	10	8	8	8	8
Maksimum	44	25	44	30	22	30

**Tablo 8. Anatomik bölgeye göre defekt boyutu ve fibula uzunluğu istatistikleri**

### 3.4. Anatomik Bölgeler

Tümörlerin buldukları anatomik bölgeler incelendiğinde ise 18 hasta femurda ve 16 hasta ise tibiada tümör saptandı. Femurdaki tümöral kitleler 6 hastada sağ femur, 12 hastada sol femur yerleşimliydi. Tibiadaki tümöral kitleler ise 11 hastada sağ, 5 hastada sol tarafta yerleşimliydi. Tümörlerin bölgeleri **Tablo-9’da** gösterildi.

Tümör Bölgesi	Sağ	Sol	Toplam
Femur	6	12	18
Tibia	11	5	16
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>34</b>

**Tablo 9. Tümörlerin anatomik bölge dağılımı**

### 3.5. Kullanılan Teknikler

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 15'inde (%44) fibula flebi kemik skaffoldu ile birlikte kullanılırken, 19 hastada (%56) fibula flebi tek başına kullanıldı. Tanıya göre kullanılan teknik incelendiğinde Ewing sarkomu, kondrosarkom, dev hücreli kemik tümörü ve sinovyal sarkom tanılı hastalarda tek başına fibula flebi ön planda kullanılırken, adamantinoma, malign mezenkimal tümör ve osteosarkom tanılı hastalarda kemik skaffoldu ile birlikte kullanım daha sıktı (**Tablo-6**). Anatomik bölgeye göre teknik tercihi **Tablo-10**'da gösterildi.

Tümör Bölgesi	F	FS	Toplam
Femur	12	6	18
Sağ Femur	3	3	6
Sol Femur	9	3	12
Tibia	7	9	16
Sağ Tibia	2	9	11
Sol Tibia	5		5
	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>

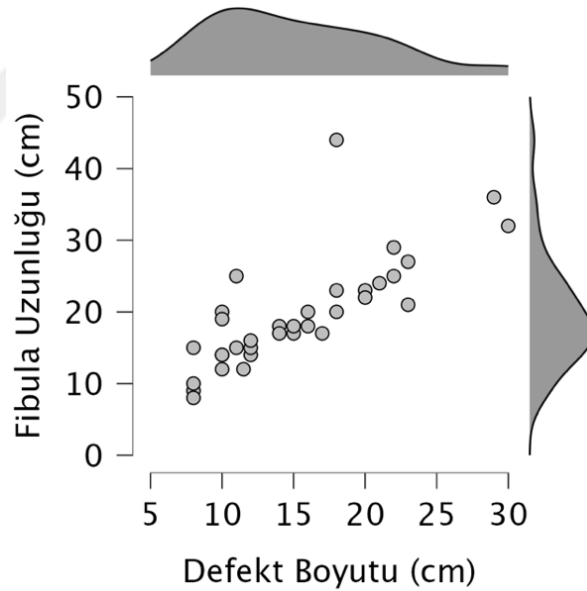
Tablo 10. Anatomik bölgeye göre teknik tercihi dağılımı

### 3.6. Fibula Flebi Uzunlukları

Bütün hastalar incelendiğinde kullanılan fibula fleplerinin uzunluğu ortalama  $19,7\pm 7,6$  cm idi. Tek başına fibula flebi (F) ve kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flepleri (FS) ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan vakalarda flep uzunluğu ortalama  $17,9\pm 8,2$  cm iken, kemik skaffoldu kullanılan vakalarda ortalama  $21,9\pm 6,5$  cm uzunluğunda fibula flebi kullanıldı. Anatomik bölgeye göre alt gruplar incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyonlarda  $21,8\pm 9,4$  cm uzunluğunda ve tibial rekonstrüksiyonlarda  $17,3\pm 4,2$  cm uzunluğunda fibula flebi kullanıldı.

Çift namlulu fibula flebi kullanılan iki vaka “outlier” olarak değerlendirildi. (44 cm fibula-18 cm defekt ve 25 cm fibula-11 cm defekt) Bu iki hasta hesap dışında bırakılarak yapılan hesaplamada kullanılan fibula fleplerinin defektlerden  $3,34 \pm 2,54$  cm uzundu. Fibula flebinin, defekt boyutundan uzun olması istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan grupta flep uzunluğunun tek başına fibula flebi grubuna göre daha uzundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Ancak, anatomik bölgeye göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,19$ ).

Defekt boyutuyla fibula flebinin uzunluğunun ilişkisi **Şekil 27’de** gösterildi. Defekt boyutu ve kullanılan fibula fleplerinin uzunluklarının istatistikleri **Tablo-7’de** ve **Tablo-8’de** gösterildi.



Şekil 27. Defekt boyutu ve fibula flebi uzunluğu ilişkisi

### 3.7. Fibula Donör Tarafları

Hastaların 15’inde sol fibula, 15’inde sağ fibula ve 4’ünde her iki fibula eş zamanlı kullanıldı. Bilateral fibula kullanılan 4 hastanın 3’ünde kemik skaffoldu da kullanılmış olup, 1 hastada flepler çift namlulu şekilde skaffold olmaksızın kullanıldı. Kullanılan fibula flebi donör bacaklarının ilişkisi **Tablo-11’de** gösterildi.

<b>Donör Bacak</b>	<b>F</b>	<b>FS</b>	<b>Toplam</b>
Sol	9	6	15
Sağ	9	6	15
Bilateral	1	3	4
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>

**Tablo 11. Fibula donör bacak tercihlerinin dağılımı**

### 3.8. Cilt Adası Kullanımları

34 hastanın 16'sında (%47) flep monitörizasyonu veya cilt defektlerinin onarımı amacı ile flebe cilt adası da dahil edilerek osteokutanöz flep olarak kullanıldı. Bu 16 hastanın 7'sinde (%43,8) aynı zamanda kemik skaffoldu da kullanılmış olup, 9'unda (%56,2) osteokutanöz fibula flebi tek başına kullanıldı. Cilt adası kullanılan hastalar kombine grubun (FS) %46,7'sini, tek başına fibula flebi grubunun (F) ise %47,4'ünü oluşturmaktaydı. Fleplerde cilt adası kullanımı ile ilgili bulgular **Tablo 12'de** gösterildi.

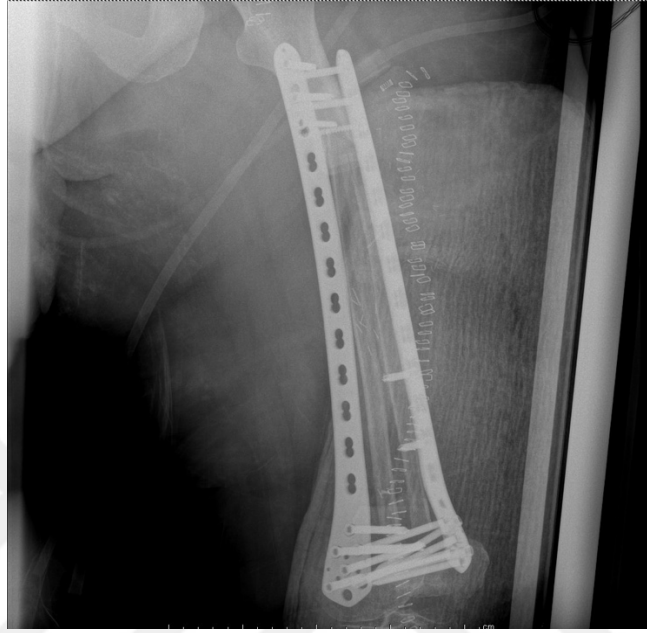
	<b>F</b>	<b>FS</b>	<b>Toplam</b>
Cilt Adası Kullanılan	9	7	16
Cilt Adası Kullanılmayan	10	8	18
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>

**Tablo 12. Fleplerde cilt adası kullanımı dağılımı**

### 3.9. Özel Kullanımlar

Hastaların %11,7'sinde (n=4) fibula flebi pediküllü olarak ipsilateral tibial defektlerin onarımında tercih edildi. Pediküllü flep kullanılan 4 hastada da sağ taraflı tibial defektler onarıldı ve 3'ünde flepler kemik skaffoldu ile desteklendi. Sol taraflı tibial defektlerde ise pediküllü fibula flebi kullanılmadı. Ayrıca, 2 hastada çift namlulu kullanım ile rekonstrüksiyon sağlandı. Bu iki hastanın birinde alınan fibula flebi, pedikülü korunarak osteotomize edilerek, diğerinde her iki bacaktan da fibula flebi alınarak çift

namlulu şekilde femoral defektlere adapte edildi. (Şekil-28) Çift namlulu olacak şekilde kullanılan fleplerde kemik skaffoldu kullanılmadı.



Şekil 28. İki fibula flebi kullanılarak çift namlulu femoral rekonstrüksiyon

### 3.10. Yoğun Bakım Ünitesinde ve Hastanede Kalma Süreleri

Hasta kayıtları incelenerek hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve hastanede geçirdikleri gün sayıları incelendi. Bütün hastalar incelendiğinde, hastaların 22'sinin YBÜ yatışının gerçekleştiği (%65) ve YBÜ yatışı olan hastaların ortalama  $3,5 \pm 2,1$  gün yatışının olduğu gözlemlendi. Bütün hastalar hesaba dahil edildiğinde ortalama YBÜ'nde kalınan gün sayısı  $2,2 \pm 2,4$  gün olarak gözlemlendi. Yoğun bakım ünitesinde geçirilen gün sayısı yapılan işleme göre incelendiğinde ise tek başına fibula flebi ile onarım yapılan hastalarda  $2,0 \pm 2,3$  gün, kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile onarım yapılan hastalarda ise  $2,5 \pm 2,5$  gün olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,52$ ). Anatomik bölgeye göre incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyon hastalarının ortalama  $2,8 \pm 2,5$  gün, tibial rekonstrüksiyon hastalarının ise  $1,6 \pm 2,1$  gün YBÜ yatışları vardı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,12$ ). İstatistiksel veriler **Tablo 13**'te gösterildi.

Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresi (Gün)					
	F (n=19)	FS (n=15)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Toplam (n=34)
Ortalama	2,0	2,5	2,8	1,6	2,2
Standart Deviasyon	2,3	2,5	2,5	2,1	2,4
Minimum	0	0	0	0	0
Maksimum	7	9	7	7	9

Tablo 13. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi istatistikleri

Hastaların cerrahi sonrası toplam hastanede kalış süreleri incelendiğinde ise hastaların ortalama  $10,0 \pm 5,5$  günde taburcu olduğu gözlemlendi. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan grubun ortalama hastanede kalış süresi  $10,4 \pm 5,8$  gün, kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan grubun ortalama hastanede kalış süresi ise  $9,5 \pm 5,3$  gündü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,65$ ). Anatomik bölgeye göre incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyon hastaları hastanede ortalama  $11,6 \pm 6,7$  gün, tibial rekonstrüksiyon hastaları ise  $8,3 \pm 3,1$  gün kaldı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,08$ ). İstatistiksel veriler **Tablo 14**'te gösterildi.

Hastanede Kalış Süresi (Gün)					
	F (n=19)	FS (n=15)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Toplam (n=34)
Ortalama	10,4	9,5	11,6	8,3	10,0
Standart Deviasyon	5,8	5,3	6,7	3,1	5,5
Minimum	3	3	3	3	3
Maksimum	27	23	27	15	27

Tablo 14. Hastanede kalış süresi istatistikleri

### 3.11. Fonksiyonel Değerlendirme Skorları

Hastaların 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde MSTS (Muskuloskeletal Tümör Topluluğu) fonksiyonel değerlendirme skalası kullanılarak fonksiyonel iyileşmeleri değerlendirildi. Hastaların ortalama MSTS skorları cerrahi sonrası 3. ayda %55,5±5,8, 6. ayda %71,0±6,8 ve 12. ayda %85,3±7,4 olarak bulundu. MSTS skorlarının istatistiksel bulguları **Tablo-15**'te gösterildi.

	MSTS Fonksiyonel Değerlendirme Skorları (%)		
	3. ay (n=34)	6. ay (n=34)	12. ay (n=34)
Ortalama	55,5	71,0	85,3
Standart Deviasyon	5,8	6,8	7,4
Minimum	43,3	56,7	70,0
Maksimum	66,7	83,3	96,7

**Tablo 15. MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri**

Cerrahi sonrası 3. ay MSTS skorları işleme göre ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan grupta ortalama skor %53,7±6,0 ve kemik skaffoldu ile birlikte fibula flebi kullanılan grupta ortalama skor %57,8±5,0 olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Anatomik bölgeye göre MSTS skorları ayrı ayrı incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyon grubunda %54,1±6,1 ve tibial rekonstrüksiyon grubuna %57,1±5,3 olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,14$ ).

Cerrahi sonrası 6. ay MSTS skorları işleme göre ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan grupta ortalama skor %68,3±6,8 ve kemik skaffoldu ile birlikte fibula flebi kullanılan grupta ortalama skor %74,4±5,3 olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Anatomik bölgeye göre MSTS skorları ayrı ayrı incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyon grubunda % 69,3±7,0 ve tibial rekonstrüksiyon grubuna %72,9±6,3 olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,12$ ).

Cerrahi sonrası 12. ay MSTS skorları işleme göre incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan grupta ortalama skor  $85,1 \pm 8,2$ , kemik skaffoldu ile birlikte fibula flebi kullanılan grupta MSTS skoru ortalama  $85,6 \pm 6,6$  olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,86$ ). Anatomik bölgeye göre incelendiğinde ise tibia ve femur rekonstrüksiyonu hastaların MSTS skorları sırasıyla ortalama  $85,8 \pm 6,9$  ve  $84,8 \pm 8,0$  olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,70$ ). İşleme göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri **Tablo-16'da**, anatomik bölgeye göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri **Tablo-17'de** gösterildi.

	İşleme göre MSTS Fonksiyonel Değerlendirme Skoru (%)					
	3. ay		6. ay		12. ay	
	F (n=19)	FS (n=15)	F (n=19)	FS (n=15)	F (n=19)	FS (n=15)
Ortalama	53,7	57,8	68,3	74,4	85,1	85,6
Standart Deviasyon	6,0	5,0	6,8	5,3	8,2	6,6
Minimum	43,3	50,0	56,7	66,7	70,0	73,3
Maksimum	63,3	66,7	83,3	83,3	96,7	93,3

Tablo 16. İşleme göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri

	Anatomik bölgeye göre MSTS Fonksiyonel Değerlendirme Skoru (%)					
	3. ay		6. ay		12. ay	
	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)
Ortalama	54,1	57,1	69,3	72,9	85,8	84,8
Standart Deviasyon	6,1	5,3	7,0	6,3	6,9	8,0
Minimum	43,3	56,7	56,7	66,7	73,3	70
Maksimum	63,3	80,0	80,0	83,3	96,7	96,7

Tablo 17. Anatomik bölgeye göre MSTS fonksiyonel değerlendirme skoru istatistikleri

### 3.12. Neoadjuvan/Adjuvan Tedaviler

Hastaların %76'sının (n=26) neoadjuvan kemoterapi, %38'inin (n=13) neoadjuvan radyoterapi, %62'sinin (n=23) adjuvan kemoterapi ve %15'inin (n=5) adjuvan radyoterapi aldığı gözlemlendi. Hastaların sahip oldukları tanıya göre aldıkları tedaviler incelendiğinde ise osteosarkom hastalarının hepsinin hem neoadjuvan hem adjuvan kemoterapi aldıkları ancak radyoterapi almadıkları gözlemlendi. Aynı zamanda, Ewing sarkomu tanılı hastaların %61'inin (n=8), neoadjuvan (n=7) ve/veya adjuvan (n=5) radyoterapi aldığı gözlemlendi. Ayrıca, Ewing sarkomu tanılı hastaların hepsinin hem neoadjuvan hem de adjuvan kemoterapi aldığı gözlemlendi. Adamantinoma ve dev hücreli kemik tümörü hastalarının ise neoadjuvan veya adjuvan tedavi almadıkları gözlemlendi. Tedavilere ait istatistiksel bulgular **Tablo-18'de** gösterildi.

	Preop KT	Preop RT	Postop KT	Postop RT
Adamantinoma (n=3)	0	0	0	0
Dev Hücreli Kemik Tümörü (n=2)	0	0	0	0
Ewing Sarkomu (n=13)	13	7	13	5
Kondrosarkom (n=6)	3	2	1	0
Malign Mezenkimal Tümör (n=3)	3	3	2	0
Osteosarkom (n=6)	6	0	6	0
Sinovyal Sarkom (n=1)	1	1	1	0
<b>Toplam</b>	<b>26</b>	<b>13</b>	<b>23</b>	<b>5</b>

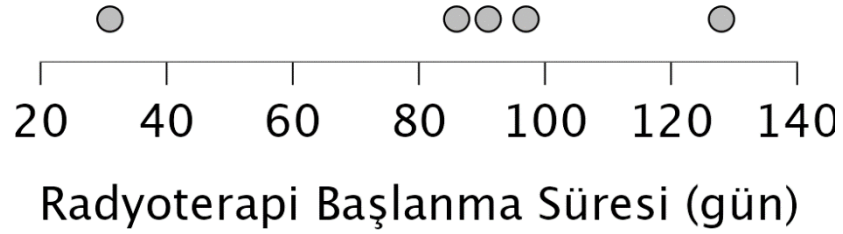
**Tablo 18. Tanıya göre neoadjuvan ve adjuvan tedavi istatistikleri**

Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi alan hastaların (n=23) cerrahiden ortalama  $35,1 \pm 11,9$  gün sonra kemoterapi tedavilerine başladığı gözlemlendi. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi kullanılan grubun (n=14)  $33,9 \pm 14,0$  gün, kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan grubun (n=9) ise  $37,0 \pm 8,2$  gün sonra kemoterapiye başladığı gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,56$ ). Anatomik bölgeye göre incelendiğinde ise femoral rekonstrüksiyonlardan (n=12)  $36,6 \pm 13,6$  gün, tibial rekonstrüksiyonlardan ise  $33,6 \pm 10,2$  gün sonra adjuvan kemoterapiye başladığı gözlemlendi. Gruplar arası fark anlamlı değildi ( $p=0,55$ ). İstatistiksel veriler **Tablo 19'da** gösterildi.

