



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BASİT KEMİK KİSTİ OLAN HASTALARDA SERUMDA YENİ
ENFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sait Anıl Ulus

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR – 2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BASİT KEMİK KİSTİ OLAN HASTALARDA SERUMDA YENİ
ENFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sait Anıl ULUS

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin ÖZKUL

DİYARBAKIR – 2023

TEŞEKKÜR

Engin mesleki tecrübelerini ve bilimsel birikimlerini her zaman büyük bir şevkle bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Prof. Dr. N. Serdar Necmioğlu ve Prof. Dr. Hüseyin Arslan'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında olduğu gibi, her zaman yenilikçi ve ileriye götüren fikir ve bilgilerini büyük bir sabırla bizlerle paylaşan, zorlu dönemleri atlattırken güler yüzü ve samimi davranışlarıyla bizlere destek olan, cerrahi disiplinin sert yönünü aile disiplininin sıcak havasıyla birleştirip bizlere aşılayan, ufkumuzu genişleten, örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emin Özkul hocama sonsuz teşekkürler ve hürmetlerimi sunarım.

Bilimsel ışık altında, büyük bir disiplin ve özveriyle çalışmanın hastalara ne kadar faydalı olabileceğini bizlere gösteren, hastalara gösterdiği sabır ve şefkatle bizlere örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Bulut'a teşekkür ederim.

Kliniğimizde her zaman standartlarımızı yükselten, bizlerin hem cerrahi becerilerine hem de bilimsel üretimlerine katkı yapan, sahip oldukları hiçbir bilgi ve tecrübeyi esirgemeyen, zor zamanlarda bize destek olup büyük ve güçlü bir ortopedi ailesi olduğumuzu bize hissettiren değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Ramazan Atıç, Doç. Dr. Şeyhmus Yiğit, Doç. Dr. Mehmet Sait Akar, Dr.Ö.Ü Fatih Durgut ve şuan kliniğimizde olmasalar da hep yakın olduğumuz Doç. Dr. Celil Alemdar ve Doç. Dr. Mehmet Gem hocalarıma teşekkür ederim.

Kendisine danıştığım her konuda destek olan ve tecrübelerini aktaran sayın Prof. Dr. Recep Tekin hocama sonsuz teşekkürler.

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım başta değerli dostum Dr. Sait Dönmez olmak üzere, isimleri buraya yazılamayacak kadar uzun bir listeyi oluşturan, tüm değerli asistan arkadaş ve dostlarıma teşekkür ederim. Ayrıca tüm ortopedi kliniği ve ameliyathane çalışanlarına, her işimize koşan ameliyathane personelimiz Halit Boğatekin'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatına katkı yapan tüm hocalarıma ve aileme sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, basit kemik kisti tanısı alan hastalarda yeni keşfedilen biyobelirteçler olan presepsin, irisin ve apelinin serumdaki değerlerini ölçmeyi ve basit kemik kistinin özelliklerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma seviye III prospektif, analitik tipte klinik çalışmadır. Çalışmaya; 1 Mart 2021 ile 1 Kasım 2022 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji klinik servisine yatırılan basit kemik kisti tanısı almış hastalar (radyolojik görüntülemeleri ve klinik bulguları basit kemik kisti lezyonu ile uyumlu olan veya biyopsi yapılmış hastalar) alınmıştır. Çalışmaya toplam 30 hasta (grup 1) ve 30 sağlıklı birey (grup 2) alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait serumda Apelin, İrisin ve Presepsin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Bulunan değerler ve hastalara ait demografik veriler, tümörün yerleşim yeri, patolojik kırık olup olmaması, kist indeksi, yapılan tedavi tipi, takip süresi, son iyileşme durumu ve post-operatif nüks durumu gibi veriler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $16,5 \pm 11,2$ (median:12 IQR:8-24,5) olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $16,93 \pm 2,89$ (median:16 IQR: 15-20) olarak hesaplandı. Hastaların 21'i (%70) erkek 9'u (%30) kız idi. Kistlerin 18'i latent, 12'si aktif karakterde idi. Hastaların 14'ünün (%47) başvuru sırasında patolojik kırığı vardı, 16'sında ise patolojik kırık mevcut değildi. Hastaların kist indeksi Kaelin ve MacEwen yöntemi ile hesaplandı ve median değeri 2,25 (IQR:1,54-5,38) olarak ölçüldü. Hasta grubunun presepsin değeri 747,92 (418,6-1042,9) kontrol grubunun presepsin değerinden 475,5 (228-691,25) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Eğri altında kalan alan 0,687 ve cut-off değeri 486,33 ng/ml seçildiğinde duyarlılık %73,3 özgüllük ise %53,3 olarak hesaplandı. Hasta grubunun irisin değeri 3,4 (2,12-5,5) kontrol grubuna göre 5,2 (3,67-7,65) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0.013$). ROC analizi yapıldı ve cut-off değeri 3,56 ng/ml seçildiğinde %80 duyarlılık %53 özgüllük, eğri altında kalan ise 0,687 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun apelin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun yaşı ile kist indeksi arasında negatif

bir korelasyon bulundu. ($p=0.005$). Aktif kistlerin kist indeksinin latent kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.008$). Patolojik kırıkla başvuran hastalar ile lezyonun aktif veya latent olması arasındaki ilişki araştırıldı ve patolojik kırıkla başvuran hastalarda aktif lezyonun bulunma sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek ölçüldü ($p=0.001$). Aktif kistleri olan hastalar latent kistleri olan hastalardan yaş olarak daha küçük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). Humerusta yerleşen kistlerin kist indeks değerleri femurda yerleşen kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.03$). Kistlerin aktif olmasının proksimal yerleşim ile, diafiz veya distal yerleşime göre daha çok ilişkili olduğu bulundu ($p=0.01$). Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda latent kisti olan hastalara kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.038$). Bu ilişkilere ait ROC analizi yapıldı. Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranının aktif kist tahmin edebilme özelliği sırasıyla eğri altında kalan alan 0,731 ve 0,727; cut-off değeri 115,18 ng/ml ve 3,02 ng/ml, hassasiyet %94 ve %89, özgüllük %58 ve %50 olarak hesaplandı. İrisin/ALP değerleri aktif lezyonu olan hastalarda 68,6 (IQR:39,6-123,5) latent lezyonlara göre 25,6 (IQR:15,9-72,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.034$). ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,731, cut-off değeri 32,1 ng/ml, hassasiyet %91, özgüllük %55 olarak hesaplandı. Hasta grubuna ait nötrofil/crp oranıyla presepsin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.038$). Hasta grubuna ait presepsin değerleri ile apelin, presepsin ile irisin ve apelin ile irisin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.004$ ve $p=0.002$).

Sonuç: Basit kemik kistlerinin patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Patogenezin anlaşılabilmesi ve prognoz takibi için serumda değişen belirteçlerin analizi yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Basit kemik kisti, Presepsin, İrisin, Apelin

ABSTRACT

Objective: In this study, our aim was to measure the serum levels of newly discovered biomarkers, namely presepsin, irisin, and apelin, in patients diagnosed with simple bone cyst and to investigate their association with the characteristics of simple bone cyst.

Materials-Methods: This study is a level III prospective, analytical clinical study. Patients diagnosed with simple bone cyst and admitted to the Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Dicle University, between March 1, 2021, and November 1, 2022, were included in the study. Patients with radiological imaging and clinical findings consistent with a simple bone cyst lesion or those who underwent biopsy were included. A total of 30 patients (group 1) and 30 healthy individuals (group 2) were included in the study. Apelin, Irisin, and Presepsin levels in serum from the patient and control groups were measured using the ELISA method. The obtained values and demographic data of the patients, including tumor location, presence of pathological fracture, cyst index, type of treatment performed, follow-up period, final healing status, and postoperative recurrence status, were analyzed.

Results: A total of 60 patients were included in our study. The mean age of the patient group was $16,5 \pm 11,2$ (median: 12, IQR: 8-24,5), while the mean age of the control group was $16,93 \pm 2,89$ (median: 16, IQR: 15-20). Out of the patients, 21 (70%) were male and 9 (30%) were female. Of the cysts, 18 were latent and 12 were active. 47% of patients had a pathological fracture at presentation, while 16 did not. The median cyst index was 2.25 (IQR: 1.54-5.38), calculated using the Kaelin and MacEwen method. The presepsin level of the patient group was found to be significantly higher ($p=0.013$) than the presepsin level of the control group, with values of 747,92 (418,6-1042,9) and 475,5 (228-691,25), respectively. The area under the curve was 0,687, and a cut-off value of 486,33 ng/ml was selected, resulting in a sensitivity of 73,3% and a specificity of 53,3%. The irisin level of the patient group was significantly lower ($p=0.013$) compared to the control group, with values of 3,4 (2,12-5,5) and 5,2 (3,67-7,65), respectively. ROC analysis was

performed, and a cut-off value of 3,56 ng/ml was selected, with a sensitivity of 80%, a specificity of 53%, and an area under the curve of 0,687. There was no significant difference in apelin levels between the patient and control groups ($p>0.05$). A negative correlation was found between patient age and cyst index ($p=0.005$). The cyst index was significantly higher in active cysts compared to latent cysts ($p=0.008$). The frequency of active lesions was higher in patients presenting with a pathological fracture compared to those without a pathological fracture ($p=0.001$). Patients with active cysts were younger than those with latent cysts, and the difference was statistically significant ($p=0.004$). The cyst index values of cysts located in the humerus were significantly higher than those located in the femur ($p=0.03$). Active cysts were found to be more associated with a proximal location compared to a diaphyseal or distal location ($p=0.01$). The presepsin/neutrophil ratio and apelin/neutrophil ratio were significantly lower in patients with active cysts compared to those with latent cysts, and the differences were statistically significant ($p=0.034$ and $p=0.038$, respectively). ROC analysis was performed for these associations. The presepsin/neutrophil ratio and apelin/neutrophil ratio had predictive capabilities for active cysts, with area under the curve values of 0,731 and 0,727, cut-off values of 115,18 ng/ml and 3,02 ng/ml, sensitivities of 94% and 89%, and specificities of 58% and 50%, respectively. The irisin/ALP values were significantly higher in patients with active lesions, with a median of 68,6 (IQR: 39,6-123,5), compared to patients with latent lesions, with a median of 25,6 (IQR: 15,9-72,4) ($p=0.034$). The area under the curve in the ROC analysis was 0,731, with a cut-off value of 32,1 ng/ml, a sensitivity of 91%, and a specificity of 55%. There was a positive correlation between the neutrophil/CRP ratio and presepsin values in the patient group ($p=0.038$). Additionally, there were positive correlations between presepsin values and apelin, presepsin values and irisin, as well as apelin values and irisin values in the patient group ($p=0.000$, $p=0.004$, and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: The pathogenesis of simple bone cysts remains uncertain. Analysis of changing biomarkers in the serum may be helpful in understanding the pathogenesis and monitoring the prognosis.

Keywords: Simple bone cyst, Presepsin, Irisin, Apelin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X

1.GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

2. LİTERATÜR TARAMASI VE GENEL BİLGİLER

2.1. Basit Kemik Kistleri

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

2.1.2. Genetik

2.1.3. Etyoloji, Patogenez ve Potansiyel Teoriler

2.1.4 Kistik Makroskopik Özellikleri

2.1.5. Kistin Mikroskopik (Histolojik) Özellikleri

2.1.6. Klinik Prezantasyon

2.1.7. Radyolojik İnceleme

2.1.7.1. Radyografi

- 2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi
- 2.1.7.3. Manyetik Rezonans
- 2.1.8. Ayırıcı Tanı
- 2.1.9. Tedavi
 - 2.1.9.1. İntralezyoner Enjeksiyon
 - 2.1.9.2. Rezeksiyon, Küretaj ve Kemik Grefti
 - 2.1.9.3. Küretaj, Lokal Adjuvan Tedavi ve Greftleme
 - 2.1.9.4. Dekompresyon/Kombine Teknikler
 - 2.1.9.5. Patolojik Proksimal Femur Kırıkları
- 2.1.10. Prognoz
- 2.1.11. Komplikasyon
- 2.2. Çalışmada Kullanılacak Biyobelirteçler
 - 2.2.1. İrisin
 - 2.2.2. Apelin
 - 2.2.3. Presepsin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

- 3.1. Çalışmanın Dizaynı ve Hastalar
- 3.2. Çalışma Kanıt Düzeyi
- 3.3. Dahil Edilme Kriterleri
- 3.4. Dışlama Kriterleri
- 3.5. Etik Kurul
- 3.6. Gönüllü Onam Formu

- 3.7. Çalışmanın Hedefleri
- 3.8. Çalışmanın Sınırlılıkları
- 3.9. Finansman
- 3.10. İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR

- 4.1. Genel Bulgular
- 4.2. Karşılaştırmalı Analizler
- 4.3. Korelasyon Analizleri
- 4.4. ROC Analizi

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7. KAYNAKLAR

8. EKLER

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Klinik prezentasyon

Tablo 2.2: Ayırıcı tanıları

Tablo 3.1: Modifiye Neer sınıflaması

Tablo 4.1: Yerleşim yerlerine göre kitlelerin dağılımı

Tablo 4.2: Ekstremitelerde bulundukları bölüme göre kitleler

Tablo 4.3: Aktif ve latent kitlelerin sayısı

Tablo 4.4: Patolojik kırıkların yerleşim yerine göre dağılımı

Tablo 4.5: Hastalara yapılan ameliyat türleri ve sayıları

Tablo 4.6: Hastaların kistlerinin modifiye Neer sınıflamasına göre aldığı skorların dağılım tablosu

Tablo 4.7: Hasta ve kontrol gruplarına ait presepsin, apelin, irisin değerleri

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.9: Aktif ve latent kistlerin kist indeks değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10: Aktif ve latent kistlerdeki patolojik kırık sayısı ve istatistiksel ilişki

Tablo 4.11: ROC Analizi-3

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Basit kemik kistinin histopatolojik görüntüsü

Şekil 2.2: Basit kemik kisti sonucu patolojik kırık ile başvuran hasta

Şekil 2.3: Basit kemik kistlerinin görüldüğü lokalizasyonlar

Şekil 2.4: Humerus basit kemik kisti preoperatif X-ray görüntüsü

Şekil 2.5: Basit kiste ait “düşen yaprak bulgusu”

Şekil 2.6: Rising bubble bulgusu

Şekil 2.7: Patolojik femur kırığı olan bir hastamızın aksiyal BT görüntüsü

Şekil 2.8: Humerus basit kemik kisti MR görüntülemesi

Şekil 4.1: Hastaların yaşa göre frekans dağılımı

Şekil 4.2: Hasta grubuna ait cinsiyet dağılımı

Şekil 4.3: Başvuruda ağrı şikayeti olan hastaların yüzdesi

Şekil 4.4: Patolojik kırığı olan ve olmayan hastaların yüzdesi

Şekil 4.5: Multiloküler ve uniloküler kitlelerin dağılım yüzdesi

Şekil 4.6: Hasta yaşı ve kist indeksi arasındaki negatif korelasyon grafiği

Şekil 4.7: Presepsin ve nötrofil/crp oranı arasındaki pozitif korelasyonu gösteren grafik

Şekil 4.8: Presepsin, apelin ve irisin değerlerinin birbiriyle pozitif korelasyonda olduğunu gösteren matriks grafik

Şekil 4.9: ROC Grafiği-1

Şekil 4.10: ROC Grafiği-2

Şekil 4.11: ROC Grafiği-3

Şekil 4.12: ROC Grafiği-4



1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Basit kemik kistleri, kas iskelet sistemini tutan ve özellikle ilk iki dekatta çocuklarda ve gençlerde hastalık oluşturup, ağrı, patolojik kırık, ekstremitelerde deformite, fonksiyonel kayıp ve tutulum yerine göre nörolojik problemler oluşturabilen, kemiğin iyi huylu tümör ve tümör benzeri oluşumları olarak bilinmektedir (1). Etiyolojisi henüz kesin olarak belirlenememiş ve destrüktif kemik lezyonuna sebep olabilen bu hastalıklarda tanı gecikmesi ve yetersiz veya uygun olmayan tedavi gibi durumlar yüksek oranlarda morbidite ile birlikte ulusal sağlık harcamalarında ciddi artışlara sebep olmaktadır. Kistik kemik lezyonları tüm ortopedi hekimlerinin meslek hayatı boyunca sık karşılaştığı lezyonlar olmakla beraber ayırıcı tanılar içerisinde iyi ve kötü huylu birçok tümör ve tümör benzeri lezyonun giriyor olması doğru tanı ve tedaviye ulaşma amacıyla olan bir hekimi zor durumda bırakabilir. Tedavide maksimum fonksiyonun korunması esastır ve bu hastalıkların bazılarında ilk seçenek olarak perkütan ve minimal invazif cerrahiler gittikçe ön plana çıkmaktadır (2).

Son yıllarda akut faz reaktanlarının moleküler düzeyde incelenebilmesi ve yenilerinin keşfedilmesi nedeniyle bu moleküllerin homeostasi üzerindeki etkileri gittikçe daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Keşfedilen yeni biyomarkerlar hastalık ve sağlık durumundaki değişikliklerin izlenmesinde, biyoizleme çalışmalarında, risk değerlendirmelerinde, klinik tanıda, hastalık teşhisi ve prognozda, ilaç endüstrisinde ve daha birçok alanda kullanılmaktadır (3,4). Kemik kist sıvısına yönelik yapılan çalışmalarda sıvının içeriğinin serum içeriğiyle benzerlik göstermesi ve sıvıda bulunan sitokinlerin, prostaglandinlerin, çeşitli enzimlerin ve akut faz reaktanlarının kistin patogenezinde yer aldığı gösterilmesi nedeniyle, özellikle etiyolojisi henüz kesinlik kazanmamış bu hastalıkların tanısını koyma ve tedaviye yanıtını değerlendirmede yeni arayışlar içinde olunmuştur (5). Kist sıvılarından yapılan biyokimyasal analizlerde kemik rezorpsiyonuna ve kemik hücrelerinin farklılaşmasına sebep olan çeşitli enzimler, prostaglandinler, sitokinler ve akut faz reaktanları gösterilmiştir. Bu maddelerinin etkisinin gösterilmesiyle, antagonistleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bazı çalışmalarda kist sıvısında bulunan bazı

moleküllerin kist prognozu ile korelasyon gösterdiği belirtilmiş ve bu moleküllere karşı kullanılacak ilaçların kistin ilerlemesini durdurabileceği düşünülmüştür (6).

Kas iskelet sistemi rahatsızlıklarında CRP, sedimentasyon ve tam kan sayımı hastalık tanısını koyarken radyoloji ve klinik bulgulara ek olarak, ilk aşamada rutinde hekimler tarafından istenilen ortak tetkiklerdir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen bazen tanı koymada zorluklar devam etmekle birlikte, bu hastaların prognozunu değerlendirmede rutin laboratuvar bulguları çoğu zaman yetersiz olmakta ve tedavinin gidişatı ve hastalığın morbiditesini belirlemek hekimler için sıkıntı yaratmaktadır. Apelin, İrisin ve Presepsin gibi son yıllarda çalışılmaya başlanmış moleküllerin birçok hastalık patogenezinde rol aldıkları görülmüştür. Apelinin osteoblast hücrelerinin apoptozunu önlediği ve kemikte bulunan mezenkimal kök hücrelerin osteojenik diferansiyasyonunda rol oynadığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (7). İrisinin, osteoklastogenezis üzerine etkili olduğu ve kemik rezorpsiyonu yaptığı in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (8). Presepsin sepsiste ve periprostetik enfeksiyonlarda belirteç olarak çalışılmış ve başarılı sonuçlar bulunmuştur (9). Bu amaçla çeşitli moleküller ve enzimler üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Gelişen medikal teknoloji ve tedavi seçenekleri ile beraber kas iskelet sistemi hastalıklarının seyrini ve prognozunu belirlemede yeni yöntemler giderek daha önem kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, basit kemik kisti tanısı konan hastalarda non invaziv yöntemlerle inflamatuvar parametreleri belirlemektir. Bu hastalarda oksidatif stres ve enflamasyonda rol alan moleküller hakkında bilgiye sahip olarak, etiyolojisi henüz kesinlik kazanmamış ve tekrarlayan kırıklara sebep olabilen basit kemik kisti tanısı konan hastalarda tanı, takip, tedavi ve hastalığın prognozu hakkında öngörüye sahip olmaktır. Basit kemik kisti tanısı olan hastalarda kanda belirtilen belirteçlere bakılarak hastalığın şiddetinin ve prognozunun belirlenmesine ve uygun tedavinin yapılmasına yardımcı olabilecek parametrelerin öğrenilmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR TARAMASI VE GENEL BİLGİLER

2.1. Basit Kemik Kistleri

Unikameral kemik kistleri veya basit/soliter kemik kistleri (BKK) ilk olarak 1891'de Virchow tarafından o zamanlar yerel dolaşımdaki anormalliklere bağlı olduğu düşünülen “kistik yapılar” olarak bildirilmiştir (10).

Basit bir kemik kisti, soliter, iyi huylu, sıvı dolu, tek odacıklı veya bölmeli olabilen bir kisttir. En yaygın yerleşim yerleri proksimal humerus ve proksimal femurdur. Erişkinlerde ilium ve kalkaneus sık rastlanan yerlerdir. Bu lezyonlar en çok büyüme atakları sırasında aktiftir ve kemik olgunluğundan sonra kendiliğinden iyileştiği bilinmektedir. BKK'lerin üçte ikisi bir kırıkla ortaya çıkar. Yassı kemiklerdeki BKK'ler, görüntüleme sırasında tesadüfen saptanmadıkça genellikle asemptomatiktir (2). Anevrizmal kemik kisti, çocuklarda ve genç erişkinlerde uzun kemiklerin metafizini tutan, lokal olarak yıkıcı, nadir görülen, kanla dolu, iyi huylu bir kistik kemik tümörüdür. Herhangi bir kemiği tutabilmelerine rağmen, en yaygın yerleşim yerleri distal femur, proksimal humerus, proksimal tibia ve omurgadır. Çoğu vaka hafif ila orta şiddette ağrı ile kendini gösterir. Lezyonun hızlı büyümesi maligniteyi taklit edebilir. Spinal lezyonlar radiküler ağrıya veya nörolojik defisitlere neden olabilir. Sıklıkla omur gövdelerinin posterior elemanlarını içerirler. İstisnai olarak, anevrizmal kemik kisti yumuşak dokuda da ortaya çıkabilir (11).

Kemik kistleri genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen radyografilerde bulunur. Bazen tekrarlayan kanamalara veya patolojik kırıklara bağlı ağrı ile karşımıza çıkabilirler. Kemik kistleri basit/tek kamaralı kemik kistini (BKK/UKK) ve anevrizmal kemik kistini (AKK) içerir ancak bunlarla sınırlı değildir (12).