Adjuvan Kemoterapi Başlama Süresi (gün)					
	F (n=14)	FS (n=9)	Femur (n=12)	Tibia (n=11)	Toplam (n=23)
Ortalama	33,9	37,0	36,6	33,6	35,1
Standart Deviasyon	14,0	8,2	13,6	10,2	11,9
Minimum	12	26	12	21	12
Maksimum	56	47	56	47	56

Tablo 19. Ameliyat sonrası adjuvan kemoterapiye başlama süresi istatistikleri

Cerrahi sonrası 5 hasta adjuvan radyoterapi tedavisi aldı. Cerrahi sonrası ortalama  $86,6 \pm 35,1$  gün sonra tedaviye başlandı. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde tek başına fibula flebi ile onarım yapılan 4 hastanın ortalama  $85,5 \pm 40,5$  gün, kemik skaffoldu ile kombine fibula flebi ile onarım yapılan 1 hastanın ise 91 gün sonra radyoterapiye başladığı gözlemlendi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,55$ ). Anatomik bölgeye göre incelendiğinde femoral rekonstrüksiyon hastalarının ( $n=2$ ) ortalama  $61,0 \pm 42,4$  gün, tibial rekonstrüksiyon hastalarının ( $n=3$ ) ise ortalama  $103,7 \pm 21,8$  gün sonra adjuvan radyoterapiye başladığı gözlemlendi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,22$ ). Hastaların cerrahi sonrası radyoterapi tedavisine başlama sürelerinin dağılımı Şekil-29'da gösterildi.



Şekil 29. Cerrahi sonrası radyoterapi başlanma süreleri

### 3.13. Komplikasyon ve Ek Cerrahi İşlemler

Hastaların takiplerinde çeşitli komplikasyonlar izlendi. Ameliyat sonrası dört haftadan önce gerçekleşen komplikasyonlar erken dönem, dört haftadan geç gerçekleşen komplikasyonlar geç dönem olarak değerlendirildi[47]. Veriler incelendiğinde 7 hastada erken dönem komplikasyonları (yara yeri enfeksiyonu) ve 9 hastada geç dönem

komplikasyonları (kontraktür, uzuv kısalığı, kaynama problemleri, implant kırılması) gözlemlendi.

6 hastada alıcı alanda, 1 hastada donör alanda gelişen toplam 7 yüzeysel enfeksiyon için öncelikle antibiyoterapi, düzenli pansuman değişimi ve yara bakımı ile tedavi başlandı. 7 hastadan 3'ü bu tedavi ile iyileşti. İyileşme göstermeyen veya debridman ihtiyacı olan 4 alıcı alan enfeksiyonu hastası debridman ve negatif basınçlı yara tedavisi ile takip edildi. 4 hastadan 2'si bu tedaviyle iyileşti. Nekrozu ilerleyen ve doku defekti oluşan 2 hastanın birinde muskulokutanöz vertikal rektus abdominis flebi pediküllü olarak sol femoral bölgeye transpoze edilerek rekonstrüksiyon yapıldı. Diğer hastada ise delay fenomeninden yararlanılarak geciktirme yapılan bilateral fasyokutan flepler ile rekonstrüksiyon yapıldı.

5 hastada eklem kontraktürü, 1 hasta geç dönem implant başarısızlığı ve 3 hastada kaynama problemi gözlemlendi. Plak çıkarılması, kontraktür açılması ve/veya eş zamanlı kanselöz kemik grefti işlemleri ile tedavi edildiler.

2 hastanın uzun dönem takiplerinde alt ekstremiteleri arasında uzunluk farkı gözlemlendi ve İlizarov distraksiyon osteogenezi önerildi. Bir hasta ameliyatı kabul etti ve opere edildi. Ancak diğer hasta tedavi önerisini kabul etmedi.

Bütün komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi (FS) ve tek başına fibula flebi (F) grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,58$ ). Komplikasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde yara yeri enfeksiyonu oranları ( $p=0,37$ ), debridman ihtiyacı ( $p=0,43$ ), kontraktür riski ( $p=0,45$ ) ve kaynama problemleri ( $p=0,43$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Ayrıca femoral ve tibial rekonstrüksiyonlar karşılaştırıldığında kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi (FS) ve tek başına fibula flebi (F) grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,78$ ). Komplikasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde yara yeri enfeksiyonu oranları ( $p=0,81$ ), debridman ihtiyacı ( $p=0,36$ ), kontraktür riski ( $p=0,54$ ) ve kaynama problemleri ( $p=0,63$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Takiplerde 6 hastada uzak metastaz gözlemlendi. 2 hastada vertebra metastazı, 1 hastada sağ uyluk ve akciğer metastazı, 2 hastada bilateral akciğer metastazı ve 1 hastada skapula metastazı gözlemlendi. Bu hastalar ilgili bölümler tarafından tedavi edildiler. Lokal nüks izlenmedi.

Anatomik bölgeye ve yapılan işleme göre komplikasyon oranları **Tablo-20'de** gösterildi.

	Komplikasyon Oranları (%)				
	F (n=19)	FS (n=15)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Toplam (n=34)
Yara Yeri Enfeksiyonu	26,3	13,3	22,2	18,8	20,6
Debridman	15,8	6,7	16,7	6,3	11,8
Debridman sonrası Flep	5,3	6,7	5,6	6,3	5,9
Kontraktür Açılması	10,5	20,0	11,1	18,8	14,7
İmplant Başarısızlığı	0	6,7	0	6,3	2,9
Kaynama Problemi & Kemik Grefonaj	5,3	13,3	11,1	6,3	8,8
Alt Ekstremitte Uzunluk Farkı	5,3	6,7	0	12,5	5,9
Metastaz	21,1	13,3	22,2	12,5	17,6

**Tablo 20.** Komplikasyon oranı istatistikleri

### 3.14. Kemik Kaynaması Skorları

Hastaların takiplerinde çekilen grafiler üzerinden yapılan değerlendirmede RUST skorlarının yüzdelik değerlerinin ortalaması 3. ayda %56,3±9,3, 6. ayda %75,5±8,8 ve 12. ayda %92,9±9,8 olarak bulundu. (**Tablo-21**)

	Kemik Kaynama Skoru (%)		
	3. ay (n=34)	6. ay (n=34)	12. ay (n=34)
Ortalama	56,3	75,5	92,9
Standart Deviasyon	9,3	8,8	9,8
Minimum	33,3	45,8	62,5
Maksimum	75,0	87,5	100

**Tablo 21.** Kemik kaynama skoru istatistikleri

Yapılan işleme göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 3. ayda kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan hastalarda (n=15) ortalama kemik kaynama skoru %58,6±9,5 olarak, tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda (n=19) ise ortalama kemik kaynama skoru %54,4±8,9 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede yapılan işleme göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,19).

6. ayda kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan hastalarda (n=15) ortalama kemik kaynama skoru %77,8±9,3 olarak, tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda (n=19) ise ortalama kemik kaynama skoru %73,7±8,1 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede yapılan işleme göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,18).

12. ayda kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan hastalarda (n=15) ortalama kemik kaynama skoru %93,3±10,7 olarak, tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda (n=19) ise ortalama kemik kaynama skoru %92,5±9,4 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede yapılan işleme göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,82). İşleme göre ayrı ayrı incelendiğinde kemik kaynama skorlarının istatistiksel dağılımı **Tablo-22'de** gösterildi.

	İşleme göre Kemik Kaynama Skoru (%)					
	3. ay		6. ay		12. ay	
	F (n=19)	FS (n=15)	F (n=19)	FS (n=15)	F (n=19)	FS (n=15)
Ortalama	54,4	58,6	73,7	77,8	92,5	93,3
Standart Deviasyon	8,9	9,5	8,1	9,3	9,4	10,7
Minimum	33,3	37,5	45,8	54,2	62,5	66,7
Maksimum	75,0	70,8	83,3	87,5	100	100

**Tablo 22. İşleme göre kemik kaynama skoru istatistikleri**

Kemik kaynama değerleri anatomik bölgeye göre değerlendirildiğinde femoral rekonstrüksiyonlarda (n=18) ortalama kemik kaynama skoru 3. ayda %55,3±9,5, 6. ayda %73,6±10,0 ve 12. ayda %90,7±11,3 olarak bulundu. Tibial rekonstrüksiyonlarda (n=16) ise ortalama kemik kaynama skoru 3. ayda %57,3±9,3, 6. ayda %77,6±6,8 ve 12. ayda

%95,3±7,4 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede bölgeler arasında 3. ayda (p=0,55), 6. ayda (p=0,18) ve 12. ayda (p=0,19) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anatomik bölgeye göre ayrı ayrı incelendiğinde kemik kaynama skorlarının istatistiksel dağılımı **Tablo-23**'te gösterildi.

	Anatomik bölgeye göre Kemik Kaynama Skoru (%)					
	3. ay		6. ay		12. ay	
	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)
Ortalama	55,3	57,3	73,6	77,6	90,7	95,3
Standart Deviasyon	9,5	9,3	10,0	6,8	11,3	7,4
Minimum	33,3	37,5	45,8	58,3	62,5	70,8
Maksimum	70,8	75,0	83,3	87,5	100	100

Tablo 23. Anatomik bölgeye göre kemik kaynama skoru istatistikleri

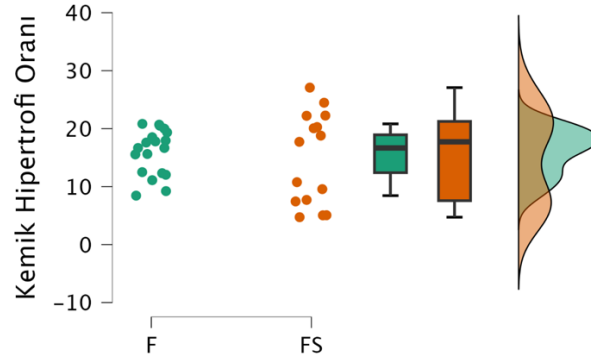
### 3.15. Kemik Hipertrofisi Oranları

Hastaların takiplerinde ameliyat sonrası erken dönem ve 1. yılda çekilmiş standardize direkt grafileri bulunarak, aynı pozlama kullanılarak De Boer Wood endeksinin modifikasyonu ile kemik hipertrofi yüzdeleri hesaplandı. Cerrahi sonrası 1. yılda ortalama %15,50±5,94 oranında kemik hipertrofisi olduğu gözlemlendi. Değerlendirmede tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda (n=19) ortalama hipertrofi oranı %15,97±3.93 olarak bulunurken fibula flebi ile birlikte kemik skaffoldu kullanılan grupta (n=15) hipertrofi oranı %14,89±7,91 olarak bulundu. Anatomik bölgeye göre kemik hipertrofileri karşılaştırıldığında femoral rekonstrüksiyonlarda ortalama %16,77±5,60 oranında ve tibial rekonstrüksiyonlarda ise %14,05±6,16 oranında hipertrofi gözlemlendi. Kemik hipertrofi istatistikleri **Tablo-24**'te gösterildi.

Kemik Hipertrofi Oranı (%)					
	F (n=19)	FS (n=15)	Femur (n=18)	Tibia (n=16)	Toplam (n=34)
Ortalama	15,97	14,89	16,77	14,05	15,50
Standart Deviasyon	3,93	7,91	5,60	6,16	5,94
Minimum	8,45	4,73	5,07	4,73	4,73
Maksimum	20,83	27,08	27,08	24,47	27,08

Tablo 24. Kemik hipertrofisi istatistikleri

Bağımsız örnekler t-testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizde işlemler arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,53$ ). Anatomik bölge alt grupları karşılaştırıldığında ise femoral ve tibial rekonstrüksiyonlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,19$ ). Hiçbir hastada atrofi gözlenmedi. Fibula flebi kemik hipertrofisi oranları normale yakın bir dağılım gösterdi. Kombine kullanımda (FS) ise %8 ve %22 değerlerinde yoğunlaşan bimodal bir dağılım gözlemlendi (Şekil 30).



Şekil 30. Kemik hipertrofisi dağılımları

### 3.16. İstatistiksel Analiz Sonuçları Özeti

İstatistik analiz sonucu elde edilen tanımlayıcı bulgular ve karşılaştırma sonuçları özeti **Tablo-25'te** gösterildi. Kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan gruptaki fibula flebinin ve defekt uzunluğunun, tek başına fibula flebi gruptakine göre daha uzun olması, kullanılan fibula fleplerinin onarımı sağlanan defektlerden daha uzun

olması ve kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan grubun tek başına fibula flebi kullanılan gruba göre cerrahi sonrası 3. ay ve 6. ayda daha yüksek MSTS fonksiyonel değerlendirme skoruna sahip olmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

İstatistiksel Sonuçlar		F (n=19)	FS (n=15)	p	Femur (n=16)	Tibia (n=18)	p	Toplam (n=34)
Yaş (yıl)		33,1±19,6 (12-58)	29,2±16,2 (7-65)	0,53	30,5±17,9 (7-60)	31,4±17,8 (12-65)	0,88	30,9±17,6 (7-65)
Defekt Boyutu (cm)		12,8±4,5 (8-23)	18,6±6,0 (10-30)	<0,05	16,6±6,9 (8-20)	14,0±4,5 (8-22)	0,22	15,4±5,9 (8-30)
Fibula Flebi Uzunluğu (cm)		17,9±8,2 (8-44)	21,9±6,5 (12-36)	<0,05	21,8±9,4 (8-44)	17,3±4,2 (10-25)	0,19	19,7±7,6 (8-44)
Fibula Flebi - Defekt (cm)		3,34±2,54 (-2,-10)		<0,05				
YBU Yatışı (gün)		2,0±2,3 (0-7)	2,5±2,5 (0-9)	0,52	2,8±2,5	1,6±2,1	0,12	2,2±2,4 (0-9)
Hastane Yatışı (gün)		10,4±5,8 (3-27)	9,5±5,3 (3-23)	0,55	11,6±6,7	8,3±3,1	0,08	10,0±5,5 (3-27)
Adjuvan KT Başlangıcı (gün)		33,9±14,0 (12-56) (n=14)	37,0±8,2 (26-47) (n=9)	0,56	36,6±13,6 (12-56)	33,6±10,2 (21-47)	0,55	35,1±11,9 (12-56) (n=23)
Adjuvan RT Başlangıcı (gün)		85,5±40,5 (31-128) (n=4)	91 (n=1)	0,55	61,0±42,4 (31-91) (n=2)	103,4±21,8 (86-128) (n=3)	0,22	86,6±35,1 (31-128) (n=5)
Komplikasyonlar								
Yara Yeri Enfeksiyonu (%)		26,3 (n=5)	13,3 (n=2)	0,37	22,2 (n=4)	18,8 (n=3)	0,81	20,6 (n=7)
Debridman (%)		15,8 (n=3)	6,7 (n=1)	0,43	16,7 (n=3)	6,3 (n=1)	0,36	11,8 (n=4)
Debridman sonrası Flep (%)		5,3 (n=1)	6,7 (n=1)	0,45	5,6 (n=1)	6,3 (n=1)	0,54	5,9 (n=2)
Kontraktür Açılması (%)		10,5 (n=2)	20,0 (n=3)	0,45	11,1 (n=2)	18,8 (n=3)	0,54	14,7 (n=5)
İmplant Başarısızlığı (%)		0	6,7 (n=1)	0,43	0	6,3 (n=1)	0,63	2,9 (n=1)
Kaynama Problemi & Kemik Greflenin (%)		5,3 (n=1)	13,3 (n=2)	0,43	11,1 (n=2)	6,3 (n=1)	0,63	8,8 (n=3)
Alt Ekstremité Uzunluk Farkı (%)		5,3 (n=1)	6,7 (n=1)		0	12,5 (n=2)		5,9 (n=2)
MSTS Fonksiyonel Skoru								
3. ay (%)		53,7±6,0 (43,3-63,3)	57,8±5,0 (50,0-66,7)	<0,05	54,1±6,1 (43,3-63,3)	57,1±5,3 (56,7-80,0)	0,14	55,5±5,8 (43,3-66,7)
6. ay (%)		68,3±6,8 (56,7-83,3)	74,4±5,3 (66,7-83,3)	<0,05	69,3±7,0 (56,7-80,0)	72,9±6,3 (66,7-83,3)	0,12	71,0±6,8 (56,7-83,3)
12. ay (%)		85,1±8,2 (70-96,7)	85,6±6,6 (73,3-93,3)	0,86	85,8±6,9 (73,3-96,7)	84,8±8,0 (70-96,7)	0,70	85,3±7,4 (70-96,7)
Kemik Kaynaması								
3. ay (%)		54,4±8,9 (33,3-75,0)	58,6±9,5 (37,5-70,8)	0,19	55,3±9,5 (33,3-70,8)	57,3±9,3 (37,5-75,0)	0,55	56,3±9,3 (33,3-75,0)
6. ay (%)		73,7±8,1 (45,8-83,3)	77,8±9,3 (54,2-87,5)	0,18	73,6±10,0 (45,8-83,3)	77,6±6,8 (58,3-87,5)	0,18	75,5±8,8 (45,8-87,5)
12. ay (%)		92,5±9,4 (62,5-100)	93,3±10,7 (66,7-100)	0,82	90,7±11,3 (62,5-100)	95,3±7,4 (70,8-100)	0,19	92,9±9,8 (62,5-100)
Kemik Hipertrofisi (%)		16,0±3,9 (8,5-20,8)	14,9±7,9 (4,7-27,1)	0,53	16,8±5,6 (5,1-27,1)	14,1±6,2 (4,7-24,5)	0,19	15,9±5,9 (4,7-27,1)

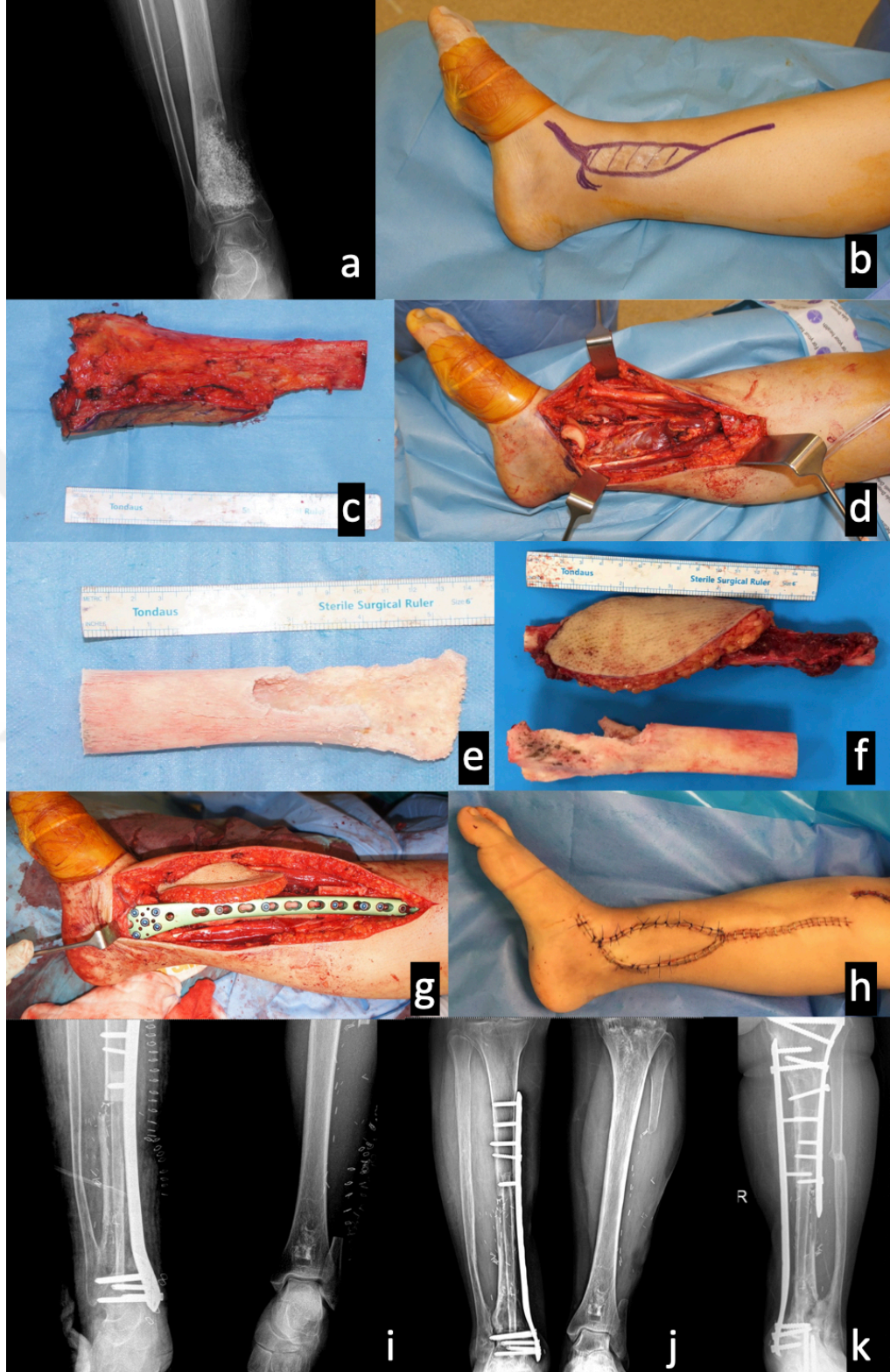
Tablo 25. İstatistiksel verilerin ve veri analizinin Özeti



### 3.17. Hasta Örnekleri

#### 3.17.1. Hasta örneği - 1

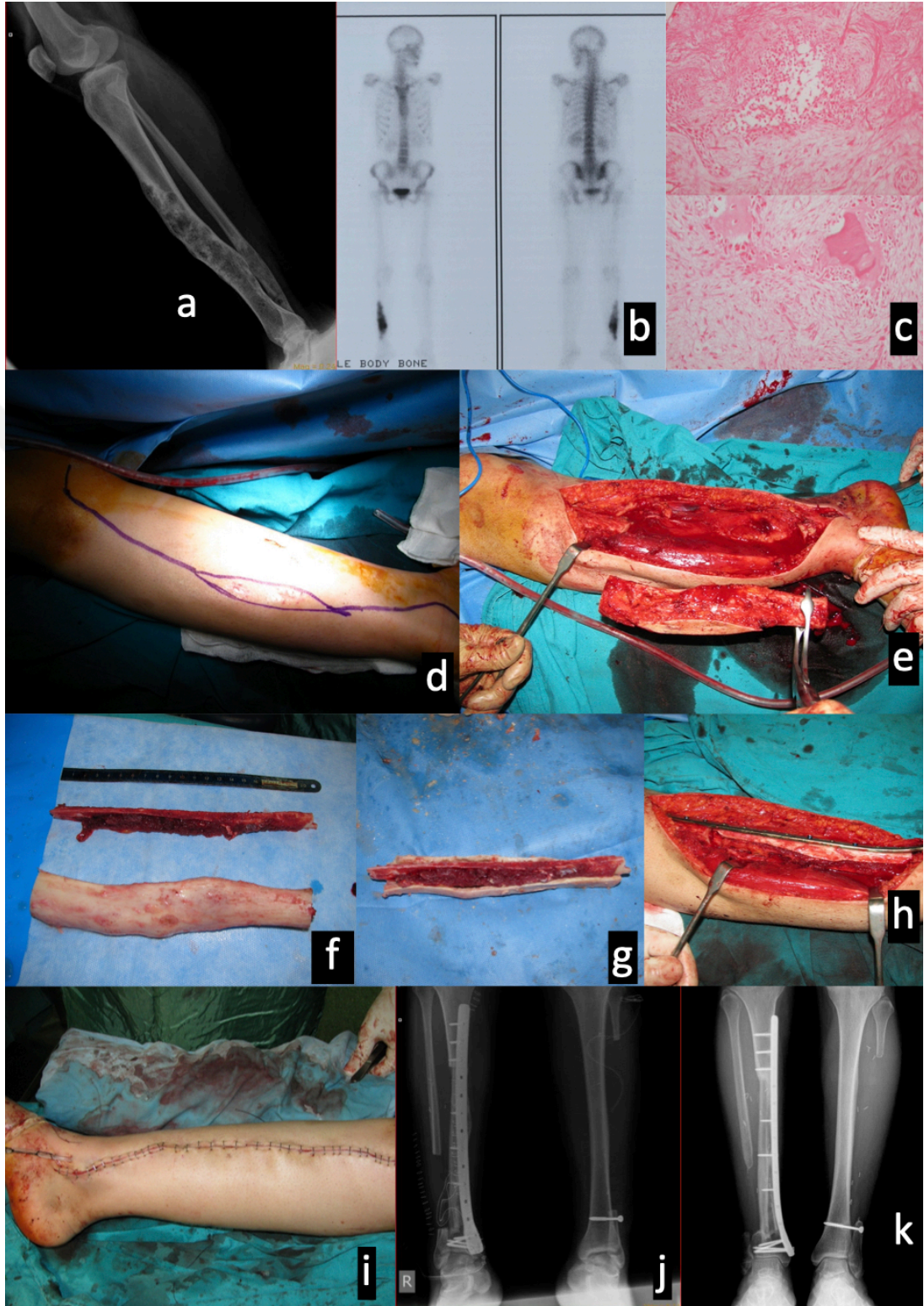
Kemoterapi sonrası kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile onarım sağlanan sağ tibia distali osteosarkomu olan 47 yaşında hasta: a) cerrahi öncesi direkt grafi görüntülemesi, b) biyopsi hattı ile birlikte tümoral kitlenin güvenli geniş eksizyon planı, c) eksizyon materyali, d) eksizyon sonrası oluşan kemik ve cilt defekti, e) devitalizasyon sonrası kemik skaffoldu, f) osteokutan fibula flebi ile birlikte kemik skaffoldu, g) kemik onarım sonrası görünüm, h) cilt adasının adaptasyonu sonrası görünüm, i) cerrahi sonrası erken dönem direkt grafi görüntülemesi, j) cerrahi sonrası 1. yıl direkt grafi görüntülemesi, k) cerrahi sonrası 5. yıl direkt grafi görüntülemesi. (**Şekil 31**)



Şekil 31. Sağ tibia distalinde osteosarkom nedenli neoadjuvan kemoterapi sonrası kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile onarım sağlanan 47 yaşında kadın hasta

### 3.17.2. Hasta örneği – 2

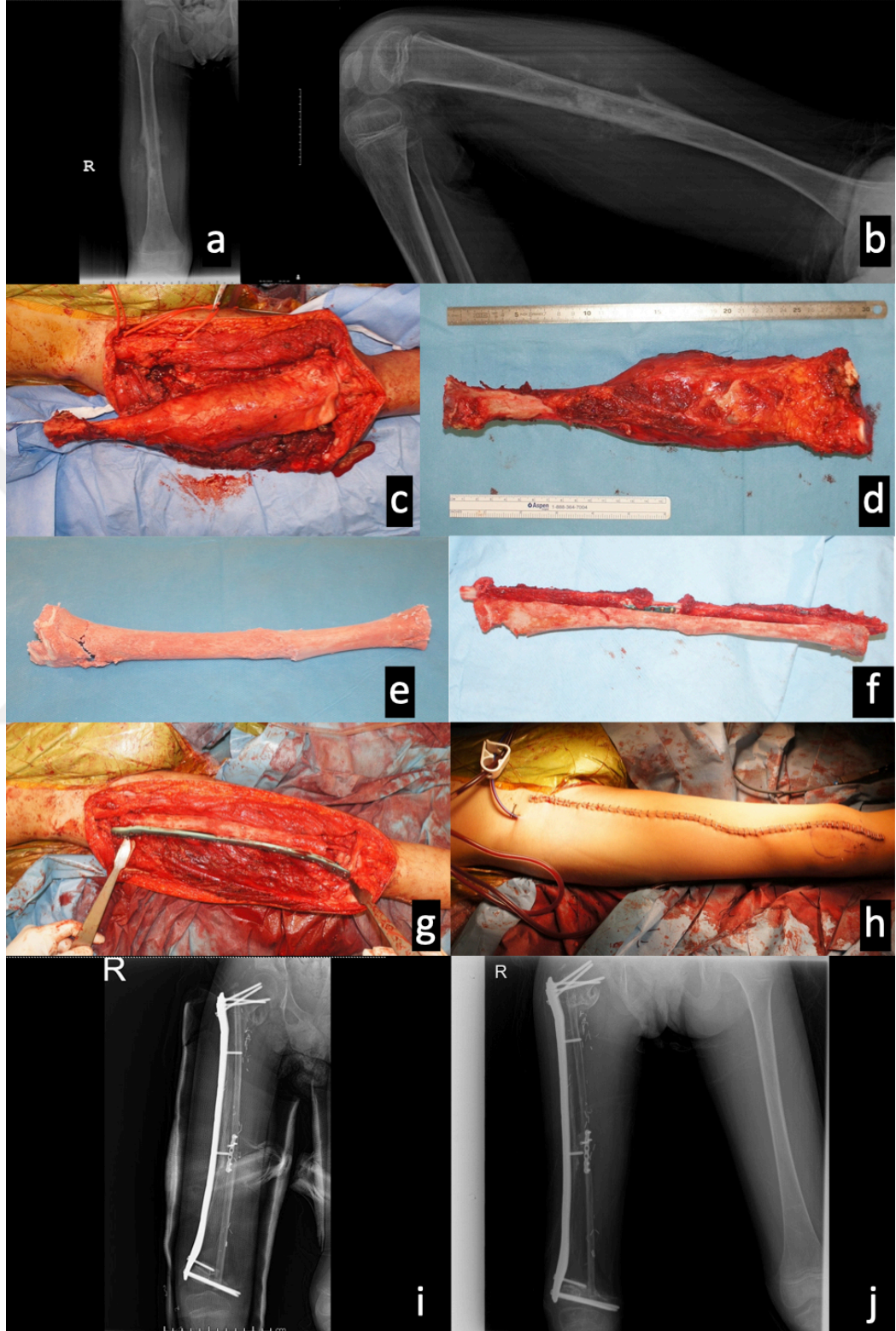
Adamantinoma nedenli onkolojik eksizyon sonrası kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile onarım sağlanan 22 yaşında kadın hasta: a) ameliyat öncesi direkt grafi görüntülemesi, b) ameliyat öncesi PET sintigrafi görüntülemesi, c) patoloji örnekleri, d) biyopsi hattı ile birlikte tümoral kitlenin güvenli geniş eksizyon planı, e) eksizyon sonrası oluşan kemik defekti, f) kemik skaffoldu ve fibula kemik flebi, g) kemik skaffoldu içine yerleştirilmiş fibula flebi, h) kemik fiksasyonu sonrası görünüm, i) cerrahi sonrası görünüm, j) cerrahi sonrası erken dönem direkt grafi görüntülemesi, k) cerrahi sonrası 1. yıl direkt grafi görüntülemesi. (**Şekil 32**)



Şekil 32. Adamantinoma nedenli eksizyon ve kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi ile tibia onarımı yapılan 22 yaşında kadın hasta

### 3.17.3. Hasta örneği – 3

Osteosarkom nedeniyle cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi tedavisi gören ve onkolojik cerrahi sonrası oluşan femoral defekti bilateral fibula kemik flebinin uç uca modifikasyonu ve kemik skaffoldu ile onarılan 7 yaş erkek hasta: a,b) cerrahi öncesi direkt grafi görüntülemeleri, c) çıkarılacak tümoral dokunun in situ görünümü, d) çıkarılan tümoral doku, e) devitalizasyon sonrası kemik skaffoldu, f) kemik skaffoldunu içerisine uç uca adapte edilmiş ve anastomozu sağlanmış bilateral fibula flebinin yerleştirilmesi, g) kemik fiksasyon sonrası görünüm, h) cilt kapaması sonrası görünüm, i) cerrahi sonrası erken dönem direkt grafi görüntülemesi, j) cerrahi sonrası 1. yıl direkt grafi görüntülemesi. (Şekil 33)



Şekil 33. Osteosarkom nedeni cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi alan 7 yaş erkek hastanın femur defektinin bilateral fibula flebi ile kemik skaffoldu kullanılarak onarımı

## 4. TARTIŞMA

Ekstremitte yerleşimli tümoral kitlelerin tedavisi klasik olarak geniş cerrahi sınır ihtiyacı nedeniyle amputasyon uygulanması yoluyla gerçekleşmiştir. Ancak 21. yüzyıldaki teknolojik ve tıbbi gelişmeler sayesinde amputasyon son seçenek olarak değerlendirilmeye başlanmış ve çeşitli rekonstrüksiyon teknikleri birbirleriyle karşılaştırılarak hasta özelinde tercihlerin şekillendirilmesi amaçlanmıştır.

Rekonstrüktif seçeneklerin ön plana çıkmasındaki faktörler arasında ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile daha titiz cerrahi plan yapılabilmesi, neoadjuvan ve adjuvan tedaviler ile tümörün boyutunun azaltılabilmesi yatmaktadır. Bunun yanında hem rekonstrüktif seçeneklerin gelişmesi hem de protez teknolojilerinin gelişmesi ile daha önce onarılamaz olarak değerlendirilen defektler onarılabilir hale gelmiştir. Sonuç olarak amputasyondan ziyade neoadjuvan tedavilerin değerlendirilmesi sonrası eksizyon planının oluşturulması ve rekonstrüktif seçeneklerin tartışılması klinik pratiğin temelini oluşturmaktadır.

Onkolojik cerrahideki ve rekonstrüktif cerrahideki gelişmeler sonucunda uzuv koruyucu cerrahide birçok seçenek ele alınmaya başlanmıştır ve günümüzde de devam eden hangi seçeneğin hangi hastalarda öncelikle olması gerektiği tartışmaları başlamıştır. Ancak, ameliyat en önemli detayının uygun cerrahi sınırdan taviz verilmemesi gerektiği unutulmamalıdır[211].