2.1.1 İnsidans ve epidemiyoloji

Basit kemik kistleri (ayrıca soliter kemik kistleri veya tek kamaralı kemik kistleri [UKK] olarak da bilinir) çocukluk ve ergenlik döneminin iyi huylu tümörleridir. Olguların %85'ini çocuklar ve ergenler oluşturur ve çoğunlukla yaşamın ilk 2 dekadında, en sık olarak 3 ila 14 yaşları arasında ortaya çıkarlar. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 9'dur. Genellikle soliterdir. BKK'ler, biyopsi yapılan tüm kemik

tümörlerinin yaklaşık %3'ünü temsil eder ve erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla görülür (13).

Çoğu kist proksimal humerus veya femurun metafiz bölgesinde oluşur. Sonraki en yaygın yerler proksimal tibia ve distal tibia'dır. Nadiren kistler kalkaneus, fibula, ulna, radius, pelvis, talus, lomber vertebra ve aksiyal iskeletin diğer kısımlarında bulunabilir. Ağrısız olan kistler genellikle iyi huyludur ve ağrısı olanların kötü huylu olma olasılığı daha yüksektir. Pediatrik popülasyonda ağrıyı ayırt etmek zor olabileceğinden, tanı koymak için iyi bir öykü ve fizik muayene hayati önem taşır. Soliter kemik kisti doğru bir terimdir çünkü nadiren bir kişide birden fazla kist görülür. Tek kamaralı kemik kisti terimi, 1 odacık bulunduğunu ima eder. Genellikle 1 büyük kavite bulunmasına rağmen, çoklu kemik septasyonlarının oluşumu nedeniyle bir kist bir kırıktan sonra multiloküle hale gelebilir (2). Jaffe ve Lichtenstein'a göre basit kistler, büyüme plakasından uzaklıklarına göre genellikle aktif veya latent olarak sınıflandırılır (14). Genel olarak, aktif kistleri olan hastalar daha gençtir ve aktif kemik kistleri, tedavi türünden bağımsız olarak tedavide daha yüksek başarısızlık oranına sahiptir. Fizise 1 cm'den daha yakın olan bir kist aktif olarak kabul edilir ve daha büyük büyüme ve müteakip kırılma potansiyeline sahiptir. Ek olarak, aktif bir kist, fizise doğru genişleme ve hasar verme riski taşır ve sonuç olarak büyümenin durmasına ve deformiteye veya uzuv uzunluğu eşitsizliğine neden olur. Epifizyal tutulum nadirdir, ancak varsa, aktif bir lezyonun agresif bir şekli olarak düşünülmelidir. Büyüme plakasından uzaklaşan bir kist latent olarak kabul edilir ve teorik olarak artık büyüme kapasitesine sahip değildir. Bununla birlikte, genç hastada tedaviden sonra beklenmedik nüksetmelerde sıklıkla görüldüğü gibi, latent kistler büyüme potansiyeline sahip olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, iskelet olgunluğundan sonra kistlerin tekrarlaması veya giderek kötüleşmesi nadirdir. Latent kistler kemik büyüdükçe genellikle fizden daha da uzağa doğru büyürler, bu nedenle deformite için daha az tehdit oluştururlar (2,13).

2.1.2. Genetik

Agresif yuvarlak hücreli sarkomların bir alt kümesinin özelliği olan NFATC2 yeniden düzenlemeleri, yakın zamanda iyi huylu görünen kemik kistlerinde tanımlanmıştır. Bode-Lesniewska ve ark. 12 yaşında bir erkek çocuğun humerusunda anevrizmal kemik kisti benzeri histoloji gösteren ve FUS-NFATC2 füzyonunu barındıran bir kemik kisti bildirmiştir (4). Pizem ve arkadaşları, 11 basit kemik kistinin 6'sında EWSR1-NFATC2 veya FUS-NFATC2 füzyonlarını tanımladı (15). Bu bulguların basit kemik kistinin patogenezi ve teşhisi üzerinde etkileri vardır ve neoplazide NFATC2 yeniden düzenlemelerinin biyolojik potansiyeli hakkında bilgi verebilir. Bu iki çalışmanın yönlendirmesiyle, 9 basit kemik kisti serisinde EWSR1 veya FUS yeniden düzenlemelerinin varlığını araştıran çalışmalar vardır (16). Başka bir çalışmada, tek bir durumda translokasyon t(16;20) (p11.2;q13) bulunmuştur (17). 11 yaşındaki bir erkek çocukta, 4, 6, 8, 16, 21 numaralı kromozomları ve her iki kromozom 12'yi içeren karmaşık klonal yapısal yeniden düzenleme tanımlanmıştır (18). Nüks bir vakada TP53 mutasyonu bildiren yayınlar da vardır (19).

2.1.3. Etiyoloji, patogenezi ve potansiyel teoriler

Basit kemik kistlerinin nedeni belirsizliğini korumaktadır. Basit kemik kistlerinin etiyojisini tam olarak açıklamak için, önerilen bir teori aşağıdaki faktörleri ele almalıdır: 1) %70'den fazlası çocuklukta keşfedilir, 2) %95'ten fazlası metafizden kaynaklanır veya metafizi içerir, 3) çoğu proksimal humerus veya femurda yerleşir, 4) bir kist duvarı ve protein içeriği yüksek sıvı yaygındır ve 5) basit kemik kistleri, tedaviden sonra önemli bir nüks oranı ile iyi huylu bir süreci temsil eder (2). Basit kemik kistlerinin oluşumunu çevreleyen birçok hipotez vardır. Bir önerme, az miktarda sinoviyal doku içeren bir sinovyal kistin, doğum travmasından sonra veya erken gelişim sırasında intraosseöz bir pozisyonda sıkışıp kalmasıdır. Zamanla salgılara sekonder artan basınç kemikteki kistik yapının genişlemesine neden olur. Diğerleri, kistlerin, hızlı büyüme dönemlerinde metafizel alanda lokalize ossifikasyon eksikliğinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Bazı posttravmatik kistler BKK ile aynı histolojik özelliklere sahip olduğundan intramedüller kanamalar da patogenezi düşünölmüştür. Bir başka popüler teori, kistin nedeninin, hızla büyüyen kemikte dolaşım (venöz tıkanıklık) ve interstisyel sıvının drenajı olduğu

yönündedir. Son teori, basit kemik kistlerindeki sıvının kimyasal bileşenlerinin serumdakilere benzer olduğu bulgusuna dayanmaktadır. Ayrıca, mevcut literatür, intramedüller dolaşımın tıkanması veya tıkanmasına ilişkin bu teoriyi daha da doğrulamaktadır (13,20).

Venöz drenajdaki tıkanıklık, kansellöz kemiğin hızla büyüyen ve yeniden şekillenen kısmında ortaya çıkan, en çok tercih edilen mekanizmadır. Chigira ve arkadaşları, venöz tıkanıklığı düşündüren arteriyel veya venöz kana göre, kemik iliğinin normal basıncına kıyasla, ilgili kemiğin iç basıncında hafif bir artış bulmuşlardır (21). Kemik erimesine katkıda bulunan faktörler, yüksek iç basınç ve sıvı birikimi, venöz staz ve damarlarda meydana gelen gelişimsel anomalidir.

Kist sıvısının, serumdan daha yüksek seviyelerde lizozomal enzimler içerdiği gösterilmiştir. Bu gözleme dayanarak, basit kemik kisti büyümesinde enzimatik rol olduğu varsayılmıştır (6). Komiya tarafından yapılan bir çalışmada kist sıvısındaki kemik rezorptif faktörleri (prostaglandinler, interlökin 1 β , nitrat ve nitrit seviyeleri ve proteolitik enzimler) ölçülmüştür (22).

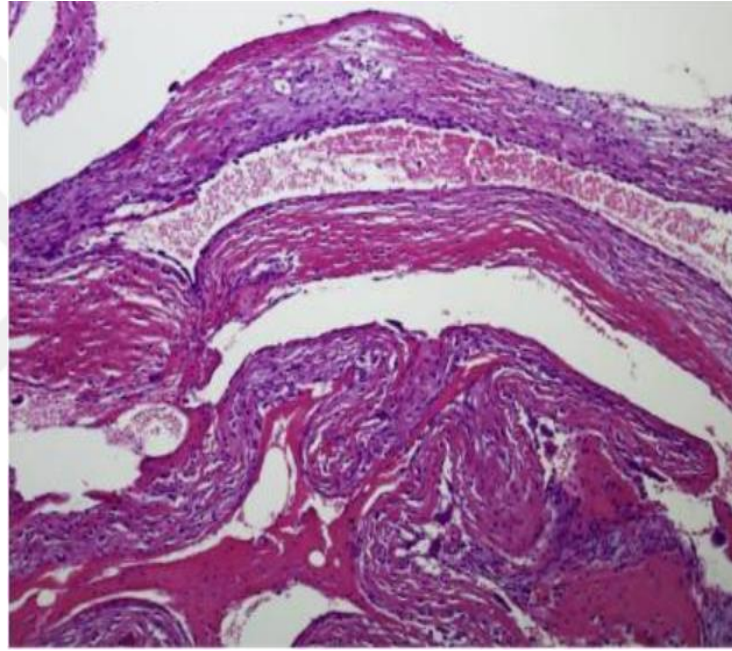
2.1.4. Kistin makroskopik özellikleri

Bozulmamış bir basit kemik kisti çok nadiren histolojik incelemeye gönderilir. Değişmemiş bir kistin kaba değerlendirmesi, berrak veya saman renginde sıvı ile dolu geniş bir intramedüller boşluk gösterir. Kist ince, pürüzsüz, grimsi beyaz ile kırmızımsı kahverengi bir zarla kaplıdır. Kist genellikle soliterdir, ancak bazen kısmi septasyonlar onu birkaç boşluğa ayırır. Bu septasyonlar iyileşme sürecinde gelişir. Medüller boşluk içinde fokal olarak periferik olarak yer alan, kist duvarına yapışık olan daha küçük kistlerin süngerimsi bir bileşenidir. Kist duvarı, kemik çıkıntıları gösteren ince fibröz dokudan oluşur. Travmaya ikincil olarak kist kan içerebilir (2).

2.1.5. Kistin mikroskopik (histolojik) özellikleri

Kist duvarı epitel astardan yoksundur ve fokal olarak osteoklast tipi çok çekirdekli dev hücreleri içeren ince bir fibrovasküler stroma tabakasından oluşur. Bu kistlerin çoğunda kırık komplike olduğu için kanama, hemosiderin ve köpüksü histiyositler, granülasyon dokusu, kolesterol yarıkları, fibrin, kalsifikasyon ve reaktif kemik gibi sekonder değişiklikler görülür.

Kırık, kist duvarını fibroblastlar, osteoklastlar, hemosiderin ve çok sayıda osteoklast içeren reaktif dokulu kemik ile kalınlaştırır. Duvar genellikle bazen fibrin gibi görünebilen sement benzeri pembe amorf malzeme içerir. Jaffe ilk olarak kist duvarında kalsifiye fibrin ve kan pıhtılarını temsil eden kalsifiye materyal olarak rapor etmiştir (14). Daha sonra bu malzemenin ultrastrüktürel bir incelemesi, kollajen demetlerini ve çok sayıda matris vezikülünü ortaya çıkarmıştır. Daha sonra osteoblastlar tarafından üretildiği görülmüş ve ilk kalsifikasyon bölgeleri olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, sement benzeri malzeme muhtemelen özel bir kemik tipini temsil eder ve ayrı bir varlık değildir (23) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Basit kemik kistinin histopatolojik görüntüsü (2).

Bir çalışmada, çeşitli özel ve immünohistokimyasal boyalar için sement benzeri materyal test edilmiştir (24). Elastik van Geison (EVG) boyamasında güçlü fusinofilik görünüm kaydedilmiştir. Prokollajen I, kolajen I, kolajen III ve kemik proteoglikanı (dekorin) pozitif, fibrin ve diğer kollajen olmayan proteinler negatif bulunmuştur. Yakın osteoblastlardaki transkripsiyon faktörleri Runx-2 ve Osterix için immünohistokimyasal boyalar, bu materyalin olgunlaşmamış bir kemik formu olduğu kavramını destekleyen pozitif ifade göstermiştir. Başka bir çalışmada sement benzeri materyalin olgunlaşmamış ve sonra olgun kemiğe dönüşümünü gösterilerek bu kavram için kanıt gözlemlenmiştir (25).

2.1.6. Klinik prezentasyon

Hastanın yaşı, kemik kistlerinin prezentasyonu ve klinik davranışı üzerinde büyük etkiye sahiptir. BKK'ler yaşamın ilk on yılında daha agresiftir ve buna bağlı olarak bu hastalar için nüks oranı ergenlere göre dört kat daha fazladır. BKK'ler ağrısız olduğundan, patolojik bir kırık (Şekil 2.2) veya yer değiştirmemiş stres kırığı olmadıkça hastaların %80'inde herhangi bir semptom görülmez (26) (Tablo 2.1).



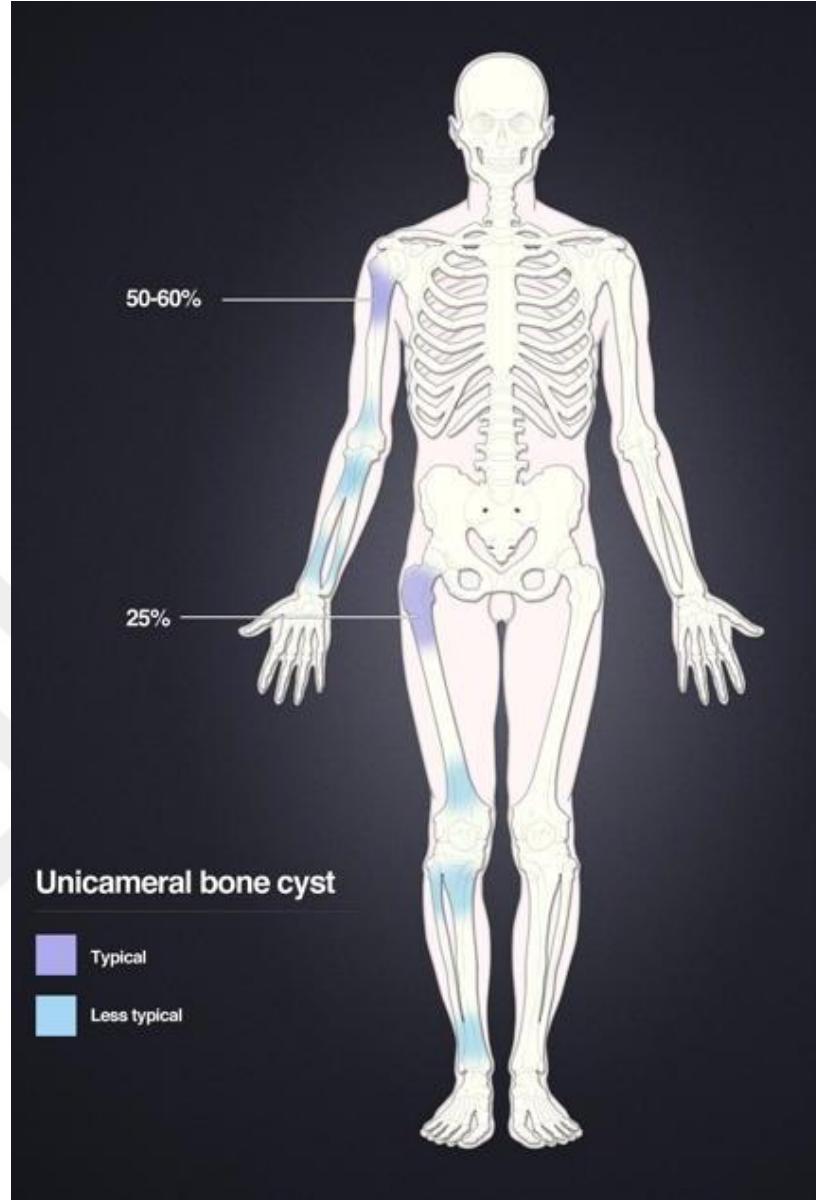
Şekil 2.2: Basit kemik kisti sonucu patolojik kırık ile başvuran hasta (27).

Travma öyküsü olmayan hastalarda semptomlar hafif ağrı, lokal hassasiyet ve bazen şişliktir. Hiçbir zaman semptom göstermeyen bazı hastalarda lezyon röntgen filmlerinde rastlantısal bir bulgu olabilir.

Tablo 2.1: Klinik prezentasyon

Semptomlar
Aseptomatik
Ağrı
Şişlik
Patolojik kırık
Lokal hassasiyet

BKK'ler hemen hemen her kemikte teşhis edilmiştir. Ancak vakaların %95'inden fazlası uzun kemikleri tutar. Proksimal humerus ve femur bu vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Proksimal humerustaki BKK'ler, büyümenin %80'inin meydana geldiği yerlerde daha sık gelişir ve puberteden sonra kaybolma eğilimindedir. Tersine, proksimal femoral BKK'leri olan hastaların %50'si 17 yaşından büyüktür ve yaş aralığı 54'e kadar çıkmaktadır (28). Lokalizasyonlarına göre görülme sıklıkları şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3: Basit kemik kistlerinin görüldüğü lokalizasyonlar (27).

BKK'ler, fizisin 1 cm yakınında olduklarında aktif ve diyafizyel bir konuma doğru ilerledikçe latent olarak sınıflandırılır. BKK'ler genellikle uzun kemiklerde fizise yakın metafizde ve büyük trokanterin apofizinden başlar. Zamanla büyüme ile birlikte humerus BKK distal olarak diyafize doğru hareket eder ve humerus diyafizinin merkezinde görülebilir. Öte yandan, proksimal femurda, BKK nadiren proksimal diyafizin altına iner. BKK'lerin yaklaşık %6-10'u yetişkinlerde yassı

kemiklerde rapor edilmiştir. Bu geç sunumun potansiyel olarak onu travmadan koruyan yassı kemiğin konumundan kaynaklandığı varsayılmıştır (29).

2.1.7. Radyolojik inceleme

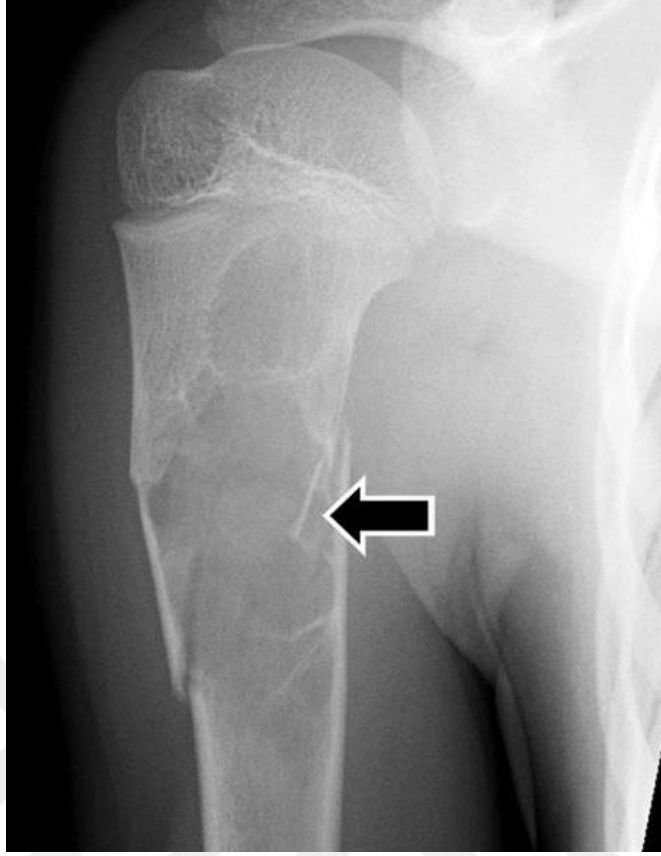
2.1.7.1. Radyografi

Düz röntgen, tercih edilen bir modalitedir ve yüksek bir teşhis doğruluğuna sahiptir. Kistler eksantrik değildir ve uzun eksen kemiğin uzunluğuna paralel olacak şekilde medüller boşlukta merkezi olarak ortaya çıkar. Merkezi konumu nedeniyle kortikal kırılma ve yumuşak doku bileşeni nadirdir. Kiste ait radyografik görüntü şekil 2.4’de verilmiştir.



Şekil 2.4: Humerus basit kemik kisti preoperatif X-ray görüntüsü (Dütf radyoloji arşivi)

Bu kistler, ince sklerotik kenarlı, yerleşim olarak metafiz ve bitişindedir. Kortikal kırılma ve periosteal reaksiyon genellikle yoktur, ancak ilişkili kırık vakalarında mevcuttur. Nadiren, diyafizde basit kemik kistleri bulunabilir ve hafif genişleme ile büyük, multikameral olarak görünebilir. Kırık varlığında “düşen yaprak” bulgusu not edilir. Kırık parça pozisyona bağımlı hareket eder ve hastanın duruşundaki değişikliklerle pozisyonunu değiştirir (30) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Basit kiste ait “düşen yaprak bulgusu” (27).

Benzer şekilde, yukarı doğru hareket eden bir gaz kabarcığı (“rising bubble işareti”) tek kamaralı kist için de tanımlanmıştır. Bu belirti patognomik kabul edilir ve görülmesi halinde bu tanının doğrulanması için başka bir modaliteye gerek yoktur (31) (Şekil 2.6).