Aksnes ve ark. tarafından İskandinav popülasyonda ekstremitte osteosarkomu ve Ewing sarkomu nedeniyle amputasyon veya uzuv koruyucu cerrahi yapılan hastaların fonksiyonel iyileşmelerini karşılaştıran çalışmada Kısa Form-36 (SF-36), Muskuloskeletal Tümör Topluluğu Skoru (MSTS) ve Toronto Uzuv Kurtarma Skoru (TESS) değerleri karşılaştırılmıştır. Amputasyon yapılan hastaların daha düşük MSTS skoru olduğu bulunmuş ancak TESS skorlarında farklılık saptanmamıştır. Bu farkı, TESS skorunun hastanın hayata adaptasyonunu göstermesi olarak yorumlamışlardır. SF-36 değerleri karşılaştırıldığında ise fiziksel aktivitelerde amputasyon yapılan hastaların olumsuz sonuçları dışında bir fark bulunmamıştır[212]. Ayrıca, amputasyon ve uzuv

koruyucu cerrahi yapılan hastalar arasında da yaşam beklentisi bakımından bir fark olmadığı gösterilmiştir[213].

Literatür araştırılırken bakılması gereken önemli detaylardan birisi de yapılan çalışmaların tarihleridir. 2010 yılında Ayerze ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada osteosarkom hastalarında uzuv koruyucu cerrahinin zaman içinde gelişimi not edilmiştir. 80'li yıllarda yapılan uzuv koruyucu cerrahi sonrası uzvun korunma oranı %36 iken, 90'larda %81, 2000-2004 arası dönemde ise %93 olarak raporlamışlardır. Ayrıca, bu dönemde uzuv koruyucu cerrahi oranının %53'ten %97'ye çıktığını ve 5 yıllık sağkalım oranının %36'dan %67'ye yükseldiğini belirtmişlerdir[214].

Hastaların ameliyat sonrası yaşam beklentilerinin uzaması, uygulanacak cerrahi işlem tercihinde hastaların yaşam kalitesinin ve çalışma hayatına katılımının göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir.

Uzuv koruyucu cerrahilerde biyolojik ve biyolojik olmayan yöntemler kullanılabilir. Biyolojik yöntemler kemik defektinin yine kemik ve kemik yerine geçebilecek materyaller ile onarıldığı yöntemleri tanımlar. Biyolojik olmayan yöntemler ise öncelikli olarak endoprotez ile rekonstrüksiyon yöntemleridir.

Protez ile rekonstrüksiyon ile biyolojik rekonstrüksiyon karşılaştırıldığında fonksiyonel sonuçlar genellikle benzer bulunmuştur. Traub ve ark. tarafından hemipelvektomi hastalarında yapılan çalışmada MSTS skorları benzer bulunsa da protez ile rekonstrüksiyon sonrası komplikasyon oranlarının yüksekliği nedeniyle biyolojik rekonstrüksiyonun tercih edilmesi önerilmektedir[215]. Başka çalışmalarda, protez ile rekonstrüksiyon sonrası 5 yıl içerisinde revizyon ameliyatları oranı %34-40 arası raporlanmıştır[216,217]. Xu ve ark. tarafından distal femur osteosarkomu hastalarında endoprotez ve biyolojik rekonstrüksiyonları karşılaştıran çalışmada fonksiyonel bir farklılık bulunmamıştır ancak biyolojik rekonstrüksiyon yapılan hastalarda daha düşük komplikasyon oranı olduğu söylenerek alkol ile devitalize edilmiş kemik skaffoldu kullanımı önerilmiştir[218].

Özellikle büyümenin devam ettiği çocuk hastalarda protez kullanımı yerine biyolojik rekonstrüksiyon önerilmektedir. Osteosarkomun ve Ewing sarkomunun ön planda görüldüğü bu popülasyonda rezeksiyon miktarı ve rekonstrüksiyon yöntemi hastanın gelecekteki yaşam kalitesinde büyük önem taşımaktadır[219].

Biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri kemik flepleri ve greftleri ile sınırlı değildir. İlizarov eksternal fiksatorü kullanılarak yapılan distraksiyon osteogenezi yöntemi diafiz defektlerde uygun bir seçenektir[220]. Tedavi sonucunda fonksiyonel bakımdan diğer yöntemlerle benzer sonuçlar elde edilebilse de uzun tedavi süresi, adjuvan tedavilerin gecikmesi, hasta kooperasyonu gerektirmesi ve yüksek komplikasyon oranları (açılanma, kaynama problemi, pin dibi enfeksiyonu) nedeniyle ikinci plana düşmüştür.

Özellikle eklemi etkileyen vakalarda üç boyutlu kişiye özel hazırlanmış protezler kullanılmaya başlanmıştır ancak kullanımları henüz yaygınlaşmamıştır ve bu teknolojik imkanlara ulaşım dünyanın çoğu yerinde mümkün değildir[221]. Özellikle çocuklarda epifizyal büyüme plağının korunması güncel bir konudur. Epifiz invazyonunu değerlendirmede kullanılan en sık yöntem San Julian görüntüleme ve skorlama tekniği olup uygun hastalarda epifizin korunması önerilmektedir[222]. Epifizin korunmadığı ve eklemin de etkilendiği vakalarda protez ile rekonstrüksiyona alternatif olarak osteokondral greftler ile rekonstrüksiyon mümkündür[223].

Cerrahi dışında girişimsel tedaviler, immünoterapi, ablasyon tedavileri ve kök hücre tedavileri de umut vadetmektedir. Bu gelişmeleri yakından takip etmekle beraber günümüzde cerrahinin tedavide ana unsur olduğu unutulmamalıdır[224].

Günümüzde tümöral kitle ile başvuran hastanın birçoğunda neoadjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların ise %76'sında (n=26) cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların tamamı neoadjuvan kemoterapi görmüş olup, yarısı (%38, n=13) aynı zamanda bölgesel radyoterapi tedavisi de almıştır. Ayrıca, tüm hastalar içerisinde, hastaların %68'i (n=23) cerrahi sonrası kemoterapi almış olup, bunların %22'si (%15, n=5) ameliyat sonrası bölgesel radyoterapi de görmüştür. Cerrahi öncesi veya sonrası sadece radyoterapi tedavisi gören hasta bulunmamıştır. Adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin böylesine yaygın

kullanıldığı bir hasta popülasyonunda, ameliyat tekniği tercihinde kemoterapi ve radyoterapinin etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Adjuvan tedavilerin hızla yaygınlaşması sonucunda kemoradyoterapinin doku iyileşmesi üzerine etkileri detaylıca araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle radyoterapi uygulanan bölgelere getirilen serbest doku fleplerinin komplikasyon oranlarını azalttığı görülmüştür[225]. Bu gelişmenin yanı sıra radyoterapi gören bölgelere çevre dokulardan getirilen fleplerle rekonstrüksiyonun avantajları Bakamjian ve ark. tarafından 1965’de raporlanmıştır[226].

Radyoterapi tedavisi gören hastalarda bölgede gelişen histolojik değişiklikler ve fibröz doku oluşumu nedeniyle revaskülarizasyon ve iyileşme potansiyelinde ciddi düşüş görülmektedir. Bölge komşuluğundaki dokular kullanılarak lokal flepler ile rekonstrüksiyon yapılabilse de bu dokular da yayılım prensibi nedeniyle, günümüzde giderek azalan miktarlarda da olsa, radyoterapiden etkilenmektedir. Bu nedenle radyoterapi uygulanmış olan bölgelerin tedavisinde serbest flepler ile onarım altın standart olarak kabul edilmektedir[227].

Radyoterapi sonrası kemik dokularda erken ve geç dönem osteosit hücre ölümleri görülmektedir. Ayrıca, radyoterapi sonrası kemik dokunun kan dolaşımı azalmakta ve ilerleyen endarterit görülmektedir. Kemik yoğunluğunda azalma, stres kırıkları ve iyileşme kapasitesinde azalma görülmektedir[228,229]. Rekonstrüksiyon yapılacak hastalarda tümör komşuluğundaki kemik dokunun da etkilenmiş olabileceği hesaba katılarak bölgede yapılacak rekonstrüksiyonlarda, bu kemik dokunun iyileşme potansiyeline güvenilmemesi önemlidir. Burada, kendi vaskülarizasyonu ile bölgeye getirilecek olan kemik flepleri, kemik uzunluğu sağlanmasına ek olarak iyileşmeye olanak sağlama ve hızlandırma açısından fonksiyon göstermektedir. Radyoterapinin bir başka etkisi de fibrotik doku miktarını arttırarak ameliyat sırasında diseksiyon planlarının kaybına sebep olması ve diseksiyonu zorlaştırarak iyatrojenik yaralanma riskini arttırmasıdır. Radyoterapi alan bölgelerde yapılacak diseksiyonlarda son derece dikkatli olunması ve doku nakli yapılacak durumlarda, mümkünse, radyasyondan etkilenmemiş bölgelerde güvenilir alıcı damarların kullanılması önemlidir.

Kemoterapötik ajanlar farklı çalışma mekanizmaları kullanarak hızlı bölünen tümör hücrelerini öldürerek veya bölünmelerini yavaşlatarak etki gösterir. İlk çıkan kemoterapötik ajanlar tümör hücrelerine daha az seçici iken, yeni ajanlar daha seçici etki mekanizmalarına sahiptir. Buradaki seçicilik kavramı, sağlıklı dokuya etki oranını ifade etmektedir ve seçici kemoterapötikler bile hızlı hücre devinimi gösteren mukoza, saç kökü gibi dokular başta olmak üzere tüm vücutta yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerden biri de metabolizmal olarak yüksek aktivite gerektiren doku iyileşmesinin olumsuz etkilenmesidir. Kemoterapi gören hastalarda granülasyon dokusunda azalma, hücre oranında azalma ve iyileşme dokusunun yapısında bozulmalar görülmektedir. Aynı zamanda, kemoterapötik ajanlar radyoterapi ile eş zamanlı kullanıldıklarında sinerjistik etki ile birbirlerinin etkisini arttırmaktadır[230].

Kemik allogreftleri kemik tümörlerinin biyolojik rekonstrüksiyonunda kullanılan seçeneklerden biridir. Tek başlarına kullanılabilecekleri gibi fibula flebi gibi kemik flepleriyle veya endoprotezler ile birlikte kullanılabilirler[231]. Literatürde geçen kemik allogreftleri isimlendirme itibariyle başka bir insandan (genellikle kadavra) alınan kemik dokusunun transferi olsa da gerçek anlamda greft değillerdir. Radyasyon, sıvı nitrojen, alkol gibi çeşitli yöntemlerle devitalize edilen kemik dokusu, hücrelerden arındırılmış şekilde alıcıya aktarılır. Burada donör hücreleriyle beraber HIV, HCV, HBV gibi patojenlerin bulaşının da önlenmesi sağlanmaya çalışılır. Allogreft şeklinde isimlendirme kemik skaffoldunun kaynağının kısa ve net şekilde aktarılması açısından kullanışlıdır ve kemik allogreftlerinin genel kullanımının bu şekilde olması sebebiyle aynı terminolojinin kullanımı uygun görülmüştür. Bireyden çıkarılan kemik dokusu benzer işlemlerden geçirilip de kullanılabilir ancak bu durumda otogreft olarak isimlendirilmesi sorun yaratmaktadır çünkü canlı bir doku içermemektedir. Literatür taramamızda bu durumları tanımlayan kısa bir isimlendirme bulunamamıştır ve bu nedenle bu dokuyu kemik skaffoldu olarak isimlendirmek tercih edilmiştir. Bu çalışmada otogreftler kişinin kendisinden canlı dokunun dolaşımı korunmadan aktarımını, allogreftler başka bir insandan alınan işlem görmüş devitalize kemik dokusu aktarımını ve kemik skaffoldu ise kişinin kendisinden alınan kemiğin devitalize edilerek aktarımını tanımlamaktadır.

Tek başına kemik otogreftlerinin kullanımında bölgenin vasküler kapasitesi önem kazanmaktadır. Kemik dokusunun dışarıdan difüzyonla beslenmesi yapısı itibarıyla zor olduğu için genellikle greftin korteksi canlılığını sürdürebilirken, medüller kemik nekroze olur ve daha sonra *creeping substitution* sonucu kemikleşir. Ancak uzun otogreftlerin kullanımında bu süreç verimli bir şekilde işlemez ve kaynama ve kırık problemleri yaşanır. Bu nedenle 12-15 cm üzeri defektlerde kemik flebi kullanımı önerilmektedir[232,40].

Tümoral dokunun eksizyonu sonrası devitalize edilip kullanıldığı tekniklerin avantajı, defekte anatomik olarak birebir uyumlu bir çatı elde edilmesi ve donör alan morbiditesi yaratmamasıdır. Ayrıca, allogreftlerde mevcut olan bulaş riski bu teknikte görülmemektedir[233]. Otogreftlerin işleme tekniklerini karşılaştıran Takata ve ark. sıvı nitrojenle işlem gören kemiklerin içerisinde otoklav veya pastörizasyonla işlem görenlere göre daha yüksek kemik morfogenetik protein-7 (BMP-7) aktivitesi olduğu görülmüştür. Sıvı nitrojenle işlem yapmanın diğer avantajları arasında immün reaksiyon olmaması, sıcaklıktan koruyacak özel ekipman gerektirmemesi, osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklerin korunması ve yeterli biyomekanik kuvvetin korunması bulunmaktadır[234]. Başka bir araştırmada ise radyasyonla işlem görmüş otogreftlerin tek başına kullanılması durumunda %20 kırık ve %13 enfeksiyon insidansı aktarılmıştır[166].

Otogreft veya kemik skaffoldu uygulamalarının avantajlarından birisi de ekonomik olarak maliyetlerinin oldukça düşük olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Fransa, Belçika ve birkaç farklı ülkede bulunan kemik bankaları, allogreftlerin kullanımını pratik hale getirmektedir ancak maliyetlidir. Ülkemizde henüz bu greftleri güvenilir şekilde temin edilebilecek bir kemik bankası sistemi kurulmamıştır. Bu nedenle, hastadan çıkarılan kemik dokusunun hastanede mevcut ekipman kullanılarak devitalize edilmesi ve kullanılması, anatomik uyuma ek olarak ekonomik olarak da avantajlıdır. Bu yöntemin ana dezavantajı ise tüm spesimenin patolojik incelemeye alınmasının mümkün olmamasıdır.

Tek başına allogreft veya otogreft kullanılan dokuların uzun entegrasyon süresi ve entegrasyon sürecinde gelişebilecek kırık ihtimalleri nedeniyle protezler ile veya kemik

flepleri ile kombine edilerek kullanılmaları önerilmektedir. Protez ile kullanımlarının enfeksiyon ve kırık risklerini azalttığı gösterilmiştir[223,134].

Allogreft kullanımının fibula flebiyle kombinasyonu Capanna ve ark. tarafından popülerize edilmiştir. Capanna tekniği veya “Hot-dog prosedürü” olarak da anılan bu teknik sayesinde kırık oranında azalma olduğunu raporlamıştır. Uzun dönem sonuçlarla birlikte literatürü de özetledikleri çalışmada tek başına allogreft kullanılan vakalarda %14-37, tek başına fibula flebi kullanılan vakalarda %10-32 ama bu iki tekniğin birlikte kullanıldığı vakalarda %13 oranında kırık saptamışlardır. Ayrıca kemik kaynamaması oranı (non-union) allogreft ile %34, fibula ile %8-10 oranında görülürken kombine teknikte %8.8 oranında kaynamama oranı bildirmişlerdir[40].

Allogreft ve otogreft kullanılan vakalarda kemik iyileşmesi primer olarak “creeping substitution” yöntemi ile gerçekleşmektedir. Enneking ve Campanacci, kırık, enfeksiyon veya başka nedenlerle çıkarılan allogreftler üzerinde yaptıkları çalışmada, dış korteksin daha hızlı entegre olduğu ve entegrasyonun birinci yılda ortalama %40, ikinci yılda ise %80’e ulaştığı belirtilmiştir. Bu iki yıllık periyotta bile iç kortekste iyileşmenin %20-30 oranında kaldığı raporlanmıştır. Ayrıca, allogreft yerleştirilmesi sonrası 5. yılda bile entegre olmamış odaklar olduğunu bildirmişlerdir[235].

Bu fenomen Capanna ve ark. tarafından iç korteksin doku temasının olmaması sebebiyle gerçekleşmediği şeklinde yorumlanarak çözümlenmeye çalışılmıştır. Fibula flebinin çevresinde korunan kas, periost ve yumuşak dokuların, hot-dog/Capanna tekniğinde allogreftin iç yüzüyle etkileşime girerek iyileşmeyi arttırması hedeflenmiştir.

Kemiklerin mekanik stres altında hipertrofiye uğradığı ve mekanik stres olmadığı durumlarda atrofiye uğradığı bilinmektedir (Wolff yasası)[236,237]. Ayrıca, fibula flebinin de zaman içinde hipertrofi gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[238,239]. Capanna ve ark. tarafından tanımlanan teknikte ve bu çalışmadaki hastalarda uygulanan teknikte fibula yerleştirilmesi sırasında mümkün olan yerlerde defektten daha uzun alınarak intramedüller ilerletilmiş şekilde yerleştirilerek mekanik stres altında olmasının sağlanması amaçlanmıştır.

De Boer ve ark. tarafından radyolojik çekim açıları sebebiyle fibulanın kesitsel genişliğinin %20'ye kadar değişiklik gösterebileceği ve bu nedenle farklı açılardan yapılan çekimlerde %20'den büyük değişikliklerin hipertrofi olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir[179]. El-Gammal ve ark. tarafından %30 olarak kabul edilen sınır değer[189], farklı çalışmalarda farklı oranlarda uygulanmaktadır. İdeal bir çalışmada aynı çekim açısının kullanılması ve hipertrofi olup olmaması yerine hipertrofi oranı üzerinden hesaplama yapılması metodolojik açıdan daha uygun olacaktır.

Fibula flebi travma, enfeksiyon veya onkolojik cerrahi oluşabilecek defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabilecek bir kemik flebidir. Farklı anatomik bölgelere adapte edilebilir ve birçok doku tipini (kas, deri, tendon) içerecek şekilde dizayn edilebilir. Kemik yapısının periosteal segmental dolaşımı sayesinde, osteotomiler ile şekillendirilerek çift namlulu şekilde, mandibula rekonstrüksiyonunda veya eklemlerde V şeklinde kullanılabilir. Geniş bir yaş aralığında kullanımı mümkündür ancak anatomik varyasyonlarına dikkat edilmesi ve özellikle yaşlı hastalarda olası vasküler problemlerin önlenmesi için ameliyat öncesi değerlendirilmesi önemlidir.

Fibula flebinin kaynamasının 3-8 ay (ortalama 4,5 ay) içinde tamamlandığı ve hipertrofisinin 2-3 yıla kadar devam ettiği raporlanmıştır[189]. Bu çalışmada kemik kaynaması RUST skorlarının modifikasyonu kullanılarak yüzdelik skor üzerinden değerlendirilmiştir. Bu nedenle kaynama sağlandı veya sağlanmadı gibi sonuçlar yerine ölçek üzerinden değerlendirilme sağlanmıştır. Tek başına fibula flebi kullanılan hastalarda cerrahi sonrası 3. ayda ortalama %54,4±8,9, 6. ayda 73,7±8,1 ve 12. ayda %92,5±9,4 skorlarına ulaşılmıştır. Kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanılan hastalarda ise 3. ayda %58,6±9,5, 6. ayda %77,8±9,3 ve 12. ayda %93,3±10,7 skorlarına ulaşılmıştır. İki grup arasında erken dönem (3. ve 6. ay) RUST skoru yükseklikleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kemik skaffoldunun erken dönem desteği lehine değerlendirilebilir.

Fibula hipertrofisinin devam ettiği ve greft entegrasyonun büyük oranda gerçekleşmesinin beklendiği bu iki yıllık süre kritik dönem olarak tanımlanabilir. Gao ve ark. tarafından yapılan ve fibulanın hipertrofisinin zaman içinde takip edildiği çalışmada 6. ayda %11, 1. yılda %31, 2. yılda %58 ve 3. yılda %72 oranında hipertrofi izlendiği raporlanmıştır[240]. Hot-dog tekniğinde amaç, özellikle yük taşıyan femur ve tibia gibi

bölgelerde ilk iki yıl içerisinde fibulanın kontrollü mekanik stres altında hipertrofiye uğraması, bu süreçte çevresindeki greftin yumuşak doku entegrasyonu gerçekleşirken, iç korteks üzerinden de entegrasyon gerçekleşmesinin sağlanmasıdır. Ayrıca, çevresine yerleştirilen greft sayesinde kemik iyileşmesinin gerçekleşeceği ve fibulanın yük taşıma kapasitesinin yeterli hale gelmesine kadar olan dönemde greftin mekanik destek sağlaması amaçlanmaktadır. Özellikle neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi nedeniyle çevre dokuların iyileşme potansiyeli azalan hastalarda vaskülarize bir doku tarafından iç korteksin entegrasyonu sağlanabilir. Bu teknik aynı zamanda erken mobilizasyonu desteklemektedir ve kemik büyümesinin devam ettiği çocuk hastalarda biyolojik bir rekonstrüksiyon seçeneği olarak ön planda tutulabilir[241].

Fibula flebinin en önemli dezavantajları donör alan komplikasyonları oluşma ihtimali ve ameliyat süresindeki uzamadır. Tümör sonrası rekonstrüksiyonlarda vaskülarize bir doku olarak fibula flebinin kullanımının avantajları kemik iyileşmesinin daha başarılı oranda gerçekleşmesinin sağlanması ve hipertrofi potansiyeli olarak özetlenebilir.

Çalışmamızda, uzunlukları ortalama  $15,4\pm 5,9$  cm olan, tibia veya femurda mevcut, 7 farklı tip toplam 34 adet tümör, ortalama uzunluğu  $19,7\pm 7,6$  cm olan fibula flepleri ile onarılmıştır. 34 adet flebin 15'inde kemik skaffoldu ile desteklenmiş, 19 hastada ise tek başına kullanılmıştır. 16 hastada (%47) flep monitörizasyonu veya defekt onarımı amacıyla cilt adası da flebe dahil edilmiştir. 4 hastada aynı bacadan pediküllü şekilde kullanılan flep, 30 hasta serbest flep şeklinde, bu 30 hastanın 2'sinde ise çift namlulu olarak kullanılmıştır.

Literatürde fibula flebi sonrası komplikasyonlar arasında tibia fraktürü, ayak bileği instabilitesi, ayak baş parmakta fleksiyon deformitesi, sinir hasarı ve ayak bileği instabilitesi gibi komplikasyonlar raporlanmıştır. Serilerimizdeki hastalardan 1 hasta ayak bileği instabilitesi nedeniyle opere edilirken, 1 hastada da donör alan deri grefti bölgesindeki enfeksiyon antibiyoterapi ile iyileşti. Baş parmak fleksiyon deformitesi nedeni ile opere edilen hasta olmadı.

Capanna ve ark. tarafından anatomik bölgeye göre farklılık gösteren %8,8 ile %10,5 arasında değişen kemik kaynamama oranları bildirilmiştir. Çalışmalarında, kemik kaynamama oranı tibia rekonstrüksiyonlarında femur rekonstrüksiyonlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil olan 90 hasta incelendiğinde revizyon ameliyatı oranı %27,7 olarak bulunmuştur[40]. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar incelendiğinde kemik skaffoldu ile birlikte fibula flebi kullanılan hastaların %13,3'ü (n=2), tek başına fibula kullanılan hastaların da %5,3'ü (n=1) kemik kaynama problemleri nedeniyle tekrar opere edilirken, kaynama problemleri dahil ekstremitte uzatma, debridman, plak-vida revizyonu, kontraktür açılması gibi amaçlarla revizyon ameliyatı olan hastaların oranı kemik skaffoldu kullanılan vakaların %46,7'ini (n=7) oluşturmaktadır. Capanna ve ark. yayınında 90 hastanın 1'inde ampütasyon yapılmıştır. Bu çalışmadaki hastalarda ise ampütasyon uygulanmamıştır.

Yalnızca fibula flebi ile rekonstrüksiyonu sağlanan 19 hasta incelendiğinde ise toplam revizyon ameliyatı oranı %26,3 (n=5), kemik kaynamaması nedeniyle ile revizyon ameliyatı yapılma oranı da %5,3 (n=1) olarak bulunmuştur. Gruplar arası komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu bulgular erken dönem ameliyat sonuçları bakımından literatür ile uyum göstermektedir. Fibula flebi, tek başına kullanıldığı durumlarda kemik kaynaması ve vaskülaritesi bakımından oldukça güvenilir bir fleptir. Kemik skaffoldu ile birlikte kullanılmasının erken dönem yük verilebilmesini kolaylaştırmak, kırık ihtimalini azaltmak ve uzun dönemde skaffoldun kemik dokuya entegrasyonunu iyileştirip güvenilir bir sonuç elde etmektir. Çalışmamızda yer alan hastalar arasında her iki grupta da kemik kırığı izlenmemiştir.

Diğer bir ana komplikasyon enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar, yüzeysel, derin doku veya kemik/skaffold kaynaklı olabilir. Yüzeysel ve derin doku enfeksiyonları yara bakımı, antibiyoterapi ve debridman ile tedavi edilebilir. Kemik veya kemik skaffoldu kaynaklı enfeksiyonlarda ise uygulanan skaffoldun veya fibula flebinin kayıp riski yüksektir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde kemik skaffoldu kullanılan hastaların %13,3'sinde (n=2) ameliyat sonrası enfeksiyon görülmüştür. Hastalar debridman ve bir hastada medikal tedavi sonrası geciktirme flebi ile sorunsuz iyileşmiştir. Tek başına fibula

flebi kullanılan hastalarda ise %21,1 (n=4) oranında alıcı alan enfeksiyonu oranı görülmüş olup, bu dört hastanın üçü debridmana ihtiyaç duymuştur. Hepsi sorunsuz iyileşmiştir. Literatürde tek başına allogreft kullanılan vakaların %13'ü ile %50'si arası değişen oranlarda enfeksiyon izlendiği bildirilmiştir[242,243].

Platz ve ark. tarafından travma sonrası farklı rekonstrüksiyon tekniklerinin karşılaştırıldığı fibula flebinin, allogreft ve eksternal fiksatöre (EF) göre daha başarılı (%94 fibula flebi - %83 allogreft - %83 EF) olduğu ve başarılı sonuç için daha az sayıda operasyon gerektirdiği (3,6 fibula flebi - 5,2 allogreft - 5,2 EF) bulunmuştur. Tek başına fibula flebinin alt ekstremitte osteosarkom rekonstrüksiyonunda kullanıldığı vaka serisinde Xu ve ark. %17 oranında yüzeysel doku enfeksiyonu bildirmişlerdir flep kaybı ve rekonstrüksiyon başarısızlığı gerçekleşmemiştir[244]. Çalışmamızda mevcut tüm sekonder ameliyatlarda incelendiğinde kemik skaffoldu ile kombine fibula flebi kullanılan hastalarda sekonder ameliyat oranı %46,7 (n=7), tek başına fibula kullanılan hastalarda da sekonder ameliyat oranı %26,3 (n=5) olarak bulunmuştur.

Genç hastalarda epifizyer plakları içeren veya yakın komşuluğunda bulunan tümörler San-Julian sistemine göre sınıflandırıp rekonstrüksiyonları sağlanabilir[222]. Ancak, epifizyer büyüme plağının etkilendiği vakalarda zaman içinde kontralateral ekstremitte göre uzunluk farklılığının gelişmesi beklenir. Çalışmada yer alan 2 vakada (%6) alt ekstremitte uzunluk farkları saptanmıştır. Hastalara İlizarov distraksiyon osteogenezi uygulanması önerilmiştir, kabul eden 1 hasta opere edilmiştir. Literatür incelendiğinde, distraksiyon osteogenezinin 5 cm üzeri uzunluk farkı olan vakalarda, radyoterapi alan bölge uzağından yapılması veya aşamalı artroplastilerin yapılması önerilmektedir[245,246]. Ayrıca, oluşabilecek uzunluk farkını tahmin etmek amacı ile bir metod da öne sürülmüştür[247]. Uygun hastalarda kullanılacak kemik flebinin uzunluğu veya distraksiyon osteogenezi sırasındaki hedef uzunluk bu skala yardımı ile belirlenebilir. Bu metodun Çin popülasyonunda, osteosarkom hastalarında tasarlandığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik tümörlerinin pediatrik yaş grubunda ve özellikle ergenlik çağında sık görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda eksizyon sonrası oluşacak defektin rekonstrüksiyonunda kullanılacak flebin de olgunlaşmakta olan bir kemik olduğu ve çap

yetersizliği gösterebileceği hesaba katılmalıdır. Özellikle fibulanın pediatrik yaş grubunda %150'ye varan oranda hipertrofi gösterebileceği göz önünde bulundurulduğunda biyolojik olmayan rekonstrüksiyon seçeneklerine göre ön planda değerlendirilmesi gerekmektedir[248]. Ancak, aynı yaş grubunda fibulanın gelişimini tamamlamaması ve ince olması nedeniyle tek başına kullanılması durumunda erken dönemde kırık oluşabilir.

Rekonstrüksiyon sonrası kırığı önlemek ve yapısal destek sağlamak amacı ile özellikle femoral defektlerde kemik allogreftiyle kombine fibula flebi [248] ve bilateral fibula flebi ile [249] veya osteotomize bir fibula flebi ile [250] çift namlulu şekilde rekonstrüksiyon teknikleri tanımlanmıştır. Çift namlulu onarımda intramedüller yerleştirilecek olan fibula segmentinin uzunluğunun defektten uzun olması gerekliliği de hesaba katıldığında diseke edilecek fibula flebinin defektin iki katından da uzun olması gerektiği de düşünülürse fibula flebinin çift namlulu şekilde kullanımı kısa defektlere sınırlı kalmaktadır. Bu durumda, bilateral fibula kullanımı düşünülebilir ancak ek donör alan morbiditesine sebep olması ve ameliyat süresini uzatması nedeniyle ek donör alan morbiditesi oluşturmeyen allogreft veya kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi tekniklerinin kullanılması daha uygun olacaktır.

Literatür taramalarında tümör sonrası defektlerin rekonstrüksiyonu için Capanna tekniği ile yapılan rekonstrüksiyonlarda fibula çevresinde allogreft kullanımı tercih edilmiştir. Ototogreftler hakkındaki çalışmalar genellikle devitalizasyon amacı ile yapılan işlemleri inceleyen deneysel çalışmalardan ve işlem görmüş otogreftlerin tek başına skaffold olarak kullanılmasından oluşmaktadır.

Fibula flebi ile birlikte sıvı nitrojen ile işlem görmüş otogreft kullanımına dair çalışmalar sınırlı sayıdadır ve küçük vaka serilerinden oluşmaktadır[251,252]. Lu ve ark. fibula flebiyle birlikte sıvı nitrojenle işlem görmüş otogreft kullanımını (n=8) Capanna tekniği (allogreft) (n=15) ile karşılaştırmış ve sıvı nitrojenle işlem görmüş otogreft kullanımının Capanna tekniğine güvenilir bir alternatif olabileceğini raporlamışlardır. Ozger ve ark. ise tümör ameliyatları sonrası sıvı nitrojen ile işlem görmüş otogreft kullanımının (n=12) etkin bir rekonstrüksiyon yöntemi olabileceğini raporlamışlardır[252]. Çalışmamız literatür incelemesinde fibula flebi ve sıvı nitrojen ile

işlem görmüş otogreft (kemik skaffoldu) ile desteklenmiş fibula flebini birlikte inceleyen ve karşılaştıran tek çalışmadır.

Hastaların sonuçlarının değerlendirilmesinde komplikasyon oranları önemli olsa da rekonstrüktif cerrahide asıl amaç hastaların cerrahi sonrası yaşamlarında fonksiyon kayıplarının en aza indirilmesi ve uzun süreli iyilik halinin sağlanmasıdır. Tümöre bağlı komplikasyonlar (nüks, metastaz) cerrahi sınırlar ve adjuvan tedaviler ile en aza indirilmeye çalışılır ancak rekonstrüktif sonuçlar hastanın ameliyat sonrası fonksiyonel değerlendirmesi ile objektif bir şekilde ortaya konabilir. Bu amaçla çalışmada kullanılan MSTS ölçeği, uzuv koruyucu cerrahi sonrası fonksiyonel sonuçları değerlendirmede kullanılmak üzere MSTS tarafından geliştirilen bir ölçek olup iyilik halini 6 boyutta değerlendirir.

Hastaların sonuçları incelendiğinde cerrahi sonrası 12. ay değerlendirmesinde MSTS skorları ortalama  $85,3 \pm 7,4$  olarak bulunmuştur ve tek başına fibula flebi kullanılan grup ( $85,1 \pm 8,2$ ) ile kemik skaffoldu ile kombine kullanım grubu ( $85,6 \pm 6,6$ ) arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, kemik skaffoldu kullanımının başlıca amaçlarından biri erken dönem iyileşmeyi geliştirmek ve aktarılan fibulaya cerrahi sonrası erken dönemde destek sağlamaktır. Bu nedenle incelemede cerrahi sonrası 3. ay ve 6. ay skorları da değerlendirilmiş olup 3. ayda tek başına fibula flebi kullanılan grubun ortalama MSTS skoru ( $53,7 \pm 6,0$ ) ve kemik skaffoldu ile kombine kullanım grubu ortalama MSTS skoru ( $57,8 \pm 5,0$ ) olarak bulunmuştur. 6. ayda ise tek başına fibula flebi kullanılan grubun ortalama MSTS skoru ( $68,3 \pm 6,8$ ) ve kemik skaffoldu ile kombine kullanım grubu ortalama MSTS skoru ( $74,4 \pm 5,3$ ) olarak bulunmuştur. Cerrahi sonrası 12. ay sonuçlarının aksine 3. ay ve 6. ay tek başına fibula flebi kullanımı ve kemik skaffoldu ile desteklenmiş fibula flebi kullanımı arasında MSTS skoru sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır ( $p < 0,05$ ). Bu da daha önce gözlemsel olarak inanılan kemik skaffoldunun erken dönem iyileşme üzerine olumlu etkisini desteklemektedir.

Sıvı nitrojenle işlem görmüş otogreft (kemik skaffoldu) ile kombine fibula flebi kullanımının fonksiyonel sonuçlarını bildiren Lu ve ark. tarafından çalışmada MSTS skorları allogreft ile kombine kullanım grubunda (Capanna metodu)  $88,0 \pm 9,0$  ve kemik skaffoldu ile kombine kullanımda  $90,3 \pm 7,4$  olarak bulunmuştur. Lu ve ark. ait

çalışmada, Capanna metodu ve kemik skaffoldu ile kombine fibula flebi kullanımının birbirine alternatif olabileceğini bildirmişlerdir[251]. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde de alt ekstremitte onkolojik kemik defektlerinde kemik skaffoldu ile kombine fibula flebi kullanımının tek başına fibula flebi kullanımına alternatif olarak kullanılabilmesi bulunmuştur.