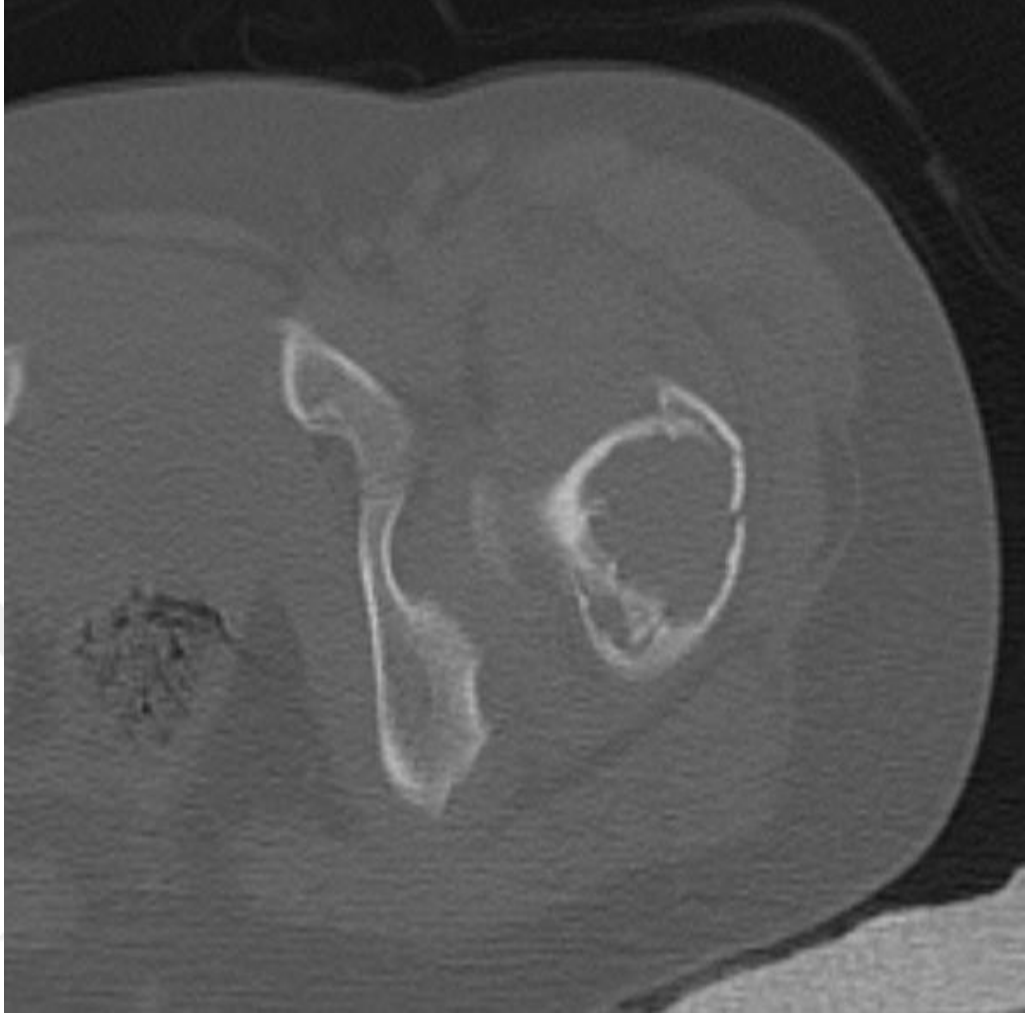


Şekil 2.6: Rising bubble bulgusu (31)

2.1.7.2. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografinin (BT) rolü, düz röntgende değerlendirilmesi zor olan pelvis ve omurga gibi alanlarda bulunan kisti değerlendirmektir. BT, örneğin; omurga ve pelvisin yanı sıra, düz röntgende bazen zayıf olarak görülen kırık gibi komplikasyonları ortaya çıkarır. BT esas olarak kist duvar kalınlığını ve kırık riskini değerlendirir. BT ayrıca kisti düz röntgende değerlendirilmesi zor olan bir lipomdan ayırmaya yardımcı olur.

Benzer radyografik özellikler genellikle düz BT'de görülür. Kist, kendisiyle intakt ve onu çevreleyen korteks incilmesi ile merkezi yerleşimli bir lezyon olarak görünür. BT'deki HU (hounsfield unitesi) 15 ile 20 HU arasındadır. Nadiren sıvı-sıvı seviyesi görülür. Kemikğin “kırılıp düşen parçası”, kırık vakalarında intrakistik sıvıda yüzen kemik olarak görülür. BT'de “rising bubble bulgusu” olarak da bilinen patolojik kırığı düşündüren görünüm, patognomik bir özellik olarak görülür. BT ayrıca müdahale için yol haritası sağlar (32) (Şekil 2.7).



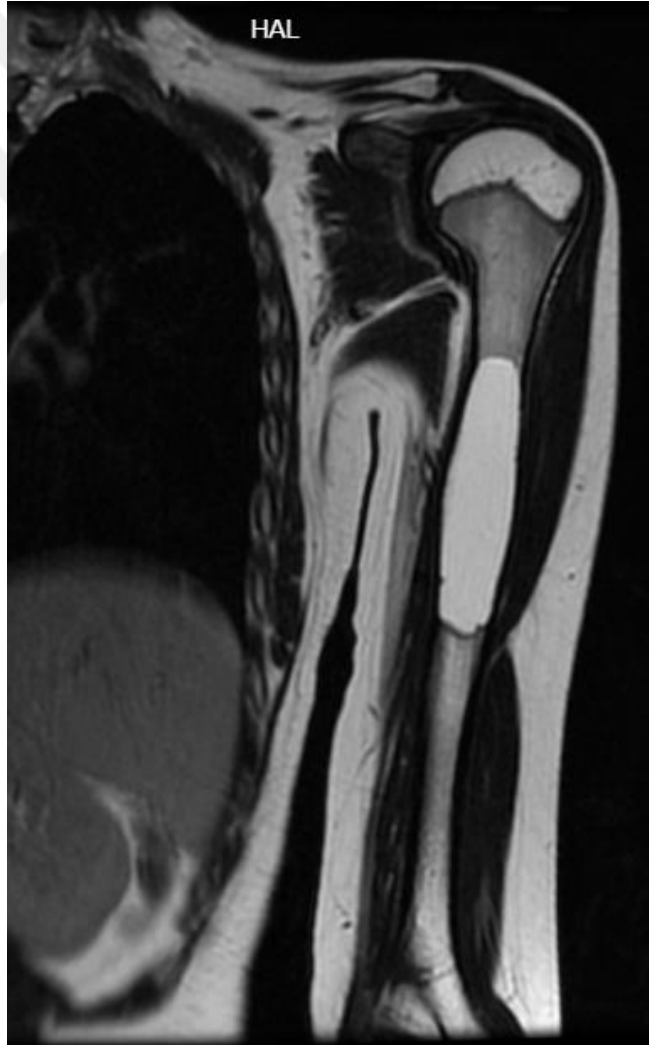
Şekil 2.7: Patolojik femur kırığı olan bir hastamızın aksiyal BT görüntüsü (Dütf radyoloji arşivinden alınmıştır)

2.1.7.3. Manyetik rezonans

MRG, düz röntgen veya BT ile birlikte kullanılır. MRG sıvının varlığını gösterir ve kistik doğasını doğrular. Ayrıca MRG, kistik doğasını ve yerini doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda agresif özelliklerini daha da detaylandıran bir yöntemdir. Lokal agresif değişiklikler açısından agresif özellikler kırılma, lokal genişleme, korteksin incilmesi, erozyon ve belirgin şekil bozukluğudur.

Basit kemik kisti, T1 ağırlıklı görüntülerde homojen düşük sinyal yoğunluğu, T2 ağırlıklı ve sıvıya duyarlı sekanslarda yüksek sinyal yoğunluğu gösterir. T1 ağırlıklı görüntülerde, bir süre heterojen dağılmış yüksek sinyaller gözlenmiştir.

Kontrast sonrası MRG'de, merkezi kontrastlanmayan alanla birlikte marjinal kontrastlanma kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bazen lezyonun bir kısmında merkezi kontrastlanma olabilir. Nadiren kist içinde fibröz septasyonlar varsa sıvı-sıvı seviyeleri de görülür ve direkt grafide görülmez. Bunlar, T2 ağırlıklı veya STIR dizilerinde (sıvı dizileri) çevreleyen yüksek sinyalle birlikte ince, düşük sinyal olarak görünür. Septa sadece kısmi olabilir veya loküle bölgelere sahip olabilir. Kırık ile ilişkili kist, kan ürünleri nedeniyle tüm sekanslarda heterojen ve karmaşık MRG sinyallerine sahiptir. T1WI'de kan ürünlerine ikincil olarak yüksek sinyal not edilir. T2WI ve sıvı sekanslarında, hematoma, periost reaksiyonu ve çevredeki ödemdeki yüksek sinyaller not edilir (33) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Humerus basit kemik kisti MR görüntülemesi (Dütf radyoloji arşivinden

alınmıştır)

2.1.8. Ayırıcı tanı

BKK için ayırıcı tanılar anevrizmal kemik kisti, fibröz displazi, enkondrom, eozinofilik granülom ve intraosseöz ganglionları içerir. Klinik ve radyolojik özellikler bu patolojilerin ayırıcısına yardımcı olur. Anevrizmal kemik kisti radyografilerde litik, eksantrik, intramedüller kemik lezyonu olarak görülür ve enine çapı epifiz plağından daha geniştir. Bu lezyonların MRG'si çift yoğunluklu sıvı-sıvı seviyeleri ve septasyon gösterir. Fibröz displazi matrisi, onu bir BKK'den ayıran bir buzlu cam görünümü ortaya çıkarır. Enkondromlar genellikle el ve ayakların kısa tübüler kemiklerinde görülen, kortekslerde incelmeye ve genişlemeye ile seyreden belirgin radyolüsent intramedüller lezyonlardır. İntraosseöz ganglionlar, genellikle tesadüfen epifiz ve subkondral bölgede bildirilen küçük radyolüsent lezyonlardır. Eozinofilik granülom sıklıkla apendiküler iskeletten çok aksiyal iskeleti içerir. Omurilik tutulumu en çok çocuklarda görülür. Bunlar, ilişkili yumuşak doku bileşeni ve vertebra kırığı veya vertebra plana ile en yıkıcı litik lezyonlardır (29,34). Ayırıcı tanılar tablo 2.2'de listelenmiştir.

Tablo 2.2: Ayırıcı tanılar

Tanımlar
Anevrizmal kemik kisti
Fibröz displazi
Enkondrom
Eozinofilik granülom
İntraosseöz ganglionlar

2.1.9. Tedavi

BKK'lerin tedavisi zamanla gelişmeye devam etmiştir. Güncel yöntemler enjeksiyon, dekompresyon ve kombine cerrahi teknikleri içerir. Tedavinin amacı, patolojik kırığı önlemek veya yönetmek, kist iyileşmesini desteklemek, kistin tekrarını ve yeniden kırılmasını önlemektir. Tedavi seçimi, klinik ve radyolojik özelliklere göre her hasta için bireyselleştirilir. Herhangi bir semptomu olmayan ve kemiği patolojik kırık riski

taşımayan bir hastada röntgen grafilerinde tesadüfen BKK saptanırsa, yakın takip ile ameliyatsız tedavi önerilir. BKK nedeniyle üst ekstremitelerde patolojik bir kırık gelişmiş olan hastalar için, immobilizasyon ile ameliyatsız tedavi uygulanabilir (35). Mik ve arkadaşları, BKK iyileşmesini değerlendirmek için ağrının bir klinik özelliğini ve kist opasifikasyonu ve kortikal kalınlaşmanın iki röntgenografik özelliğini içeren üç faktör tanımlamışlardır. Tam iyileşmeyi kistin >%95 opaklaşması, kortikal kalınlaşma ve ağrısız olarak tanımlamışlardır. Kısmi iyileşme, kortikal kalınlaşma olsun ya da olmasın kistin >%80-%95 opaklaşmasını içerir. Eksik iyileşme, kistin <%80 opaklaşması ve kortikal kalınlaşma olmaması ile temsil edilir (36).

2.1.9.1. İntralezyoner enjeksiyon

Scaglietti, lokalizasyon için radyopak boya ile floroskopi altında BKK'lere metilprednizolon kullandığını ilk kez bildirmiştir (37). Vakaların %90'ında "olumlu" sonuçlar bildirmiştir. Ancak bundan sonraki raporlar, çoklu steroid enjeksiyonları kullanıldıktan sonra bile iyi sonuçlar gösterememiştir ve ortalama üç enjeksiyondan sonra %15-%88 nüks oranları gösterilmiştir (38,39). Sung ve meslektaşları, rezorpsiyona yardımcı olanın steroidden ziyade enjeksiyonun mekanik etkisi olduğunu öne sürdüler (40). Öte yandan Chigira ve arkadaşları, kiste yapılan çok sayıda ponksiyonun kistin lokal dolaşımını normalleştirdiğini ve herhangi bir venöz tıkanıklığı bozduğunu düşünmektedir (41).

Açık veya şüpheli bir patolojik kırığı olan, kistleri büyümeye devam eden veya proksimal femur gibi vücudun patolojik kırık riski yüksek olan bölgelerinde bulunan kistlerde cerrahi seçenek düşünülmelidir. Mik ve arkadaşları, %91'i patolojik kırıklarla başvuran BKK'li 55 hastadan oluşan bir seri yayınladılar (36). Wang ve arkadaşları, BKK ile ilişkili patolojik kırık için risk faktörlerini, etkilenen kemiğin çapının >%85'i kadar enine çapa sahip bir kist ve <0,5 mm kalınlığında bir kist duvarı olarak bildirmiştir (42). Aktif lezyonlar için birkaç farklı cerrahi seçenek önerilmiştir. Geleneksel olarak küretaj ve kemik greftleme, BKK için kesin prosedür olmuştur. Açıklanmış olan diğer cerrahi prosedürler arasında aletsiz dekompresyon, kanüllü vidalar gibi aletli dekompresyon, esnek intramedüller çiviler ve kombine yöntemler yer alır (13).

2.1.9.2. Rezeksiyon, küretaj ve kemik grefti

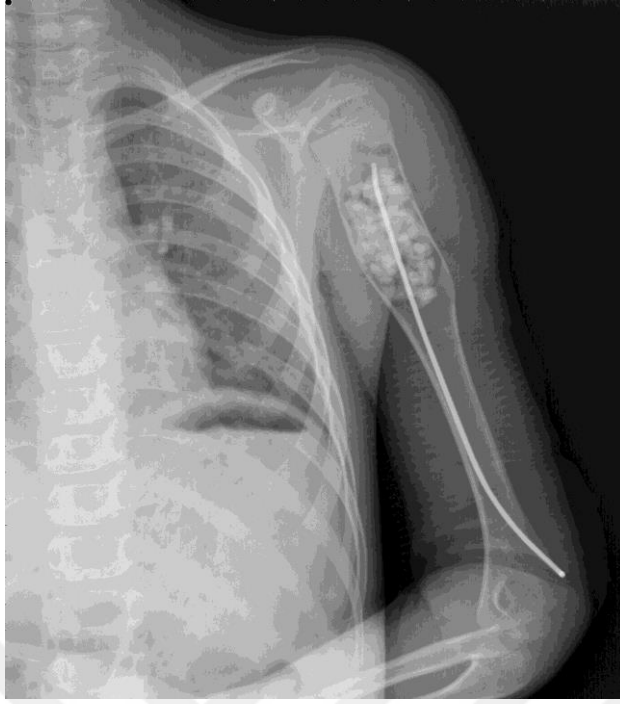
Küretaj ve kemik grefti ile %25-36 kadar düşük iyileşme oranları bildirilmiştir (13,40). Bu oranlar, tekrar bir prosedür uygulandıktan sonra bile %37'den %50'ye biraz yükselmiştir. Greftleme sırasında kalsiyum sülfat toprakları eklendiğinde, iyileşme oranları %66'ya yükselmiştir; yine de nüks oranı %25 ile yüksek kalmıştır.

2.1.9.3. Küretaj, lokal adjuvan tedavi ve greftleme

Küretaj ve kemik grefti ile BKK tedavisini daha da optimize etmek için, bazı araştırmacılar sonuçları iyileştirmek için yerel adjuvanlar kullanmışlardır. Hou ve arkadaşları, 12 hastada küretaj, intramedüller dekompresyon ve kalsiyum sülfat ile kemik greftlemeye ek olarak, aktif kistin zar membranını öldürmek için kist boşluğuna üç kez %95 etanol solüsyonu enjekte etmişlerdir. Daha sonra sürekli dekompresyon için kanüllü bir vida yerleştirilmiştir. 11 hastada kısmi veya tam iyileşme göstermişler ve bir hastada ilk tedaviden iki ay sonra subtrokanterik femur kırığı meydana gelmiştir (43).

2.1.9.4. Dekompresyon/kombine teknikler

Dekompresyon iğneler, küretler veya kanüllü vidalar, K-telleri veya esnek intramedüller çiviler gibi implantlarla sağlanabilir. Bu dekompresyon, doğal iliğin boşluğa girmesine izin vererek iyileşmeyi kolaylaştırır. Canavese ve meslektaşları, perkütan küretaj, steroid enjeksiyonu veya otolog kemik iliği enjeksiyonu uygulanan BKK hastalarını karşılaştırmıştır. Perkütan küretaj ile basit kist dekompresyonunun, steroid (%41) veya kemik iliği enjeksiyonlarından (%21) daha iyi iyileşme oranlarına (%70) sahip olduğunu göstermişlerdir (44). Çağdaş yöntemler, tek başına veya demineralize kemik matriksi ile kombinasyon halinde esnek intramedüller çivilerle kistleri sıkıştırır ve stabilize eder. Yalnızca esnek intramedüller çivilerle 2-10 yıllık takipte %73'lük iyileşme oranları bildirilmiştir ve nüks oranları <%10'dur. Kanellopoulos ve arkadaşları, esnek intramedüller çivilere ek olarak demineralize kemik iliği/iliak kanat kemik iliği enjeksiyonu kullanmışlar ve nüks olmaksızın %77'lik iyileşme oranları bildirmişlerdir (45). Şekil 2.9'da dekompresyon, greftleme ve esnek intramedüller çiviyle tedavi edilmiş bir hastaya ait görüntüler görülmektedir.



Şekil 2.9: Patolojik kırıklarda tedavi sonrası x-ray görüntüsü (Dütf radyoloji arşivinden alınmıştır)

Bazı araştırmacılar, sonuçları iyileştirmek için mekanik teknikleri biyolojik ajanlarla birleştirmişlerdir. Dormans ve arkadaşları kalsiyum sülfat peletleri ile perkütan intramedüller dekompresyon, küretaj ve greftleme kullandı. Ortalama 22 aylık takipten sonra hastaların %92'sinde tam iyileşme bildirildi (46). Aynı tekniği kullanan Mik ve meslektaşları, ortalama 37 aylık takipteki sonuçlarını yayınladılar; ilk ameliyattan sonra %80 oranında kısmi veya tam bir iyileşme yanıtı ve üç prosedürden sonra kümülatif %100'lük bir iyileşme oranı gösterdiler (36).

2.1.9.5. Patolojik proksimal femur kırıkları

Proksimal femurdaki BKK'ler, varus yanlış kaynaması, osteonekroz ve proksimal femoral fizisin büyümesinin durması gibi ciddi komplikasyonlarla birlikte patolojik kırıklara yol açabilir. Dormans ve Pill, BKK ile proksimal femurun patolojik kırıklarını kistin yeri ve boyutuna ve lateral desteğin varlığına veya yokluğuna göre altı tipte sınıflandırmıştır (47). İskeletsel olarak olgunlaşmamış ve olgun kalçalar için lateral desteğin riske girdiği durumlarda küretaj ve greftlemeye ek olarak pediatrik kalça vidası ve yan plak kullanımını ve seçici postop pelvipedal alçı uygulamasını önermişlerdir.

2.1.10. Prognoz

BKK'lerin çoğu, fizis kapanması sırasında iyileşir. Dormans ve arkadaşları hasta yaşını önemli bir faktör olarak kabul etmektedir (46). 10 yaşından büyük hastalar, tedavi yönteminden bağımsız olarak genç hastalardan (%60) daha yüksek oranda (%90) iyileşir. Haidar ve ark. ise fizise <2 cm'den daha yakın olan bir lezyonu nüks için risk faktörü olarak görmektedirler (48). Nüksetme riski, lezyonun konumundan ziyade tedavi tipi ile de ilişkili olabilir.

2.1.11. Komplikasyon

En sık görülen komplikasyon tedavi sonrası nüks ve sonrasında patolojik kırık gelişmesidir. Diğer komplikasyonlar steroid, kemik iliği aspiratı gibi enjekte edilen materyalin potansiyel embolizasyonu, kist boşluğunu doldurmak için kullanılan materyale lokal reaksiyonlar, patolojik kırık ve büyüme bozukluklarıdır. MacDonald, inatçı BKK'leri olan hastalarda rekombinant kemik morfojenik proteini kullanımının ardından abartılı bir inflamatuvar yanıt bildirmiştir (49).

2.2. Çalışmada Kullanılacak Biyobelirteçler

2.2.1. İrisin

İrisin, birçok doku ve organda biyoaktif bir peptit olarak eksprese edilen, egzersizle indüklenen bir miyokindir ve egzersiz ve soğuğa maruz kalma, salgılanmasının başlıca indükleyicileridir. İrisin, yaşın uzamasıyla azalma eğilimi gösterir ve aynı zamanda yaşlanmayla ilişkili çok çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilidir. Halihazırda, sağlığın teşviki ve geliştirilmesi için fizyolojik fonksiyonlar ve kronik hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve rehabilitasyonunun yanı sıra enerji metabolik dengesinin iyileştirilmesi, otofajiyi optimize ederek hücrel homeostazın artırılması, mitokondriyal kalitenin teşvik edilmesi ile ilgili mekanizmalar açısından irisin hakkında birçok çalışma yürütülmektedir (50). Bu hastalıklar şunları içerir: metabolik hastalıklar (obezite, tip 2 diyabet ve kemik metabolizması); kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kardiyomiyopati ve inme); sinir sistemi hastalıkları (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve inme); ve diğerleri (kanser ve sarkopeni). İrisin ile ilgili mevcut çalışmalar nispeten

kapsamlı olmasına rağmen, bazı çalışmalar açıklanamayan deneysel sonuçlar üretmiştir (51).

İrisin 112 aa kalıntısından oluşur. İrisin molekülü, salgılanan ve glikozile edilmiş proteinlerin genel bir özelliği olarak Western Blot analizlerinde çoklu bantlar tespit edildiğinden glikozile edilebilir. Bununla birlikte, glikozilasyonun kesin doğası henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. İrisin, 212 aa kalıntısından (Mr 23.321 Da) oluşan fibronektin tip III domain 5'in (FNDC5) bir parçalanma proteindir. Bu nedenle irisin için gen, homoloji ve/veya özellikler de dahil olmak üzere bilgilerin çoğu FNDC5 olarak da rapor edilir. Fare FNDC5'i üç kısımdan oluşur: 29-aa sinyal peptidi, 94 amino asitlik tek bir FNIII fibronektin alanı ve bir C terminali. Yaklaşık 32 kDa'lık bir Mr'ye sahip olan transmembran FNDC5, hücre FNDC5'ten (23 kDa) daha büyüktür. İrisin, Macaca mulatta ve Canis lupus familiaris hariç, memelilerde evrimsel süreç boyunca iyi korunmuştur. Hayvanlarda irisin yapısı, insan irisini için 50-aa N-terminal girişine sahiptir. Fare, sıçan ve insan irisini %100 aynıdır (benzerlik oranları insülin için %85, glukagon için %90 ve leptin için %83'tür) (50).

İrisin dolaşıma salınan yeni bir adipokin ve miyokindir. İrisin öncüsü olan fibronektin tip III'ün proteolitik bölünmesiyle salınır. İrisin, UCP1'in ana etkisini artırarak beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü hızlandırır. Birçok dokuda bulunur ve içerdiği dokular üzerinde birçok etkisi vardır. İrisin, farelerde ve insanlarda egzersizle uyarılır ve kandaki irisin seviyeleri hafifçe yükselerek farelerde hareket veya gıda alımında herhangi bir değişiklik olmaksızın enerji tüketiminin artmasına neden olur. Çalışmalar, irisinin metabolik hastalıklar, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon ve nörojenez ile ilgili olduğunu göstermiştir. İrisin'in, osteoklastogenezis üzerine etkili olduğu in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (8). Ayrıca irisin, antioksidan ve antienflamatuar etkilere ve kemik dokusu üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (3).