Mevcut çalışmanın metodolojik açıdan geliştirilebilir özellikleri de mevcuttur. İdeal bir çalışmanın öncelikle retrospektif bir inceleme yerine randomize kontrollü bir prospektif çalışma olması tercih edilmektedir. Ancak literatürdeki bilgiler gereği hastaya uygulanacak tedaviye karar verilmesi bakımından randomizasyon gerçekçi olmayacaktır. Fibula flebinin tek başına veya kemik skaffoldu ile kombine kullanımının bilimsel olarak ortaya konmuş avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle çalışmanın geliştirilmesi açısından hastaların randomize edilmiş bir tedavi modalitesi grubuna atanması uygun olmayacaktır. Hasta sayısı, benzer çalışmalara göre kabul edilebilir bir düzeydedir ancak bu kadar çok sayıda parametrenin bulunduğu bir hasta popülasyonunda, analiz sırasında Tip 1 ve Tip 2 hata riskini en aza indirmek için daha çok sayıda hastanın bulunduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bütün hastaların ek hastalık bilgilerine ulaşamadığı için komorbidite analizi yapılamamıştır. Dokümantasyon eksikliğinden dolayı yapılamayan başka bir analiz de rekonstrüksiyon sırasında kullanılan damarlar, anastomoz sayıları ve anastomoz teknikleridir. Anastomoz yapılan damarın patensi, uçyan veya uç-uca anastomozun flep başarısını etkileyip etkilemediği araştırılamamıştır. Hastaların geç dönem sonuçları incelemek amacı ile flep başarı oranı da incelenememiştir. Gömülü fleplerde dolaşımın sağlanması için birçok teknik olmasına rağmen bütün hastalarda uygulanabilecek bir tekniğin yapılacak bir prospektif çalışmada kullanılması hem klinik olarak hem de bilimsel olarak faydalı olacaktır. Ameliyat sonrası dönemde BT veya MR yardımı ile volümetrik kemik hacmi ölçümleri, kemik hipertrofisini değerlendirmek için faydalı olabilir. Bu çalışma öncülüğünde benzer vakaların sık yapıldığı merkezlerde hasta sayısının daha yüksek olduğu merkezlerde hastaların daha uzun süre (2 yıldan uzun) takipli çalışmaların gerçekleştirilmesi konuyu daha da derinlemesine aydınlatabilir.

## 5. SONUÇ

Literatürde mevcut olan allogreft ile kombine fibula flebi ve sıvı nitrojen ile işlem görmüş otogreft ile kombine fibula flebi çalışmalarında karşılaştırmalar genellikle tek başına allogreft/kemik skaffoldu ile yapılmıştır. Bu çalışmada tümörlü kemik segmentinin sıvı nitrojen ile işlenmesi sonrası elde edilen kemik skaffoldu ile diseke edilen fibula flebinin kombine kullanımını onkolojik, radyolojik ve fonksiyonel parametreler üzerinden tek başına fibula flebi kullanımı ile ve literatür ile karşılaştırarak tek başına fibula flebine göre kötü olmayan sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sonrası fonksiyonel değerlendirmelerde ise erken dönemde tek başına fibula ile yapılan rekonstrüksiyonlara üstünlüğü gösterilmiştir.

Takip süresinin uzatılması ve hasta sayısının artması ile daha derinlemesine bir analiz mümkün olacaktır. Ayrıca, kemik hipertrofisi yerine kemik integrasyonunun ve volümetrik kemik hacminin değerlendirilmesini sağlayacak tekniklerin geliştirilmesi kemik iyileşmesinin daha iyi değerlendirilmesini mümkün kılacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Mescher AL (2018) Junqueira's basic histology: text and atlas. New York: McGraw Hill,
2. Tzaphlidou M (2005) The role of collagen in bone structure: an image processing approach. *Micron* 36 (7-8):593-601
3. Nanci A (1999) Content and distribution of noncollagenous matrix proteins in bone and cementum: relationship to speed of formation and collagen packing density. *Journal of structural biology* 126 (3):256-269
4. Glimcher MJ (1987) The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. *Instructional course lectures* 36:49-69
5. Pawlina W, Ross MH (2018) *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Lippincott Williams & Wilkins,
6. Nahian A, Chauhan PR (2023) *Histology, Periosteum and Endosteum*. In: StatPearls. StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL),
7. Hogan HA (1992) Micromechanics modeling of Haversian cortical bone properties. *Journal of biomechanics* 25 (5):549-556
8. Jowsey J (1966) Studies of Haversian systems in man and some animals. *Journal of anatomy* 100 (Pt 4):857
9. Dequeker J (1971) Periosteal and endosteal surface remodeling in pathologic conditions. *Investigative radiology* 6 (4):260-265
10. Blair HC, Kahn AJ, Crouch EC, Jeffrey JJ, Teitelbaum SL (1986) Isolated osteoclasts resorb the organic and inorganic components of bone. *The Journal of cell biology* 102 (4):1164-1172
11. Burstone M (1959) Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 7 (1):39-41
12. Heinemann DE, Siggelkow H, Ponce LM, Viereck V, Wiese KG, Peters JH (2000) Alkaline phosphatase expression during monocyte differentiation overlapping markers as a link between monocytic cells, dendritic cells, osteoclasts and osteoblasts. *Immunobiology* 202 (1):68-81
13. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N (1997) Regulation of osteoclast function. *Journal of bone and mineral research* 12 (6):869-879
14. Nakashima T, Takayanagi H (2011) New regulation mechanisms of osteoclast differentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1240 (1):E13-E18
15. Rodan GA (1998) Bone homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (23):13361-13362
16. Al-Bari AA, Al Mamun A (2020) Current advances in regulation of bone homeostasis. *Faseb Bioadvances* 2 (11):668
17. Einhorn TA (1998) The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 355:S7-S21
18. Phillips A (2005) Overview of the fracture healing cascade. *Injury* 36 (3):S5-S7
19. Buza III JA, Einhorn T (2016) Bone healing in 2016. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 13 (2):101
20. White 3rd A, Panjabi M, Southwick WO (1977) The four biomechanical stages of fracture repair. *JBJS* 59 (2):188-192

21. Marks Jr SC, Popoff SN (1988) Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *American Journal of Anatomy* 183 (1):1-44
22. Friedlander G (1987) Current concepts review bone grafts. *J Bone Joint Surg Am* 69:786-790
23. Albrektsson T, Johansson C (2001) Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European spine journal* 10 (Suppl 2):S96-S101
24. Daculsi G, Fellah B, Miramond T, Durand M (2013) Osteoconduction, osteogenicity, osteoinduction, what are the fundamental properties for a smart bone substitutes. *Irbm* 34 (4-5):346-348
25. Wang W, Yeung KW (2017) Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive materials* 2 (4):224-247
26. Stevenson S (1999) Biology of bone grafts. *Orthopedic Clinics* 30 (4):543-552
27. Fillingham Y, Jacobs J (2016) Bone grafts and their substitutes. *The bone & joint journal* 98 (1\_Supple\_A):6-9
28. Voggenreiter G, Ascherl R, Blümel G, Schmit-Neuerburg K (1994) Effects of preservation and sterilization on cortical bone grafts: A scanning electron microscopic study. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 113:294-296
29. Stevenson S, Horowitz M (1992) The response to bone allografts. *JBJS* 74 (6):939-950
30. Goldberg V, Akhavan S (2005) *Bone Regeneration and Repair*. Springer Science and Business Media LLC,
31. Shibuya N, Jupiter DC (2015) Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 32 (1):21-34
32. Tovar N, Jimbo R, Gangolli R, Perez L, Manne L, Yoo D, Lorenzoni F, Witek L, Coelho P (2014) Evaluation of bone response to various anorganic bovine bone xenografts: an experimental calvaria defect study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 43 (2):251-260
33. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat M, López-Cabarcos E, Prados-Frutos JC (2011) Bone substitutes.
34. Burchardt H (1987) Biology of bone transplantation. *Orthopedic Clinics of North America* 18 (2):187-196
35. Heiple KG, Chase SW, Herndon CH (1963) A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. *JBJS* 45 (8):1593-1616
36. Abbott LC, Schottstaedt ER, Saunders JBDC, Bost FC (1947) The evaluation of cortical and cancellous bone as grafting material: A clinical and experimental study. *JBJS* 29 (2):381-414
37. Stevenson S (1998) Enhancement of fracture healing with autogenous and allogeneic bone grafts. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 355:S239-S246
38. Finkemeier CG (2002) Bone-grafting and bone-graft substitutes. *JBJS* 84 (3):454-464
39. Allsopp BJ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM (2016) Vascularized versus nonvascularized bone grafts: what is the evidence? *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 474:1319-1327
40. Capanna R, Campanacci DA, Belot N, Beltrami G, Manfrini M, Innocenti M, Ceruso M (2007) A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the

- association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthopedic Clinics* 38 (1):51-60
41. Weiland AJ, Moore JR, Daniel RK (1983) Vascularized Bone Autografts Experience with 41 Cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 174:87-95
  42. Foster RD, Anthony JP, Sharma A, Pogrel MA (1999) Vascularized bone flaps versus nonvascularized bone grafts for mandibular reconstruction: an outcome analysis of primary bony union and endosseous implant success. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* 21 (1):66-71
  43. Cutting C, McCarthy J (1983) Comparison of residual osseous mass between vascularized and nonvascularized onlay bone transfers. *Plastic and Reconstructive Surgery* 72 (5):672-675
  44. Ikeda K, Tomita K, Hashimoto F, Morikawa S (1992) Long-term follow-up of vascularized bone grafts for the reconstruction of tibial nonunion: evaluation with computed tomographic scanning. *The Journal of trauma* 32 (6):693-697
  45. Tu Y-K, Yen C-Y, Yeh W-L, Wang I-C, Wang K-C, Ueng SW-N (2001) Reconstruction of posttraumatic long bone defect with free vascularized bone graft: good outcome in 48 patients with 6 years' follow-up. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 72 (4):359-364
  46. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ (1975) The free vascularized bone graft: a clinical extension of microvascular techniques. *Plastic and reconstructive surgery* 55 (5):533-544
  47. Ling XF, Peng X (2012) What Is the Price to Pay for a Free Fibula Flap? A Systematic Review of Donor-Site Morbidity following Free Fibula Flap Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 129 (3):657-674. doi:10.1097/PRS.0b013e3182402d9a
  48. Gholami M, Hedjazi A, Milani AK (2019) Evaluation of anatomic variations of fibula free flap in human fresh cadavers. *World Journal of Plastic Surgery* 8 (2):229
  49. Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Harris S, Urken ML (1992) The osteocutaneous free fibula flap: is the skin paddle reliable? *Plastic and reconstructive surgery* 90 (5):794-796
  50. Gilbert A, Teot L (1982) The free scapular flap. *Plastic and Reconstructive Surgery* 69 (4):601-604
  51. Busnardo FF, Coltro PS, Olivan MV, Faes JC, Lavor E, Ferreira MC, Rodrigues Jr AJ, Gemperli R (2015) Anatomical comparison among the anterolateral thigh, the parascapular, and the lateral arm flaps. *Microsurgery* 35 (5):387-392
  52. Valentini V, Gennaro P, Torroni A, Longo G, Aboh IV, Cassoni A, Battisti A, Anelli A (2009) Scapula free flap for complex maxillofacial reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery* 20 (4):1125-1131
  53. dos Santos LF (1984) The vascular anatomy and dissection of the free scapular flap. *Plastic and reconstructive surgery* 73 (4):599-603
  54. Masquelet A, Romana M, Penteado C, Carliz H (1988) Vascularized periosteal grafts. Anatomic description, experimental study, preliminary report of clinical experience. *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de L'appareil Moteur* 74:240-243
  55. Doi K, Hattori Y (2009) Vascularized bone graft from the supracondylar region of the femur. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery* 29 (5):379-384

56. Wong VW, Higgins JP (2016) Medial femoral condyle flap. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open* 4 (8):e834
57. Taylor GI, Watson N (1978) One-stage repair of compound leg defects with free, revascularized flaps of groin skin and iliac bone. *Plastic and Reconstructive Surgery* 61 (4):494-506
58. Ramasastry SS, Tucker JB, Swartz WM, Hurwitz DJ (1984) The internal oblique muscle flap: an anatomic and clinical study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 73 (5):721-730
59. Lonie S, Herle P, Paddle A, Pradhan N, Birch T, Shayan R (2016) Mandibular reconstruction: meta-analysis of iliac-versus fibula-free flaps. *ANZ journal of surgery* 86 (5):337-342
60. Beahm EK, Hanasono MM, Shenaq S, Wei F, Mardini S (2009) Iliac flap. *Flaps and reconstructive surgery Philadelphia: Elsevier Health Sciences*:339-357
61. Benateau H, Laraba C, Alix T, Compere J (2002) Radial forearm or Chinese flap. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 103 (1):35-40
62. Bardsley AF, Soutar DS, Elliot D, Batchelor AG (1990) Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. *Plastic and reconstructive surgery* 86 (2):287-292; discussion 293
63. Kim S-K, Lee K-C, Kwon Y-S, Cha B-H (2009) Phalloplasty using radial forearm osteocutaneous free flaps in female-to-male transsexuals. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery* 62 (3):309-317
64. Sandow M (1998) Proximal scaphoid costo-osteochondral replacement arthroplasty. *Journal of Hand Surgery* 23 (2):201-208
65. Kim J-T (2003) Latissimus dorsi perforator flap. *Clinics in plastic surgery* 30 (3):403-431
66. Van Thienen C, Deraemaeker R (1988) The serratus anterior scapular flap—A new osteomuscular unit. *European Journal of Plastic Surgery* 11:156-161
67. Franchi A (2012) Epidemiology and classification of bone tumors. *Clinical Cases in mineral and bone metabolism* 9 (2):92
68. Schajowicz F (2012) Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. Springer Science & Business Media,
69. WHO (2020) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours*, 5th ed. Lyon: IARC Press; ,
70. Dahlin DC, Unni KK (1986) Bone tumors: general aspects and data on 8,547 cases.
71. Lozano-Ondoua A, Symons-Liguori A, Vanderah T (2013) Cancer-induced bone pain: mechanisms and models. *Neuroscience letters* 557:52-59
72. Balach T, Stacy GS, Peabody TD (2011) The clinical evaluation of bone tumors. *Radiologic Clinics* 49 (6):1079-1093
73. Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP (2007) Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics* 27 (1):189-205
74. Ferreira FBMD, Puchnick A, Garcia DL, Regacini R, Perez P, Pinto MBR, Guimaraes JB, Fernandes AdRC (2022) Image-Guided Percutaneous Needle Biopsy for Benign and Malignant Bone Tumors--Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*

75. Enneking WF (1986) A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 204:9-24
76. Khalili K, White L, Kandel RA, Wunder JS (1997) Chondroblastoma with multiple distant soft tissue metastases. *Skeletal radiology* 26:493-496
77. Siebenrock K (1998) Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs: a long-term follow-up. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 80 (1):43-47
78. Jawad MU, Scully SP (2010) In brief: classifications in brief: enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 468:2000-2002
79. Kundu ZS, Gupta V, Sangwan SS, Rana P (2013) Curettage of benign bone tumors and tumor like lesions: A retrospective analysis. *Indian journal of orthopaedics* 47:295-301
80. Yanagawa T, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K (2009) Curettage of benign bone tumors without grafts gives sufficient bone strength: A case-series of 78 patients. *Acta orthopaedica* 80 (1):9-13
81. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ (1994) Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *JBS* 76 (12):1827-1833
82. Errani C, Tsukamoto S, Ciani G, Donati DM (2019) Present day controversies and consensus in curettage for giant cell tumor of bone. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 10 (6):1015-1020
83. Cazzato RL, Garnon J, De Marini P, Auloge P, Dalili D, Koch G, Antoni D, Barthelemy P, Kurtz JE, Malouf G French multidisciplinary approach for the treatment of MSK tumors. In: *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 2020. vol 03. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., pp 310-322
84. Lewis VO, Wei A, Mendoza T, Primus F, Peabody T, Simon MA (2007) Argon beam coagulation as an adjuvant for local control of giant cell tumor. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 454:192-197
85. Verdegaal SH, Hartigh Jd, Hogendoorn PC, Brouwers HF, Taminiau AH (2012) Phenol levels during intralesional curettage and local adjuvant treatment of benign and low-grade malignant bone tumours. *Clinical sarcoma research* 2 (1):1-7
86. Jones KB, DeYoung BR, Morcuende JA, Buckwalter JA (2006) Ethanol as a local adjuvant for giant cell tumor of bone. *The Iowa orthopaedic journal* 26:69
87. Ioan Faur C, Abu-Awwad A, Pop DL, Zamfir CL, Gurgus D, Hoinoiu T, Motoc A, Haivas C, Grigoraş ML, Folescu R (2020) Liquid nitrogen efficiency in treatment of giant cell tumor of bone and prevention of recurrence. *Applied Sciences* 10 (18):6310
88. Von Steyern FV, Bauer H, Trovik C, Kivioja A, Bergh P, Jörgensen PH, Follers G, Rydholm A (2006) Treatment of local recurrences of giant cell tumour in long bones after curettage and cementing: a Scandinavian Sarcoma Group study. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 88 (4):531-535
89. Ozturk AM, Sirinturk S, Kucuk L, Yaprak F, Govsa F, Ozer MA, Cagirici U, Sabah D (2019) Multidisciplinary assessment of planning and resection of complex bone tumor using patient-specific 3D model. *Indian Journal of Surgical Oncology* 10:115-124

90. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 153:106-120
91. Malawer MM, Sugarbaker PH (2001) *Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases*. Springer Science & Business Media,
92. Markhede G, Angervall L, Stener B (1982) A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 49 (8):1721-1733
93. Choi JH, Ro JY (2021) The 2020 WHO classification of tumors of bone: an updated review. *Advances in anatomic pathology* 28 (3):119-138
94. Dahlin DC, Unni KK, Inwards CY (2010) *Bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins,
95. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk Jr GR (2013) Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment. *Radiographics* 33 (1):197-211
96. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Koehler G, Harges J, Gosheger G (2008) Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 134 (9):969-978. doi:10.1007/s00432-008-0370-x
97. Donthineni R, Boriani L, Ofluoglu O, Bandiera S (2009) Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *International orthopaedics* 33:497-501
98. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M (2016) Giant cell tumor of bone-an overview. *Archives of Bone and Joint Surgery* 4 (1):2
99. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, Palmerini E, Casali P, Gronchi A, Parry M (2018) Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone—multicenter analysis outside clinical trial. *European Journal of Surgical Oncology* 44 (9):1384-1390
100. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanaka Y, Donati DM (2018) Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant-cell tumor of bone treated with curettage. *JBJS* 100 (6):496-504
101. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Galanis EC, Savvidou OD, Inwards CY, Sim FH (2007) Clinicopathological features, diagnosis, and treatment of adamantinoma of the long bones. *Orthopedics* 30 (3):211
102. Dorfman H, Czerniak B (1998) *Cystic lesions. Bone tumors* St Louis: Mosby:855-879
103. Filippou D, Papadopoulos V, Kiparidou E, Demertzis N (2003) Adamantinoma of tibia: a case of late local recurrence along with lung metastases. *Journal of postgraduate medicine* 49 (1):75
104. Keeney GL, Unni KK, Beabout JW, Pritchard DJ (1989) Adamantinoma of long bones. A clinicopathologic study of 85 cases. *Cancer* 64 (3):730-737
105. Iwamoto Y (2007) Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Japanese journal of clinical oncology* 37 (2):79-89
106. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Varan A, Ruacan Ş, Büyükpamukçu M (2004) Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. *Pediatric hematology and oncology* 21 (7):597-610

107. Ushigome S (2002) Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (PNET). *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*:297-300
108. Vlasak R, Sim FH (1996) Ewing's sarcoma. *Orthopedic Clinics of North America* 27 (3):591-603
109. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB (2008) Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *Journal of pediatric hematology/oncology* 30 (6):425-430
110. Biermann JS, Siegel G (2020) *Orthopaedic Knowledge Update®: Musculoskeletal Tumors 4*. Lippincott Williams & Wilkins,
111. Ottesen TD, Shultz BN, Munger AM, Amick M, Toombs CS, Friedaender GE, Grauer JN (2022) Chondrosarcoma patient characteristics, management, and outcomes based on over 5,000 cases from the National Cancer Database (NCDB). *PLOS ONE* 17 (7):e0268215. doi:10.1371/journal.pone.0268215
112. Amer KM, Munn M, Congiusta D, Abraham JA, Basu Mallick A (2020) Survival and Prognosis of Chondrosarcoma Subtypes: SEER Database Analysis. *Journal of Orthopaedic Research* 38 (2):311-319. doi:https://doi.org/10.1002/jor.24463
113. Lokich J (1994) Metastatic adamantinoma of bone to lung: a case report of the natural history and the use of chemotherapy and radiation therapy. vol 17. LWW,
114. Hazelbag HM, Taminiau A, Fleuren GJ, Hogendoorn P (1994) Adamantinoma of the long bones. A clinicopathological study of thirty-two patients with emphasis on histological subtype, precursor lesion, and biological behavior. *JBJS* 76 (10):1482-1499
115. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigman BE (2009) The clinical management of chondrosarcoma. *Current treatment options in oncology* 10:94-106
116. MacDonald IJ, Lin C-Y, Kuo S-J, Su C-M, Tang C-H (2019) An update on current and future treatment options for chondrosarcoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 19 (9):773-786
117. Botter SM, Neri D, Fuchs B (2014) Recent advances in osteosarcoma. *Current opinion in pharmacology* 16:15-23
118. Cole S, Gianferante DM, Zhu B, Mirabello L (2022) Osteosarcoma: a surveillance, epidemiology, and end results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer* 128 (11):2107-2118
119. Inoue YZ, Frassica FJ, Sim FH, Unni KK, Petersen IA, McLeod RA (2000) Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. *Journal of surgical oncology* 75 (1):42-50
120. Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES (2017) Osteosarcoma Overview. *Rheumatology and Therapy* 4 (1):25-43. doi:10.1007/s40744-016-0050-2
121. O'Reilly R, Link M, Fletcher B, Gebhardt M, Krance R, Meyers P, Neff J, Schwartz C (1996) NCCN pediatric osteosarcoma practice guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park, NY)* 10 (12):1799-1806, 1812
122. Bielack S, Carrle D, Casali P (2009) Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20:iv137-iv139
123. Gebhard S, Coindre J-M, Michels J-J, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, Taylor S, Château M-C, Marquès B, Picot V (2002) Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French

Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *The American journal of surgical pathology* 26 (5):601-616

124. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi Y-L, Ahn GH, Seo SW, Lim DH, Ahn YC, Park JO (2009) Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. *BMC cancer* 9:1-8

125. Bock S, Hoffmann DG, Jiang Y, Chen H, Il'yasova D (2020) Increasing Incidence of Liposarcoma: A Population-Based Study of National Surveillance Databases, 2001–2016. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (8):2710

126. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR (2005) Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *European journal of cancer* 41 (18):2853-2860

127. O'Sullivan B, Wylie J, Catton C, Gutierrez E, Swallow CJ, Wunder J, Gullane P, Neligan P, Bell R The local management of soft tissue sarcoma. In: *Seminars in Radiation Oncology*, 1999. vol 4. Elsevier, pp 328-348

128. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, Benjamin RS, Brigman B, Budd GT, Curry WT (2017) NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15 (2):155-167

129. Erstad DJ, Ready J, Abraham J, Ferrone ML, Bertagnolli MM, Baldini EH, Raut CP (2018) Amputation for extremity sarcoma: contemporary indications and outcomes. *Annals of surgical oncology* 25:394-403

130. Lasanianos NG, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2010) Current management of long bone large segmental defects. *Orthopaedics and Trauma* 24 (2):149-163

131. Masquelet AC, Begue T (2010) The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects. *Orthopedic Clinics* 41 (1):27-37

132. Migliorini F, La Padula G, Torsiello E, Spiezia F, Oliva F, Maffulli N (2021) Strategies for large bone defect reconstruction after trauma, infections or tumour excision: a comprehensive review of the literature. *European Journal of Medical Research* 26 (1):118. doi:10.1186/s40001-021-00593-9

133. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, Windhager R, Kotz RI, Mercuri M, Funovics PT, Hornicek FJ, Temple HT, Ruggieri P, Letson GD (2011) Failure Mode Classification for Tumor Endoprostheses: Retrospective Review of Five Institutions and a Literature Review. *JBJS* 93 (5)

134. Ahlmann E, Menendez L, Kermani C, Gotha H (2006) Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 88 (6):790-795

135. Gkavardina A, Tsagozis P (2014) The use of megaprotheses for reconstruction of large skeletal defects in the extremities: a critical review. *The open orthopaedics journal* 8:384

136. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Winkelmann W, Harges J (2006) Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 450:164-171. doi:10.1097/01.blo.0000223978.36831.39

137. Chase SW, Herndon CH (1955) The fate of autogenous and homogenous bone grafts: A historical review. *JBJS* 37 (4):809-841

138. Hamer A, Stockley I, Elson R (1999) Changes in allograft bone irradiated at different temperatures. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 81 (2):342-344

139. Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO (2012) Demineralized bone matrix in bone repair: History and use. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (12):1063-1077. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.008>
140. Soost F, Koch S, Stoll C, Amthauer H, Große-Siestrup C, Zorn P (2001) Validation of Bone Conversion in Osteoconductive and Osteoinductive Bone Substitutes. *Cell and Tissue Banking* 2 (2):77-86. doi:10.1023/A:1014399010359
141. Weiland AJ, Phillips TW, Randolph MA (1984) Bone grafts: a radiologic, histologic, and biomechanical model comparing autografts, allografts, and free vascularized bone grafts. *Plastic and reconstructive surgery* 74 (3):368-379
142. Duffy GP, Wood MB, Rock MG, Sim FH (2000) Vascularized free fibular transfer combined with autografting for the management of fracture nonunions associated with radiation therapy. *JBJS* 82 (4):544
143. Ozger H, Sungur M, Alban B, Kochai A, Toker B, Eralp L 4. P. 14 The combined use of recycled bone and vascularised fibula in limb-salvage surgery for musculoskeletal malignancies—the bone in the bun technique (hot dog technique). In: *Orthopaedic Proceedings, 2010. vol SUPP\_III. Bone & Joint*, pp 454-455
144. Zaretski A, Gur E, Kollander Y, Meller I, Dadia S (2011) Biological reconstruction of bone defects: the role of the free fibula flap. *Journal of children's orthopaedics* 5 (4):241-249
145. He Y, Zhang ZY, Zhu HG, Wu YQ, Fu HH (2011) Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 69 (10):2663-2669
146. Zaretski A, Amir A, Meller I, Leshem D, Kollander Y, Barnea Y, Bickels J, Shpitzer T, Ad-El D, Gur E (2004) Free fibula long bone reconstruction in orthopedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. *Plastic and reconstructive surgery* 113 (7):1989-2000
147. Haddock NT, Wapner K, Levin LS (2013) Vascular bone transfer options in the foot and ankle: a retrospective review and update on strategies. *Plastic and reconstructive surgery* 132 (3):685-693
148. Graham D, Sivakumar B, Del Piñal F (2022) Triangular Vascularized Free Fibula Flap for Massive Carpal Reconstruction. *The Journal of Hand Surgery* 47 (2):196. e191-196. e196
149. Chang DW, Fortin AJ, Oates SD, Lewis VO (2008) Reconstruction of the pelvic ring with vascularized double-strut fibular flap following internal hemipelvectomy. *Plastic and reconstructive surgery* 121 (6):1993-2000
150. Wellings EP, Houdek MT, Owen AR, Bakri K, Yaszemski MJ, Sim FH, Moran SL, Rose PS (2021) Comparison of free vascularized fibular flaps and allograft fibular strut grafts to supplement spinopelvic reconstruction for sacral malignancies. *The Bone & Joint Journal* 103 (8):1414-1420
151. Sadove RC, Sengezer M, McRoberts WJ, Wells MD (1993) One-stage total penile reconstruction with a free sensate osteocutaneous fibula flap. *Plastic and reconstructive surgery* 92 (7):1314-1323
152. Arifoğlu Y (2021) Her Yönüyle Anatomi 3. Baskı.

153. Yoshimura M, Shimada T, Hosokawa M (1990) The vasculature of the peroneal tissue transfer. *Plastic and reconstructive surgery* 85 (6):917-921
154. Kim D, Orron D, Skillman JJ (1989) Surgical significance of popliteal arterial variants. A unified angiographic classification. *Annals of surgery* 210 (6):776
155. Abou-Foul AK, Borumandi F (2016) Anatomical variants of lower limb vasculature and implications for free fibula flap: systematic review and critical analysis. *Microsurgery* 36 (2):165-172
156. Lutz BS, Wei F-C, Ng S-H, Chen I-H, Chen SH (1999) Routine donor leg angiography before vascularized free fibula transplantation is not necessary: a prospective study in 120 clinical cases. *Plastic and reconstructive surgery* 103 (1):121-127
157. Ribuffo D, Atzeni M, Saba L, Guerra M, Mallarini G, Proto EB, Grinsell D, Ashton MW, Rozen WM (2010) Clinical study of peroneal artery perforators with computed tomographic angiography: implications for fibular flap harvest. *Surgical and radiologic anatomy* 32:329-334
158. Wei F-C, Mardini S (2016) *Flaps and Reconstructive Surgery: Flaps and Reconstructive Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences,
159. Shimbo K, Okuhara Y, Yokota K (2022) Closure of a free osteofasciocutaneous fibula flap donor site using local skin grafts or flaps: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery* 42 (2):192-198. doi:<https://doi.org/10.1002/micr.30781>
160. Squadrelli-Saraceno M, Compan A, Bimbi G, Gatto L, Riccio S, Colombo S (2010) Autonomous reparative unit (ARU): a new concept of repairing free flap donor site with local full-thickness skin graft. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 30 (1):40
161. Sharma M, Balasubramanian D, Thankappan K, Sampathirao CL, Mathew J, Chavre S, Iyer S (2013) Propeller flaps in the closure of free fibula flap donor site skin defects. *Annals of Plastic Surgery* 71 (1):76-79
162. Morgan PF, Hornig JD, Momin SR, Albergotti WG, Brody RM, Graboyes EM (2020) Perforator-based propeller flap for fibula free flap donor site repair: A novel surgical technique. *The Laryngoscope* 130 (5):1233-1235
163. Feng KM, Sudirman SR, Shih HS, Jeng SF (2020) Experience on primary closure of fibular flap donor sites and development of an algorithm for closure based on different flap designs. *Microsurgery* 40 (7):741-749
164. Capanna R, Manfrini M, Ceruso M, Lauri G, Innocenti M, Bufalini C, Campanacci M A New Reconstruction for Metadiaphyseal Resection: a Combined Graft (Allograft Shell plus Vascularized Fibula)-Preliminary Results. In: *Book of "Complications of Limb Salvage" 6th International Symposium ISOLS, 1991*. pp 319-321
165. Capanna R, Bufalini C, Campanacci M (1993) A new technique for reconstructions of large metadiaphyseal bone defects. *Orthopedics and traumatology* 2 (3):159-177
166. Puri A, Gulia A, Jambhekar N, Laskar S (2012) The outcome of the treatment of diaphyseal primary bone sarcoma by resection, irradiation and re-implantation of the host bone: extracorporeal irradiation as an option for reconstruction in diaphyseal bone sarcomas. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 94 (7):982-988
167. Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, Takeuchi A, Tsuchiya H (2014) The long-term outcome following the use of frozen autograft treated

- with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. *The bone & joint journal* 96 (4):555-561
168. Cooper IS (1962) Cryogenic surgery of the basal ganglia. *Jama* 181 (7):600-604
169. Marcove RC, Miller TR (1969) Treatment of primary and metastatic bone tumors by cryosurgery. *Jama* 207 (10):1890-1894
170. Bradley PF (1982) A two-stage procedure for reimplantation of autogenous freeze-treated mandibular bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 40 (5):278-284
171. Dougherty TP, Rafetto LK, Edwards RC, Caudill RJ, McInnes G (1982) Reimplantation of freeze-treated bone in immediate reconstruction of the mandible. *The American Journal of Surgery* 144 (4):463-465
172. Plezia R, Smith D, Weaver A (1978) Frozen autogenous mandible as an immediate replacement graft. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)* 36 (6):481-486
173. Uedaira H (1977) Dynamic states of water in biological systems under low temperature. *Low Temp Med* 3:87-89
174. Helpap B (1982) Cryosurgery techniques, morphology and immunology: an overview. *Low Temp Med* 8:7-12
175. Kimura T (1996) Current status of cryopreservation of pancreatic islets. *Low Temp Med* 22:1-6
176. Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K (2003) Effects of liquid nitrogen treatment on the proliferation of osteosarcoma and the biomechanical properties of normal bone. *Journal of Orthopaedic Science* 8:374-380
177. Manabe J (1993) Experimental studies on pasteurized autogenous bone graft. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 67 (4):255-266
178. Lee SY, Jeon D-G, Cho WH, Song WS, Kim BS (2018) Are pasteurized autografts durable for reconstructions after bone tumor resections? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 476 (9):1728
179. de Boer HH, Wood MB (1989) Bone changes in the vascularised fibular graft. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 71 (3):374-378
180. Tay W-H, de Steiger R, Richardson M, Gruen R, Balogh ZJ (2014) Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Injury* 45 (10):1653-1658. doi:<https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.06.025>
181. Leow JM, Clement ND, Tawonsawatruk T, Simpson CJ, Simpson AHRW (2016) The radiographic union scale in tibial (RUST) fractures. *Bone & Joint Research* 5 (4):116-121. doi:10.1302/2046-3758.54.2000628
182. Gómez-Barrena E, Padilla-Eguiluz NG, García-Rey E, Hernández-Esteban P, Cordero-Ampuero J, Rubio-Suárez JC (2020) Validation of a long bone fracture non-union healing score after treatment with mesenchymal stromal cells combined to biomaterials. *Injury* 51:S55-S62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.02.030>
183. Vannabouathong C, Sprague S, Bhandari M (2011) Guidelines for fracture healing assessments in clinical trials. Part I: Definitions and endpoint committees. *Injury* 42 (3):314-316. doi:<https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.048>