2.2.2. Apelin

Apelin, G proteinine bağlı reseptör ailesine ait spesifik reseptör APJ'nin endojen bir ligandıdır. İnsanlarda, apelin kodlama sekansı, Xq25-q26.1 kromozomu üzerinde lokalizedir ve doğal apelin peptidi, 77 amino asit kalıntısından oluşan pre-

proproteinin C-terminal kısmından işlenerek üretilir. Pre-proproteinin translasyon sonrası işlenmesi sırasında, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 31 veya 36 amino asit kalıntısından ve piroglutamatlanmış apelin-13'ten ((Pyr1)-apelin-13) oluşan apelin molekülünün çeşitli aktif formları) üretilir. Son zamanlarda APJ reseptörünün başka bir endojen peptit aktivatörü olan Toddler/ELABELA'nın zebra balığı (Danio rerio) embriyonik gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı bulundu. 36-amino asit apelin varyantı, ana peptit gibi görünmektedir ve 12-amino asit apelin, apelin reseptörünü aktive edebilen en küçük fragmandır. Apelin-13 ve apelin-36, farklı reseptör bağlanma afinitelerine sahiptir ve APJ'nin farklı hücre içi aktivitesine neden olur. Ayrıca, daha kısa apelin izoformu, apelin-36'dan daha güçlü bir APJ aktivatörü gibi görünmektedir (52).

Proinflamatuvar faktörler, apelin ekspresyonunu etkileyebilir ve bunun tersi bir şekilde apelin, proinflamatuvar faktör ekspresyonunu etkileyebilir. Örneğin, TNF- α 'nın izole edilmiş insan ve fare adipositlerinde apelin mRNA ekspresyonunu yukarı regüle ettiği ve TNF- α 'nın intraperitoneal enjeksiyonunun farelerde hücrelerde ve plazmada apelin ekspresyonunu arttırdığı keşfedilmiştir. Heinonen ve diğerleri, metabolik sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları bir deneyde apelinin in vivo olarak TNF- α ve MAP ekspresyonu ile korele olduğunu bulmuşlardır (53). Ayrıca, apelin makrofajların aktivitesini etkiler. Hem normal hem de hipoksik koşullarda RAW264.7 hücreleri üzerinde yapılan bir in vitro deneyde, apelinin monosit kemotaktik protein 1 (MCP1), monosit kemotaktik protein 3 (MCP3), makrofaj inflamatuvar protein 1 (MIP1 α , MIP1 β), vasküler endotel büyüme faktörü A (VEGFA), anjiyopoietin 2 (Ang2) ve TNF- α ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca apelin, RAW264.7'de kaspaz 9/3 ifadesini baskılayarak makrofajları apoptozdan korur. Primer sıçan peritoneal makrofajlarının (Pyr1)-apelin-13 ile inkübasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) ekspresyonunu azaltır ve fagositoz ve kemotaksis aktivitesini azaltır. Ayrıca peritoneal makrofajların (Pyr1)-apelin-13 artı APJ antagonisti F13A ile tedavisi, proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun üretimindeki azalmayı önler ve aynı zamanda apelinin makrofaj fonksiyonlarını etkileyen bir aracı olarak rolünün altını çizerek. Bununla birlikte, apelinin inflamatuvar sitokin ekspresyonunun bir uyarıcısı olarak hareket edebileceğine dair kanıtlar da vardır. Mikroglial BV2 hücreleri üzerinde yapılan

deneyde apelin, TNF- α , IL-1 β , MCP-1 ve MIP-1 α ekspresyonunu arttırmış ve IL-10 seviyesini düşürmüştür (54).

2.2.3. Presepsin

Büyüklüğü ~13 kDa olan presepsin, (sCD14-ST) ailesinin bir üyesi olan lipopolisakkarit (LPS) reseptörünün çözünür bir formu olan farklılaşma işaret proteini CD14 kümesinin çözünebilir bir N-terminal fragmanıdır. LPS, doğuştan gelen bağışıklığı güçlü bir şekilde uyaran ve böylece sepsis patogeneze katkıda bulunan gram-negatif bakteri hücre duvarının bir bileşenidir (55). CD14, makrofajlar, monositler ve endotoksin sinyallerinin hücre içi transdüksiyonundan sorumlu granülosit hücreleri dahil olmak üzere sepsis basamaklarında yer alan birçok hücrede bulunan bir transmembran proteindir. Enflamasyon süreci sırasında, çözünür CD14 fragmanları (presepsin), bir kemilüminesan enzim immün testi kullanılarak kolayca ölçülebilen formlara bölünür. Presepsin sepsis sırasında erken yükseldiğinden ve bakteriyel enfeksiyon için nispeten spesifik olduğundan (LPS için bir reseptör olarak sepsisin patogenezeindeki rolü nedeniyle), klinik ortamda tanı ve hastaların risk sınıflandırması için bir biyobelirteç olarak yararlı olabilir (56).

Birçok çalışma, klinik uygulamada kullanıldığında presepsinin geçerliliğini araştırmıştır. Presepsin ölçümünün, sepsisin diğer biyobelirteçlerinden farklı olarak her yerde bulunmadığı belirtilmelidir. Sepsisin risk sınıflandırmasında tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak rolü, Acil Servis ve Yoğun Bakım Ünitesi dahil olmak üzere klinik ortamlarda daha fazla değerlendirilmektedir. Presepsinin ümit verici rolü, 2014 yılında Pizzolato tarafından yapılan incelemede bildirilmiştir; çünkü presepsinin sepsis için yüksek bir duyarlılığa ve iyi bir özgüllüğe sahip olduğu, acil serviste kolayca bulunabileceği ve sepsis hastalarında hastane içi mortalite ile korele olduğu belirtilmiştir. Presepsin seviyelerinin, MEDS ve SOFA skorları gibi klinik değerlendirme sistemlerine karşı benzer özgüllük ve duyarlılığa sahip olabileceği kaydedildi; bu sistemler, presepsin ve diğer biyobelirteçlerle birleştirildiklerinde teşhis ve doğrulukları önemli ölçüde iyileştirilebilir. Presepsinin sepsisin erken teşhisi için yeni bir biyobelirteç olarak umut verici rolü, aynı yıl yayınlanan başka bir derlemede belirlendi. Yazarlar, presepsinin prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESR) daha iyi prognostik geçerliliğe sahip

olabileceğini ve hem laktat hem de ESR'ye kıyasla enfeksiyon için daha spesifik olduğunu belirtmişlerdir (57).

Bu çalışmanın amacı, basit kemik kisti tanısı konan hastalarda non invaziv yöntemlerle inflamatuvar parametreleri (irisin, presepsin ve apelin) belirlemektir. Bu hastalarda oksidatif stres ve enflamasyonda rol alan moleküller hakkında bilgiye sahip olarak, etiyojisi henüz kesinlik kazanmamış ve tekrarlayan kırıklara sebep olabilen basit kemik kisti tanısı konan hastalarda tanı, takip, tedavi ve hastalığın prognozu hakkında öngörüye sahip olmaktır. Basit kemik kisti tanısı olan hastalarda kanda belirtilen markerlara bakılarak hastalığın şiddetinin ve prognozunun belirlenmesine ve uygun tedavinin yapılmasına yardımcı olabilecek parametrelerin öğrenilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı ve Hastalar

Çalışmaya; 1 Mart 2021 ile 1 Kasım 2022 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji klinik servisine yatırılan basit kemik kisti tanısı almış hastalar (radyolojik görüntülemeleri ve klinik bulguları basit kemik kisti lezyonu ile uyumlu olan veya biyopsi yapılmış hastalar) alınmıştır. Hasta grubu sayısı 32 olarak belirlenmiştir. Tanıda şüphe duyulan 2 hastaya biyopsi yapılmış ve osteosarkom tanısı aldığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya toplam 30 hasta (grup 1) ve 30 sağlıklı birey (grup 2) alınmıştır. Hasta grubuna ait biyokimya bakıldıktan sonra periferik venöz kandan biyokimya tüpüne 10 cc kan örnek alınmıştır. Apelin, İrisin ve Presepsin için kanlar düz biyokimya tüplerine, 1500 g de 10 dk santrifüj edilerek elde edilen serum testler çalışılana kadar -80 derecede ependorfta saklandı. Serumda Apelin, İrisin ve Presepsin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra serum Apelin, İrisin ve Presepsin testleri ticari olarak elde edilen enzyme-linked immunosorbent assay kit--ELİSA- yöntemi kullanılarak kit içeriğine uygun olarak ölçüldü. Elde edilen veriler hasta dosyalarına kaydedildi. Gruplar arasında elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Hastalara ait demografik veriler, tümörün yerleşim yeri, patolojik kırık olup olmaması, kist indeksi, tedavi tipi, takip süresi, son iyileşme durumu ve post-operatif nüks durumu gibi veriler analiz edildi. BKK'ler, fizise 1 cm'den daha yakın mesafe içerisinde bulunduğunda aktif olarak sınıflandırıldı ve diyafiz bölgesine ilerlediğinde latent olarak kabul edildi. Tüm hastalarda kist indeksi ölçümü gerçekleştirildi. Kist indeksi, Kaelin ve MacEwen yöntemi olan; kistin alanının (kistteki en uygun trapezoidin alanı) diyafiz çapına bölünmesi olarak tanımlanmıştır. Kistlerin son iyileşme durumu modifiye Neer sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Modifiye Neer sınıflaması

Skor	Sınıflama	Tanım
I	İyileşmiş	Yeni kemikle dolu kist, küçük radyolusent alan(lar) içerebilir veya içermeyebilir (<1 cm boyutunda).
II	Defektle iyileşmiş	Kırığı önlemek için yeterli kortikal kalınlığa sahip, kemik çapının %50'sinden daha az radyolusent alan(lar) içeren.
III	Persistan kist	Kistin boyutunda artış olmaksızın, kemik çapının %50'sinden daha fazla radyolusent alan içeren ve ince kortikal kenarlı.
IV	Rekürren kist	Daha önce konsolide alanda kistin yeniden ortaya çıkması veya bir radyolusent alanın boyutu artması.

3.2. Çalışma Kanıt Düzeyi

Bu çalışma seviye III prospektif, analitik tip klinik çalışmadır.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamızda, 1 Mart 2021 ile 1 Kasım 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne başvuran, basit kemik kisti tanısı almış hastalar incelenmiştir. Dosya kayıtları düzenli bir şekilde takip edilmiş, araştırılan tüm verilerine ulaşılmış ve araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Dışlama Kriterleri

Çalışmamızda basit kemik kisti ön tanısı alan ancak ileri tetkik sonrası basit kemik kisti dışı başka bir tanı alan hastalar dışlandı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, dosya verileri eksik hastalar, başvuru esnasında aktif enfeksiyon süreci olan ile komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. Etik Kurul

Çalışma 21.09.2021/387 nolu etik kurul numarasıyla onaylanmıştır.

3.6. Gönüllü Onam Formu

Çalışmanın başlamasından önce, çalışmaya dahil edilecek tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastaların çalışmaya dahil olduktan sonra, hastalara, çalışmanın devam ettiği süre içerisinde ayrılma nedenini belirtmek zorunda kalmaksızın istediği süreçte çalışmadan geri çekilebileceği bilgisi verildi. Hastalar gönüllü bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu EK-2’de yer almaktadır.

3.7. Çalışmanın Hedefleri

- Basit kemik kisti nedeniyle opere edilen hastaların preoperatif ve postoperatif özelliklerinin değerlendirilmesi
- Gruplar arasında hastaların laboratuvar ve radyolojik sonuçlarının karşılaştırılması
- Yapılan tedavilerin özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması
- Gruplar arasında hastaların apelin, irisin ve presepsin değerlerinin karşılaştırılması ve tanı, prognoz ve nüks ilişkisinin belirlenmesi

3.8. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olması ve çalışmanın sadece Dicle üniversitesi ortopedi kliniğine başvuran hastalardan oluşması çalışmanın en önemli sınırlılıklarındandır.

3.9. Finansman

Çalışmamızda finansman gerekmemiştir.

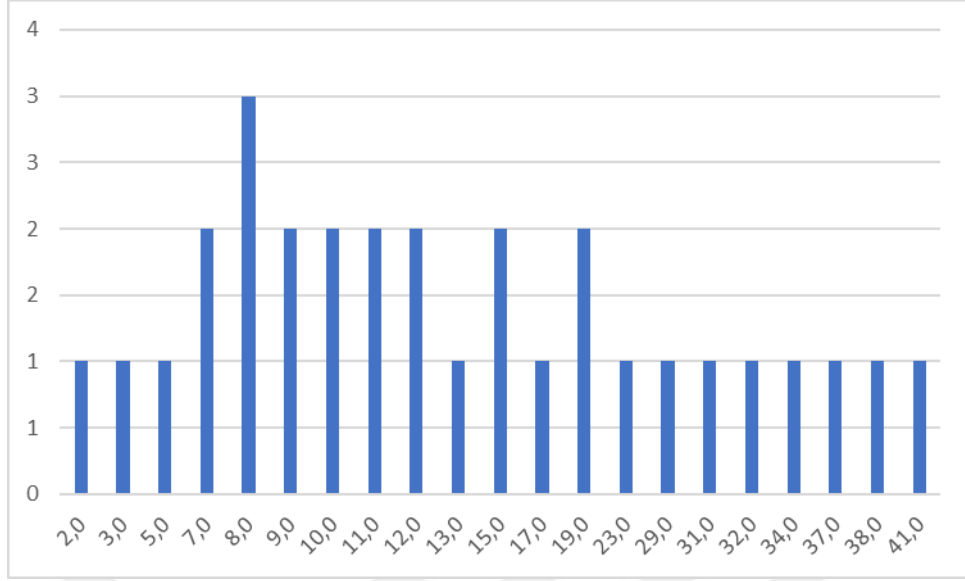
3.10. İstatistiksel Analiz

Tüm maddeler için tanımlayıcı istatistikler, sıklık ve diğer özellikleri içeren hasta verileri için istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya median (IQR) olarak yazıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için sürekli değişkenler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile analiz edildi. Sürekli ve normal dağılan değişkenler Student T-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler normal dağılıma uymadığında parametrik olmayan testler seçilmiştir. Kategorik değişkenler gerektiğinde ki-kare testi ve bazı veriler Fisher kesin testi ile değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Risk faktörlerin analizinde Lojistik regresyon testlerine başvuruldu. Analizler SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

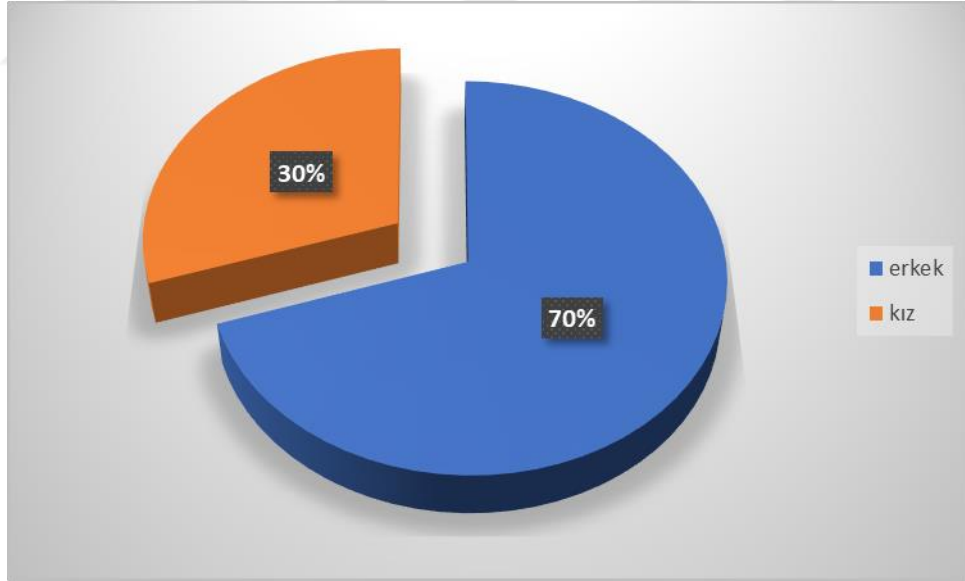
4.1. Genel Bulgular

Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edilmiştir: Grup 1 (basit kemik kisti hasta grubu, n=30) ve Grup 2 (sağlıklı bireylerden oluşan grup, n=30). Hasta grubunun yaş ortalaması $16,5 \pm 11,2$ (median:12 IQR:8-24,5) olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $16,93 \pm 2,89$ (median:16 IQR: 15-20) olarak hesaplandı. Şekil 4.1’de hastaların yaşa göre frekansları gösterilmektedir.



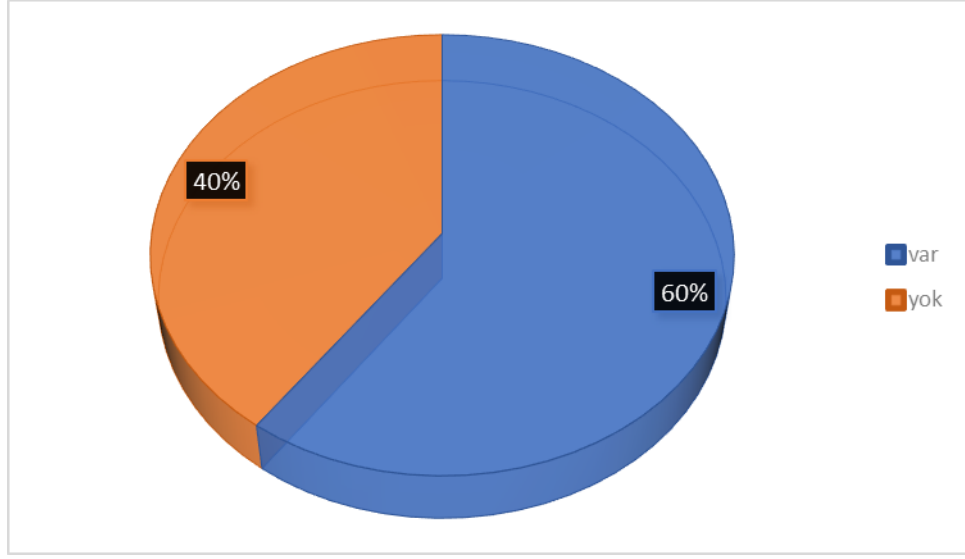
Şekil 4.1: Hastaların yaşa göre frekans dağılımı

Hastaların 21'i (%70) erkek 9'u (%30) kız idi. Kontrol grubunun ise 19'u erkek (%63,3) 11'i (%36,7) kız idi. Hasta grubunun cinsiyetlere göre dağılımı şekil 4.2 de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Hasta grubuna ait cinsiyet dağılımı

Hastaların 18'inin (%60) başvuru sırasında ağrı şikayeti vardı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Başvuruda ağrı şikayeti olan hastaların yüzdesi

Yerleşim yerlerine göre baktığımızda hastaların 14'ünün (%46,7) kitlesi humerusta, 9'unun (%30) femurda, 3'ünün (%10) fibulada, 2 'sinin (6,7) tibiada, 1'inin (%3,3) ulnada, 1'inin de (%3,3) kuneiform kemiğinde yerleşmekteydi. Tablo 4.1 yerleşim yerine göre kitlelerin dağılımını göstermektedir.

Tablo 4.1: Yerleşim yerlerine göre kitlelerin dağılımı

	N	%
Humerus	14	46,7
Femur	9	30,0
Fibula	3	10,0
Tibia	2	6,7
Ulna	1	3,3
Kuneiform	1	3,3
Toplam	30	100,0

Ekstremitede bulundukları bölüme göre bakıldığında kitlelerin 22'si proksimalde, 5'i diafizde 3'ü distalde bulunmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Ekstremitelerde bulundukları bölüme göre kitleler

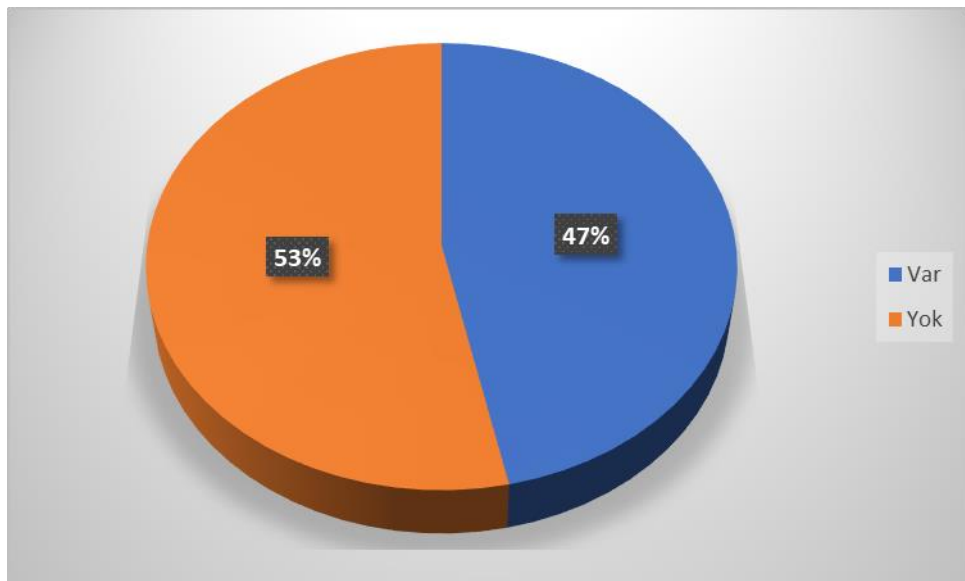
	N	%
Proksimal	22	73,3
Diafiz	5	16,7
Distal	3	10,0
Toplam	30	100,0

Kitlelerin 18'i latent, 12'si aktif karakterde idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Aktif ve latent kitlelerin sayısı

	N	%
Latent	18	60,0
Aktif	12	40,0
Toplam	30	100,0

Hastaların 14'ünün başvuru sırasında patolojik kırığı vardı, 16'sında ise patolojik kırık mevcut değildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Patolojik kırığı olan ve olmayan hastaların yüzdesi

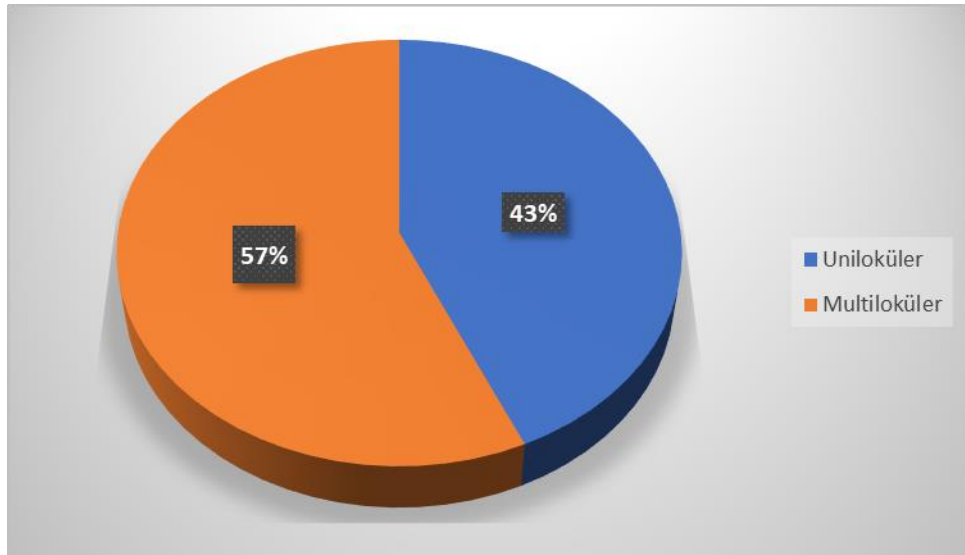
Patolojik kırıklar en sık humerusa %42, ikinci en sık olarak femura %35 yerleşmişti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Patolojik kırıkların yerleşim yerine göre dağılımı

		YERLEŞİM YERİ						Toplam
		Humerus	Femur	Fibula	Tibia	Ulna	Kuneiform	
Patolojik kırık	Yok	8	4	2	2	0	0	16
	Var	6	5	1	0	1	1	14
	Toplam	14	9	3	2	1	1	30

Hastaların kist indeksi Kaelin ve MacEwen yöntemi ile hesaplandı ve median değeri 2,25 (IQR:1.54-5.38) olarak ölçüldü.

Kitlelerin 17'si multiloküler, 13'ü uniloküler görünümdeydi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Multiloküler ve uniloküler kitlelerin dağılım yüzdesi

Hastalara toplam 30 ameliyat gerçekleştirilmiş ve ameliyat türleri ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.5: Hastalara yapılan ameliyat türleri ve sayıları

Yapılan ameliyat	N	%
Küretaj + grefonaj	13	43,3
Küretaj + grefonaj + plak	9	30,0
Küretaj + grefonaj + titanyum elastik çivi	3	10,0
Küretaj + grefonaj + pelvipedal alçı	2	6,7
Küretaj + proksimal femur çivisi	1	3,3
En-blok rezeksiyon	1	3,3
Küretaj	1	3,3
Toplam	30	100,0

Tabloya bakıldığında, en sık yapılan işlemin küretaj ve grefonaj işlemi olduğu görülmektedir. Küretaj ve grefonaj işlemi toplam ameliyatların %43,3'ünde gerçekleştirilmiştir. İkinci en sık yapılan işlem ise küretaj, grefonaj ve plak yerleştirme işlemidir, bu işlem toplam ameliyatların %30'unda gerçekleştirilmiştir. Diğer işlemler daha az sıklıkla gerçekleştirilmiştir.

Hastaların ortalama takip süreleri $18,4 \pm 5,27$ ay idi. Hastaların son iyileşme durumları modifiye Neer sınıflamasına göre değerlendirildi. Hastaların 14'ünün (%46,7) iyileşme skoru 1 olarak bulunurken, 10 hastanın (%33,3) skoru 2, 4 hastanın (%13,3) 3 ve 2 hastanın da (%6,7) skoru nüks anlamına gelen 4 olarak değerlendirildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların iyileşmesinin modifiye Neer sınıflamasına göre aldığı skorların dağılım tablosu

	N	%
Skor 1	14	46,7
Skor 2	10	33,3
Skor 3	4	13,3
Skor 4	2	6,7
Toplam	30	100

N: hasta sayısı

Hasta grubuna ait presepsin değeri median 747,92 ng/ml (IQR: 418,6-1042,9), apelin değeri median 15,57 ng/ml (IQR:14,36-17,22), irisin değeri 3,4 ng/ml (IQR: 2,12-5,5) olarak ölçüldü. Kontrol grubuna ait presepsin değeri median 475,5 ng/ml (IQR: 228-691,25), apelin değeri median 17,8 ng/ml (IQR: 12,05-20,8), irisin değeri median 5,2 ng/ml (IQR: 3,67-7,65) olarak ölçüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hasta ve kontrol gruplarına ait presepsin, apelin, irisin değerleri

	Presepsin*	Apelin*	İrisin*
Hasta	747,92 (418,6-1042,9)	15,57 (14,36-17,22)	3,4 (2,12-5,5)
Kontrol	475,5 (228-691,25)	17,8 (12,05-20,8)	5,2 (3,67-7,65)

* = IQR

4.2 Karşılaştırmalı Analizler

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve presepsin, apelin ve irisin değerleri karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş ve cinsiyet bakımından farklılık saptanmadı ($p>0.05$, her bir özellik için).

Hasta grubunun presepsin değeri kontrol grubunun presepsin değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yaratacak kadar daha yüksek saptandı ($p=0.013$).

Hasta grubunun irisin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p=0.013$).

Hasta ve kontrol grubunun apelin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

*(IQR), # (N, %)	Hasta	Kontrol	P
Yaş*	12 (8-24,5)	16 (15-20)	>0.05
Cinsiyet#			>0.05
<i>Erkek</i>	21 (%70)	19 (%63,3)	
<i>Kız</i>	9 (%30)	11 (%36,7)	
Presepsin*	747,92 (418,6-1042,9)	475,5 (228-691,25)	0.013
İrisin*	3,4 (2,12-5,5)	5,2 (3,67-7,65)	0.013
Apelin*	15,57 (14,36-17,22)	17,8 (12,05-20,8)	>0.05

İrisin/ALP değerleri aktif lezyonu olan hastalarda 68,6 (IQR:39,6-123,5) latent lezyonlara göre 25,6 (IQR:15,9-72,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.034$).

Aktif ve latent kisti olan hastaların kist indeksleri karşılaştırıldı ve aktif kistlerin kist indeksinin latent kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.008$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Aktif ve latent kistlerin kist indeks değerlerinin karşılaştırılması

P=0.008	Kist indeks
Aktif kist*	3,48 (2,23-7,17)
Latent kist*	1,65 (1,38-3,13)

*: IQR

Patolojik kırıkla başvuran hastalar ile lezyonun aktif veya latent olması arasındaki ilişki araştırıldı ve patolojik kırıkla başvuran hastalarda aktif lezyonun bulunma sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek ölçüldü ($p=0.001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.10: Aktif ve latent kistlerdeki patolojik kırık sayısı ve istatistiksel ilişki

P=0.001	Latent	Aktif	Toplam
Patolojik kırık yok	14	2	16
Patolojik kırık var	4	10	14
Toplam	18	12	30

Uniloküler ve multiloküler kistlerin kist indeksleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kist indeksi değeri, patolojik kırık olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Patolojik kırığı olanlar ve olmayanlar arasında yaş açısından ve modifiye Neer sınıflaması skorları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Patolojik kırık olup olmaması ile kistin uniloküler veya multiloküler olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Aktif ve latent kistler arasında modifiye neer sınıflaması skorlarında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Aktif kistleri olan hastalar latent kistleri olan hastalardan yaş olarak daha küçük saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$).

Humerusta yerleşen kistlerin kist indeks değerleri femurda yerleşen kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.03$).

Kistlerin ekstremitenin proksimal, diafiz veya distalinde yerleşimine göre kist indeksi değeri arasında ilişki olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi ve anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kistlerin ekstremitte yerleşimi ile aktif veya pasif olması arasındaki ilişki Fisher's Exact testi ile araştırıldı ve kistlerin aktif olmasının proksimal yerleşim ile, diafiz veya distal yerleşime göre daha çok ilişkili olduğu saptandı ($p=0.01$).

Kistlerin bulunduğu kemik türü ve ekstremitedeki yerleşim bölgesi ile patolojik kırık olup olmaması arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kistlerin bulunduğu kemik ile aktif veya latent olması arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Presepsin değerleri aktif 452,9 ng/ml (IQR: 323,5- 898,4) ve latent kisti 785,2 ng/ml (IQR: 575,1-1175,9) olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın farklılık gösterdi ($p=0.057$).

Presepsin değerleri, bulunduğu kemiğe göre, kistin ekstremitedeki bölgesine göre, kistin uniloküler veya multiloküler olması arasında, patolojik kırığı olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$).

İrisin değerleri patolojik kırığı olan ve olmayan gruplar arasında, kistin ekstremitedeki bölgesine göre, bulunduğu kemiğe göre, aktif ve latent kisti olan hastalar arasında ve kistin uniloküler veya multiloküler olması arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$).

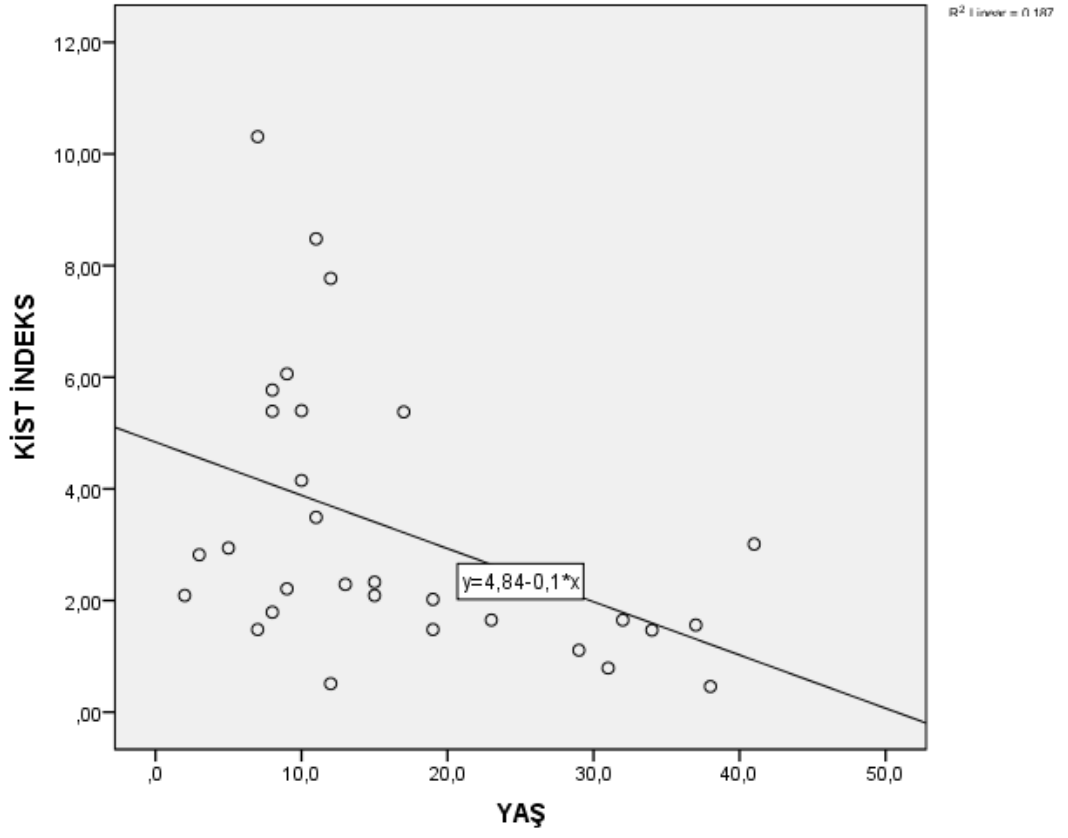
Apelin değerleri patolojik kırığı olan ve olmayan gruplar arasında, aktif ve latent kisti olan hastalar arasında, kistin uniloküler veya multiloküler olması arasında, kistin ekstremitedeki bölgesine göre ve bulunduğu kemiğe göre farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Presepsin/nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda 111.2 (IQR:58.9-260.8) latent kisti olan hastalara kıyasla 212.6 (IQR:150.1-439) daha düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.034$).

Apelin/ nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda 3.21 (IQR: 2.42-4.71) latent kisti olan hastalara 4.75 (IQR: 3.56-6.29) kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.038$).

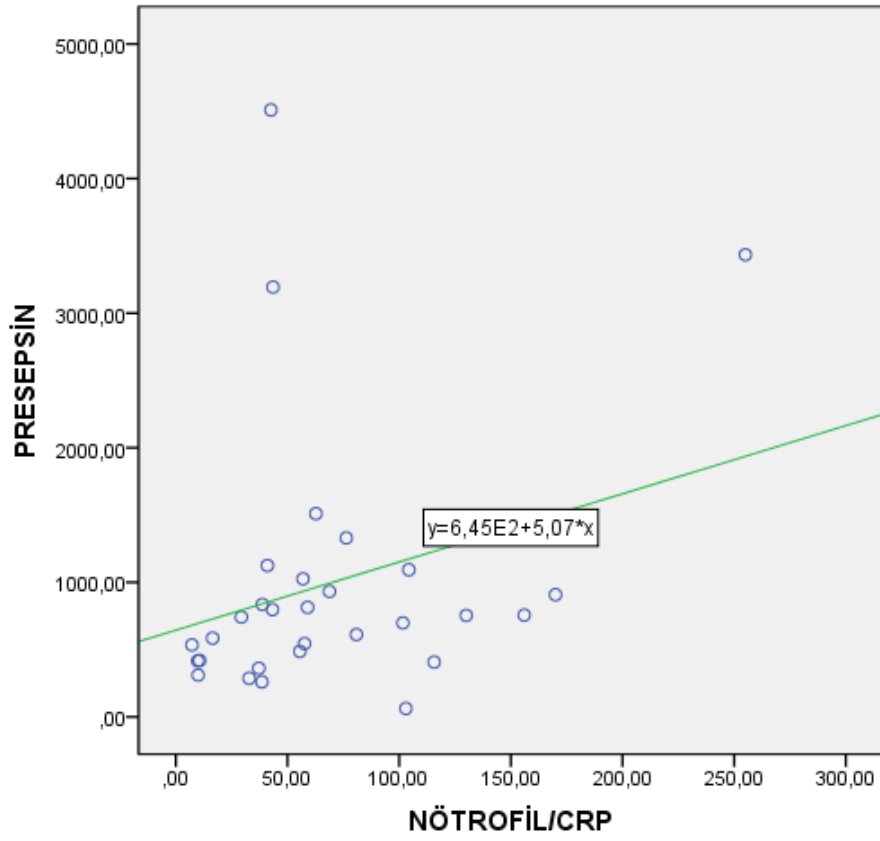
4.3 Korelasyon analizleri

Hasta grubunun yaşı ile kist indeksi arasında negatif bir korelasyon bulundu. Yaş arttıkça kist indeksi değerinin azaldığı görüldü ($p=0.005$) (şekil 4.6).



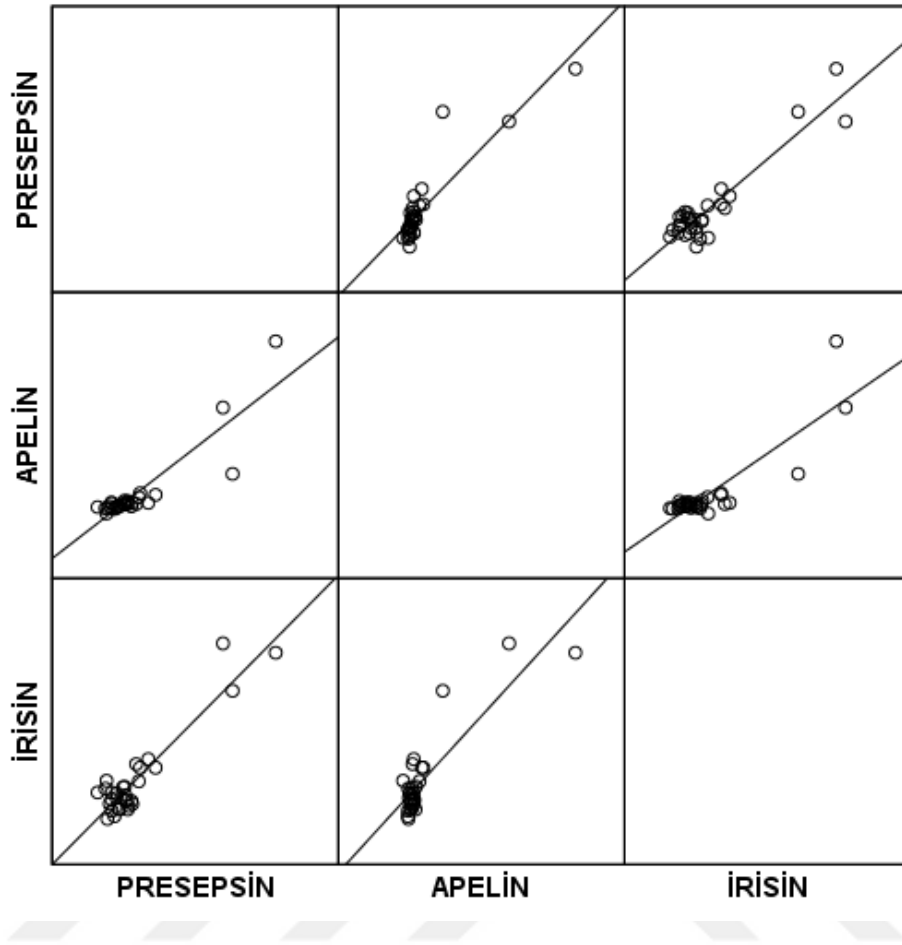
Şekil 4.6: Hasta yaşı ve kist indeksi arasındaki negatif korelasyon grafiği

Hasta grubuna ait nötrofil/crp oranıyla presepsin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.038$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Presepsin ve nötrofil/crp oranı arasındaki pozitif korelasyonu gösteren grafik

Hasta grubuna ait presepsin değerleri ile apelin, presepsin ile irisin ve apelin ile irisin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla **p=0.000**, **p=0.004** ve **p=0.002**) (şekil 4.8).

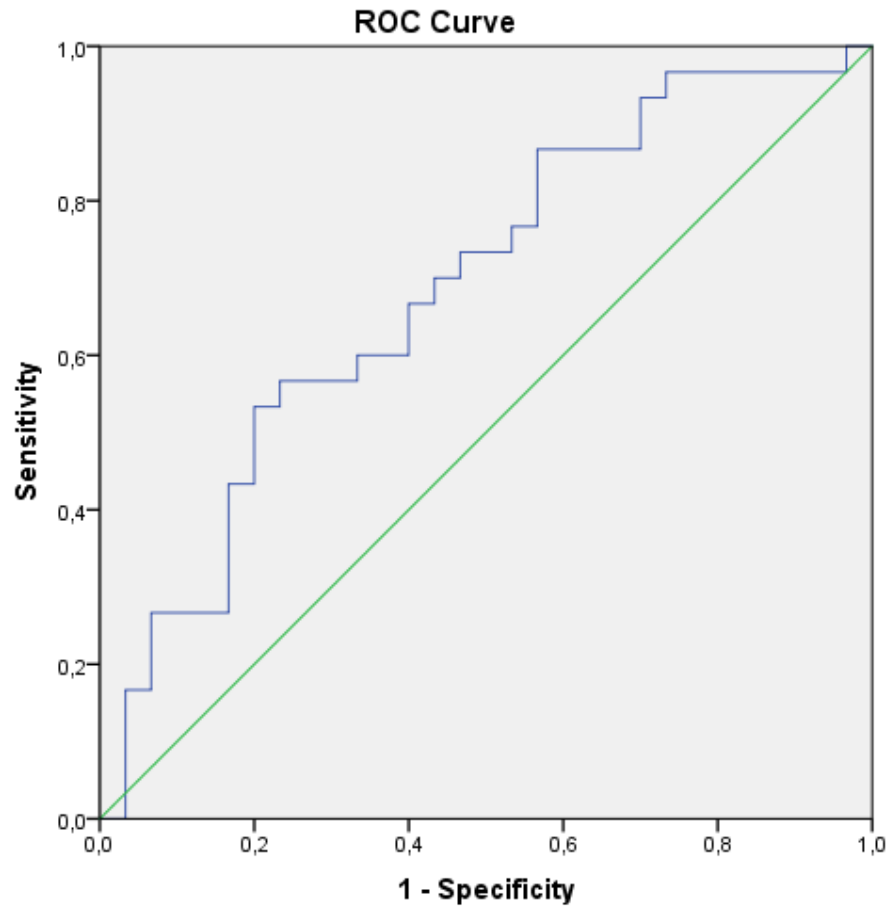


Şekil 4.8: Presepsin, apelin ve irisin değerlerinin birbiriyle pozitif korelasyonda olduğunu gösteren matriks grafik

Hastaların presepsin, irisin ve apelin değerleri ile kist indeksi ve modifiye Neer sınıflama skorları arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Kist indeksi ile modifiye neer sınıflaması skorlaması arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubuna ait presepsin değeri kontrol grubunun presepsin değerinden yüksek bulunmuştu (**p=0.013**). ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan 0,687 ve cut-off değeri 486,33 ng/ml seçildiğinde duyarlılık %73,3 özgüllük ise %53,3 olarak hesaplandı (Şekil 4.9).

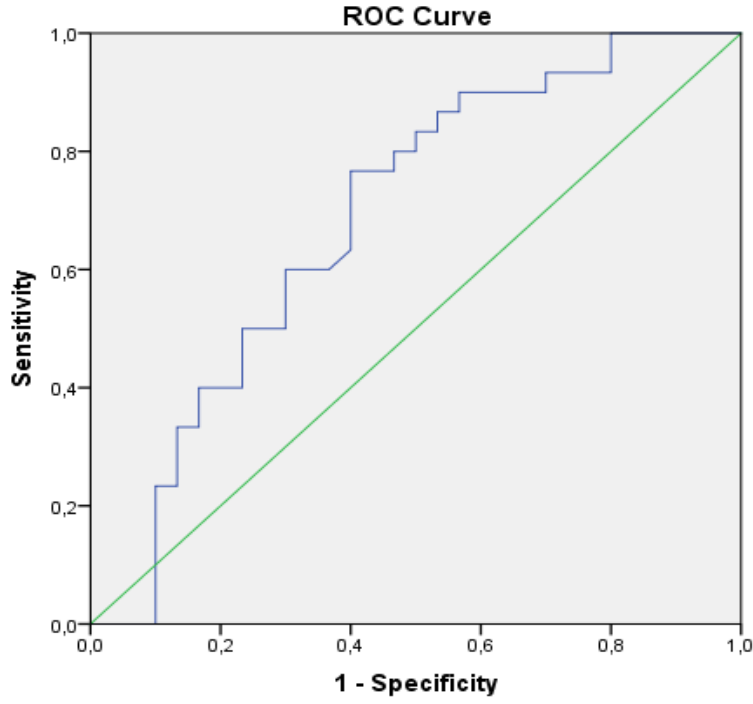


Şekil 4.9: ROC Grafiği-1

AUC: 0,687
Std. Hata: 0,69

95% CI lower:0,552
95% CI upper:0,822

Hasta grubunun irisin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (**p=0.013**). Bu ilişkiye ait ROC analizi yapıldı ve cut-off değeri 3,56 ng/ml seçildiğinde %80 duyarlılık %53 özgüllük, eğri altında kalan ise 0,687 olarak hesaplandı.