184. Chang DW, Weber KL (2005) Use of a vascularized fibula bone flap and intercalary allograft for diaphyseal reconstruction after resection of primary extremity bone sarcomas. *Plastic and reconstructive surgery* 116 (7):1918-1925
185. Chen CM, Disa JJ, Lee H-Y, Mehrara BJ, Hu Q-Y, Nathan S, Boland P, Healey J, Cordeiro PG (2007) Reconstruction of extremity long bone defects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: a 10-year review. *Plastic and reconstructive surgery* 119 (3):915-924
186. Scott J (1957) The mechanical basis of bone formation. *The Journal of Bone and Joint Surgery British* volume 39 (1):134-144
187. Woo SL, Kuei SC, Amiel D, Gomez M, Hayes W, White F, Akeson W (1981) The effect of prolonged physical training on the properties of long bone: a study of Wolff's Law. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 63 (5):780-787
188. Orava S, Hulkko A (1984) Stress fracture of the mid-tibial shaft. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 55 (1):35-37
189. El-Gammal TA, El-Sayed A, Kotb MM (2002) Hypertrophy after free vascularized fibular transfer to the lower limb. *Microsurgery* 22 (8):367-370
190. Toros T, Kayalar M, Özaksar K, Sığün TS, Gürbüz Y (2021) Classification of vascularized fibular flap hypertrophy based on X-ray evaluation. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 55 (6):541-546
191. Bos K, Besselaar P, Vd Eijken L, Raaymakers E (1996) Failure of hypertrophy in revascularised fibula grafts due to stress protection. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery* 17 (7):366-370
192. Momoh AO, Yu P, Skoracki RJ, Liu S, Feng L, Hanasono MM (2011) A Prospective Cohort Study of Fibula Free Flap Donor-Site Morbidity in 157 Consecutive Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery* 128 (3):714-720. doi:10.1097/PRS.0b013e318221dc2a
193. Garrett A, Ducic Y, Athre RS, Motley T, Carpenter B (2006) Evaluation of fibula free flap donor site morbidity. *American Journal of Otolaryngology* 27 (1):29-32. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.07.003
194. Sieg P, Taner C, Hakim SG, Jacobsen H-C (2010) Long-term evaluation of donor site morbidity after free fibula transfer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 48 (4):267-270. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.07.019
195. Kerrary S, Schouman T, Cox A, Bertolus C, Febrer G, Bertrand JC (2011) Acute compartment syndrome following fibula flap harvest for mandibular reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 39 (3):206-208. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.03.012
196. Kohlert S, Quimby AE, Saman M, Ducic Y Postoperative free-flap monitoring techniques. In: *Seminars in plastic surgery*, 2019. vol 01. Thieme Medical Publishers, pp 013-016
197. Salgado CJ, Moran SL, Mardini S (2009) Flap Monitoring and Patient Management. *Plastic and Reconstructive Surgery* 124 (6S):e295-e302. doi:10.1097/PRS.0b013e3181bcf07b

198. Ferguson REHJ, Yu P (2009) Techniques of Monitoring Buried Fasciocutaneous Free Flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 123 (2):525-532. doi:10.1097/PRS.0b013e318196b9a3
199. Han Z-F, Guo L-L, Liu L-B, Li Q, Zhou J, Wei A-Z, Guo P-F (2016) A comparison of the Cook-Swartz Doppler with conventional clinical methods for free flap monitoring: a systematic review and a meta-analysis. *International Journal of Surgery* 32:109-115
200. Wu KG, Chong CT, Hanlon H, Langenfeld TL, Johnson RM, Crawford TN, Wax MK, Kadakia SP (2023) Implantable arterial doppler efficacy in free flap reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck* 45 (10):2710-2717. doi:https://doi.org/10.1002/hed.27500
201. Bos KE (1979) Bone scintigraphy of experimental composite bone grafts revascularized by microvascular anastomoses. *Plastic and Reconstructive Surgery* 64 (3):353-360
202. Greenberg BM, Jupiter JB, McKusick K, May Jr JW (1989) Correlation of postoperative bone scintigraphy with healing of vascularized fibula transfer: a clinical study. *Annals of plastic surgery* 23 (2):147-154
203. Hervás I, Miguel Floria L, Bello P, Carmen Baquero M, Pérez R, Barea J, Iglesias AE, Mateo A (2001) Microvascularized Fibular Graft for Mandibular Reconstruction: Detection of Viability by Bone Scintigraphy and SPECT. *Clinical Nuclear Medicine* 26 (3):225-229
204. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ (1993) A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)* 286:241-246
205. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL, Network NAORR (1999) The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *Physical therapy* 79 (4):371-383
206. Davis A, Wright J, Williams J, Bombardier C, Griffin A, Bell R (1996) Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Quality of Life Research* 5 (5):508-516
207. Jette AM (1987) The Functional Status Index: reliability and validity of a self-report functional disability measure. *The Journal of Rheumatology Supplement* 14:15-21
208. Ware Jr JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*:473-483
209. Ware JE, Kosinski M, Keller SD (1996) A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care* 34 (3):220-233
210. Tsuchiya H, Wan S, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K (2005) Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 87 (2):218-225
211. Choong PF, Sim FH Limb-sparing surgery for bone tumors: New developments. In: *Seminars in Surgical Oncology, 1997. vol 1. Wiley Online Library*, pp 64-69

212. Aksnes LH, Bauer HCF, Jebsen NL, Follefs G, Allert C, Haugen GS, Hall KS (2008) Limb-sparing surgery preserves more function than amputation. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 90-B (6):786-794. doi:10.1302/0301-620x.90b6.19805
213. Xu M, Wang Z, Yu Xc, Lin Jh, Hu Yc (2020) Guideline for limb-salvage treatment of osteosarcoma. *Orthopaedic Surgery* 12 (4):1021-1029
214. Ayerza MA, Farfalli GL, Aponte-Tinao L, Luis Muscolo D (2010) Does Increased Rate of Limb-sparing Surgery Affect Survival in Osteosarcoma? *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 468 (11):2854-2859. doi:10.1007/s11999-010-1423-4
215. Traub F, Andreou D, Niethard M, Tiedke C, Werner M, Tunn P-U (2013) Biological reconstruction following the resection of malignant bone tumors of the pelvis. *Sarcoma* 2013
216. Mangat KS, Jeys LM, Carter SR (2011) Latest developments in limb-salvage surgery in osteosarcoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 11 (2):205-215
217. Pala E, Henderson E, Calabrò T, Angelini A, Abati C, Trovarelli G, Ruggieri P (2013) Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *Journal of Surgical Oncology* 108 (6):403-408
218. Xu S, Yu X, Xu M, Fu Z, Chen Y, Sun Y, Su Q (2014) Limb function and quality of life after various reconstruction methods according to tumor location following resection of osteosarcoma in distal femur. *BMC Musculoskeletal Disorders* 15 (1):453. doi:10.1186/1471-2474-15-453
219. Mavrogenis AF, Lenze U, Rechl H, Letson GD, Ruggieri P (2013) Recent developments in the surgical treatment of bone tumors and their impact on quality of life. *Sarcoma* 2013
220. Demiralp B, Ege T, Kose O, Yurttas Y, Basbozkurt M (2014) Reconstruction of intercalary bone defects following bone tumor resection with segmental bone transport using an Ilizarov circular external fixator. *Journal of Orthopaedic Science* 19 (6):1004-1011. doi:10.1007/s00776-014-0632-1
221. Lu D, Li T, Yu W, Feng H, Xu Y, Ma Z, Tan J, Niu G, Zheng P, Xiong Y (2022) Expert consensus on the design, manufacture, materials, and clinical application of customized three-dimensional printing scoliosis orthosis. *Digital Medicine* 8 (1):2
222. San-Julian M, Aquerreta J, Benito A, Cañadell J (1999) Indications for epiphyseal preservation in metaphyseal malignant bone tumors of children: relationship between image methods and histological findings. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 19 (4):543-548
223. Benedetti MG, Bonatti E, Malfitano C, Donati D (2013) Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta orthopaedica* 84 (2):218-223
224. Jiang Z-Y, Liu J-B, Wang X-F, Ma Y-S, Fu D (2022) Current status and prospects of clinical treatment of osteosarcoma. *Technology in cancer research & treatment* 21:15330338221124696
225. Sassler AM, Esclamado RM, Wolf GT (1995) Surgery after organ preservation therapy: analysis of wound complications. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 121 (2):162-165

226. Bakamjian V (1965) A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plastic and Reconstructive Surgery* 36 (2):173-184
227. Teknos TN, Myers LL (1999) Surgical reconstruction after chemotherapy or radiation: problems and solutions. *Hematology/oncology clinics of North America* 13 (4):679-687
228. Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchell JB, Salomon GD, Glatstein E (1993) Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. *Clinics in plastic surgery* 20 (3):435-453
229. Costantino PD, Friedman CD, Steinberg MJ (1995) Irradiated bone and its management. *Otolaryngologic Clinics of North America* 28 (5):1021-1038
230. Shamberger R, Devereux D, Brennan M (1981) The effect of chemotherapeutic agents on wound healing. *International advances in surgical oncology* 4:15-58
231. Donati D, Di Liddo M, Zavatta M, Manfrini M, Bacci G, Picci P, Capanna R, Mercuri M (2000) Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)* 377:186-194
232. Enneking WF, Eady J, Burchardt H (1980) Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. *JBJS* 62 (7):1039-1058
233. Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, Takeuchi A, Tsuchiya H (2014) The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. *The Bone & Joint Journal* 96-B (4):555-561. doi:10.1302/0301-620x.96b4.32629
234. Takata M, Sugimoto N, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tanzawa Y, Kimura H, Miwa S, Takeuchi A (2011) Activity of bone morphogenetic protein-7 after treatment at various temperatures: freezing vs. pasteurization vs. allograft. *Cryobiology* 63 (3):235-239
235. Enneking WF, Campanacci DA (2001) Retrieved human allografts: a clinicopathological study. *JBJS* 83 (7):971-986
236. Tanne K, Nagataki T, Matsubara S, Kato J, Terada Y, Sibaguchi T, Tanaka E, Sakuda M (1990) Association between mechanical stress and bone remodeling. *The Journal of Osaka University Dental School* 30:64-71
237. Frost HM (2004) A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *The Angle Orthodontist* 74 (1):3-15
238. Falder S, Sinclair J, Rogers C, Townsend P (2003) Long-term behaviour of the free vascularised fibula following reconstruction of large bony defects. *British journal of plastic surgery* 56 (6):571-584
239. Fujimaki A, Suda H (1994) Experimental study and clinical observations on hypertrophy of vascularized bone grafts. *Microsurgery* 15 (10):726-732
240. Gao Y-S, Ai Z-S, Yu X-W, Sheng J-G, Jin D-X, Chen S-B, Cheng X-G, Zhang C-Q (2012) Free vascularised fibular grafting combined with a locking plate for massive bone defects in the lower limbs: a retrospective analysis of fibular hypertrophy in 18 cases. *Injury* 43 (7):1090-1095
241. Jager T, Journeau P, Dautel G, Barbary S, Haumont T, Lascombes P (2010) Is combining massive bone allograft with free vascularized fibular flap the children's

- reconstruction answer to lower limb defects following bone tumour resection? *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 96 (4):340-347
242. Mankin HJ, Hornicek FJ, Raskin KA (2005) Infection in Massive Bone Allografts. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 432
243. Dick HM, Strauch RJ (1994) Infection of Massive Bone Allografts. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 306
244. Xu L, Wen L, Qiao J, Zhu Z, Qiu Y, Xiong J, Mao H, Wang S (2020) Clinical outcome of free vascularized fibula graft in the surgical treatment of extremity osteosarcoma. *Orthopaedic Surgery* 12 (3):727-733
245. González-Herranz P, Burgos-Flores J, Ocete-Guzmán JG, López-Mondejar JA, Amaya S (1995) The Management of Limb-Length Discrepancies in Children After Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 15 (5)
246. Kong C-B, Lee S-Y, Jeon D-G (2010) Staged lengthening arthroplasty for pediatric osteosarcoma around the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 468:1660-1668
247. Li Y, Liao F, Xu H-R, Niu X-H (2016) Is there a reliable method to predict the limb length discrepancy after chemotherapy and limb salvage surgery in children with osteosarcoma? *Chinese Medical Journal* 129 (16):1912-1916
248. Adam D, Hamel A, Perrot P, Duteille F Long-term behavior of the vascularized fibular free flap for reconstruction of bony defects in children. In: *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 2020. vol 3. Elsevier, pp 219-227
249. Santanelli di Pompeo F, Selvaggi G, Longo B, Laporta R, Amorosi V, Sorotos M (2018) Double-barrel vascularized dual fibula transfer with epiphyseal growth plate for hip reconstruction: A case report. *Microsurgery* 38 (5):572-575
250. Barnds B, Johnson A, Rosenthal H, Tilley M (2020) Ipsilateral rotational double-barrel fibula autograft for limb salvage in a pediatric patient with lower extremity intramedullary osteosarcoma: A case report. *Microsurgery* 40 (2):247-251
251. Lu Y, Zhu H, Huang M, Zhang C, Chen G, Ji C, Wang Z, Li J (2020) Is frozen tumour-bearing autograft with concurrent vascularized fibula an alternative to the Capanna technique for the intercalary reconstruction after resection of osteosarcoma in the lower limb? *The Bone & Joint Journal* 102 (5):646-652
252. Ozger H, Sungur M, Alpan B, Kochai A, Toker B, Eralp L (2010) 4.P.14 The Combined Use Of Recycled Bone And Vascularised Fibula In Limb-Salvage Surgery For Musculoskeletal Malignancies – The Bone In The Bun Technique (Hot Dog Technique). *Orthopaedic Proceedings* 92-B (SUPP\_III):454-455. doi:10.1302/0301-620X.92BSUPP\_III.0920454e

## 7. ŞEKİL VE TABLO REFERANSLARI

Şekil 1.

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/89/607\\_Periosteum\\_and\\_Endosteum.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/89/607_Periosteum_and_Endosteum.jpg) (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 2. Degeratu, Cristinel-Nicolae. Biopolymer based structures for biological tissue reconstruction. Diss. Université d'Angers, 2013. (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 3.

[https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory\\_and\\_General\\_Biology/Book%3A\\_General\\_Biology\\_%28Boundless%29/38%3A\\_The\\_Musculoskeletal\\_System/38.06%3A\\_Bone\\_-\\_Cell\\_Types\\_in\\_Bones](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_and_General_Biology/Book%3A_General_Biology_%28Boundless%29/38%3A_The_Musculoskeletal_System/38.06%3A_Bone_-_Cell_Types_in_Bones)

Şekil 4. <https://www.tobig.eu/wp-content/uploads/2017/07/06-intramembranous-bone-formation.jpg>

Şekil 5.

[https://open.oregonstate.edu/app/uploads/sites/157/2021/02/608\\_Endochondral\\_Ossification\\_revised-1125x1536.png](https://open.oregonstate.edu/app/uploads/sites/157/2021/02/608_Endochondral_Ossification_revised-1125x1536.png)

Şekil 6. [https://img.stevegallik.org/what\\_is\\_the\\_epiphyseal\\_plae.png](https://img.stevegallik.org/what_is_the_epiphyseal_plae.png)

Şekil 7. [https://www.tobig.eu/wp-content/uploads/2018/03/image\\_3.png](https://www.tobig.eu/wp-content/uploads/2018/03/image_3.png)

Şekil 8. Ikeda K, Tomita K, Hashimoto F, Morikawa S. Long-term follow-up of vascularized bone grafts for the reconstruction of tibial nonunion: evaluation with computed tomographic scanning. The Journal of Trauma. 1992 Jun;32(6):693-697. DOI: 10.1097/00005373-199206000-00004. PMID: 1613828.

Şekil 9. <https://www.microsurgeon.org/images/fibula/fibula3.jpg> (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 10. [https://media.aofoundation.org/-/jssmedia/surgery/96/96\\_h004\\_i145.png?w=665](https://media.aofoundation.org/-/jssmedia/surgery/96/96_h004_i145.png?w=665)

(Türkçeleştirilmiş)

Şekil 11. <https://www.microsurgeon.org/images/mfc/femuranteriorview.jpg>  
(Türkçeleştirilmiş)

Şekil 12. <https://www.microsurgeon.org/images/dcia/dcia2.jpg> (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 13. [https://media.aofoundation.org/-/jssmedia/surgery/96/96\\_h008\\_i300.png?w=665](https://media.aofoundation.org/-/jssmedia/surgery/96/96_h008_i300.png?w=665) (Türkçeleştirilmiş)

Tablo 1. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007): November/December 1980 - Volume 153 - Issue - ppg 106-120 (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 14. [https://musculoskeletalkey.com/wp-content/uploads/2016/09/A321277\\_1\\_En\\_7\\_Fig3\\_HTML.gif](https://musculoskeletalkey.com/wp-content/uploads/2016/09/A321277_1_En_7_Fig3_HTML.gif) (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 15. Goldstein, R.Y., Jordan, C.J., McLaurin, T.M., & Grant, A. (2013). The evolution of the Ilizarov technique: part 2: the principles of distraction osteosynthesis. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*, 71 1, 96-103 .

Şekil 16. Jones, S. (2023). Masquelet Technique. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-63dd838c54ec321a0a15b040-masquelet-technique>  
(Türkçeleştirilmiş)

Şekil 17. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi 3. Baskı. 2021

Şekil 18. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=88465446>  
(Türkçeleştirilmiş)

Şekil 19. Kim, D. U. C. K. S. O. O., Orron, D. E., & Skillman, J. J. (1989). Surgical significance of popliteal arterial variants. A unified angiographic classification. *Annals of surgery*, 210(6), 776.

Şekil 20. Abou-Foul, A.K. and Borumandi, F. (2016), Anatomical variants of lower limb vasculature and implications for free fibula flap: Systematic review and critical analysis. *Microsurgery*, 36: 165-172. <https://doi.org/10.1002/micr.30016>

Şekil 21. Lutz, Barbara S. M.D.; Wei, Fu-Chan M.D., F.A.C.S.; Ng, Shu-Hang M.D.; Chen, I-How M.D.; Chen, Samuel H. T.. Routine Donor Leg Angiography before Vascularized Free Fibula Transplantation Is Not Necessary: A Prospective Study in 120 Clinical Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery* 103(1):p 121-127, January 1999. (Türkçeleştirilmiş Diyagram)

Tablo 2. Leow JM, Clement ND, Tawonsawatruk T, Simpson CJ, Simpson AHRW (2016) The radiographic union scale in tibial (RUST) fractures. *Bone & Joint Research* 5 (4):116-121. doi:10.1302/2046-3758.54.2000628 (Türkçeleştirilmiş)

Şekil 25. de Boer HH, Wood MB. Bone changes in the vascularised fibular graft. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 May;71(3):374-8. doi: 10.1302/0301-620X.71B3.2722923. PMID: 2722923. (Türkçeleştirilmiş)

Tablo 3. 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. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007). 1993;286:241- 246. (Türkçeleştirilmiş)