Şekil 4.10: ROC Grafiği-2

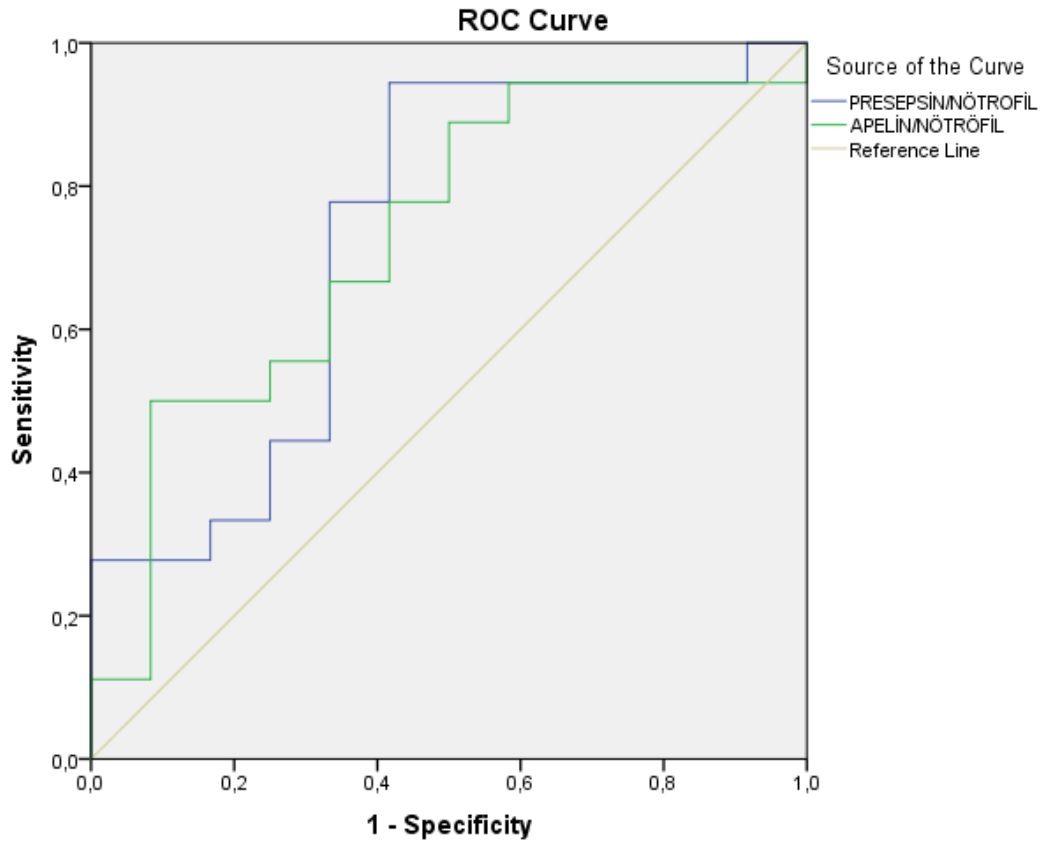
AUC: 0,687
Std. Hata: 0,70

95% CI lower:0,550
95% CI upper:0,824

Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda latent kisti olan hastalara kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.038$). Bu ilişkilere ait ROC analizi yapıldı. Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranının aktif kist tahmin edebilme özelliği sırasıyla eğri altında kalan alan 0,731 ve 0,727; cut-off değeri 115,18 ve 3,02, hassasiyet %94 ve %89, özgüllük %58 ve %50 olarak hesaplandı (Tablo 4.11). ROC grafiği şekil 4.11’de gösterilmiştir.

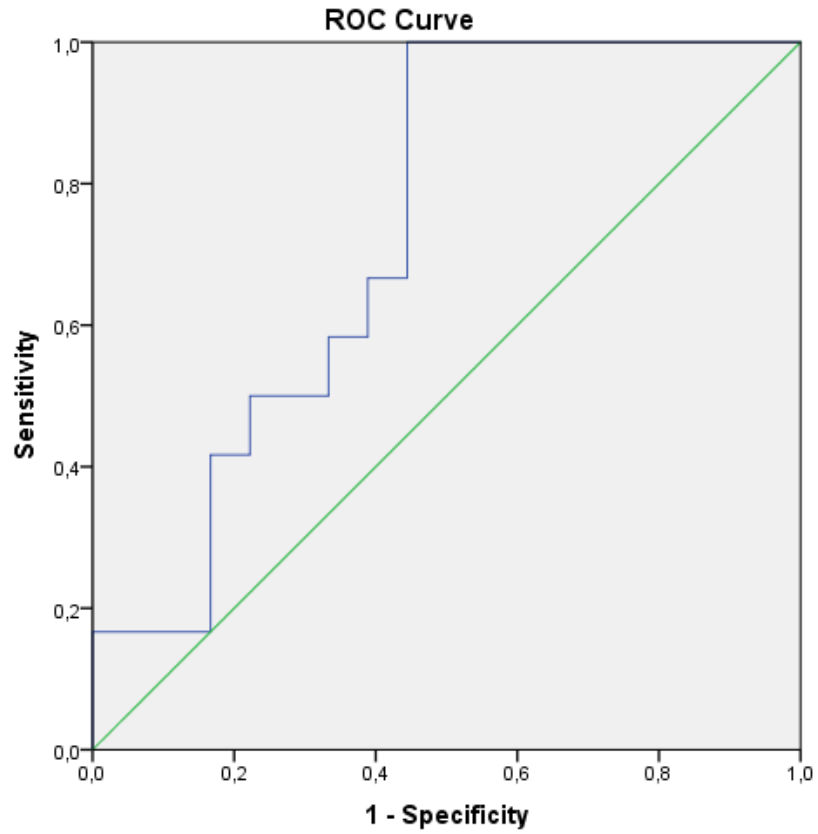
Tablo 4.11: ROC Analizi-3

	Presepsin/nötrofil	Apelin/nötrofil
AUC	0,731	0,737
Std. hata	0,1	0,09
p-value	0,034	0,038
95% CI lower	0,536	0,927
95% CI upper	0,537	0,917
Cut-off	115,18	3,02
Duyarlılık	%94	%89
Özgüllük	%58	%50



Şekil 4.11: ROC Grafiği-3

İrisin/ALP değerleri aktif lezyonu olan hastalarda 68,6 (IQR:39,6-123,5) latent lezyonlara göre 25,6 (IQR:15,9-72,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0.034**). Bu ilişkiye ait ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,731, cut-off değeri 32,1 ng/ml, hassasiyet %91, özgüllük %55 olarak hesaplandı (şekil 4.12).



Şekil 4.12: ROC Grafiği-4

AUC: 0,731
Std. Hata: 0,09

95% CI lower:0,552
95% CI upper:0,911

5.TARTIŞMA

Basit kemik kistleri, iskeleti olgunlaşmamış bireylerde öncelikle uzun kemikleri tutan iyi huylu, sıvı dolu intramedüller tümörlerdir. Patogenezleri için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Kortikal kemiği incelterek patolojik kırığa sebep olabilirler. Ayrıca ekleme yakın yerleşen lezyonlar büyüme durmasına veya deformiteye sebep olabilmektedir. BKK'ler, fizisin 1 cm yakınında olduklarında aktif ve diyafizeal bir konuma doğru ilerledikçe gizli olarak sınıflandırılır. İskelet olgunluğuna gelindiğinde çoğu BKK gerileme eğilimindedir. Konservatif tedavi, küçük veya semptomatik lezyonları olan birçok hasta için geçerli bir ilk seçenek olabilir. Tedavi seçenekleri arasında steroid enjeksiyonu, açık küretaj ve kemik greftleme, dekompresyon ve kemik iliği aspiratı veya greft perkütan enjeksiyonu yer alır. Ayırıcı tanılar arasında intraosseöz lipom, intraosseöz ganglion, fibröz displazi, eozinofilik granülom, kemiğin dev hücreli tümörü, non-ossifye fibroma, hemofilik psödötümör (intraosseöz) ve anevrizmal kemik kisti yer alır (27). Anevrizmal kemik kistlerine ve diğer tümörlere benzemelerine neden olan kırıklar nedeniyle zaman zaman tanıda değerlendirmeler sorunlu olabilir. Sundaram ve ark. tarafından bir vaka serisi yayınlanmıştır. Bu seride yayınlanan 4 hastaya ilk tanı olarak basit kemik kisti veya anevrizmal kemik kisti tanısı konulmuştu. Bu tanılarla steroid enjeksiyonu veya küretaj grefonaj yapılan hastalar ilerleyen aşamalarda tekrar biyopsi yapıldığında 3'ü konvansiyonel, 1'i osteoklastik osteosarkom tanısı aldı. Tüm lezyonlar osteolitik ve intrakompartmantal yerleşimliydi. Yumuşak doku tutulumu yoktu. Periost reaksiyonu hiçbir lezyonda görülmemişti (58). Bizim hasta grubundan iki hastaya ön tanı olarak basit kemik kisti düşünülmüştü ancak şüphede kalınması üzerine biyopsi yapıldı ve osteosarkom tanısı konuldu.

BKK'lerin %85'i neredeyse yalnızca çocuklarda ve ergenlerde görülür. Bildirilen zirve 3 ila 14 yaşları arasındadır ve ortalama tanı yaşı yaklaşık 9'dur (23,59). Mylle ve ark. yayınladığı 59 vakalık bir çalışmada ortalama yaş 15 olarak belirtilmiştir (60). Zhang ve ark. pediatrik 62 vakayı inceleyen çalışmalarında ortalama tanı yaşı 8,2 olarak belirtilmiştir (61). Kalkaneus yerleşimli BKK'leri inceleyen bir çalışmada ise ortalama yaş 22,9 olarak belirtilmiştir (62). Bizim çalışmamızda hastaların yaşı median 12 (8-24,5) olarak hesaplandı. Bizim

çalışmamızın yaş ortalaması literatür ortalamasının biraz üzerindedir. Bu farklılık sosyo-demografik farklılıklara ve kistin yerleşimine ve semptomatik olup olmamasına bağlı olarak tesadüfen fark edilmesine bağlı olabilir.

BKK erkeklerde kadınlara kıyasla ortalama 2-4 kat daha fazla görülür (63,64). Flont ve ark. çalışmalarında 62 hastanın 45'i erkek (%73,5) 17'si kadındı (%27,5) (65). Zhang ve ark. çalışmalarında 62 hastanın 43'ü erkek (%69) 9'u kadındı (%31) (61). Bizim hasta grubunun 21'i erkek (%70) 9'u kadından (%30) oluşmaktaydı. Literatürde gözlenen BKK hastalarındaki erkek dominansı bizim çalışmamızda da mevcuttu.

BKK tüm kemik tümörlerinin %3'ünü oluşturur (13). BKK'nin klinik sunumunu belirleyen en önemli faktör, patolojik bir kırığın olup olmamasıdır (66). Kisti tesadüfen keşfedilen hastalarda ağrı veya belirgin bir semptom yoktur. İlişkili patolojik kırık vakalarında, hastalar ağrı, şişlik, eritem ve ilişkili deformite ile başvururlar (34). BKK'leri olan hastaların yaklaşık %80'i asemptomatiktir (2,13). Lezyonlar genellikle düşme veya sporla ilgili herhangi bir yaralanma öyküsü ile ortaya çıktıklarında radyografilerde tespit edilir. Bizim hastaların 18'inin (%60) başvuruda ağrı şikayeti vardı. Bu oran literatürün biraz üzerindedir. Bunun başlıca patolojik kırık sayısına (n=14) bağlı olduğu düşünüyoruz. Ayrıca hastalar egzersiz veya efor sonrası da ağrı hissedip şikayet olarak belirtmiş olabilirler.

BKK'ler her kemikte görülebilir ama en sık olarak proksimal humerus ve femurda yerleşir (13). Campanacci ve ark. bu alanda yayınladıkları en geniş serilerden birinde 416 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve kistlerin %94'ünün proksimal humerus ve femurda yerleştiğini belirtmişlerdir. Onların çalışmasında humerus femura göre 2-3 kat daha fazla tutulmuştu (67). Hou ve ark. çalışmalarında 40 hastanın 28'sinin (%70) kisti humerusta, 9'unun (%23) femurda yerleşmişti (68). Bizim çalışmamıza baktığımızda 14 hastanın (%46,7) kisti humerusta, 9 hastanın (%30) femurda, 3 hastanın (%10) fibulada, 2 hastanın (6,7) tibiada, 1 hastanın (%3,3) ulnada, 1 hastanın da (%3,3) kuneiform kemiğinde yerleşmekteydi. Urakawa ve ark 155 hastayı inceledikleri çalışmalarında 55 hastanın (%35) kisti humerusta, 41 hastanın (%26) kalkaneusta, 35 hastanın (%23) femurda, 10 hastanın (%6) pelviste, 5 hastanın (%3) tibiada, 5 hastanın (%3) fibulada, kalanlar diğer kemiklerde

yerleşmişti (66). Literatür incelendiğinde bu oranlar değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık sağlık hizmetinin sunumunun artmasıyla önceleri asemptomatik olup tanı almayan kistlerin tanı almasıyla, sağlık hizmetlerine erişimin toplumlar arası farklılıklarıyla açıklanabilir. BKK'ler tipik olarak uzun kemiklerin medüller kanalının proksimal kısmını tutarlar (13). Mylle ve ark. çalışmasında 59 hastanın 41'inde (%69) kist proksimal metafiz yerleşimliydi (60). Campanacci ve ark. hastalarında 416 kistin 298'i proksimal yerleşimliydi (67). Bizim hastalara bakıldığında kitlelerin 22'si proksimalde (%73,3), 5'i diafizde (%16,7), 3'ü (%10) distalde bulunmaktaydı. Hou ve ark. araştırmalarında 40 hastanın 19'unun (%48) aktif kiste sahip olduğunu belirtmiştir (68). Higuchi ve ark. çalışmasında 75 hastanın 27'si aktif (%36), 48'i latent kiste sahipti (69). Bizim 30 hastanın 12'si aktif (%40) karakterde kiste 18'i latent (%60) kiste sahipti. Yerleşim yeri ve aktif-latent kist oranı bulgularımız genel literatür ile uyumludur.

Patolojik kırık BKK'lerin en önemli semptomudur, her ne kadar kırık iyileşmesini stimüle etse de uygun yönetilmediğinde deformitelere sebep olabilir (13). Urakawa ve ark. çalışmalarında 155 hastadan 60'ının (%38) ilk başvuruda patolojik kırığı mevcuttu. Bu 60 patolojik kırık incelendiğinde 43 tanesi (%71) humerusta, 10 tanesi (%16) femurda kalanlar ise diğer kemiklerdeydi. Park ve ark. 75 hastanın 52'sinde (%69) patolojik kırık olduğunu belirtmişlerdir. Onların çalışmasında patolojik kırıklar en sık humerusta 33 (%63), ikinci en sık olarak femur 11 (%21) yerleşmekteydi (70). Bizim hastaların 14'ünün (%47) patolojik kırığı vardı. Kırık dağılımına baktığımızda 6 tanesi (%42) humerusta, 5 tanesi (%35) femurda yerleşmekteydi. Literatürü incelediğimizde kırık insidansı ve dağılımında farklılıklar gördük. Bu farklılık bizim çalışmamızda da mevcuttu. Toplumlar arası aktivite düzeyleri farklılığı, bireysel yaşam tarzı farklılıkları, sağlık hizmetlerine erişimin farklılıkları, bu heterojeniteyi oluşturan faktörlerdendir.

Aktif kistlerin latent kistlere göre daha agresif olduğu, daha çok patolojik kırığa ve nükse sebep olduğu belirtilmiştir (13). Tey ve ark. çalışmalarında aktif kistlerin daha sık patolojik kırığa sebep olduğunu belirtmişlerdir (71). Ahn ve Park retrospektif bir çalışmada 75 pediatrik BKK hastasını incelemişler ve 52 hastada (%69) patolojik kırık olduğunu belirtmişlerdir. Aktif fazdaki kistlerin latent fazdaki kistlere göre patolojik kırık oluşturma sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir

(70). Ancak patolojik kırıkları etkileyen risk faktörlerini inceleyen çalışmalarında Urakawa ve ark. kistin aktif veya pasif olmasıyla patolojik kırık riski arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (66). Bizim çalışmamızda patolojik kırığı olan 14 hastanın 10'u aktif lezyona, patolojik kırığı olmayan 16 hastanın ise sadece 2'si aktif lezyona sahipti ve patolojik kırıkla başvuran hastalarda aktif lezyon bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Bu sonuç aktif kistlerin daha agresif doğasını yinelemektedir.

BKK'ler uniloküler olma eğiliminde olmakla birlikte, bazı durumlarda multiloküler lezyonlar da mevcuttur (13). Ulici ve ark. sunduğu 94 hastanın 55'i uniloküler (%58) 39'u multiloküler kiste sahipti (72). Urakawa ve ark. çalışmasında 155 hastanın 95'i uniloküler (%61) 60'ı multiloküler görünüme sahipti. Bizim çalışmamızda ise 17'si multiloküler (%56), 13'ü uniloküler (%44) görünümdeydi. Bu oranlar literatürden biraz farklıdır, bu çalışmamızdaki patolojik kırık oranının %47 olmasıyla açıklanabilir. Urakawa ve ark. kendi çalışmalarında kistin multiloküler olmasının patolojik kırık riskini arttırdığını belirtmişlerdir (66). Ancak bizim çalışmamızda kistin multiloküler olması ile patolojik kırık riski arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Kaelin ve MacEwen, kist indeksini, kist duvarının mekanik direncini değerlendirmede kolayca tekrarlanabilir bir yöntem olarak sundular. Humerus için kemik kisti indeksi 4'ün üzerinde ve femur için 3,5'in üzerinde olan BKK'nin yüksek kırık riski altında olduğunu bulmuşlardır (73). Kist indeksi, kistin alanını, diyafiz çapının karesi olarak ifade edilen kemiğin boyutuyla ilişkilendirir. Klinisyenlerin re-operasyonun gerekip gerekmediğine karar vermesini kolaylaştırmak için kist indeksinin kistlerin ilerlemesini ve patolojik kırık riskini değerlendirmek için kullanılabileceği önerilmiştir. Bununla birlikte, Vasconcellos ve ark. kist indeksinin patolojik kırık riski ile ilişkili olmadığını ileri sürmüştür ve lezyon alanı ölçülürken ön ve yan grafipler arasında çok büyük bir fark olduğunu ve farklı operatörler arasında bariz hatalar olduğunu öne sürmüşlerdir. Böylece kistin gerçek boyutunu doğru bir şekilde ölçmenin mümkün olmadığı sonucuna varmışlardır (74). Wang ve ark. 35 patolojik kırıklı ve 10 kırığı olmayan BKK hastalarını karşılaştırmaları sonucu kist indeksinin iki grup arasında anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir (42). Tey ve

ark. ise kendi çalışmalarında 13 patolojik kırıklı ve 9 normal BKK karşılaştırmışlar ve kist indeksinin kırık olan hastalarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (71). Mekanik olarak, indeks 3'ün altında olduğunda bir kistin kırılmaya eğilimli olmadığı kabul edilir (72). Bizim çalışmamızda ise kist indeksi değeri, patolojik kırık olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ancak aktif ve latent kisti olan hastaların kist indeksleri karşılaştırıldığında aktif kistlerin kist indeksinin 3.48 (2,23-7.17) latent kistlere göre 1,65 (1,38-3,13) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.008$). Humerusta yerleşen kistlerin kist indeks değeri femurda yerleşen kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.03$). Ayrıca hasta grubunun yaşı ile kist indeksi arasında negatif bir korelasyon bulundu. Yaş arttıkça kist indeksi değerinin azaldığı görüldü ($p=0.005$). Bu iki bulguyu direkt olarak belirten bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Zamzam ve ark. çalışmalarında kistin humerusta yerleşmesini, aktif olmasını ve kist indeksinin 5'den büyük olmasını patolojik kırık için risk faktörleri olarak bulduklarını belirtmişlerdir (75). BKK'ler yaşamın ilk on yılında daha agresiftir ve buna bağlı olarak bu hastalar için nüks oranı ergenlere göre dört kat daha fazladır (2). Bu bilgilere dayanarak yaşın artmasıyla kist indeksinin azalması birlikte sinerjik bir etki yaratarak kistin agresifliğini azaltır yorumu yapılabilir ve bu çıkarım literatür ile uyumludur (70,75,76). Geniş serilerden olan bir çalışmada 155 hasta incelenmiş ve 20 yaşın altında olmanın başvuru anında artmış patolojik kırık riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiş. Aynı çalışmada patolojik kırık riskinin ve kistin aktif olmasının son iyileşmeyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda aktif kistleri olan hastalar latent kistleri olan hastalardan yaş olarak daha küçük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). Bu bulgu yukarıdaki çalışmalara ve literatüre baktığımızda direkt olarak belirtilmemiştir. Bu anlamda ilk kez bizim çalışmada belirtilmiştir diyebiliriz.

Ramirez ve ark. 42 hastayı inceledikleri çalışmalarında kistlerin proksimal humerus metafizinde yerleşmesinin aktif olması ile birlikteliğine vurgu yapmışlardır. Flont ve ark. 62 hastalık çalışmalarında kistlerin metafiz veya diafiz yerleşmesinin son iyileşmeye etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Tedavi ettiğimiz hastaların kistlerinin ekstremitte yerleşimi ile aktif veya pasif olması arasındaki ilişki Fisher's

Exact testi ile araştırıldı ve kistlerin aktif olmasının proksimal yerleşim ile, diafiz veya distal yerleşime göre daha çok ilişkili olduğu olduğu saptandı ($p=0.01$). Bu bulgu en sık yerleşimin proksimal humerus olmasıyla ve aktif lezyonların metafize yakın olma eğilimi bilgileriyle uyumludur (2,60).

Basit kemik kistlerini tedavi etmek için pek çok yöntem mevcuttur ancak en iyi yöntem henüz belirlenmemiştir. Tedavide amaç mümkün olduğunca az invaziv girişimlerle en fazla fonksiyonel sonucu elde etmek ve sekelden kaçınmaktır. Yaş grubuna bakıldığında bu hastaların genel olarak okul ve gelişim çağında olduğunu söyleyebiliriz. Bunlar da tedavi seçiminde göz önüne alınan diğer faktörlerdir. Geleneksel bir cerrahi yöntem olarak küretaj ve kemik grefti için farklı tedavi sonuçları bildirilmiştir. Campanacci ve ark. 178 hastaya küretaj grefonaj uygulamışlar, 141 hastaya da steroid enjeksiyonu tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonuçlarını Neer sınıflamasına göre değerlendirmişlerdir. Cerrahi yapılan grupta 83 hastada (%46) tam iyileşme, 38 hastada (%21) kısmi iyileşme ve 57 (%33) hastada nüks olduğunu bildirmişlerdir. Nüks olan kitlelerin daha aktif karakterde olduğunu bildirmişlerdir. Steroid tedavisinin toplamda vakaların %50'sinde başarılı sonuç, %25'inde kısmi iyileşme ve %15'inde nüks ile sonuçlandığını bildirmişlerdir (67). Mylle ve ark 21 hastaya küretaj grefonaj 20 hastaya steroid enjeksiyonu, 6 hastaya ise küretaj+ steroid enjeksiyonu uygulamışlardır. Sonuçları Neer sınıflamasına göre değerlendirmişler küretaj grubunda 11 hasta tam iyileşmiş, 4 hastanın kisti değişmemiş 6 hastada ise nüks olmuştur. Enjeksiyon grubunda 5 hasta tam, 13 hasta kısmi iyileşmiş, 1 hasta tedaviye cevap vermemiş, 1 hastanın kisti ise nüks etmiştir. Enjeksiyon grubunda %5, küretaj grubuna göre (%29) daha düşük nüks oranları bulduğundan steroid tedavisinin basit ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (68). Urakawa ve ark. 141 hastanın 77'sini (%55) konservatif takip etmiş 64 hastaya (%45) cerrahi uygulamışlardır. 35 hastaya kanüllü vida (%55), 12 hastaya küretaj grefonaj (%19), 3'er hastaya (%5) küretaj ve drilleme , kalan hastalara da başka teknikler uygulamışlardır (66). Bizim hastalara yaptığımız 30 ameliyatın dağılımı şu şekildedir: Küretaj + grefonaj 13 (%43,3), küretaj + grefonaj + plak 9 (%30,0), küretaj + grefonaj + titanyum elastik çivi 3 (%10,0), Küretaj + grefonaj + pelvipedal alçı 2 (%6,7), küretaj + proksimal femur çivisi 1 (%3,3), en-blok rezeksiyon 1

(%3,3), küretaj 1 (%3,3). Bu dağılım, hastalarımıza uyguladığımız farklı cerrahi tekniklerin çeşitliliğini ve ameliyat seçimindeki farklılıkları göstermektedir. Hastaların son iyileşme durumlarının modifiye Neer sınıflamasına göre değerlendirdik. Verilere göre, hastaların %46,7'sinin iyileşme skoru 1 olarak bulunmuştur. Bu, hastaların tam bir iyileşme gösterdiği anlamına gelir. İyileşme skoru 2 olan hastaların oranı ise %33,3'tür. Bu gruptaki hastaların iyileşme sürecinde hala bazı kısıtlamalar veya semptomlar yaşadıkları düşünülmekle birlikte sonuçlar tatmin edici olarak kabul edilir. İyileşme skoru 3 olan hastaların oranı %13,3'tür, bu da kistin hala mevcut olduğunu ve daha belirgin kısıtlamaların olduğunu gösterir. İki hastanın ise iyileşme skoru 4 olarak değerlendirilmiş, ve bu da nüks olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler, hastaların iyileşme durumlarının çeşitlilik gösterdiğini ve bazı hastaların tam iyileşme sağlarken bazılarının daha sınırlı bir iyileşme gösterdiğini göstermektedir. Literatüre bakıldığında farklı cerrahi tekniklerle farklı sonuçlar alınmıştır. Uygulanan implantlar ise kistin bulunduğu kemiğe göre değişmiştir. Bizim hastalardaki nüks oranı literatüre göre düşük seyretmiştir (40,66,69). Belki takip süresi arttıkça başka nükslerle karşılaşabiliriz. Bu gruptaki hastalarımıza steroid enjeksiyonu uygulamadık. Bunun sebeplerinden biri patolojik kırık sayısının 14 (%47) ve multiloküler kist sayısının 17 (%56) fazla olmasıydı. Başka bir sebep steroid tedavisinin uzun zaman alması ve seri enjeksiyonlar gerektirmesidir. Hastalarımızın sosyo-demografik koşulları buna uymayabilirdi. Mevcut nüks verileri karşılaştırma yapmak için yeterli değildir. Nüks sayısının az olması daha önce değindiğimiz gibi yaş ortalamamızın literatürün biraz üstünde olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca 18 (%60) latent karakterde olması da etkili bir faktör olabilir. Nüks olan iki hasta, örneklem en küçük yaşlarına (2 ve 3 yaşlar) sahipti ve ikisinin de kisti aktif karakterdeydi.

Tedavide enjeksiyonlardan rezeksiyonlara kadar geniş seçeneklerin olabildiği BKK'lerin etyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bu lezyonların patogenezi hakkında, BKK gelişiminin ana nedeni olarak enflamasyon ve erken displastik süreçlerden, travmatik nedenleri ilerleten teorilere kadar değişen çeşitli teoriler vardır (77). Bu lezyonların, kemiğe travmaya (78) veya intraosseöz sinovyal kistlere (79) bağlı olarak venöz obstrüksiyonu takiben interstisyel sıvı birikimine yol

açan patolojik bir yanıt olduğu düşünöldü. Cohen, temel etiyolojik faktörün, kemiğin hızla yeniden şekillendiğı bir alanda interstisyel sıvının drenajının tıkanması olduğunu belirttiğı 'vasküler teori'yi önerdi (80). Kist içindeki sıvının basıncının Chigira ve ark. tarafından kontralateral normal kemikten yaklaşık 2-3 mmHg daha fazla olduğu bulundu, ve bu artış ayrıca BKK oluşumunda ana etiyolojik faktör olan venöz obstrüksiyonu şiddetlendirdi (21). Başka yazarlar da intrakaviter kemik basıncındaki artışın kistik oluşumu etkilediğini teorisini desteklediler (81). İntrakaviter basınçtaki bu yükselme BKK sıvısında saptanan yüksek PGE-2, IL-1β ve çeşitli enzimlerin nedeni olabilir (22,82). Bu çözülebilir faktörler, artmış osteoblastik aktivite ve sonuç olarak osteoliz için tetikleyici olabilir (77,83). Kistik sıvı analiz edildi ve seruma kıyasla yüksek seviyelerde lizozomal enzimler içerdii bulundu, bu da enzimatik teorinin yolunu açtı. Komiya ve ark. kist sıvısından prostaglandinler, nitrat, interlökin 1β ve proteolitik enzimler içeren kemik rezorbe edici faktörleri izole etmiştir (84). BKK'de genetik translokasyona da göndermeler yapılmıştır (17,78). Vayego ve ark. BKK'nin cerrahi tedavisi uygulanan 11 yaşındaki bir erkek çocukta çoklu kromozomları (4, 6, 8, 16, 21 ve her ikisi de 12) içeren oldukça karmaşık bir klonal yeniden düzenlemeyi ortaya çıkarmıştır (19). Bildirilen bu çoklu teorilere rağmen, BKK'nin kesin etyo-patogenezi hakkında hala somut bir kanıt yoktur. Bu yüzden BKK tümör benzeri lezyon olarak da adlandırılır.

Kistik sıvının kaynağı belirsizdir. Cohen, soliter kemik kistlerinin, kistik boşluğa bir kontrast madde enjekte edildikten sonra venöz dönüş sergilediğini ilk kez bildirmiştir (85). Daha sonra, Ramirez ve ark. (86) ve Yandow ve ark. (87) ayrıca sistografi incelemesinde kistten hızlı venöz çıkışın belirgin olduğunu keşfetmiştir. Bu nedenle, kistik kavitenin venöz akım ile doğrudan bir bağlantısı olduğuna inanılıyordu. Kistik sıvının özellikleri venöz kana benzer kabul edilmiştir (88). Kemik metabolizması, BKK'lerin oluşumu için mantıklı bir açıklama olabilir. Marković ve ark. kistik sıvıdaki yüksek asit fosfataz seviyelerini gösterdi ve osteoblastik aktivitenin kist oluşumu ile ilişkili olduğunu belirtti (89). Yu ve ark. basit kemik kistlerinin duvarından türetilen hücrelerin osteoblastik farklılaşma için anahtar faktörleri ifade ettiğini ve in vitro olarak osteoklastogenezi indüklemek kapasitesine sahip olduğunu ileri sürmüştür (90). Başka bir değerli çalışmada Hoshi

ve ark. kist sıvısında ölçülen tartarat dirençli asit fosfataz 5b düzeyinin post-operatif nüks ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (88).

Biz de BKK ile ilişkili serumda gözlenen değişiklikleri araştırmak amacıyla hastalarımızdan kan alma yöntemiyle presepsin, apelin ve irisin değerlerini ölçtük. Yaptığımız literatür taramalarına göre basit kemik kisti hastalarının serumunda bu yeni keşfedilen molekülleri konu alan bir çalışma bulamadık.

İrisin, iskelet kasında yüksek oranda ifade edilen zara bağlı bir protein olan fibronektin tip III alanı içeren protein 5'in (FNDC5) proteolitik bölünmesiyle üretilen bir peptiddir. FNDC5 ekspresyonu, PGC-la'nın düzenlenmesiyle akut egzersiz periyotlarına yanıt olarak artar ve dolaşımdaki irisin artışına yol açar (91). Başlangıçta irisin, yağ dokusunda termojenezi indükleyen bir hormon olarak tanımlanmıştı (92), ancak daha yeni araştırmalar, kemik döngüsünü modüle etme konusunda güçlü bir yeteneğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkiler, irisinin egzersiz sırasında kas-kemik karışmasında anahtar bir aracı olabileceği ilkesini destekler. İlk çalışmalar, irisinin kortikal kemik oluşumunu arttırdığını ve in vivo olarak yüklenmeye kaynaklı kemik kaybını önlediğini ve in vitro osteoblastları uyardığını göstermiştir (93,94). Tersine, Kim ve ark. yaptıkları çalışmaya göre FNDC5'in genetik olarak silinmesinin, rezorpsiyon kaynaklı kemik kaybını bloke ettiği ve ovariectomiye takiben osteosit fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir; in vitro irisin tedavisi ayrıca osteosit apoptozunu önlemiş ve $\alpha V\beta 5$ integrin reseptörü aracılığıyla osteoklastogenezin ana promotörleri olan sklerostin ve RANKL salınımını uyarmıştır. Bu çalışmada integrin $\alpha V/\beta 5$ osteositler üzerinde irisin reseptörü olarak tanımlanmıştır (95).

Soininen ve ark. dolaşımdaki irisinin 6-8 yaş arası çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun belirleyicilerinden biri olduğunu göstermiştir (96). Colaianni ve ark. tarafından yapılan çalışmada irisinin, son zamanlarda enerji metabolizmasını, iskelet kası fonksiyonunu ve beyin gelişimini artıran kemik hormonu olarak tanımlanan, osteoblast türevi protein olan dolaşımdaki osteokalsin ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca irisinin kemik alkalın fosfatazdan daha güçlü bir

kemik mineral durumu belirleyicisi olduğunu ifade etmişlerdir (3). Estell ve ark. yaptıkları çalışmada irisinin, daha önce tarif edildiği gibi sadece osteoblastları ve osteositleri uyararak değil, aynı zamanda farklılaşma ve rezorpsiyonu teşvik etmek için doğrudan osteoklastlar üzerinde etki ederek kemiğin yeniden şekillenmesini düzenlemede önemli bir rol oynadığını gösterdiğini belirtmişlerdir (8). Kan ve ark. irisinin kırık sonrası kallus oluşumunu ve mineralizasyonu arttırdığını belirtmiştir (97). Soliman ve ark. romatoid artritli hastalarda serum irisin düzeyinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastalık aktivitesi arttıkça serum irisin düzeyinin azaldığını belirtmişlerdir (98). Bizim çalışmada hasta grubunun irisin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0.013$). İrisin/ALP değerleri aktif lezyonu olan hastalarda latent lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.034$). İrisine ait ROC analizi yapıldı ve cut-off değeri 3,56 ng/ml seçildiğinde %80 duyarlılık %53 özgüllük, eğri altında kalan ise 0,687 olarak hesaplandı. İrisin/ALP değerlerine ait ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,731, cut-off değeri 32,1, hassasiyet %91, özgüllük %55 olarak hesaplandı. Bu bulgular literatürün çoğunluğuyla uyumaktadır ve BKK patogenezinde inflamasyon olduğunu düşündürebilir. Düşük irisin düzeyleri osteoblastların uyarılmasını azaltıp osteoklastik aktivitenin artmasına yol açmış olabilir ve bu da sonuçta osteoklastogenezis yoluyla kemik rezorpsiyonuna, kistik kavite oluşmasına yol açmış olabilir. İrisin/ALP oranı ise kistin aktif mi veya latent mi olacağını öngörmede faydalı bir belirteç olarak görüldü. Bu değer ile kistin aktif veya latent olması konusunda bir ayırım yapılabilir ve agresif seyredip seyretmeyeceğine dair bir öngörü elde edinilebilir.

Presepsin, yani çözünür CD14-Akt Tip (sCD14-ST), sepsis ve enfeksiyonun tanısı ve değerlendirmesi için yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. 2004 yılında Yaegashi ve ark. başlangıçta presepsini potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlamış; o zamandan beri, neonatal sepsis, ciddi akut pankreatit, hematolojik maligniteleri olan hastalarda enfeksiyonlar, ciddi toplum kökenli pnömoni, kalp pili

ve implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) cebi enfeksiyonları, cerrahi bölge enfeksiyonları (CBE) ve protez eklem enfeksiyonları (PEE) dahil olmak üzere farklı enfeksiyon durumlarında presepsinin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır (99). Presepsin sağlıklı bireylerin serumunda normalde çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak arttığı gösterilmiştir; ancak, belirli popülasyonlardaki presepsin konsantrasyonları hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır (57). Delva ve ark. yaptığı çalışmada presepsinin periprostetik eklem enfeksiyonlarındaki tanısal rolü araştırılmıştır. Çalışmada presepsinin CRP ile korele gittiği ve CRP'den daha prognostik olacak şekilde iyi bir tanısal biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (9). Poggi ve ark yaptıkları bir meta-analizde presepsinin, erken başlangıçlı sepsis için doğru bir biyobelirteç gibi göründüğünü belirtmişlerdir (100). Imagama ve ark. septik artritli hastaların sinovyal sıvısında ve serumunda osteoartrit hastalarına kıyasla daha yüksek oranda presepsin değerleri saptadıklarını belirtmiştir (101). Bizim hasta grubunun presepsin değeri kontrol grubunun presepsin değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yaratacak kadar daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Presepsin/nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda latent kisti olan hastalara kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.034$). Ayrıca hasta grubuna ait nötrofil/crp oranıyla presepsin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.038$). Presepsinin hasta-kontrol karşılaştırmasına ait ROC analizi çizildiğinde 0,687 AUC değeri ve cut-off 486,33 ng/ml seçildiğinde duyarlılık %73,3 özgüllük ise %53,3 olarak hesaplandı. Bu veriler ve bu hasta sayısı presepsinin BKK hastalarındaki rolünü tahmin etmek için kısıtlıdır. Literatürde enfektif süreçlerde yüksek saptanan presepsin değerleri BKK hastalarında da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak bu verilere dayanarak presepsinin sadece enfeksiyon değil, vücuttaki başka süreçlerden de etkilenebileceği yorumu yapılabilir. Kist sıvısında presepsin değerlerinin çalışılması BKK hastalığındaki rolü için yeni bir ipucu olabilir. Presepsin/nötrofil oranının kistin aktif veya latent olmasıyla ilişkisine yönelik ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan 0,731, cut-off değeri 115,18, hassasiyet %94, özgüllük %58 olarak hesaplandı. Bu oranın kistin aktif veya latent olarak prediktif değeri tatmin edici düzeydedir.

Kistin karakteri hakkında öngörü sunup, ileriki nüks, patolojik kırık gibi komplikasyonlar hakkında ipucu verebilir.

Apelin, uzuvlar, kalp, beyin, yağ dokusu ve böbrekte yaygın olarak bulunan yedi transmembran G proteinine bağlı reseptör APJ için endojen bir ligandır (102). Apelin/APJ sistemi, çoklu organ sistemlerinde geniş bir yelpazede faaliyet gösterir. Apelin, Apelin ön-proproteinin C-terminal fragmanından türeyen Apelin-12, Apelin-13, Apelin-17 ve Apelin-36 gibi birçok izoforme sahiptir ve 77 amino asitten oluşur (103). Bu izoformlar arasında Apelin-13 ve piroglutamat modifiye formu olan Pyr-Apelin-13, APJ reseptörüne bağlanan en aktif izoformlardır (104). Xie ve ark. yaptıkları çalışmada insan osteoblast hücrelerinin apelin salgıladığını belirtmişlerdir. Apelinin PI3 kinaz/Akt sinyal yolu ile osteoblast proliferasyonunu uyardıklarını belirtmişlerdir (105). Hang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, eksojen Apelin-13'ün insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (hBMSC'ler) osteogenez farklılaşması üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Apelin-13'ün in vitro olarak Wnt/ β -katenin sinyal yolu aracılığıyla hBMSC'lerin osteojenik farklılaşmasını arttırdığını bulmuşlar. Lokal enjeksiyon yoluyla eksojen Apelin-13 ile tedavi edilen bir sıçan tibial defekt modelini incelemiş ve Apelin-13'ün in vivo olarak kemik defektlerinin iyileşmesini desteklediğini gözlemlemişlerdir (7). Proinflamatuvar faktörler, apelin ekspresyonunu etkileyebilir ve bunun tersi bir şekilde apelin, proinflamatuvar faktör ekspresyonunu etkileyebilir (52). Apelinin romatoid artrit ve osteoartrit dahil olmak üzere artrit hastalıklarının patogenezinde çok önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (106). Chang ve ark. apelin düzeylerinin osteoartrit dokusunda normal dokuya göre daha yüksek olduğunu ve apelin uygulanmasının proteoglikan düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir (107). Hasta ve kontrol grubundaki apelin ölçümlerimiz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte apelin/ nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda latent kisti olan hastalara kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.038$). Bu ilişkiye ait ROC analizi yapıldığında; cut-off değeri 3,02 seçildiğinde eğri altında kalan alan 0,727 hassasiyet %89, özgüllük %50 olarak hesaplandı. Bu sonuçla da apelin/nötrofil oranının kist karakterini tayin etmede pratik bir ipucu olduğunu düşünebiliriz. Apelinin ortopedik hastalıklarda çalışıldığı çok çalışmaya

rastlamadık literatürde. Bizim hastalarda normal olması bu patolojide rolü olmadığını düşündürebilir. Apelin değerlerinin eş zamanlı BKK yolağı ile ilgili veya ilgisiz başka bir serum içeriğinden etkilendiğini de düşündürebilir. Patolojik kırıklar da sonucu etkilemiş olabilir. Mevcut hasta sayısı değişirse apelinle ilgili başka sonuçlar elde edilebilir. Hasta grubuna ait presepsin değerleri ile apelin, presepsin ile irisin ve apelin ile irisin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla **p=0.000**, **p=0.004** ve **p=0.002**). Bu sonuç da bize bu değerleri ortak bir faktörün etkilediğini düşündürmektedir.

Basit kemik kisti hastalığına ait birçok belirsizlik devam etmektedir. Hastalıkla ilgili patogeneze teorilerine ait basamakları aydınlatmak için çalışmalar yapılmaktadır. Yaptığımız literatür taramalarında BKK hastalarında presepsin, irisin, apelin gibi kemik metabolizmasında rolü olan moleküllerin çalışılmamış olduğunu görmekteyiz. Bu anlamda bizim çalışmamız öncü çalışmadır diyebiliriz. Bu hastalığın ayırıcı tanısında ve patogenezinde rolü olabileceğini düşündüğümüz veriler elde ettik. Hasta sayımızın az olması en büyük kısıtlılıklarımızdandır. Bununla birlikte çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar bulgularımızın güvenilirliğine katkı yapacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $16,5 \pm 11,2$ (median:12 IQR:8-24,5) olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $16,93 \pm 2,89$ (median:16 IQR: 15-20) olarak hesaplandı. Hastaların 21'i (%70) erkek 9'u (%30) kız idi.

2. Kistlerin yerleşim yerlerine baktığımızda 14 hastanın (%46,7) kitlesi humerusta, 9 hastanın (%30) femurda, 3 hastanın (%10) fibulada, 2 hastanın (6,7) tibiada, 1 hastanın (%3,3) ulnada, 1 hastanın da (%3,3) kuneiform kemiğinde yerleşmekteydi.

3. Ekstremitelerde bulundukları bölüme göre bakıldığında kitlelerin 22'si proksimalde, 5'i diafizde 3'ü distalde bulunmaktaydı.

4. Kistlerin 18'i latent, 12'si aktif karakterde idi.

5. Hastaların 14'ünün başvuru sırasında patolojik kırığı vardı, 16'sında ise patolojik kırık mevcut değildi. Patolojik kırıklar en sık humerusa %42, ikinci en sık olarak femura %35 yerleşmişti.

6. Hastaların kist indeksi Kaelin ve MacEwen yöntemi ile hesaplandı ve median değeri 2,25 (IQR:1,54-5,38) olarak ölçüldü.

7. Kitlelerin 17'si multiloküler, 13'ü uniloküler görünümdeydi.

8. Hastalara yaptığımız 30 ameliyatın dağılımı şu şekildedir: Küretaj + grefonaj 13 (%43,3), küretaj + grefonaj + plak 9 (%30,0), küretaj + grefonaj + titanyum elastik çivi 3 (%10,0), Küretaj + grefonaj + pelvipedal alçı 2 (%6,7), küretaj + proksimal femur çivisi 1 (%3,3), en-blok rezeksiyon 1 (%3,3), küretaj 1 (%3,3).

9. Hastaların ortalama takip süreleri $18,4 \pm 5,27$ ay idi.

10. Hastaların 14'ünün (%46,7) iyileşme skoru 1 olarak bulunurken, 10 hastanın (%33,3) skoru 2, 4 hastanın (%13,3) 3 ve 2 hastanın da (%6,7) skoru nüks anlamına gelen 4 olarak değerlendirildi.

11. Hasta grubunun presepsin değeri 747,92 (418,6-1042,9) kontrol grubunun presepsin değerinden 475,5 (228-691,25) istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yaratacak kadar daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Eğri altında kalan alan 0,687 ve cut-off değeri 486,33 ng/ml seçildiğinde duyarlılık %73,3 özgüllük ise %53,3 olarak hesaplandı.

12. Hasta grubunun irisin değeri 3,4 (2,12-5,5) kontrol grubuna göre 5,2 (3,67-7,65) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0.013$). Bu ilişkiye ait ROC analizi yapıldı ve cut-off değeri 3,56 ng/ml seçildiğinde %80 duyarlılık %53 özgüllük, eğri altında kalan ise 0,687 olarak hesaplandı.

13. Hasta ve kontrol grubunun apelin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

14. Hasta grubunun yaşı ile kist indeksi arasında negatif bir korelasyon bulundu. Yaş arttıkça kist indeksi değerinin azaldığı görüldü ($p=0.005$).

15. Aktif ve latent kisti olan hastaların kist indeksleri karşılaştırıldı ve aktif kistlerin kist indeksinin latent kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.008$).

16. Patolojik kırıkla başvuran hastalar ile lezyonun aktif veya latent olması arasındaki ilişki araştırıldı ve patolojik kırıkla başvuran hastalarda aktif lezyonun bulunma sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek ölçüldü ($p=0.001$).

17. Aktif kistleri olan hastalar latent kistleri olan hastalardan yaş olarak daha küçük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$).

18. Humerusta yerleşen kistlerin kist indeks değerleri femurda yerleşen kistlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.03$).

19. Kistlerin ekstremitelerde yerleşimi ile aktif veya pasif olması arasındaki ilişki Fisher's Exact testi ile araştırıldı ve kistlerin aktif olmasının proksimal yerleşim ile, diafiz veya distal yerleşime göre daha çok ilişkili olduğu bulundu ($p=0.01$).

20. Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranı aktif kisti olan hastalarda latent kisti olan hastalara kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p= 0.034$, $p=0.038$). Bu ilişkilere ait ROC analizi yapıldı. Presepsin/nötrofil oranı ve apelin/nötrofil oranının aktif kist tahmin edebilme özelliği sırasıyla eğri altında kalan alan 0,731 ve 0,727; cut-off değeri 115,18 ve 3,02, hassasiyet %94 ve %89, özgüllük %58 ve %50 olarak hesaplandı.

22. İrisin/ALP değerleri aktif lezyonu olan hastalarda 68,6 (IQR:39,6-123,5) latent lezyonlara göre 25,6 (IQR:15,9-72,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.034$). ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,731, cut-off değeri 32,1, hassasiyet %91, özgüllük %55 olarak hesaplandı.

23. Hasta grubuna ait nötrofil/crp oranıyla presepsin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.038$).

24. Hasta grubuna ait presepsin değerleri ile apelin, presepsin ile irisin ve apelin ile irisin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.004$ ve $p=0.002$).

Basit kemik kistlerinin patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Patogenezin anlaşılabilmesi ve prognoz takibi için serum sıvısının analizi önem arz etmektedir. Biyokimyasal analiz basit bir yöntemdir ve bu yöntemle ölçülen belirteçler tümör izleminde kullanılmaktadır. Tıp teknolojisinin geliştiği düşünüldüğünde bu tarz

parametrelerin hastalık tanı, tedavi ve takibinde daha çok yardımcı olabileceği düşünölebilir.



7. REFERANSLAR

1. Bone LB, Johnston CE, Bucholz RW. Unicameral bone cyst. *Orthopedics*. 1986;9(8):1155–61.
2. Noordin S, Allana S, Umer M, Jamil M, Hilal K, Uddin N. Unicameral bone cysts: Current concepts. *Ann Med Surg*. 2018;34:43–9.
3. Colaianni G, Sanesi L, Storlino G, Brunetti G, Colucci S, Grano M. Irisin and Bone: From Preclinical Studies to the Evaluation of Its Circulating Levels in Different Populations of Human Subjects. *Cells*. 2019;8(5):451.
4. Bode-Lesniewska B, Fritz C, Exner GU, Wagner U, Fuchs B. EWSR1-NFATC2 and FUS-NFATC2 Gene Fusion-Associated Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic Correlation and Literature Review. *Sarcoma*. 2019;2019:9386390.
5. Bezirgan U, Karaca MO, Merter A, Ercan N, Basarir K, Ergün H, et al. Steroid Injection and Biomarker Levels in the Treatment of Unicameral Bone Cysts: Can we Estimate the Result? *Indian J Orthop*. 2021;55(4):886–91.
6. Gerasimov AM, Toporova SM, Furtseva LN, Berezhnoy AP, Vilensky EV, Alekseeva RI. The role of lysosomes in the pathogenesis of unicameral bone cysts. *Clin Orthop*. 1991;(266):53–63.
7. Hang K, Ye C, Xu J, Chen E, Wang C, Zhang W, et al. Apelin enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partly through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):189.
8. Estell EG, Le PT, Vegting Y, Kim H, Wrann C, Bouxsein ML, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *eLife*. 2019;8:e58172.
9. Delva ML, Samuel LT, Acuña AJ, Kamath AF. Presepsin as a diagnostic biomarker of peri-prosthetic joint infection: a review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2023;33(4):695–700.
10. Baig R, Eady JL. Unicameral (simple) bone cysts. *South Med J*. 2006;99(9):966–76.
11. Park HY, Yang SK, Sheppard WL, Hegde V, Zoller SD, Nelson SD, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(4):435–44.
12. Rosenblatt J, Koder A. Understanding Unicameral and Aneurysmal Bone Cysts. *Pediatr Rev*. 2019;40(2):51–9.
13. Rajasekaran RB, Krishnamoorthy V, Gulia A. Unicameral Bone Cysts: Review of Etiopathogenesis and Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian J Orthop*. 2022;56(5):741–51.

14. JAFFE HL, LICHTENSTEIN L. SOLITARY UNICAMERAL BONE CYST: WITH EMPHASIS ON THE ROENTGEN PICTURE, THE PATHOLOGIC APPEARANCE AND THE PATHOGENESIS. *Arch Surg.* 1942;44(6):1004–25.
15. Pižem J, Šekoranja D, Zupan A, Boštjančič E, Matjašič A, Mavčič B, et al. FUS-NFATC2 or EWSR1-NFATC2 Fusions Are Present in a Large Proportion of Simple Bone Cysts. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(12):1623–34.
16. Hung YP, Fisch AS, Diaz-Perez JA, Iafrate AJ, Lennerz JK, Nardi V, et al. Identification of EWSR1-NFATC2 fusion in simple bone cysts. *Histopathology.* 2021;78(6):849–56.
17. Richkind KE, Mortimer E, Mowery-Rushton P, Fraire A. Translocation (16;20)(p11.2;q13). sole cytogenetic abnormality in a unicameral bone cyst. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;137(2):153–5.
18. Vayego SA, De Conti OJ, Varella-Garcia M. Complex cytogenetic rearrangement in a case of unicameral bone cyst. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;86(1):46–9.
19. Vayego-Lourenco SA. TP53 mutations in a recurrent unicameral bone cyst. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;124(2):175–6.
20. Lokiec F, Wientroub S. Simple bone cyst: etiology, classification, pathology, and treatment modalities. *J Pediatr Orthop Part B.* 1998;7(4):262–73.
21. Chigira M, Maehara S, Arita S, Udagawa E. The aetiology and treatment of simple bone cysts. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65(5):633–7.
22. Komiya S, Minamitani K, Sasaguri Y, Hashimoto S, Morimatsu M, Inoue A. Simple bone cyst. Treatment by trepanation and studies on bone resorptive factors in cyst fluid with a theory of its pathogenesis. *Clin Orthop.* 1993;(287):204–11.
23. Pretell-Mazzini J, Murphy RF, Kushare I, Dormans JP. Unicameral bone cysts: general characteristics and management controversies. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(5):295–303.
24. Scott JE, Haigh M. Proteoglycan-type I collagen fibril interactions in bone and non-calcifying connective tissues. *Biosci Rep.* 1985;5(1):71–81.
25. Özgün G, Yalçınkaya U, Yazıcı Z, Sarısözen B. Pathological analysis of cystic lesions of the bones: a retrospective single-center 10-year overview. *Eur Res J.* 2018;4(4):333–42.
26. Olvi LG, Lembo GM, Velan O, da Cunha IW, Santini-Araujo E, Kalil RK. Simple Bone Cyst. In: Santini-Araujo E, Kalil RK, Bertoni F, Park YK, editors. *Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Jun 3]. p. 613–29. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-28315-5_50

27. Gaillard F. Unicameral bone cyst | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cited 2023 Jun 3]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/unicameral-bone-cyst-1>
28. Köksal A, Arslan MC, Aycan OE, Kaya O, Mert M. Unicameral bone cysts of the proximal femur in skeletally immature patients: Do radiological parameters, pathological fracture, treatment method and recurrence affect the outcomes? *Med Sci*. 2021;10(3):670–8.
29. Subramanian S, Kemp AK, Viswanathan VK. Bone Cyst. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539849/>
30. Stanislavsky A. Fallen fragment sign | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cited 2023 Jun 3]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/fallen-fragment-sign>
31. Jordanov MI. The ‘rising bubble’ sign: a new aid in the diagnosis of unicameral bone cysts. *Skeletal Radiol*. 2009;38(6):597–600.
32. Snyder BD, Hauser-Kara DA, Hipp JA, Zurakowski D, Hecht AC, Gebhardt MC. Predicting Fracture Through Benign Skeletal Lesions with Quantitative Computed Tomography. *JBJS*. 2006;88(1):55.
33. Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: Unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1, Supplement):S119–27.
34. Evans J, Shamrock AG, Blake J. Unicameral Bone Cyst. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470587/>
35. Lee SY, Chung CY, Lee KM, Sung KH, Won SH, Choi IH, et al. Determining the Best Treatment for Simple Bone Cyst: A Decision Analysis. *Clin Orthop Surg*. 2014;6(1):62–71.
36. Mik G, Arkader A, Manteghi A, Dormans JP. Results of a Minimally Invasive Technique for Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Clin Orthop*. 2009;467(11):2949–54.
37. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 1979;61-B(2):200–4.
38. Bovill DF, Skinner HB. Unicameral bone cysts. A comparison of treatment options. *Orthop Rev*. 1989;18(4):420–7.
39. Gennari JM, Merrot T, Piclet/Legre B, Bergoin M. The Choice of Treatment for Simple Bone Cysts of the Upper Third of the Femur in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(2):95–9.

40. Sung AD, Anderson ME, Zurakowski D, Hornicek FJ, Gebhardt MC. Unicameral bone cyst: a retrospective study of three surgical treatments. *Clin Orthop*. 2008;466(10):2519–26.
41. Chigira M, Watanabe H, Arita S, Udagawa E. [Simple bone cyst--pathophysiology and treatment]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1983;57(8):759–66.
42. Wang Y, Ren X, Yang D, Fan F, Shen Y. Risk factors for pathological fractures of simple bone cysts of the humerus in children: a retrospective cohort study. *Transl Pediatr*. 2022;11(7):1261–6.
43. Hou HY, Wu K, Wang CT, Chang SM, Lin WH, Yang RS. Treatment of unicameral bone cyst: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93 Suppl 1:92–9.
44. Canavese F, Wright JG, Cole WG, Hopyan S. Unicameral bone cysts: comparison of percutaneous curettage, steroid, and autologous bone marrow injections. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(1):50–5.
45. Kanellopoulos AD, Yiannakopoulos CK, Soucacos PN. Percutaneous reaming of simple bone cysts in children followed by injection of demineralized bone matrix and autologous bone marrow. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(5):671–5.
46. Dormans JP, Sankar WN, Moroz L, Erol B. Percutaneous intramedullary decompression, curettage, and grafting with medical-grade calcium sulfate pellets for unicameral bone cysts in children: a new minimally invasive technique. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(6):804–11.
47. Dormans JP, Pill SG. Fractures through bone cysts: unicameral bone cysts, aneurysmal bone cysts, fibrous cortical defects, and nonossifying fibromas. *Instr Course Lect*. 2002;51:457–67.
48. Haidar SG, Culliford DJ, Gent ED, Clarke NMP. Distance from the growth plate and Its relation to the outcome of unicameral bone cyst treatment. *J Child Orthop*. 2011;5(2):151–6.
49. MacDonald KM, Swanstrom MM, McCarthy JJ, Nemeth BA, Guliani TA, Noonan KJ. Exaggerated inflammatory response after use of recombinant bone morphogenetic protein in recurrent unicameral bone cysts. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(2):199–205.
50. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):51–9.
51. Zhang H, Wu X, Liang J, Kirberger M, Chen N. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101680.

52. Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2018;483:241–8.
53. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*. 2005;130(1–2):7–13.
54. Yang F, Bai Y, Jiang Y. Effects of Apelin on RAW264.7 cells under both normal and hypoxic conditions. *Peptides*. 2015;69:133–43.
55. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2019;111:649–56.
56. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 2021;13(5):e15019.
57. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1395–400.
58. Sundaram M, Totty WG, Kyriakos M, McDonald DJ, Merkel K. Imaging Findings in Pseudocystic Osteosarcoma. *Am J Roentgenol*. 2001;176(3):783–8.
59. Wilkins RM. Unicameral bone cysts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(4):217–24.
60. Mylle J, Burssens A, Fabry G. Simple bone cysts: A review of 59 cases with special reference to their treatment. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992;111(6):297–300.
61. Zhang K, Wang Z, Zhang Z. Comparison of curettage and bone grafting combined with elastic intramedullary nailing vs curettage and bone grafting in the treatment of long bone cysts in children. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e16152.
62. Yildirim C, Akmaz I, Sahin O, Keklikci K. Simple calcaneal bone cysts: A pilot study comparing open versus endoscopic curettage and grafting. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93-B(12):1626–31.
63. Boseker EH, Bickel WH, Dahlin DC. A clinicopathologic study of simple unicameral bone cysts. *Surg Gynecol Obstet*. 1968;127(3):550–60.
64. Deventer N, Deventer N, Gosheger G, de Vaal M, Vogt B, Budny T. Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *J Bone Oncol*. 2021;30:100384.
65. Flont P, Kolacinska-Flont M, Niedzielski K. Factors predictive of positive response to steroid therapy in simple bone cysts: an old trick that still works. *Int Orthop*. 2013;37(8):1519–25.

66. Urakawa H, Tsukushi S, Hosono K, Sugiura H, Yamada K, Yamada Y, et al. Clinical factors affecting pathological fracture and healing of unicameral bone cysts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:159.
67. Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and Aneurysmal Bone Cysts: *Clin Orthop*. 1986;204(NA;):25-36.
68. Hou HY, Wu K, Wang CT, Chang SM, Lin WH, Yang RS. Treatment of Unicameral Bone Cyst: A Comparative Study of Selected Techniques. *J Bone Jt Surg-Am Vol*. 2010;92(4):855–62.
69. Higuchi T, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Takeuchi A, Kimura H, et al. Treatment outcomes of the simple bone cyst. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0572.
70. Ahn JI, Park JS. Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. *Int Orthop* [Internet]. 1994 Feb [cited 2023 Jun 4];18(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00180173>
71. Tey IK, Mahadev A, Lim KBL, Lee EH, Nathan SS. Active unicameral bone cysts in the upper limb are at greater risk of fracture. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2009;17(2):157–60.
72. Ulici A, Balanescu R, Topor L, Barbu M. The modern treatment of the simple bone cysts. *J Med Life*. 2012;5(4):469–73.
73. Kaelin AJ, MacEwen GD. Unicameral bone cysts. Natural history and the risk of fracture. *Int Orthop*. 1989;13(4):275–82.
74. Vasconcellos DA, Yandow SM, Grace AM, Moritz BM, Marley LD, Fillman RR. Cyst index: a nonpredictor of simple bone cyst fracture. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(3):307–10.
75. Zamzam MM, Abak AA, Bakarman KA, Al-Jassir FF, Khoshhal KI, Zamzami MM. Efficacy of aspiration and autogenous bone marrow injection in the treatment of simple bone cysts. *Int Orthop*. 2009;33(5):1353–8.
76. Spence KF, Bright RW, Fitzgerald SP, Sell KW. Solitary unicameral bone cyst: treatment with freeze-dried crushed cortical-bone allograft. A review of one hundred and forty-four cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(5):636–41.
77. Hagmann S, Eichhorn F, Moradi B, Gotterbarm T, Dreher T, Lehner B, et al. Mid- and long-term clinical results of surgical therapy in unicameral bone cysts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:281.
78. Miu A. Etiological aspects of solitary bone cysts: comments regarding the presence of the disease in two brothers. Is the genetic theory sustainable or is it pure coincidence? – Case report. *J Med Life*. 2015;8(4):509–12.

79. Mirra JM, Bernard GW, Bullough PG, Johnston W, Mink G. Cementum-like bone production in solitary bone cysts. (so-called 'cementoma' of long bones). Report of three cases. Electron microscopic observations supporting a synovial origin to the simple bone cyst. *Clin Orthop*. 1978;(135):295–307.
80. Cohen J. Simple bone cysts. Studies of cyst fluid in six cases with a theory of pathogenesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1960;42-A:609–16.
81. Watanabe H, Arita S, Chigira M. Aetiology of a simple bone cyst. A case report. *Int Orthop*. 1994;18(1):16–9.
82. Shindell R, Huurman WW, Lippiello L, Connolly JF. Prostaglandin levels in unicameral bone cysts treated by intralesional steroid injection. *J Pediatr Orthop*. 1989;9(5):516–9.
83. Dietrich JW, Goodson JM, Raisz LG. Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins*. 1975;10(2):231–40.
84. Komiya S, Inoue A. Development of a solitary bone cyst--a report of a case suggesting its pathogenesis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(7–8):455–7.
85. Cohen J. Etiology of simple bone cyst. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;52(7):1493–7.
86. Ramirez A, Abril JC, Touza A. Unicameral bone cyst: radiographic assessment of venous outflow by cystography as a prognostic index. *J Pediatr Orthop B*. 2012;21(6):489–94.
87. Yandow SM, Marley LD, Fillman RR, Galloway KS. Precordial Doppler evaluation of simple bone cyst injection. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(2):196–200.
88. Hoshi M, Oebisu N, Iwai T, Shimatani A, Takada N, Ban Y, et al. High tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP 5b) level in cystic fluid is a significant prognostic marker for postoperative recurrence in solitary bone cysts. *J Child Orthop*. 2022;16(6):519–27.
89. Marković B, Cvijetić A, Karakasević J. Acid and alkaline phosphatase activity in bone-cyst fluid. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70(1):27–8.
90. Yu J, Chang SS, Suratwala S, Chung WS, Abdelmessieh P, Lee HJ, et al. Zoledronate induces apoptosis in cells from fibro-cellular membrane of unicameral bone cyst (UBC). *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. 2005;23(5):1004–12.
91. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metab*. 2015;22(4):734–40.
92. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463.

93. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, et al. Irisin Enhances Osteoblast Differentiation In Vitro. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:902186.
94. Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, Pignataro P, Lippo L, Spiro G, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep*. 2017;7:2811.
95. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell*. 2018;175(7):1756-1768.e17.
96. Soininen S, Sidoroff V, Lindi V, Mahonen A, Kröger L, Kröger H, et al. Body fat mass, lean body mass and associated biomarkers as determinants of bone mineral density in children 6-8years of age - The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Bone*. 2018;108:106–14.
97. Kan T, He Z, Du J, Xu M, Cui J, Han X, et al. Irisin promotes fracture healing by improving osteogenesis and angiogenesis. *J Orthop Transl*. 2022;37:37–45.
98. Soliman SA, Gad R, Senosy T, Higazi AM, Elshereef R. Serum irisin level in rheumatoid arthritis patients: Relationship to disease activity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk factors. *Egypt Rheumatol*. 2022;44(2):109–14.
99. Vicenti G, Solarino G, Bizzoca D, Caringella N, Nappi VS, Moretti L, et al. The limits and potentials of presepsin in orthopaedic surgery: state of the art and future directions. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(4 Suppl. 3):259-262. Congress of the Italian Orthopaedic Research Society.
100. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De Masi S, Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):750–8.
101. Imagama T, Tokushige A, Seki K, Seki T, Nakashima D, Ogasa H, et al. Early diagnosis of septic arthritis using synovial fluid presepsin: A preliminary study. *J Infect Chemother*. 2019;25(3):170–4.
102. Blanchard A, Steichen O, De Mota N, Curis E, Gauci C, Frank M, et al. An abnormal apelin/vasopressin balance may contribute to water retention in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2084–9.
103. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471–6.
104. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*. 2000;275(28):21061–7.

105. Xie H, Tang S yuan, Cui R rong, Huang J, Ren X hong, Yuan L qing, et al. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. Regul Pept. 2006;134(2):118–25.
106. M^acDonald IJ, Liu SC, Huang CC, Kuo SJ, Tsai CH, Tang CH. Associations between Adipokines in Arthritic Disease and Implications for Obesity. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1505.
107. Chang TK, Wang YH, Kuo SJ, Wang SW, Tsai CH, Fong YC, et al. Apelin enhances IL-1 β expression in human synovial fibroblasts by inhibiting miR-144-3p through the PI3K and ERK pathways. Aging. 2020;12(10):9224–39.



8.EKLER

EK-1: GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Girişimsel olmayan araştırmalar için bilgilendirilmiş onam formu

(Hekimin açıklaması)

Kemikte kist ve iyi huylu tümör oluşturan hastalıklar, günümüzde özellikle çocuklarda görülen ve kırıklara, hareket kısıtlılığına bazen de fonksiyon kaybına sebep olabilen ve kendini tekrarlayan hastalıklar grubundandır. Araştırmamızda laboratuvar sonuçları, klinik bulgular ve radyolojik görüntülemeler ile birlikte değerlendirilecektir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kişisel bilgi ve diyaloglar gizli tutulup kimseyle paylaşılmayacaktır. Kararınızdan önce sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup imzaladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmamızı Ortopedi kliniğimize Basit Kemik Kisti tanısı ile gelen ve tedavi edilen hastalarla yapıyoruz. Rahatsızlığınız, ilk klinik bulgular, radyolojik görüntülemeler ve laboratuvar sonuçları ve takiplerde çekilmiş son görüntülemeler ve yapacağımız muayene ile gözden geçirilecektir. Elde edilen sonuçlar uluslararası skor-puanlama sistemlerine göre değerlendirilip, gözden geçirilecektir.

Bu çalışmaya katıldığınız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir ya da size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

Yapılacak muayene ve gözlem sonuçlarının getirebileceği riskler: Yapılacak muayene ve gözlem sonuçlarının getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Sizinle ilgili bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Katılımcının/hastanın beyanı)

Sayın Dr. Sait Anıl ULUS tarafından, DİCLE Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı tarafından araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. **Çalışmaya baştan kabul ederek girsem dahi çalışmanın herhangi bir safhasında kendi isteğimle ayrılabilirim.** Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr. Sait Anıl ULUS’a telefondan ve e-posta adresine ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Ad soyad :

Adres :

Tel :

İmza :

Görüşme tanığı

Ad soyad:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Ad soyad: Dr.Sait Anıl ULUS

Adres:Dicle Üni. Tıp Fakültesi Ortopedi ve

Travmatoloji ABD-DİYARBAKIR

Tel:

İmza:

Gönüllü Anne Adı-Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Gönüllü Baba Adı-Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza: