



ISSN 2146-4006

Bozok Medical Journal

Cilt: 13, Sayı: 4, Aralık 2023

BOZOK TIP DERGİSİ

Volume: 13, Issue: 4, December 2023

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır

Official Journal of Yozgat Bozok University Medical Faculty

BOZOK TIP DERGİSİ



Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Mustafa Fatih ERKOÇ

Yazı İşleri Müdürü

Doç. Dr. Sercan SARI

Editör

Prof. Dr. Levent IŞIKAY

Editör Başyardımcıları

Prof. Dr. Volkan BALTACI

Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Vugar Ali TÜRKSÖY (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Emre GÖKÇEN (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Murat ÇAKIR (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Taylan ONAT (Yardımcı Editör)

Dr. Handan ONULAY (Temel Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇAKMAK (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Emine ÖKSÜZ (Hemşirelik Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Hasan Ali BAYHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Mahmud Mustafa Özkut (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Nesrin TURHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Op. Dr. Nursen KARTAL (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Ümit KOÇ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Sercan SARI (Yazım Dil Editörü)

Prof. Dr. Ayşe Gül ALTINTAŞ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Volkan Selmi (Yabancı Dil ve Son Okuma Editörü)

Prof. Dr. Çiğdem KADER (Dahili Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Mehmet CANIKLIOĞLU (İstatistik Editörü ve

Prof. Dr. Nermin TANIK (Dahili Tıp Alan Editörü)

Bilimsel Sekreter)

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) ve Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veritabanı'na kayıtlıdır.

Yayın Türü / Type of Publication
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Tasarım - Dizgi / Designing- Editing
Mehmet Kaan BAŞER / Mustafa ÇELİKKAYA

Mizanpaj / Layout
Mehmet Kaan BAŞER

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 13, Sayı 4, 2023

DANIŞMA KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Ede Hüseyin, Katar	Öztekin Ünal, Yozgat
Anlar Ömer, Ankara	Ede Ghaniye, Katar	Öztürk Hayati, Sivas
Aral Yalçın, Yozgat	Ekim Hasan, Yozgat	Öztürk Kahraman, İstanbul
Arıkan Fatma İnci, Yozgat	Er Zafer Cengiz, Yozgat	Presmann Mark R, ABD
Arslan Ergin, Yozgat	Erbay Ali Rıza, Ankara	Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Arslan Halil, Ankara	Erbay Ayşe, Yozgat	Sabah Özcan Seda, Yozgat
Atabek Didem, Ankara	Erdem Senay Bengin, Yozgat	Sarı Sercan, Yozgat
Ataseven Hilmi, Sivas	Eren Gök Şebnem, Yozgat	Sarıkaya Pervin, Yozgat
Ateş Yalım, Ankara	Fırat Selma, Ankara	Sarıçioğlu Levent, Antalya
Atılğan Kıvanç, Yozgat	Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	Saydam Levent, Ankara
Aypar Ülkü, Yozgat	Gümüşlü Saadet, Antalya	Selmi Volkan, Yozgat
Banlı Oktay, Ankara	Günaydın İlhan, Almanya	Sevcan Levent, Yozgat
Bakırtaş Hasan, Ankara	Gürdal Canan, Ankara	Sipahi Mesut, Yozgat
Başer Emre, Yozgat	Gürdal Mesut, Ankara	Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Bavbek Canıgür Nehir, Ankara	Gürel Abdullah, Yozgat	Suher Mehmet Murat, Ankara
Bayhan Seray Aslan, Yozgat	Gürel Gülhan, Yozgat	Şen İlker, Ankara
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Hacimusalar Yunus, Yozgat	Talih Gamze, Yozgat
Boynueğri Süleyman, Ankara	Hamamcı Mehmet, Yozgat	Tanık Nermin, Yozgat
Bozkurt Murat, Ankara	İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	Tubaş Filiz, Kayseri
Börekcı Elif, Yozgat	İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	Tuncer Baloş Burcu, Ankara
Börekcı Hasan, Yozgat	İnandıklioğlu Nihal, Yozgat	Turan Elif, Yozgat
Caltekin İbrahim, Yozgat	İntepe Yavuz Selim, Yozgat	Turan Yaşar, Yozgat
Canıklioğlu Aysen, Yozgat	Kader Çiğdem, Yozgat	Tutkun Lütfiye, Yozgat
Cengiz Gül Ferda, Yozgat	Kahraman Fatih Ahmet, Yozgat	Tutkun Engin, Yozgat
Çakmak Ayça, Yozgat	Kantekin Yunus, Yozgat	Türksoy Vugar Ali, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Kantekin Ünal Çiğdem, Yozgat	Ulukavak Çiftçi Tansu, Ankara
Çiftçi Bülent, Yozgat	Kara Mustafa, Yozgat	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	Karaaslan Fatih, Kayseri	Üstün Yaprak, Ankara
Dağistan Hakan, Yozgat	Karaaslan Özgül, Yozgat	Vural Sevilay, Yozgat
Daltaban İskender Samet, Yozgat	Karacabey Sinan, İstanbul	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Demir Çaltekın Melike, Yozgat	Karadöl Müjgan, Urfa	Yıldırım Tekin, Yozgat
Demir Vahit, Yozgat	Külah Bahadır, Ankara	Yılmaz Nezih, Yozgat
Demirdaş Ertan, Yozgat	Marklund Marie, İsveç	Yılmaz Seher, Yozgat
Demirtürk Fazlı, Tokat	Metin Bayram, Yozgat	
Dinç Soykan, Yozgat	Onat Taylan, Yozgat	
Doğanyığıt Züleyha, Yozgat	Ozan Zeynep Tuğba, Yozgat	
Durusoy Serhat, Yozgat	Özkan Akyüz Esra, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 13, Sayı 4, 2023

YAYIN KURULU

Adıgüzel, Esat; Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Altıntaş, Ayşegül; Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Baltacı, Volkan; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bayhan, Hasan Ali; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Caniklioğlu, Ayşen; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Caniklioğlu, Mehmet; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çakır, Murat; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çakmak, Ayça; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gökçen, Emre; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Işıkkay, Levent; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kader, Çiğdem; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kartal, Nursen; İstanbul Nursen Kartal Muayenehanesi
Koç, Ümit; İstanbul İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onat, Taylan; Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi
Onulay, Handan; Ankara Prof. Dr. Yunus Müftü Ana Çocuk Sağlığı Ve Aile Planlaması Merkezi
Öksüz, Emine; Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Özkoçak Turan, Işıl; Ankara Şehir Hastanesi
Özkut, Mahmud Mustafa; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sarı, Sercan; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Selmi, Volkan; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Şimşek, Hülya; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tanık, Nermin; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turhan, Nesrin; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Türksoy, Vugar Ali; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL ÇALIŞMA

1. İmmün Sistemi Desteklemek İçin Kullanılan Gıda Takviyelerinde Potansiyel Toksik Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi 94-102
Serkan ŞAHİN, Vugar Ali TÜRKSÖY
2. Müsinöz Borderline Over Tümörlerinde Mikroinvazyona Etki Eden Risk Faktörlerinin Analizi 103-110
Zehra ÖZTÜRK BAŞARIR, Sevgi AYHAN, Şeyma Banu ARSLANCA
3. Ağrılı Osteoporotik Vertebra Kompresyon Kırığı Olan Hastalarda Tek Taraflı Kifoplasti Uygulaması; Tek Merkez Deneyimi (İNGİLİZCE MAKALE) 111-117
Ferhat EGE, Mert AKBAŞ
4. CHAT GPT-4 Yapay Zekanın Kalça Protezi Sorunlarına Cevabının Değerlendirilmesi (İNGİLİZCE MAKALE) 118-122
Hacı Ali OLÇAR, Gökçen AYDIN AKBUĞA, Samet ULUTÜRK, Şenay ARAS DOĞAN, Murat KORKMAZ, İrem Nisa KORKMAZ
5. Tartrazin Rat Plasentası Üzerine Etkisi 123-130
Osman ÖZTÜRK, Selda KAHVECİ, Aslı OKAN OFLAMAZ, Sümeyye UÇAR, Seher YILMAZ, Züleyha DOĞANYİĞİT

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

1. Evaluation of Potential Toxic Metal Levels in Food Supplements Used to Support The Immune System
Serkan ŞAHİN, Vugar Ali TÜRKSOY 94-102
2. Analysis of Risk Factors Affecting Microinvasion in Mucinous Borderline Ovarian Tumors
Zehra ÖZTÜRK BAŞARIR, Sevgi AYHAN, Şeyma Banu ARSLANCA 103-110
3. Unilateral Percutaneous Kyphoplasty in Patients With Painful Osteoporotic Vertebral Compression Fractures; Single Center Experience (ENGLISH ARTICLE)
Ferhat EGE, Mert AKBAŞ 111-117
4. Evaluation of The CHATGPT-4 Artificial Intelligence Response To The Problems Of Hip Replacement (ENGLISH ARTICLE)
Hacı Ali OLÇAR, Gökçen AYDIN AKBUĞA, Samet ULUTÜRK, Şenay ARAS DOĞAN, Murat KORKMAZ, İrem Nisa KORKMAZ 118-122
5. Effect of Tartrazine on Rat Placenta
Osman ÖZTÜRK, Selda KAHVEÇİ, Aslı OKAN OFLAMAZ, Sümeyye UÇAR, Seher YILMAZ, Züleyha DOĞANYİĞİT 123-130

İMMÜN SİSTEMİ DESTEKLEMELİK İÇİN KULLANILAN GIDA TAKVİYELERİNDE POTANSİYEL TOKSİK METAL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Potential Toxic Metal Levels in Food Supplements Used to Support The Immune System

Serkan ŞAHİN¹, Vugar Ali TÜRKSOY²

ÖZET

Amaç: Gıda takviyeleri, sağlık desteği sağlaması ve beslenme eksiklerini tamamlaması amacıyla son dönemlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Toksik metal maruziyeti ise gıda takviyelerini kullananlarda oldukça ciddi sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Bu çalışmada çocuklarda immün sistemi kuvvetlendirmek için kullanılan gıda takviyelerindeki toksik metal düzeyini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Eczane, market ve internet vb. üzerinden satışa sunulan çocuklarda immün sistemi kuvvetlendirmek için kullanılan 30 adet gıda takviyesi örneği toplandı. Toplanan bu gıda takviyelerinde ICP-MS analizi yapıldı. Örneklerdeki arsenik (As), bakır (Cu), çinko (Zn), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), civa (Hg), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), kalay (Sn), kobalt (Co), alüminyum (Al), molibden (Mo), antimon (Sb) ve nikel (Ni) düzeyleri tespit edildi.

Bulgular: Çalışmamızda immün sistemi desteklemek amacıyla piyasada ticari olarak satılan gıda takviyelerindeki toksik metal düzeyleri değerlendirildi. Numunelerdeki Cr, Co, Cu, Zn, As, Se, Mo ve Hg'nin ortalama düzeyleri uluslararası kuruluşlar tarafından belirlenen limitlerin üstünde tespit edildi. Bununla birlikte Cd, Al, Mn, Ni ve Pb'nin ortalama düzeyleri ise bu limit düzeylerine çok yakındı. Buna karşın analiz edilen ürünlerdeki Sn ve Sb düzeyleri limitlerin çok altında bulundu. Analiz edilen tüm metallerin korelasyonları pozitifti.

Sonuç: Sonuçlarımız değerlendirildiğinde; gıda takviyelerinde bazı toksik metal düzeylerinin toksite oluşturabilecek düzeyde olduğu tespit edildi. Üretici firmaların tüketicileri bilgilendirmek adına uluslararası denetim kuruluşlarının toksik metaller ve eser elementler için belirlemiş olduğu günlük alım limitleri ve kendi ürünlerindeki toksik metal ve eser element düzeylerini gösteren bir bilginde etiketlerine eklemelerinin uygun olacağı değerlendirilmektedir. Gıda takviyelerinin hammadde temininde, üretiminde ve pazarlanmasında daha etkin bir yasal düzenleme ve denetimin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gıda Katkısı, Çocuk, Potansiyel Toksik Metal, İmmün Sistem

ABSTRACT

Objective: Food supplements have been widely used in recent years in order to provide health support and to complete nutritional deficiencies. Toxic metal exposure can cause serious health problems in those who use food supplements. In this study, it was aimed to determine the toxic metal level in food supplements used to strengthen the immune system in children.

Material and Methods: The 30 samples of food supplements used to strengthen the immune system in children were collected from Pharmacy, market and internet etc. ICP-MS analysis was performed on these collected food supplements. Arsenic (As), copper (Cu), zinc (Zn), manganese (Mn), selenium (Se), chromium (Cr), mercury (Hg), lead (Pb), cadmium (Cd), tin (Sn), cobalt (Co), aluminum (Al), molybdenum (Mo), antimony (Sb) and nickel (Ni) levels were determined in the samples.

Results: In our study, toxic metal levels in commercially available food supplements were evaluated to support the immune system. The average levels of Cr, Co, Cu, Zn, As, Se, Mo and Hg in the samples were determined above the limits set by international organizations. However, the mean levels of Cd, Al, Mn, Ni and Pb were very close to these limit levels. On the other hand, Sn and Sb levels in the analyzed products were found below the limits. Correlations of all analyzed metals were positive.

Conclusion: Upon evaluation of our findings, it was ascertained that some dietary supplements had high metal levels that were deemed potentially harmful. It is widely acknowledged that producers should display the thresholds established by international regulatory bodies pertaining to the presence of hazardous metals in their products. The need for enhanced legal control and inspection in the procurement of raw materials, manufacturing processes, and commercialization of dietary supplements becomes apparent.

Keywords: Food Additive, Child, Potential Toxic Metal, Immune System

¹Yozgat Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Yozgat
²Yozgat Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Yozgat

Serkan ŞAHİN, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0001-7000-6342)
Vugar Ali TÜRKSOY, Doç. Dr.
(0000-0002-3545-3945)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Serkan ŞAHİN
Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 66900
Yozgat/Türkiye

Geliş tarihi/Received: 21.06.2023

Kabul tarihi/Accepted: 08.09.2023

DOI: 10.16919/bozoktip.1317843

Bozok Tıp Derg 2023;13(4):94-102

Bozok Med J 2023;13(4):94-102

Giriş

Gıda takviyeleri, Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'nde; "normal beslenmeyi takviye etmek amacı ile; vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı, ampul, damlalık şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler" olarak tanımlanmıştır.

Gıda takviye ürünleri diyet, gıda veya sağlık takviyeleri olarak sınıflandırılmaktadır. Ülkelerin ilgili kuruluşları bu maddeleri kontrol etmek ve izlemekle sorumludur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pazarlanmış olan 55.000 adet farklı gıda takviyesini halkın %60'ı kullanmaktadır. Avrupa'da ise insanların yaklaşık %50'si, Kanada'da %71'i doğal bitkisel ürünler kullanmaktadır (2,3). Başka bir çalışmada, gıda takviyelerinin ABD nüfusunun %52'si tarafından tüketildiği ve bu popülasyonun %9'unu çocukların oluşturduğu bildirilmiştir. ABD'deki bebeklerin, çocukların ve ergenlerin yaklaşık üçte biri gıda takviyeleri kullanmaktadır (4). Ülkemizde de en çok kullanılan gıda takviyeleri vitaminler ve vitamin-mineral komplekslerinden oluşmaktadır (5). Hayvansal kaynaklı gıda takviyelerinden olan balık yağlarının içerdikleri omega-3 yağ asitleri gibi bileşenleri sayesinde kalbi koruduğu, beyin yaşlanma sürecini azaltıcı etkisinin olduğu, çocuklarda zihinsel gelişimi olumlu etkilediği, kansere karşı koruyucu ve önleyici özellikleri taşıdığı farklı çalışmalarda ifade edilmektedir (1,6). Gıda takviyeleri, sağlığı korumak veya iyileştirmek için pazarlanan ürünler olmakla birlikte hastalık semptomlarını azaltmak veya hastalıkları tedavi etmek içinde kullanılabilir (7). Ancak gıda takviyelerinin akut ve kronik toksisite oluşturduğunu gösteren çalışmalarda azımsanmayacak kadar fazladır (8). ABD, Avrupa ve Asya'da gıda takviyesi olarak kullanılan tıbbi bitkilerde bulunan toksik metallerle zehirlenme vakaları bildirilmiştir (9–12). ABD'de gıda takviyelerinin yanlış ve/veya bilgisizce kullanımı sonucunda kardiyovasküler rahatsızlık belirtileri ile hastanelere yılda yaklaşık 20.000 vaka müracaatı yapılmaktadır (13). Ülkemizde

gıda takviyelerinin satışına Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından onay ve izin verilmektedir. Bakanlıktan gerekli izini alan gıda takviyeleri eczanelerde ruhsatlı olarak satılmaktadır (14).

Endüstrileşme ve kentleşmeye bağlı olarak artan çevre kirliliği ile birlikte oluşan toprak kirliliği de canlılar üzerinde tehlike oluşturabilecek seviyelere ulaşmıştır. Çevre ve toprak kirliliği ise besin zinciri aracılığı ile besin kaynaklarında kirlenmeye neden olmaktadır. Bu durum ise insanlar için önemli sağlık sorunları oluşturabilmektedir. Kodeks Alimentarius Komisyonu gıda kontaminantlarını; "gıda üretiminde kullanılan hayvanların yemlerine kasıtlı olarak eklenmeyen, ancak gıda veya yemlerin üretim (mahsul yetiştiriciliği, hayvancılık ve veterinerlik tıbbında gerçekleştirilen işlemler dahil), imalat, hazırlama, işleme, paketlenme, taşıma veya depolama aşamalarında çevresel kirlenmenin bir sonucu olarak gıdaya bulaşan maddelerdir" şeklinde tanımlamıştır. İnsan sağlığını tehdit eden en önemli gıda kontaminantlarından birisi de toksik metallerdir. Toksik metaller, insan vücuduna çeşitli yollarla girebilmektedir. Bunların başında gıdalar, solunum veya deri teması gelmektedir. Toksik metaller sağlık için olumsuz etkiler ortaya çıkarmakta hatta ölümlere neden olabilmektedirler. Bunun nedeni, toksik metallerin lipid metabolizmasına katılarak veya protein yapılarına bağlanarak vücutta birikmelerinden kaynaklanmaktadır (15).

Toksik metallerin çevreye yayılmasında doğal çevirimlerden ziyade, insan faaliyetlerinin daha etkili olduğu gözlenmektedir. Çeşitli yollarla çevreye bulaşan toksik metaller çevreden tahıllara, metallerle kirlenmiş otlarla beslenen hayvanlardan süt ve etlerine, kirlenmiş sularla avlanılan balıklara veya yiyecek üretimi esnasında kullanılan araç ve gereçlerden gıdalara bulaşabilmektedir. Sanayileşmenin artması ile birlikte, toksik metallerin gıdalara kontamine olma riski de gün geçtikçe artış göstermekte ve gıdaların içerisinde daha çok yer almaktadır.

Gıda takviyelerinin kullanımı özellikle son yıllarda satış stratejileri, reklamlar ve internet aracılığıyla yaygın ve popüler bir hale gelmiştir (16). Ek olarak Covid-19 pandemisi nedeniyle antimikrobiyal ve immünomodülatör aktiviteye sahip gıda takviyelerinin viral yayılmanın önlenmesi için umut verici terapötik

destek olarak görülmesi gıda katkılarının çocuklarının sağlığını korumak amacıyla ebeveynler tarafından sık olarak kullanılmasına neden olmuştur (17). Geleceğimizin teminatı olan çocuklarımızın sağlığını korumak için kullanılan gıda takviyelerinde bulunabilen toksik metallere bağlı olarak çocuklarımızda sağlık sorunları oluşabilmektedir. Bu durum ise halk sağlığını tehdit edebilen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışma insan sağlığı açısından oldukça sakıncalı durumlar oluşturabilen toksik metallerin, çocuklarda immün sistemi desteklemek için ticari olarak pazarlanan gıda takviyelerindeki seviyelerinin tespit edilmesi ve böylelikle bu gıda takviyelerindeki kalıntı durumu hakkında bilgi sağlama amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ticari firmaların satışa sunduğu gıda takviyeleri Yozgat ilinde bulunan satış noktalarından ve internet üzerinden sipariş edilerek temin edildi.

Numunelerin ön hazırlık işlemi Türksoy ve ark., 2019 tarafından geliştirilen metodun gıda takviyeleri için optimizasyonu ile gerçekleştirildi (18). Çalışmanın tüm ön hazırlık işlemleri Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Numunelerden çözelti halinde bulunanlar (28 adet numune) vortekslenildikten sonra 1 ml alınarak 15 ml'lik polipropilen tüpler içerisine konuldu. Katı numuneler ise (2 adet numune) polistiren petri kutusu içerisinde 75 °C 24 saat inkübatörde kurutuldu. İnkübatörden toplanan örnekler kuru madde miktarını belirlemek için tartıldı. Sonrasında numuneler 15 ml'lik polipropilen tüpler içerisine konuldu. Hem katı hemde çözelti halinde bulunan numunelere 2 ml hidrojen peroksit (H₂O₂) ve 7 ml suprapur nitrik asit (HNO₃) ile muamele edilerek çözdürme işlemi gerçekleştirildi. Tüm numuneler için toplam hacim deiyonize distile su ile 10 ml'ye tamamlandı. Çözdürülen numuneler filtre edilerek indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) ile analiz yapılması için 15 ml'lik polipropilen tüpler içerisine alındı. ICP-MS analiz yapılacağı tarihe kadar 4°C'de saklandı (18,19).

Çözdürülmüş gıda takviyelerine ait numunelerinde arsenik (As), bakır (Cu), çinko (Zn), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), civa (Hg), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), kalay (Sn), kobalt (Co), alüminyum (Al), molibden (Mo), antimon (Sb) ve nikel (Ni) düzeylerinin

tespiti amacıyla ICP-MS (Thermo Scientisic, ICAPQc, USA) sistemi kullanıldı. Bunun için Türksoy ve ark., 2019 tarafından geliştirilen metottan yararlanıldı (18). Her bir toksik metal için toplam 11 noktalı kalibrasyon eğrisi çizilecek ve sonuçlar bu kalibrasyon eğrilerine göre değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi, IBM SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerlerle gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Korelasyon analizi uygulandı. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda immün sistemi desteklemek amacıyla piyasada ticari olarak satılan 30 adet gıda takviyesindeki toksik metal düzeyleri değerlendirildi. Numunelerdeki Cr, Co, Cu, Zn, As, Se, Mo, Cd ve Hg'nin ortalama düzeyleri Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Kurumu (ATSDR) tarafından belirlenen limitlerin üstünde tespit edildi (sırasıyla; 7; 4; 47; 170; 20; 7; 7; 8; 10; kat daha fazla). Bununla birlikte Al, Mn, Ni ve Pb'nin ortalama düzeyleri ise bu limit düzeylerine çok yakındı. Buna karşın analiz edilen ürünlerdeki Sn ve Sb düzeyleri limitlerin altında bulundu. Çalışmamızdaki örneklerin %3,3'ünde Mo ve Co, %20'sinde Al, %36,7'sinde Hg, %90'ında Zn, %96,7'sinde Se, %100'ünde ise Cr, Cu, As ve Cd, değerleri ATSDR'nin belirlemiş olduğu günlük alım limitlerinin üzerinde bulundu. İmmün sistemi desteklemek için kullanılan gıda takviyelerindeki tespit edilen toksik metal düzeyleri, ATSDR'nin belirlemiş olduğu günlük müsaade edilen alım limitleri tablo 1'de verildi. Ayrıca gıda takviyelerindeki As düzeyi Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği'nde kabul edilen seviyenin üzerinde bulundu. Yine As için Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği'nde kabul edilen düzey 0,020 µg/g iken örneklerimizin birinde 1399 µg/g As tespit edildi (Tablo 1). Gıda takviyelerinde tespit edilen toksik metal düzeylerinin ortalama değerleri şekil 1'de verildi. Çalışmamız neticesinde tespit edilen gıda takviyelerindeki Al, Cr, Zn ve Mn düzeylerine ait

ortalama, standart sapma ve ortalama değerlerden oldukça fazla yada az tespit edilen değerleri şekil 2’de verildi. Çalışılan gıda takviyelerinde Al, Cr, Zn ve Mn için 3’er adet örnekte aşırı değerler tespit edildi. Mo, Sb, Ni ve Co için ortalama, standart sapma ve ortalama değerlerden oldukça fazla ya da az olarak tespit edilen değerler şekil 2’de verildi. Mo için sadece bir örnekte aşırı düzey tespit edildi.

Se için örneklerde aşırı değerler tespit edilmedi. Sn için iki örnekte ve Cu için bir örnekte aşırı değerler tespit edildi. Se, Sn ve Cu’ a ait ortalama, standart sapma ve ortalamanın oldukça fazla üzerinde kalan değerler şekil 3’te verildi. İmmün sistemi desteklemek amacıyla kullanılan gıda takviyelerindeki As, Cd, Hg ve Pb’nin tespit edilen düzeylerine ait ortalama, standart sapma ve ortalama değerlerin oldukça üzerindeki değerler şekil 3’te verildi. Hg için 4 adet örnekte aşırı değerler tespit edildi.

Tablo 2’de görüldüğü gibi analiz edilen tüm metallerin korelasyonunda pozitif korelasyonlar tespit edildi. Al

ile Zn, Mo ve Sn arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r=0,536$; $r=0,519$; $r=0,583$; $p<0,01$). Cr ile Mn, Zn, Se, Co ve Mo arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r=0,521$; $r=0,465$; $r=0,473$; $p<0,01$; $r=0,393$; $r=0,396$; $p<0,05$). Mn ile Se, Co ve Mo arasında (sırasıyla; $r=0,507$; $p<0,01$; $r=0,413$; $r=0,366$; $p<0,05$), Co ile Ni arasında ($r=0,636$; $p<0,01$), Ni ile Zn arasında ($r=0,43$; $p<0,01$), Zn ile Cd, Hg ve Pb arasında (sırasıyla; $r=0,422$; $r=0,387$; $p<0,05$; $r=0,550$; $p<0,01$), Mo ile Cd arasında ($r=0,555$; $p<0,01$), Cd ile Sb ve Pb arasında (sırasıyla; $r=0,612$; $r=0,733$; $p<0,01$), Sb ile Pb arasında ($r=0,666$; $p<0,01$) pozitif korelasyon tespit edildi. Gıda takviyelerindeki toksik metal düzeyleri arasındaki korelasyon tablo 2’de gösterildi.

TARTIŞMA

Gıda takviyeleri yaşanan Covid-19 pandemisi ile birlikte insanların sağlıklarını koruma amacıyla kullandıkları ürünler arasında önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Özellikle de insanlar çocuklarını hastalıklara karşı daha

Tablo 1. İmmün sistemi desteklemek için satılan gıda takviyelerindeki potansiyel toksik metal düzeyleri

	N	Ortalama (µg/g)	Standart sapma	Minimum	Maksimum	Limitler (µg/g*) (µg/g /gün λ)	Yüzdeler dilimler		
							25	50 (Ortanca)	75
Al	30	0,592	0,813	0,010	3,112	1 λ	0,010	0,331	0,783
Cr	30	0,037	0,007	0,029	0,061	0,005 λ	0,034	0,036	0,037
Mn	30	1,958	0,977	1,45	5,547	11δ	1,597	1,680	1,849
Co	30	0,014	0,006	0,010	0,042	0,03 λ	0,012	0,013	0,015
Ni	30	0,247	0,071	0,161	0,557	1δ	0,212	0,234	0,258
Cu	30	0,142	0,030	0,092	0,237	0,03 λ	0,122	0,138	0,161
Zn	30	0,510	0,221	0,222	1,160	0,3 λ	0,367	0,435	0,580
As	30	0,105	0,254	0,020	1,399	0,020 * 0,005 λ	0,028	0,033	0,083
Se	30	0,034	0,017	0,004	0,074	0,005 λ	0,021	0,033	0,043
Mo	30	0,041	0,025	0,001	0,149	0,06 λ	0,041	0,042	0,044
Cd	30	0,004	0,002	0,003	0,015	1 * 0,0005 λ	0,003	0,003	0,004
Sn	30	0,007	0,007	0,000	0,027	50 *	0,002	0,005	0,009
Sb	30	0,016	0,009	0,007	0,058	1 λ	0,012	0,014	0,018
Hg	30	0,021	0,042	0,0002	0,187	0,10 * 0,002 λ	0,0003	0,0005	0,028
Pb	30	0,048	0,067	0,008	0,356	3 *	0,015	0,020	0,082

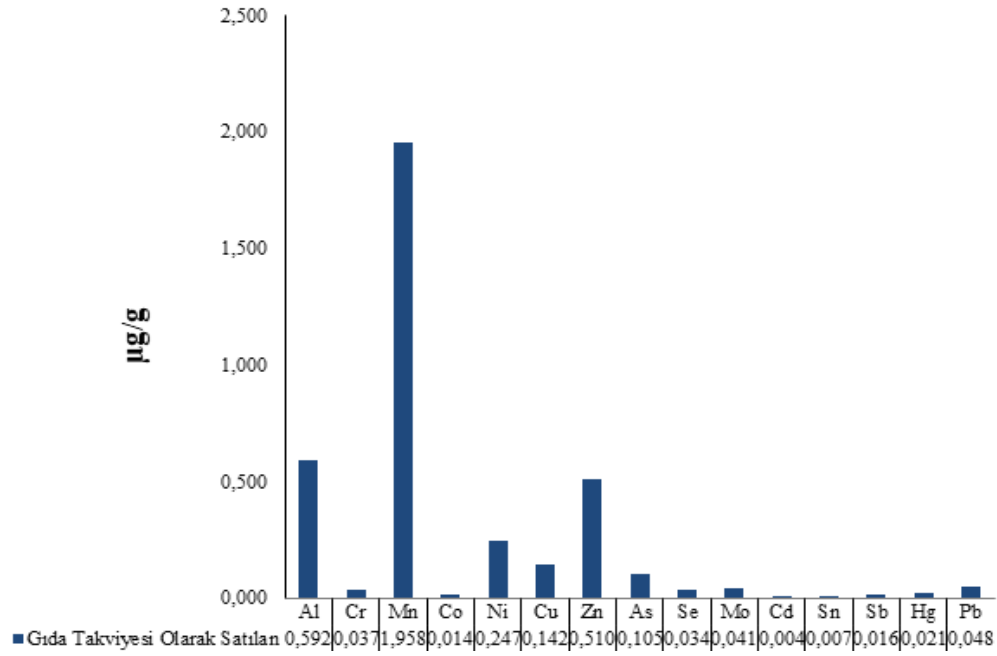
* Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği gıda takviyesinde toksik metallerin maksimum limiti

λ ATSDR (minimal risk seviyesi) göre izin verilen günlük maruziyet miktarı (µg/g /gün)

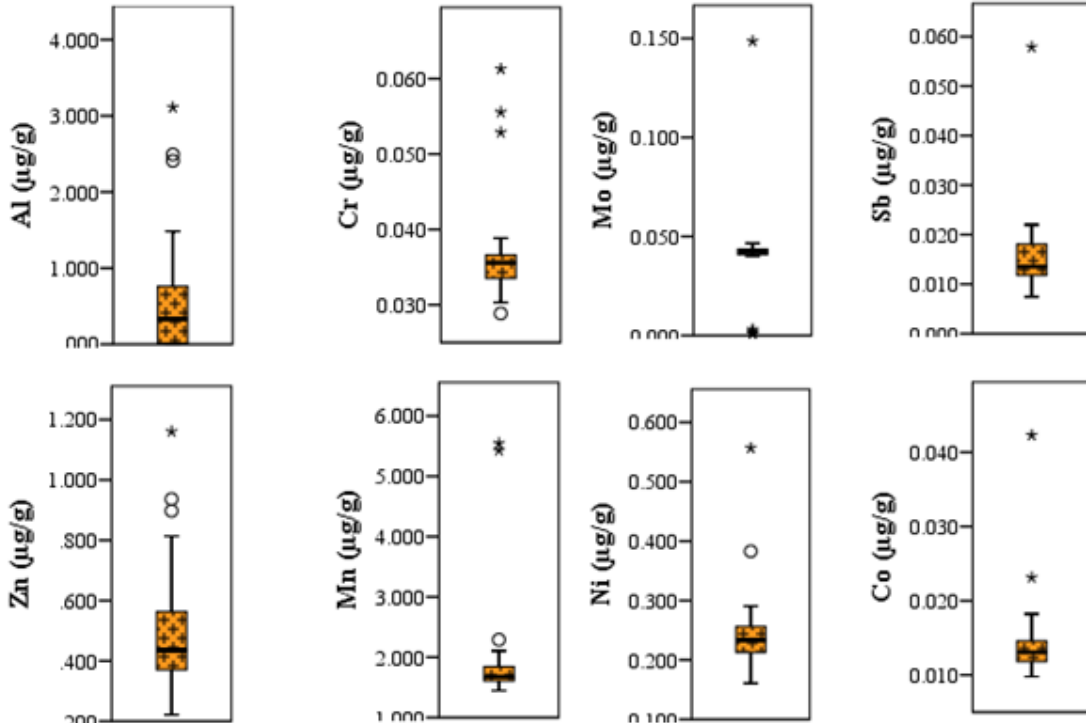
δ Tıp Enstitüsü (ABD) Ulusal Akademileri günlük alım referansları

Arsenik: As, Bakır: Cu, Çinko: Zn, Mangan: Mn, Selenyum: Se, Krom: Cr, Civa: Hg, Kurşun: Pb, Kadmiyum: Cd, Kalay: Sn, Kobalt: Co, Alüminyum: Al, Molibden: Mo, Antimon: Sb, Nikel: Ni

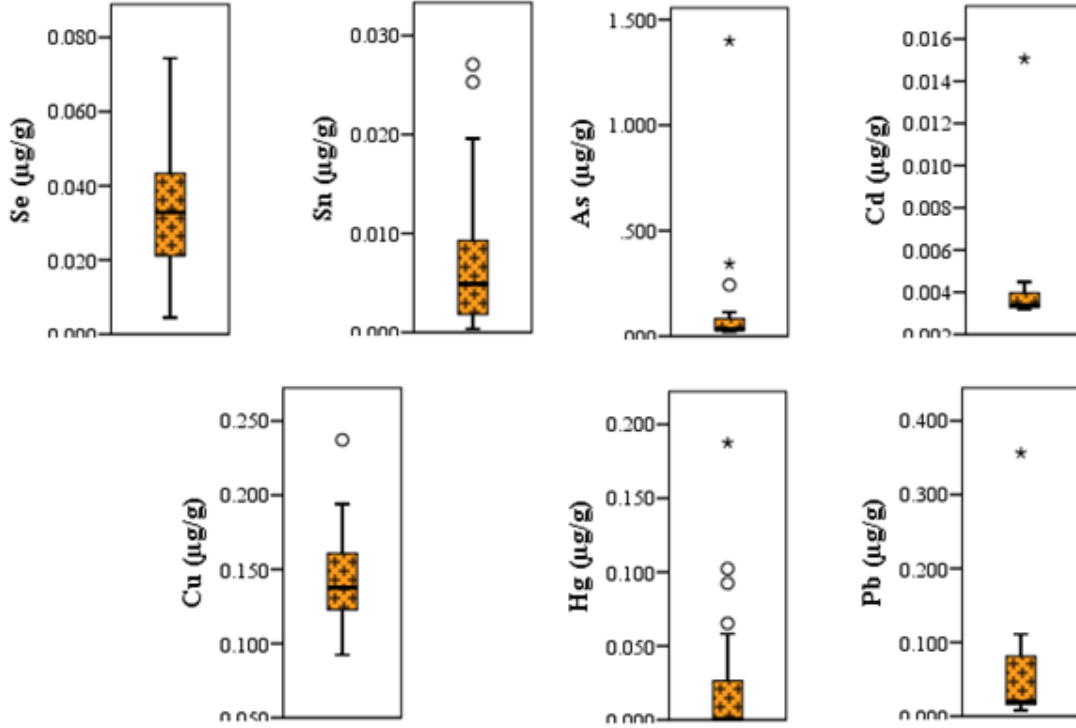
Şekil 1. Gıda takviyesi olarak satılan immün sistem destekleyicilerindeki potansiyel toksik metal düzeyleri



Şekil 2. Gıda takviyesi olarak satılan immün sistemi destekleyici ürünlerdeki Alüminyum (Al), Krom (Cr), Çinko (Zn), Mangan (Mn), Molibden (Mo), Antimon (Sb), Nikel (Ni) ve Kobalt (Co) değerleri. “*” ve “o” aşırı yüksek değerleri ve “” standart sapmayı gösterir. “” Gıda takviyesi olarak satılan immün sistem destekleyicilerini gösterir.



Şekil 3. Gıda takviyesi olarak satılan immün sistemi destekleyici ürünlerdeki Selenyum (Se), Kalay (Sn), Bakır (Cu), Arsenik (As), Kadmiyum (Cd), Civa (Hg) ve Kurşun (Pb) değerleri. “*” ve “o” aşırı yüksek değerleri ve “ ” standart sapmayı gösterir. “ ” Gıda takviyesi olarak satılan immün sistem destekleyicilerini gösterir.



Tablo 2. Gıda Takviyesi olarak satılan immün sistem destekleyicilerdeki potansiyel toksik metal düzeyleri arasındaki ilişki

	Cr (µg/L)	Mn (µg/L)	Co (µg/L)	Ni (µg/L)	Cu (µg/L)	Zn (µg/L)	As (µg/L)	Se (µg/L)	Mo (µg/L)	Cd (µg/L)	Sn (µg/L)	Sb (µg/L)	Hg (µg/L)	Pb (µg/L)
Al (µg/L)	0,055	0,188	0,013	0,193	-0,219	0,536**	-0,048	-0,016	0,519**	0,227	0,583**	-0,024	0,262	0,26
Cr (µg/L)	1,000	0,521**	0,393*	0,111	0,171	0,465**	0,342	0,473**	0,396*	0,278	0,007	0,051	-0,049	0,131
Mn (µg/L)		1,000	0,413*	0,083	0,138	0,173	0,344	0,507**	0,366*	0,297	0,184	-0,094	-0,294	-0,025
Co (µg/L)			1,000	0,636**	0,311	0,311	0,666**	0,272	-0,053	-0,036	0,01	-0,168	-0,032	-0,088
Ni (µg/L)				1,000	0,19	0,433*	0,318	0,183	-0,022	0,025	-0,064	0,119	0,07	0,285
Cu (µg/L)					1,000	0,059	0,349	0,096	-0,184	-0,004	-0,149	0,261	0,232	-0,063
Zn (µg/L)						1,000	0,102	0,281	0,268	0,422*	0,203	0,206	0,387*	0,550**
As (µg/L)							1,000	0,208	-0,057	0,008	-0,069	-0,021	-0,255	-0,197
Se (µg/L)								1,000	0,038	0,063	-0,03	-0,096	-0,244	-0,019
Mo (µg/L)									1,000	0,555**	0,086	0,228	-0,152	0,331
Cd (µg/L)										1,000	-0,144	0,612**	0,112	0,733**
Sn (µg/L)											1,000	-0,235	0,327	-0,182
Sb (µg/L)												1,000	0,315	0,666**
Hg (µg/L)													1,000	0,241

Arsenik: As, Bakır: Cu, Çinko: Zn, Mangan: Mn, Selenyum: Se, Krom: Cr, Civa: Hg, Kurşun: Pb, Kadmiyum: Cd, Kalay: Sn, Kobalt: Co, Alüminyum: Al, Molibden: Mo, Antimon: Sb, Nikel: Ni

dirençli kılabilmek adına immün sistemi destekleyen gıda takviyelerine yönelmişlerdir. Ancak endüstrileşmenin getirmiş olduğu toprak ve sulardaki kirlenmeye bağlı olarak gerek gıda takviyelerinin hazırlandığı hammaddelere gerekse gıda takviyelerinin hazırlandığı üretim bantlarına toksik metal bulaşması söz konusu olabilmektedir. Bu durum ise gıda takviyelerinin içerisinde hiç istenmeyen toksik metal bulaşmasına neden olmakta ve buna bağlı olarak çeşitli zehirlenme tabloları ile oluşabilmektedir.

Aslında gıda takviyeleri için istenen özellik toksik metal düzeylerinin sıfır olmasıdır. Ancak her zaman bu düzeyler elde edilmeyeceğinden dolayı farklı uluslararası denetim kuruluşlar gıda takviyelerinde bulunması gereken maksimum toksik madde limitlerini ve insanlar tarafından tolere edilebilir üst alım limitlerini belirlemişlerdir.

Maruziyeti sonrasında insanlarda kemik erimesi ve diş hastalıklarına, akciğer ve prostat kanserine, düşük doğum ağırlığına sebep olan, ayrıca Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlar için grup I kanserojen sınıfında gösterilen kadmiyumun ve hiperpigmentasyon, keratosis, melanin pigmenti olmayan ciltte bazal hücreli karsinom, hepatomegali, hipertansiyon insidansında artma, miyokardiyal hasar, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, konfüzyon ve hafıza kaybı, nefritis, prostat, böbrek, üreter kanseri ve diyabetes mellitus riskinde artışa neden olan arseniğin düzeyleri çalışmamızdaki bütün örneklerde ATSDR'nin belirlemiş olduğu günlük alım limitlerinin üzerinde tespit edildi (20–32). Atalay ve Ergen'in gıda takviyeleri ve sağlık üzerine etkileri başlıklı derlemelerinde; son zamanlarda ilaç etkileşimlerinden kaynaklı yan etkilerin yanında söz konusu ürünlerle ilgili zehirlenmeler ülkemizde ve dünyada görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca gıda takviyelerinin ilaç olarak değerlendirilmemesi gerektiği, ancak doğru şekilde tüketildiğinde insanların sağlığını olumlu yönde etkileyen maddeler olduğunu ifade etmişlerdir (5). Çalışmamızda Cd ve As için elde ettiğimiz veriler göz önünde bulundurulduğunda Atalay ve Ergen'in çalışmalarında belirttiği gibi bu ürünlerin kullanımlarının akut ya da kronik zehirlenmeler neden olabileceği değerlendirilmektedir.

Aslında insan vücudu için gerekli olan Se, Zn ve Mn gibi eser elementlerin aşırı alınması da zehirlenme

tablolarının oluşmasına neden olabilmektedir. Zn'nin yüksek dozlara bağlı toksisitesi ülsere, akciğerlerde ödeme, mukoz zarlarda ve solunum yollarında tahrişlere neden olabilmektedir (15). Mn parkinson hastalığına yol açabilmektedir (33). Se'nin uzun süreli yüksek miktarda alınımına bağlı saç kaybı, tırnak morfolojisinde değişim, deri lezyonları (kızarma ve kabarma), merkezi sinir sisteminde bozukluklar (felç, parestezi ve hemipleji) görülmektedir (34). Picciano ve ark. ABD'de bebekler, çocuklar ve ergenler arasında gıda takviyesi kullanımı değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmada, ABD'de çocukların %30'dan fazlasının düzenli olarak gıda takviyesi kullandıklarını tespit etmişlerdir (4). Kılıç ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada katılımcıların %38,2'sinin gıda takviyesi kullandıklarını belirtmişlerdir (35). Her iki çalışma göz önüne alındığında toplumun genel olarak üçte birinden fazlasının sağlığını korumak amacı ile gıda takviyesi kullandığı söylenebilir. Burada şu soru önemli hale gelmektedir "gıda takviyeleri sağlığımızı gerçekten korumaktadır yoksa sağlığımıza zarar mı vermektedir?" Bu sorunun cevabı olarak Gravey ve ark. ile Dunbabin ve ark. yapmış oldukları çalışmaları değerlendirirsek cevap aslında zarar verdiği yönünde olacaktır. Çünkü Gravey ve ark. "Asya geleneksel ilaçlarının ağır metal tehlikeleri" başlıklı çalışmalarında gıda takviyesi olarak kullanılan tıbbi bitkilerde toksik metaller olduğunu ve bununla insanların sağlığını olumsuz yönde etkileyeceğini belirtmişlerdir (8). Dunbabin ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada gıda takviyesi olarak kullanılan hint bitkisel ilaçları nedeniyle kurşun zehirlenmelerinin oluştuğunu bildirmişlerdir (11). Aslında yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar da bu iki çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde Zn ile Cd, Hg ve Pb arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Bunun dışında verilerimizde tespit etmiş olduğumuz tüm korelasyonlar pozitif yönlü idi. Zn örneğini irdeleyecek olursak aslında Zn vücutta çeşitli fizyolojik işlemlerin gerçekleşmesi için gerekli bir eser elementtir ve gıda takviyelerine bu nedenle katılabilmektedir. Çalışmamızda test edilen çeşitli marka ve ürünlere ait immün sistemi destekleyici gıda takviyelerinin kullanılması durumunda sağlık açısından yararlarının yanı sıra, ihtiva ettiği halde ürün prospektüsünde

belirtilmeyen As, Hg ve Pb gibi maddelerden dolayı, toksik etkiler oluşturabileceği tespit edildi. Çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde metal bulaşları arasındaki pozitif korelasyon aslında ürünlerin hazırlanması hatta hammadde temini aşamalarında gerekli kontrollerin yetersiz yapıldığı yönünde bir fikir oluşmasına neden olmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızdaki amacımız son yıllarda kullanımı gittikçe artan ve büyük bir sektör haline gelen gıda takviyelerindeki toksik metallerin seviyelerine ait durumu ortaya koymaktır. Bunun dışında gıda takviyelerini ya da sektörü kötülemeye yönelik bir amacımız bulunmamaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gıda takviyelerinde belirli oranlarda toksik metalleri ve aşırı miktarda alındığında toksisite oluşturabilecek eser elementleri tespit etmiş olmamız nedeniyle bu ürünleri sağlıklarını korumak amacıyla kullananların az yada çok toksik metal maruziyeti söz konusudur. Bu nedenle üretici firmaların tüketicileri bilgilendirmek adına uluslararası denetim kuruluşlarının toksik metaller ve eser elementler için belirlemiş olduğu günlük alım limitleri ve kendi ürünlerindeki toksik metal ve eser element düzeylerini gösteren bir bilginin de etiketlerine eklemelerinin uygun olacağı değerlendirilmektedir. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde gıda takviyelerinin hammadde temininde, üretiminde ve pazarlanmasında daha etkin bir yasal düzenleme ve denetimin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Böylece insanların sağlıklarını korumak için kullandıkları gıda takviyelerinden zarar görmelerinin önüne geçilmiş olabilecektir.

Tasdik ve Teşekkür

Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Güzelsoy NA, İzgi B. Balık Yağı Gıda Takviyelerinde Metal Bulaşanlarının (As, Hg, Cd, Pb) Belirlenmesinde Analitik Parametrelerin Optimizasyonu. *J Food Feed Sci.* 2015;15:19–26.
2. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med.* 2001;9(1):2–11.
3. Cohen PA. Assessing supplement safety—the FDA’s controversial proposal. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):389–91.

4. Picciano MF, Dwyer JT, Radimer KL, Wilson DH, Fisher KD, Thomas PR, et al. Dietary supplement use among infants, children, and adolescents in the United States, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Oct;161(10):978–85.
5. Atalay D, Erge SH. Dietary supplements and their effects on health. *Food Heal.* 2018;4(2):98–111.
6. Mol S. Balık Yağı Tüketimi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *J Fish.* 2008;2(4):601–7.
7. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med.* 2013;173(5):355–61.
8. Garvey GJ, Hahn G, Lee R V., Harbison RD. Heavy metal hazards of Asian traditional remedies. *Int J Environ Heal Res.* 2001;11(1):63–71.
9. Kákosy T, Hudák A, Náráy M. Lead intoxication epidemic caused by ingestion of contaminated ground paprika. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(5):507–11.
10. Markowitz SB, Nunez CM, Klitzman S, Munshi AA, Kim WS, Eisinger J, et al. Lead poisoning due to hai ge fen. The porphyrin content of individual erythrocytes. *JAMA.* 1994 Mar 23;271(12):932–4.
11. Dunbabin DW, Tallis GA, Popplewell PY, Lee RA. Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Med J Aust.* 1992;157(11–12):835–6.
12. Olujuhongbe A, Fields PA, Sandford AF, Hoffbrand A V. Heavy metal intoxication from homeopathic and herbal remedies. *Postgrad Med J.* 1994;70(828):764.
13. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1531–40.
14. Şenkal E, Toprak S, Özbörü Aşkan Ö, Göl CA, Durankuş F, Saf C, et al. Effectiveness of Immunity Supporting Drugs in Preventing Respiratory Infections in Nursery Children. *Çocuk Derg.* 2019;19(3):132–7.
15. Yerli C, Cakmakçı T, Şahin U, Tufenkci S. The Effects of Heavy Metals on Soil, Plant, Water and Human Health. *Turkish J Nat Sci.* 2020;9(Special Issue):103–14.
16. Halsted CH. Dietary supplements and functional foods: 2 sides of a coin? *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4 Suppl).
17. Costagliola G, Spada E, Comberiat P, Peroni DG. Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19? *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):1–5.
18. Turksoy VA, Tutkun L, Iritas SB, Gunduzoz M, Deniz S. The effects of occupational lead exposure on selected inflammatory biomarkers. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2019;70(1):36–41.
19. Turksoy VA, Yalvac ES, Simsek OT, Aziz V, Kocoglus S, Tutkun E, et al. Impact of zinc on birth and placental weight in cadmium and lead exposure during pregnancy. *Indian J Forensic Med Pathol.* 2019;12(3):246–54.
20. Jarjou’i A, Izbicki G. Medical Cannabis in Asthmatic Patients. *Isr*

Med Assoc J. 2020;22(4):232–5.

21. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1054–61.
22. Zhai Q, Narbad A, Chen W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity. *Nutrients.* 2015;7(1):552–71.
23. Lin L, Yang H, Xu X. Effects of Water Pollution on Human Health and Disease Heterogeneity: A Review. *Front Environ Sci.* 2022;10:880246.
24. Mazumder DN, Das Gupta J, Santra A, Pal A, Ghose A, Sarkar S. Chronic arsenic toxicity in west Bengal--the worst calamity in the world. *J Indian Med Assoc.* 1998;96(1):4–7.
25. Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Aposhian H V, Beck B, Fowler B, et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environ Health Perspect.* 1999;107(7):593–7.
26. Santra A, Gupta J Das, De BK, Roy B, Mazumder DNG. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol.* 1999;18:152–5.
27. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Chowdhury IA, Faruquee MH, Axelson O. Hypertension and Arsenic Exposure in Bangladesh. *Hypertension.* 1999;33(1):74–8.
28. Benowitz NL. Cardiotoxicity in the workplace. *Occup Med.* 1992;7(3):465–78.
29. Goldsmith S, Arthur HL. Arsenic-Induced Atypical Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med.* 1980;303(19):1096–8.
30. Schenk VW, Stolk PJ. Psychosis following arsenic (possibly thallium) poisoning. *Psychiatr Neurol Neurochirurgia.* 1967;70(1):31–7.
31. Issanov A, Adewusi B, Dummer TJB, Saint-Jacques N. Arsenic in Drinking Water and Urinary Tract Cancers: A Systematic Review Update. *Water.* 2023;15(12):2185.
32. Chakraborty A, Ghosh S, Biswas B, Pramanik S, Nriagu J, Bhowmick S. Epigenetic modifications from arsenic exposure: A comprehensive review. *Sci Total Environ.* 2022;810:151218.
33. Aschner M, Erikson KM, Hernández EH, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: From transport to neuropathology. Vol. 11, *NeuroMolecular Medicine.* 2009;11(4):252–66.
34. Turksoy VA, Tutkun L, Gunduzoz M, Oztan O, Deniz S, Iritas SB. Changing levels of selenium and zinc in cadmium-exposed workers: probable association with the intensity of inflammation. *Mol Biol Rep.* 2019;46(5):5455–64.
35. Kılıç Kanak E, Öztürk SN, Özdemir Y, Asan K, Öztürk Yılmaz S. Gıda takviyeleri kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *NÖHÜ Müh Bilim Derg.* 2021;10(1):168–77.

MÜSİNÖZ BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİNDE MİKROİNVAZYONA ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ

Analysis of Risk Factors Affecting Microinvasion in Mucinous Borderline Ovarian Tumors

Zehra ÖZTÜRK BAŞARIR¹, Sevgi AYHAN¹, Şeyma Banu ARSLANCA²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada müsinöz borderline over tümörlerinin (MBOT) klinik ve patolojik özellikleri ile birlikte stromal mikroinvazyona etki eden risk faktörleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Jinekolojik onkoloji kliniğinde 2005-2019 yılları arasında histopatolojik tanısı MBOT olan 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların preoperatif CA125, CA19.9 düzeyi, FIGO evresi, tümör boyutu, en büyük tümör çapı, stromal mikroinvazyon varlığı, fertilitate sonuçları, uygulanan cerrahi prosedür tipi rekürrens varlığı retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Preoperatif ortalama CA125 seviyesi 22 (5-249) IU/mL iken, CA19.9 ölçümleri 34 (1-1065) IU/mL idi. Mikroinvazyon 76 hastanın %9,2'sinde (n=7) saptanırken, %90,8'inde (n=69) saptanmadı. Definitif cerrahi total abdominal histerektomi & bilateral salpingo-ooferektomi (TAH &BSO) 76 hastanın %53,9'una (n=41), konservatif cerrahi unilateral salpingo-ooferektomi (USO) ise %46,1'ine (n=35) uygulanmıştır. Mikroinvazif grupta preoperatif Ca125 düzeyi, mikroinvazyon saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001). Mikroinvazyon görülen grupta hastaların ileri evre (evre 3-4) saptanma olasılığı anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001). Definitif cerrahi yapılan grup ile konservatif cerrahi yapılan grup arasında nüks oranları açısından fark izlenmedi.

Sonuç: MBOT malign epitelyal over kanserlerine göre genç yaş grubunda tanı aldıklarından, fertilitate istemi olan hastalarda konservatif cerrahi düşünülebilir. Preoperatif CA125 yüksekliği olan hastalarda stromal mikroinvazyon riski artmaktadır ve nüks açısından CA125 serum seviyesi yüksekliği olan hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konservatif Cerrahi, Mikroinvazyon, Müsinöz Borderline Over Tümörü

ABSTRACT

Objective: In this study, the clinical and pathological features of mucinous borderline ovarian tumors (MBOT) and risk factors affecting stromal microinvasion were evaluated.

Material and Methods: Seventy-six patients with histopathological diagnosis MBOT were examined between 2005 and 2019 in our gynecological oncology clinic. Preoperative Ca125, CA19.9 levels, FIGO stage, tumor size, largest tumor diameter, presence of stromal microinvasion, fertility results, type of surgical procedure performed, presence of recurrence of these patients were retrospectively evaluated.

Results: Preoperative median Ca125 level was 22 (5-249) IU/mL, while Ca19.9 measurements were 34 (1-1065) IU/mL. Among 76 patients, 7 had microinvasive MBOT. Of 76 patients, 53.9% (n=41) underwent definitive surgery Total abdominal hysterectomy & bilateral salpingo-oophorectomy (TAH&BSO), and 46.1% (n=35) underwent conservative surgery unilateral salpingo-oophorectomy (USO). Patients with microinvasive MBOT had a statistically significantly rate increase of preoperative Ca125 level of the was found than patients without microinvasive MBOT (p<0.001). Patients with microinvasive MBOT had a significantly higher rate of advanced stage (3-4) than patients without microinvasive MBOT(p<0.001). There was no difference in recurrence rates between the definitive surgery group and the conservative surgery group.

Conclusion: Since MBOTs are diagnosed in a younger age group than malignant epithelial ovarian cancers, conservative surgery may be considered in patients who desire fertility. The risk of stromal microinvasion increases in patients with elevated preoperative CA125, and patients with elevated CA125 serum levels should be followed up regularly in terms of recurrence.

Keywords: Conservative Surgery, Microinvasion, Mucinous Borderline Ovarian Tumor

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Kliniği.
²Etlik Şehir Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Kliniği.

Zehra ÖZTÜRK BAŞARIR, Uzm. Dr.
(0000-0001-8219-116X)
Sevgi AYHAN, Uzm. Dr.
(0000-0003-1697-8583)
Şeyma Banu ARSLANCA, Uzm. Dr.
(0000-0003-2494-3372)

İletişim:

Uzm. Dr. Zehra ÖZTÜRK BAŞARIR
Bilkent Şehir Hastanesi Jinekolojik
Onkoloji Cerrahi Kliniği Ankara/Türkiye

Geliş tarihi/Received: 15.08.2023
Kabul tarihi/Accepted: 20.09.2023
DOI: 10.16919/bozoktip.1343582

Bozok Tıp Derg 2023;13(4):103-110
Bozok Med J 2023;13(4):103-110

Giriş

Müsinöz borderline over tümörleri (MBOT), müsin içeren gastrointestinal tip hücrelerine benzeyen epitel hücrelerinde proliferasyon, nükleer atipi ve destrüktif stromal invazyonun yokluğu ile karakterizedirler (1). Müsinöz epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %10-15 sini ve borderline over tümörlerinin ise %30-50 sini oluştururlar (2). Sıklıkla unilateral, düzgün yüzeyle, büyük adneksiyal kitleler şeklinde saptanan bu tümörlerde mikroinvazyon oldukça seyrek görülür (%10-20) (3). MBOT, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2020'de tekrar değerlendirilerek endoservikal alt tipi seromüsinöz olarak ayrı kategoride tanımlanmış ve MBOT'dan ayrılmışlardır (2).

Batı ülkelerinde en sık ikinci, Asya'da ise en sık görülen borderline over tümör tipi olan bu lezyonlar hafif hücresele atipi ile birlikte büyük kitleler oluşturur ve sıklıkla erken evrede tanı alırlar (3). Bu nedenle, hemen tüm evrelerde 5 yıllık sağ kalım %95 kadar yüksek oranlarda belirtilmektedir (3,4). Daha genç yaşta tanı alan bu hastalarda fertilitate istemi ve erken menoz komplikasyonları ile karşı karşıya kalmak istenmeyen hastalar için fertilitate koruyucu cerrahi tercih edilir (3,4). Bu olumlu tabloya karşın nüksler görülebilir ve bu yönden hastanın ameliyat sonrası yakın takibi önem arz etmektedir (4,5).

Literatürde MBOT konusunda yapılan çalışmalar az sayıdadır. MBOT için risk faktörleri ileri evre, mikroinvazyon ve hasta yaşı şeklinde belirtilmektedir (3-5). Bu çalışmada birincil amacımız retrospektif olarak MBOT hastalarının klinikopatolojik özelliklerini analiz etmektir. İkincil amacımız ise MBOT hastalarında mikroinvazyona etki eden risk faktörlerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2005 ile Temmuz 2019 yılları arasında jinekolojik onkoloji departmanında patolojik tanısı müsinöz borderline over tümörü (MBOT) olan 76 hasta dahil edilerek incelenmiştir. Benign müsinöz adenomlar, nonmüsinöz borderline over tümörler, eş zamanlı invaziv malignite tanısı alan hastalar, ekstraovaryen orjinli müsinöz tümörler ile ilişkili müsinöz asit, psödomiksoma peritonei varlığı, metastatik over tümörleri ve takip verisi iki yıldan az veya düzensiz hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Peritoneal implantın bulunması ekstraovaryen orjinli müsinöz borderline

tümör olarak kabul edilmiştir (6). Bu hasta grubu da ekstraovaryen kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için kurumun etik kurulundan onay alınmıştır (26.05.2023, no:E2-23-4163). Çalışmaya katılan hastalardan hastanenin klinik verilerini kullanmak için bilgilendirilerek yazılı onam alındı. Hastanın yaşı, parite sayısı, preoperatif CA125, CA19.9 düzeyi, tümörün histolojik tipi, FIGO evresi, tümörün lokalizasyonu, tümör boyutu, en büyük tümör çapı, stromal mikroinvazyon varlığı, fertilitate sonuçları, uygulanan cerrahi prosedür tipi, lenf nodu örnekleme, çıkarılan lenf nodu sayısı, izlem süresi ve rekürrens varlığı; kurumun dosyaları ile elektronik veri tabanından elde edildi. Tüm operasyonlar jinekoonkologlar tarafından gerçekleştirildi. Cerrahi prosedür olarak unilateral salpingooferektomi, total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, peritoneal sitoloji, multipl peritoneal biyopsiler, appendektomi, infrakolik omentektomi ve/veya lenf nodu diseksiyonu (örnekleme/sistematik) hastanın yaşına, fertilitate arzusuna göre uygulandı. Fertilitate istemi olan ve premenopozal yaş grubundaki kadınlara konservatif cerrahi tercih edildi. Overlerden en az birinin bir bölümünün ve uterusun bırakılmış olması "konservatif cerrahi" olarak tanımlandı. Postmenopozal yaş grubu ve/veya gebelik arzusu olmayan ve ciddi kanser anksiyetesi olan hastalarda ise definitif cerrahi tercih edildi. Her iki overin ve uterusun alınmış olması "definitif cerrahi" olarak tanımlandı. Cerrahi evreleme olarak hastalara multipl peritoneal örnekleme, omentektomi, appendektomi ve lenf nodu diseksiyonu (örnekleme/sistematik) uygulandı. Hastalar patoloji raporlarına göre FIGO 2018 evrelemesine göre revize edildi(7). Tüm cerrahi materyaller jineko-onkoloji alanında uzman patoloğlar tarafında değerlendirildi. Mikroinvazyon en büyük stromal invazyon çapının 5 mm fazla olmaması olarak tanımlandı. Cerrahi geçiren hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5 yıl sonunda yılda bir takip edildi. Takipler esnasında fizik, pelvik muayenesi ve tümör belirteçleri ile pelvik ultrasonografi uygulandı. Hastalarda nüks şüphesi varlığında oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Çalışma

verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Multivariate analiz olarak; mikroinvazyon pozitifliği üzerine diğer risk faktörlerinin etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmanın kohortunda 76 hastanın ortanca tanı yaşı 39 (20-68) olarak bulundu. Hastaların ortanca takip süresi 109 (44-176), ay'dı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1 de sunulmuştur. Toplamda 76 hastanın 71'i (%93,4) erken evre (Evre 1-2) olarak sadece 5 hasta (%6,6) ileri evre (evre 3-4) olarak tespit edildi. Tümör boyutu ortanca 12 (3-30) cm ve ortanca tümör hacmi 661,25 (18-12240) cm^3 olarak saptandı. Ameliyat öncesi ortanca CA125 seviyesi 22 (5-249) IU/mL iken, CA19.9 ölçümleri 34 (1-1065) IU/mL idi. Çalışmaya katılan olguların CA125 ölçümleri ile en büyük tümör hacmi ve en büyük tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların CA19.9 ölçümleri ile en büyük tümör boyutu arasında pozitif yönlü (CA19.9 değeri arttıkça tümör boyutu artan) %30 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r = 0,300$; $p = 0,009$; $p < 0,01$). Hastaların CA19.9 ölçümleri ile en büyük tümör hacmi arasında pozitif yönlü (CA19.9 değeri arttıkça tümör hacmi artan) %30,4 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r = 0,304$; $p = 0,008$; $p < 0,01$) (Tablo 2). 76 hastanın %9,2'sinde ($n = 7$) mikroinvazyon saptanırken, %90,8'inde ($n = 69$) saptanmamıştır. 76 hastanın %53,9'una ($n = 41$) definitive cerrahi (TAH ve bilateral salpingooferektomi), %46,1'ine ($n = 35$) konservatif cerrahi (unilateral salpingo oferektomi) uygulanmıştır. 14 (%18,4) hastaya evreleme cerrahisi uygulanmadı. 62 (%81,6) hastaya evreleme cerrahisi

uygulandı. 62 hastadan 12 tanesine relaparotomi esnasında evreleme cerrahisi uygulandı. Hastaların %81,6'sında ($n = 62$) lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve ortalama çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama $49,06 \pm 15,97$ olarak saptandı. İzlem süresince %5,3'ünde ($n = 4$) nüks saptandı. Hastaların %25'i ($n = 19$) nullipar iken, %75 ($n = 57$) multipar olarak saptandı (Tablo 1)

Mikroinvazif grup yaş ortancası 39 (20-68), mikroinvazyon gözlenmeyen kontrol grubun ise yaş ise 44 (26-52) olarak saptandı. Mikroinvazif grup preoperatif CA125 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Mikroinvazyon görülen grupta hastaların ileri evre (evre 3-4) saptanma olasılığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Tümör boyutları ve tümör hacimleri, preoperatif ortanca CA19.9 ölçümleri, uygulanan cerrahi tipi, appendiks tutulumu ve rekürrens görülme oranları açısından mikroinvazif grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Mikroinvazyonla ilişkili risk faktörlerini belirlemek için multivaryant analiz uygulandı. CA 125 yüksekliği mikroinvazyon görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı tek prognosik faktör olarak bulunmuştur (OR:1,028 (%95 CI:1,006-1,050, $p < 0,001$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Müsinöz borderline over tümörleri, benign ve malign olarak sınıflandırılmayan borderline over tümörleri içerisinde ikinci sıklıkta görülen tümörlerdir ve tüm over tümörlerinin %10-15 kadarının oluştururlar (1,2). MBOT sıklıkla erken evrelerde ve 30-50 yaşları arasında tanı alırlar (8). Bizim çalışmanın sonuçları incelendiğinde de, çalışma grubumuzda yer alan 76 hastanın 71'i (%93,4) erken evre (Evre 1-2) olarak tespit edilmiştir. Konservatif cerrahi yapılan grup ile definitif cerrahi yapılan grup arasında nüks görülme oranları açısından fark saptanmamıştır. Mikroinvazyon görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı tek prognosik faktörün CA125 yüksekliği olduğunu tespit ettik.

Sahraoui ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada 27 yıl takip süresince toplam 49 MBOT'li hastanın yaş ortalaması 48'di (9). Benzer şekilde Cömert ve arkadaşlarının yaptığı 75 MBOT tanılı hastaların median yaş düzeyi 38 olarak yayınlanmıştır (10). Bizim

Tablo 1. MBOT tanılı Hastaların kliniko-patolojik karakteristikleri

Yaş	Ort±Ss	39,67±12,87
	Medyan (Min-Maks)	39 (20-68)
	≤40 yaş	39 (%51,3)
	>40 yaş	37 (%48,7)
Tümör Boyutu	Ort±Ss	13,20±6,14
	Medyan (Min-Maks)	12 (3-30)
Tümör Hacmi	Ort±Ss	1459,31±2051,25
	Medyan (Min-Maks)	661,25 (18-12240)
Ca125	Ort±Ss	37,39±40,41
	Medyan (Min-Maks)	22 (5-249)
Ca19.9	Ort±Ss	69,80±147,96
	Medyan (Min-Maks)	34 (1-1065)
İnvazyon	Yok	69 (%90,8)
	Var	7 (%9,2)
Operasyon	Definitif cerrahi(TAH+USO)	41 (%53,9)
	Konservatif cerrahi(USO)	35 (%46,1)
Apendiks	Normal	51 (%67,1)
	Anormal	25 (%32,9)
Nüks	Yok	72 (%94,7)
	Var	4 (%5,3)
Takip Süresi	Ort±Ss	110,57±35,01
	Medyan (Min-Maks)	109 (44-176)
Lenf nodu	Yok	14 (%18,4)
	Var	62 (%81,6)
Total Lenf Nodu sayısı	Ort±Ss	49,06±15,97
	Medyan(Min-Max)	45(14-110)
İkincil operasyon	Yok	64 (%84,2)
	Var	12 (%15,8)
Evre	Erken Evre	71 (%93,4)
	İleri Evre	5 (%6,6)

MBOT:Müsinöz borderline over tümörü, **TAH:**Total abdominal histerektomi, **USO:**Unilateral salpinoferektomi, **ORT:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **MIN:** Minimum, **MAX:** Maksimum

Tablo 2. En Büyük Tümör Hacmi ve En Büyük Tümör Boyutu ile Ca125 ve Ca19.9 Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		En Büyük Tümör Boyutu	En Büyük Tümör Hacmi
Ca125	r	0,189	0,196
	p	0,102	0,090
Ca19.9	r	0,300	0,304
	p	0,009**	0,008**

r= Spearman'ın Korelasyon Katsayısı, **p<0,01

Tablo 3. Mikroinvaziv grup ile kontrol grubu arasında değişkenlerin dağılımı

		kontrol grup (n=69)	mikroinvaziv grup (n=7)	p
Yaş	Ort±Ss	39,41±13,24	42,29±8,62	^a 0,500
	Medyan (Min-Maks)	39 (20-68)	44 (26-51)	
	≤40 yaş	37 (94,9)	2 (5,1)	^b 0,256
	>40 yaş	32 (86,5)	5 (13,5)	
Tümör Boyutu	Ort±Ss	13,05±6,18	14,66±5,86	^a 0,393
	Medyan (Min-Maks)	12 (3-30)	13 (7-22)	
Tümör Hacmi	Ort±Ss	1414,46±2067,20	1901,35±1978,19	^a 0,199
	Medyan (Min-Maks)	576 (18-12240)	1057,92 (294-5148)	
Ca125	Ort±Ss	30,59±28,75	104,43±75,32	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	20 (5-174)	84 (33-249)	
Ca19.9	Ort±Ss	67,46±152,57	92,86±95,60	^a 0,053
	Medyan (Min-Maks)	34 (1-10655)	50 (15-284)	
Operasyon	Definitif cerrahi	35 (%85,4)	6 (%14,6)	^b 0,116
	Konservatif cerrahi	34 (%97,1)	1 (%2,9)	
Apendiks	Normal	48 (%94,1)	3 (%5,9)	^b 0,209
	Anormal	21 (%84,0)	4 (%16,0)	
Nüks	Yok	65 (%90,3)	7 (%97,7)	^b 1,000
	Var	4 (%100,0)	0 (%0,0)	
Evre	Erken Evre	69 (%97,2)	2 (%2,8)	^b 0,001**
	İleri Evre	0 (%0,0)	5 (%100,0)	

^aMann Whitney U Test, ^bFisher's Exact Test, ^cFisher Freeman Halton Test, **p<0,01, **ORT**: Ortalama, **SS**: Standart Sapma, **MIN**: Minimum, **MAX**: Maksimum

Tablo 4. Mikroinvazyon Pozitifliği Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	p	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
En büyük tümör hacmi	0,953	1,000	1,000	1,001
Ca125	0,010*	1,028	1,006	1,050
Ca19.9	0,905	1,000	0,994	1,006
Constant	0,001**	0,034		

r= Spearman'ın Korelasyon Katsayısı, **p<0,01

çalışmamızda da MBOT olgularda median yaş düzeyi 39 olarak tespit edilmiş ve literatürle farklılık olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda mikroinvazyon için değerlendirilen risk faktörlerinden CA125 yüksekliği multivaryant analizde anlamlı tek faktör olarak bulunmuştur. Müsinöz over tümörlerinin tanı ve ameliyat sonrası izlemde nüks açısından değerlendirmek amacıyla CA125, CA19.9

ve karsinoembriyonejik antijen (CEA) yardımcı olarak kullanılan serum belirteçleridir. (11) Cömert ve ark. yaptığı çalışmada MBOT ortanca CA125 düzeyi 23,5 IU/ml olarak bildirmişlerdir (10). Lertkchachonsuk ve ark. 221 benign müsinöz over tümörü, 65 MBOT ve 28 müsinöz over kanseri hastasını içeren çalışmada borderline ve müsinöz over kanserlerinde CA19.9, CA125 ve CEA düzeyi benign vakalara göre istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Ayrıca Ca125 düzeyinin, CA19.9 ve CEA düzeyine göre MBOT ve over kanserinde en yüksek tanı koydurucu değeri olduğunu bildirmişlerdir (11). Benzer başka bir çalışmada ise Tamakoshi ve ark. MBOT hastaların %52'sinde serum CA125 seviyesi, %45'inde CA19.9 ve %33'sinde CEA yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (12). Farklı bir görüş olarak, Engelen ve ark. yaptığı çalışmada müsinöz bordeline over alt grubunda serum CA19.9 düzeyi yüksekliğini, serum CA125 ve CEA belirteçlerine göre daha yüksek sıklıkla olduğunu yayınlamışlardır (CA19.9 %57, CA125 %15, CEA %11) (13). Song ve ark., preoperatif CA125 yüksekliği seröz ve müsinöz BOT hastalığının ileri evre olmasının ve seröz BOT lar için sağ kalım sonuçları açısından kötü prognostik belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Fakat serum CA19.9 yüksekliğinin ise ileri evre ve kötü prognozla ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir.(14) Bizim çalışmamızda ortanca CA125 serum düzeyi 22 IU/ml (5-249) ve CA19.9 serum düzeyi 50 IU/ml (15-284) idi. Çalışmamızda multivariate analizde CA125 serum seviyesi yüksek olması mikroinvazyonu öngörmek için tek prognostik faktör olarak saptanmıştır.

MBOT tanısı anında unilateral büyük kitleler şeklinde saptanırlar ve ortalama 16 cm (4-32) boyutundadırlar. Sahraoui ve ark. yaptığı çalışma yaptığı retrospektif çalışmada toplam 49 MBOT'lu hastanın ortalama kistin boyutları 220 mm olarak bildirmişlerdir (9). Benzer olarak Güngördük ve ark. yaptığı çalışmada median tümör boyutu 113 (30-420) mm olarak yayınlamışlardır (15). Bizim çalışmadaki kitlelerin boyutları da literatürle benzer şekilde median değeri 120 (30-300) mm olarak saptanmıştır.

MBOT evreleme cerrahi tedavisine intraoperatif appendektomi eklenmesi konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Cosyng ve ark. 12 çalışmayı içeren sistematik derlemede appendiksin primer müsinöz tümörü ile MBOT hastalarda appendiks normal görünümde ise appendektomi yapılmasının gerekli olmadığını bildirmişlerdir. (16) Benzer olarak, Güngördük ve ark. yaptığı çalışmada 364 MBOT tanılı hasta üzerinde yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada appendektomi yapılmasının istatistiksel olarak rekürrens ve toplam sağ kalım sonuçlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir (15). Fakat Kleppe ve ark. yaptığı çalışmada 214 hastayı içeren MBOT hastasının 4 (%1,9)

tanesinde primer appendiks malignitesi bulmuşlardır ve hastalara rutin appendektomi yapılmasını önermişlerdir (17). Bizim çalışmada hastaların tümüne appendektomi uygulanmış ve hastaların hiçbirinde primer appendiks malignitesi saptanmamıştır. Hastaların %76,1 (n=51) normal appendiks saptanırken %19,6 (n=15) lenfoid hiperplazi %13,1 (n=10) periappendisit saptanmıştır.

Çok merkezli bir çalışmada cerrahi evreleme yapılmasının (lenfadenektomi ve omentektomi) sağ kalım sonuçlarına etkisi olmadığını ve bildirmişlerdir (15). Benzer başka bir çalışmada Schemeler ve ark. 107 MBOT tanılı hastalar arasında lenfadenektomi cerrahisi yapılan grupta lenf nodu metastazı saptanmamış ve lenf nodu cerrahisi yapılmasının hastalısız sağ kalım ve kaba sağ kalım sonuçları üzerine etkisi olmadığını raporlamışlardır. Yazarlar MBOT hastalarında lenfadenektomi yapılmasına gerek olmadığını belirtmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda hastaların %81,6 (n=62) hastaya lenf nodu diseksiyonu uygulandı ve hastaların hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmadı. Bu durum müsinöz borderline over tümörleri tedavisinde lenf nodu cerrahisine gerek olmadığı kanısını destekler niteliktedir.

Fertilite koruyucu cerrahi yapılması konusunda literatürde tartışmalı görüşler bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak Güngördük ve ark. tarafından büyük seri içeren multisentrik bir çalışmada konservatif cerrahinin (fertilite koruyucu cerrahi) nüks riskini arttırmadığını ve sağ kalım sonuçlarına etkisi olmadığını bildirmişlerdir (15). Fakat, Sun ve ark. yaptığı 76 MBOT tanılı hastalarda konservatif cerrahi uygulanmasının definitif cerrahi yapılmasına göre nüks riskini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığını raporlamışlardır. Bu çalışmada kistektomi ve unilateral salpingo-ooferektomi yapılma oranları verilmemiştir (8). Bizim çalışmamızda nüks olan hastalar arasında geçirilen cerrahi tipi açısından konservatif cerrahi ile definitif cerrahi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Bizim hastalarımızın tamamına kistektomi yerine unilateral salpingo-ooferektomi operasyonu uygulanmış olması nüks açısından fark saptanmaması nedeni olabilir. Literatürde nüks oranları %3,5-%12 oranında değişmektedir. (19,20) Bizim çalışmada nüks oranımız % 5,26 (n=4)'dür ve literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Khunamornpong ve ark. yaptığı 171 MBOT tanılı

hastanın %18,1'inde mikroinvazyon saptanmıştır. Mikroinvazyon saptanması nüks gelişme riski için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$) (21). Diğer başka bir çalışmada Kim ve ark. %29,8 oranında mikroinvazyon bildirmişlerdir ve mikroinvazyon varlığı nüks ve sağkalım sonuçları ile istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (22). Bizim çalışmamızda mikroinvazyon oranı %9,2 ($n=7$) bulunmuştur ve mikroinvazyon varlığına göre olgularda nüks görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif çalışmaların doğası, kısıtlı hasta sayısı, nüks sayılarının az olması nedeniyle nükse etki eden prognostik faktörlerin çalışılmamasıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak preoperatif CA125 yüksekliği olan hastalarda stromal mikroinvazyon riski artmaktadır. Bizim çalışmamızda preoperatif CA125 düzeyi mikroinvazyonu tahmin etmek açısından faydalı biri prognostik belirteçtir ve hastaların nüks açısından CA125 serum seviyesi yüksekliği olan hastaların yakın takip edilmesi gerekebilir. Ayrıca uygulanan cerrahi tipine bağlı nüks açısından fark saptanmamasından ötürü fertilitate arzusu olan MBOT hastalarında konservatif cerrahi düşünülebilir.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığı yazarlar tarafından bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. World Health Organization classification of tumors of the female reproductive organs. 4th ed Lyon, France: IARC, 2014, 104-15.
2. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoedel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Oct;81(10):1145-53.
3. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Arch. 2016;470(2): 125-42.
4. Tropé CG, Kaern J, Davidson B: Borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012;26:325–36.
5. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al: Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rev

Anticancer Ther 2010;10:1115– 24.

6. Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, Merino MJ, Silva E, Werness BA, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. Hum Pathol. 2004 Aug;35(8):949-60.
7. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum. Int. J. Gynecol. Obstet. 2018; 143: 59–78.
8. Sun L, Li N, Song Y, Wang G, Zhao Z, Wu L. Clinicopathologic features and risk factors for recurrence of mucinous borderline ovarian tumors: A Retrospective study with follow-up of more than 10 years. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(9):1643-49.
9. Sahraoui G, Fitouri A, Charfi L, Driss M, Slimane M, Hechiche M, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: pathological and prognostic study at Salah Azaiez Institute. Pan African Medical Journal. 2022;41(349):142-7.
10. Cömert DK, Üreyen I, Karalok A, Taşçı T, Türkmen O, Öcalan R, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: Analysis of 75 patients from a single center. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016 Jan 12;17(2):96-100.
11. Lertkachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermluk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. J Obstet Gynaecol Res. 2020 Nov;46(11):2287-91.
12. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, Tomoda K, Obata NH, Wakahara F, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. Gynecol Oncol. 1996 Jul;62(1):67-72.
13. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, K A ten Hoor, P H Willemse, J G Aalders, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2000;78(1):16–20.
14. Song T, Lee DH, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, et al. Elevated preoperative CA125 or CA19-9 in borderline ovarian tumors: Could it be suggestive of advanced stage or a poor Prognosis? Gynecol Obstet Invest. 2018;83(1):45-51.
15. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, Almuheimid J, Gokulu SG, Cetinkaya N, et al. The impact of surgical staging on the prognosis of mucinous borderline tumors of the ovaries: A Multicenter Study. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5609-16.
16. Cosyns S, De Sutter P, Tournaye H, Polyzos NP. Necessity of appendectomy for mucinous borderline ovarian tumors. Systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2016 Nov;294(6):1283-9.
17. Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, Massuger L, Slangen BF, Van de Vijver KK, et al. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. Gynecol Oncol. 2014 May;133(2):155-8.

18. Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):269-73.
19. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1320-7.
20. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1312-9.
21. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S. Mucinous tumor of low malignant potential (« borderline » or « atypical proliferative » tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(3):218–30.
22. Kim KR, Lee HI, Lee SK, Ro JY, Robboy SJ. Is stromal microinvasion in primary mucinous ovarian tumors with "mucin granuloma" true invasion? *Am J Surg Pathol.* 2007 ;31(4):546-54.

UNILATERAL PERCUTANEOUS KYPHOPLASTY IN PATIENTS WITH PAINFUL OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES; SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ağrılı Osteoporotik Vertebra Kompresyon Kırığı Olan Hastalarda Tek Taraflı Kifoplasti Uygulaması; Tek Merkez Deneyimi

Ferhat EGE¹, Mert AKBAŞ²

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to evaluate the outcomes of unilateral percutaneous kyphoplasty (PKP) performed in treatment-resistant patients with osteoporotic vertebral fractures.

Material and Methods: The study sample consisted of eight patients with painful osteoporotic compression fractures who did not respond to conservative treatment methods. However, the respective clinical results were evaluated based on radiological findings pertaining to 18 operated vertebrae of the said eight patients. The Oswestry Disability Index (ODI) scores and Visual Analogue Scale (VAS) scores were recorded before the procedure and at the 1st-month and 6th-month follow-up visits. Vertebral angle (VA), and anterior height (AH), central height (CH) and posterior height (PH) of the superior and inferior endplates of the vertebrae were measured before the procedure and at the 6th-month follow-up using direct radiography.

Results: Mean VAS and ODI scores decreased 70.5% and 72%, respectively, over a 6-month period. The mean vertebral height increased after kyphoplasty, as reflected by a 3.15% increase in AH, 24.6% increase in CH and 0.99% increase in PH. Additionally, VA was found to have increased by 13.6%.

Conclusion: The results of this study featuring a small patient population indicated that unilateral balloon PKP can be used safely and effectively to achieve earlier mobilization with faster pain relief and fewer complications.

Keywords: Osteoporosis; Kyphoplasty; Pain; Fractures; Compression

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda medikal tedaviye dirençli osteoporotik vertebra kırığı olan hastalarda tek taraflı kifoplasti uygulaması ile ilgili sonuçları paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya ağrılı osteoporotik kompresyon kırığı olan ve konservatif tedaviye yanıt alınamayan 8 hasta dahil edildi. Klinik sonuçları hasta sayısı üzerinden değerlendirirken radyolojik sonuçları işlem yapılan 18 vertebra sayısı üzerinden değerlendirildi. İşlem öncesi, 1. ay ve 6. ay kontrollerinde oswestry disability indeksi (ODİ) skorları ve vizüel analog skala (VAS) skorları, kaydedildi. Direkt radyografi kullanılarak işlem öncesi ve 6. ay kontrolünde vertebral açı (VA), vertebral üst ve alt uç plakların ön yüksekliği (AH), merkezi yüksekliği (CH) ve arka yüksekliği (PH) ölçüldü.

Bulgular: VAS skor ortalaması ve ODİ skor ortalamasında 6 aylık süreçte sırası ile %70,5 ve %72 lük bir azalma gözlemlendi. Ortalama vertebra yüksekliğinin kifoplasti işleminden sonra AH % 3,15, CH % 24,6 ve PH % 0,99 artış saptandı. VA'da %13,6 lik bir artış saptanmıştır.

Sonuç: Kısıtlı hasta popülasyonumuzla ilgili deneyimler, balon kifoplastinin hızlı ağrı kesici ve daha az komplikasyonla daha erken mobilizasyon elde etmek için etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz; Kifoplasti; Ağrı; Kırık; Kompresyon

¹Department of Algology,
Hatay Training and Research Hospital,
Hatay,
Türkiye
²Department of Algology,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya,
Türkiye

Ferhat EGE, Uzm. Dr.
(0000-0002-5187-1856)
Mert AKBAŞ, Prof. Dr.
(0000-0001-9545-0642)

İletişim:

Uzm. Dr. Ferhat EGE
Department of Algology, Hatay Training
and Research Hospital Hatay/Türkiye

Geliş tarihi/Received: 25.06.2023

Kabul tarihi/Accepted: 14.11.2023

DOI: 10.16919/bozoktip.1319894

Bozok Tıp Derg 2023;13(4):111-117

Bozok Med J 2023;13(4):111-117

INTRODUCTION

Osteoporosis is the most common form of metabolic bone disease and is characterized by decreased bone mineral density due to increased bone resorption and increased fracture risk. Osteoporosis is a major public health problem (1). It is estimated that more than 40% of postmenopausal women and approximately 25-33% of men will develop a fracture at some point in life (2). Vertebral compression fractures are the most common type of osteoporotic fracture (1). Magnetic Resonance Imaging (MRI) is particularly useful in demonstrating whether the fracture is acute or chronic (3). Conservative treatment of osteoporotic vertebral fractures (OPVFs) includes methods such as bed rest, corset wearing, medical therapy and physical therapy. However, at times, conservative treatments may be insufficient. In patients, where conservative treatments are insufficient, surgical treatment may also fail because of poor osteoporotic bone quality (4). Percutaneous kyphoplasty (PKP) is one of the treatment options that can be utilized in such cases where conservative and surgical treatments fall short. PKP was developed by Mark Reiley in 1998 and described by Garfin et al. in the PKP procedure, before the injection of polymethyl methacrylate (PMMA) from the pedicle, the balloon is guided through the cannula and inflated to create a cavity and raise the vertebra. Pasty PMMA is filled into the created cavity and checked with fluoroscopy (5). PKP is a minimally invasive surgical method in the treatment of OPVFs that allows mobilization and early return to normal life in a short time through pain reduction and fracture stabilization.

In the light of the foregoing, this study was carried out to evaluate the outcomes of unilateral PKP performed in treatment-resistant patients with osteoporotic vertebral fractures.

MATERIAL AND METHODS

This study was designed as a retrospective descriptive study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Health Sciences (2023-07/2023-474). The study was carried out in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki. The sample of the study consisted of 8 patients with painful osteoporotic compression fractures who did not respond to conservative treatment methods and

underwent PKP in the Department of Algology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, between 2018-2022. The physical examination of the patients revealed that their spinal movements were painful and limited. None of the patients had a neurological deficit. PKP was not planned for patients with radicular pain, uncorrectable coagulopathy disorders, PMMA allergy, myelopathy findings due to spinal stenosis, ongoing infection, benefit from conservative treatment, and patients with asymptomatic fractures.

Oswestry Disability Index (ODI) and Visual Analogue Scale (VAS) scores were recorded before the procedure, at the 1st-month and 6th-month follow-up visits. In our study, clinical and radiological findings of 18 operated vertebrae of 8 patients who underwent kyphoplasty were evaluated.

ODI is a questionnaire consisting of 10 questions measuring the severity of pain, personal care, lifting, walking, sitting, standing, social life, sleeping, travel status, and cognitive status of pain. Each question is evaluated between 0-5 points. When the total score is calculated, it is multiplied by two and expressed as a percentage. The maximum score is "100" and the minimum score is "0". It is known that as the total score increases, functional competence decreases and disability increases (6).

The pain levels of the patients were evaluated with VAS. VAS is a widely used and validated measurement tool for assessing bodily pains. In assessing pain with VAS, one end of a 100 mm (10 cm) ruler is considered to indicate zero pain level and the other end severe pain level, and patients are asked to show the point corresponding to the pain they feel on this ruler. Higher values indicate more severe pains.

The patients were evaluated with radiography and magnetic resonance imaging (MRI). The MRI, particularly short tau inversion recovery (STIR) MRI and T1-weighted (T1W) MRI, revealed fracture and bone marrow edema. Eighteen vertebrae of 8 patients included in the study who underwent kyphoplasty were evaluated radiologically. The 18 vertebrae operated on with kyphoplasty were as follows: 4 vertebrae at the L1 level, 3 vertebrae at the L2 level, 5 vertebrae at the L3 level, 3 vertebrae at the L4 level, and another 3 vertebrae at the L5 level. Radiological controls of the patients were performed at the 6th-month follow-up

visit in the light of the dorsolumbar radiographs. The clinical and radiological results were evaluated based on the number of examined patients and vertebrae, respectively. The vertebral angle (VA) was calculated according to the angle of intersection of the lines that intersect parallel to the superior and inferior end plates of the fractured vertebra (7). VA was calculated before the procedure and at the 6th-month follow-up visit (Figure 1). A total of three sites were defined for the measurement of anterior height (AH), central height (CH), and posterior height (PH) of the superior and inferior end plates of the vertebrae using direct radiography. Accordingly, AH, CH, and PH were measured preoperatively and at the 6th-month follow-up visit postoperatively.

Vertebral integrity was examined in detail via MRI obtained from the sagittal and axial planes, and the entrance side and level were determined for PKP. For the PKP procedure, patients were placed on the operating table in the prone position, preferably under sedation anesthesia. With the guidance of fluoroscopy, the pedicles to be operated were determined and the end-plate view, the symmetrical base of which was not visible, was brought to the appropriate position. The fracture site was determined by fluoroscopy and local anesthesia was applied.

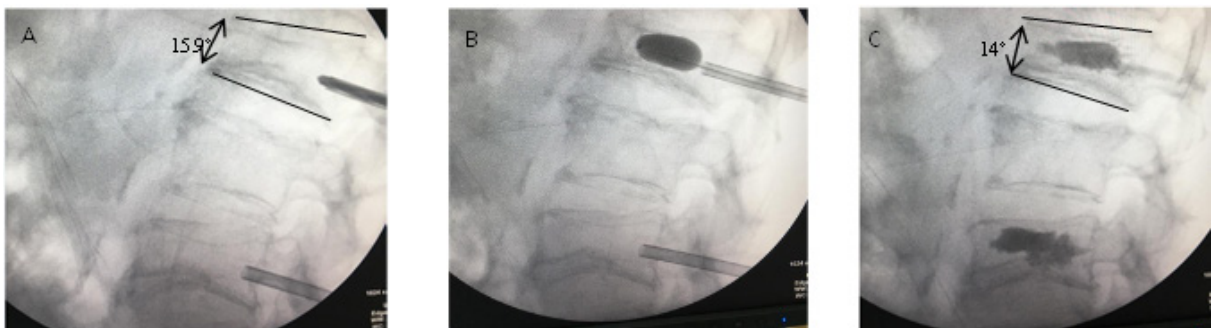
Transpedicular access routes were preferred. After a small skin incision made with a scalpel, the pedicle of the fractured vertebra was entered using a Jamshidi needle and a mallet, accompanied by fluoroscopy. The lateral and anterior-posterior images obtained with

fluoroscopy were used to determine whether it was in the vertebral body. Under the guidance of anterior-posterior radiography, the lateral view was achieved by moving forward within the pedicle until reaching the middle of the pedicle. The needle was advanced to enter the corpus. In the meantime, whether the patients had radicular pain was checked. After checking whether it was in the bone tissue with Kirschner wire (K-wire), the needle was removed by placing the wire on the anterior lower wall of the vertebra. A working cannula was placed under the guidance of K-wire. Drilling was used to make room in the fracture. Before PMMA injection, the balloon is guided through the cannula and inflated to create a cavity and raise the vertebra. Fluidic PMMA was injected under pressure through the cannula. In the meantime, whether the vertebral body was filled or PMMA had escaped out of the fracture was checked by fluoroscopy (Figure 1). All patients were discharged after an average of 5 hours based on the results of direct radiography performed after the procedure.

Statistical Analysis

The research data were analyzed using the SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, U.S., 2012) software package. Descriptive statistics were expressed using mean, standard deviation, minimum, and maximum. Shapiro-Wilk test was used to determine whether the variables conform to normal distribution. Subsequently, Wilcoxon test were used for statistical

Figure 1. A lateral image of the inflated balloon tamps in the fractured vertebral body (A),(B). A small volume of bone cement was injected just posterior to the bony defect to build a barrier. Lateral (C) and anterior-posterior (D) images of the bone cement that filled the cavity in the fractured vertebral body, respectively. Cement leakage was not detected.



analyses. The significance level was set at 0.05. software package. Descriptive statistics were expressed using mean, standard deviation, minimum, and maximum. Shapiro-Wilk test was used to determine whether the variables conform to normal distribution. Subsequently, Wilcoxon test were used for statistical analyses. The significance level was set at 0.05.

RESULTS

PKP was performed in 18 vertebrae of eight patients, 6 (75%) female and 2 male (25%), due to osteoporotic vertebral compression fractures. The mean age of the patients was 62.5 (min.55, max. 89) years. The major symptom in all cases was pain and there was no neurological deficit. The 18 vertebrae operated on with kyphoplasty were as follows: 4 (22%) vertebrae at the L1 level, 3 (17%) vertebrae at the L2 level, 5 (27%) vertebrae at the L3 level, 3 (17%) vertebrae at the L4 level, and another 3 (17%) vertebrae at the L5 level. Analysis of the types of the compression fractures in the vertebrae revealed that there was wedge fracture in 11 vertebrae, biconcave fracture

in 6 vertebrae, and crush fracture in 1 vertebra. MRI revealed bone marrow edema in all operated vertebrae. Preoperative and postoperative AH, CH and PH values of the superior and inferior endplates of the vertebrae were measured and comparatively analyzed (Table 1). Complications associated with bone cement were classified according to the anatomical region. There was cement leakage minimal to the superior disc in one patient and cement leakage to the posterior soft tissues in another patient (Table 1). Accordingly, the total preoperative vertebral AH, CH and PH values of the patients were measured as 394 mm, 229.32 mm and 472.8 mm, respectively. Additionally, the total postoperative vertebral AH, CH and PH values were measured as 412.4 mm, 290.89 mm and 480.6 mm, respectively. On the other hand, the mean preoperative vertebral AH, CH and PH values of the patients were measured as 22.2 mm, 14.2 mm and 27.03 mm, respectively. In addition, the mean postoperative vertebral AH, CH and PH values were measured as 22.91 mm, 17.7 mm and 27.3 mm, respectively (Table 2). These results indicated that the

Table 1. Patients’ initials, age, gender, osteoporosis fracture type and fracture level information, bone marrow edema appearance in Magnetic resonance (MR) imaging, pre- and postoperative vertebral angle (VA), anterior height (AH), central height (CH) and posterior height (PH) values, and postoperative complication data are shown in the table. The angle is specified in degrees (°). Height is specified in mm.

Patients’	Age	Gender	Fracture	Fracture	Bone	Operated	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative	Complication
Initials			Level	Type	edema	site	VA	VA	AH	AH	CH	CH	PH	PH	
1-Z.Ç	63	Female	L1	Wedge	+	Left	9.1	5.3	27.4	30	17	21.7	33.8	34	-
			L2	Biconcave	+	Left	4.5	2.3	28.2	29.9	17.1	20.7	31.6	31.8	-
			L3	Wedge	+	Left	9.3	5.1	23.6	26	7.6	16.4	30.7	31.5	-
2-Y.O	65	Male	L1	Wedge	+	Right	15.9	14	18	18.8	13	16.4	26	26	-
			L3	Biconcave	+	Right	2	0.9	28.4	29.9	21	26.7	30.8	31.1	-
3-M.Ö	71	Male	L5	Crush	+	Right	3.7	3.5	24	24.7	16	18.1	27	27	Cement leakage to the posterior soft tissues
4-S.G.	74	Female	L5	Wedge	+	Right	10	9.4	20.6	21.1	14	16.6	26	27	
5-Z.U	55	Female	L1	Wedge	+	Left	5.5	5.4	18	18.3	9	11.2	23.4	23.6	
			L2	Wedge	+	Left	7.6	7.5	19.7	19.7	11.5	15.2	24.7	24.8	
			L4	Biconcave	+	Left	3.9	3.1	24	24.5	17.3	18	27.8	27.8	
			L5	Biconcave	+	Right	1	1	25	25	14.8	20.2	25.7	25.8	
6-S.M	82	Female	L3	Wedge	+	Right	11	11	17.9	18	13.6	19.3	24	25	Cement leakage minimal to the superior disc
			L4	Wedge	+	Right	9.5	9	22.7	23	19.3	20.4	27.8	28.1	
7-M.G	56	Female	L3	Wedge	+	Left	6.7	6.1	19.3	19.7	9.2	11.8	25.3	25.5	
			L4	Wedge	+	Right	5.5	5.4	18	18.3	8.3	11.2	24.4	24.6	
8-A.U	66	Female	L1	Wedge	+	Left	5.7	5.7	21.2	21.1	13.2	15.8	26.3	26.5	
			L2	Biconcave	+	Left	5.3	5	25.2	25.8	19.3	23	28.9	29.2	
			L3	Biconcave	+	Left	4	3.5	18.8	19.8	15.5	16.3	22.5	22.9	

mean height increased after PKP, as reflected by a 3.15% increase in AH, 24.6% increase in CH, and 0.99% increase in PH. Furthermore, the mean preoperative and postoperative VA values were measured as 6.67 and 5.73, respectively (Table 2). Additionally, the total preoperative and postoperative VA values were measured as 120 and 103, respectively. There was a statistically significant difference between the pretreatment and posttreatment AH, CH, PH and VA scores (Table 2) (P values were 0.001, 0.001, 0.001 and 0.001 respectively).

The mean preoperative and postoperative 1st-month and 6th-month VAS scores of the patients were measured as 7.8, 2.3 and 2.3, respectively (Table 3). In addition, the mean preoperative and postoperative 1st-month and 6th-month ODI scores of the patients were measured as 65.2, 20.2 and 18.8, respectively (Table 3). Accordingly, there was a 70.5% decrease in the mean VAS scores, and a 69.4% and a 72% decrease in the mean postoperative 1st-month and 6th-month ODI scores. There was a statistically significant difference between the pretreatment and posttreatment VAS and ODI scores

Table 2. Wilcoxon test was used for statistical analyses. Before and after the procedure; Statistics of pre- and postoperative vertebral angle (VA), anterior height (AH), central height (CH) and posterior height (PH) values, and postoperative

VARIABLES	BEFORE PROCEDURE		AFTER PROCEDURE		p value
	Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max	
VA	6.6 ± 3.6	1 -15.90	5.7 ± 3.42	0.9-14	0.001
AH	22.2 ± 3.6	17.9 – 28.4	22.9 ± 4.1	18-30	0.001
CH	14.2±3.9	7.6-21	17.7±4.1	11.2-26.7	0.001
PH	27.03±3.08	22.50-33.80	27.3±3.08	22.90-34	0.001

SD: Standart Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Table 3. Patients’ initials, preoperative and postoperative 1st- and 6th-month VAS (Visual Analogue Scale) scores, and preoperative and postoperative 1st- and 6th-month ODI (Oswestry Disability Index) scores are shown in the table.

Patients’ Initials	Preoperative VAS scores	Postoperative 1st-month VAS scores	Postoperative 6th-month VAS scores	Preoperative ODI scores	Postoperative 1st-month ODI scores	Postoperative 6th-month ODI scores
1-Z.Ç	8	2	2	60	17.7	13.3
2-Y.O	8	3	3	84.4	20	22.2
3-M.Ö	5	4	4	40	33.3	33.3
4-S.G	7	2	1	55.5	15.5	11.1
5-Z.U	10	1	1	93.3	11.1	8.8
6-Ş.M	9	4	4	64.4	35.5	31.1
7-M.G	8	2	2	60	20	20
8-A.U	8	1	2	64.4	8.8	11.1

Table 4. Wilcoxon test was used for statistical analyses. VAS: Visual analogue scale, ODI (Oswestry Disability Index)

Variables		Mean ± SD	Min-Max
VAS	Before Procedure	7.8 ± 1.4	5 - 10
	1 st Month	2.3 ± 1.18	1- 4
	6 th Month	2.3 ± 1.18	1 - 4
	p value	0.011	
ODI	Before Procedure	65.2 ± 16.6	40 – 93.3
	1 st Month	20.2 ± 9.6	8.8 – 35.5
	6 th Month	18.8 ± 9.4	8.8 – 33.5
	p value	0.012	

SD: Standart Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

(Table 4) (P values were 0.011 and 0.012 respectively).

DISCUSSION

With the increase in the elderly population, OPVFs are seen more frequently, which means a significant socioeconomic burden on medical systems and society. PKP is used in the treatment of OPVFs that do not respond to conservative treatment due to its clinical efficacy and low risk of complications. Vertebral compression fractures are the most common type of osteoporotic fractures (1). On the other hand, the most common (51%) vertebral compression fractures are wedge fractures, followed by biconcave (17%) and crush (13%) fractures (8). Similarly, of the 18 fractures operated on in this study, 11 (61%) were wedge and 6 (33%) were biconcave fractures, and 1 (6%) was a crush fracture. In addition, 22%, 17%, 27%, 17% and 17% of the OPVFs were at the L1, L2, L3, L4 and L5 levels, respectively. It is known that untreated OPVFs decrease the quality of life and ultimately increase the morbidity and mortality rates (9). Balloon kyphoplasty has been a good alternative in the treatment of OPVFs in terms of pain relief, early mobilization, local anesthesia, shorter duration of the respective percutaneous surgery as well as very low surgical complication rates. In parallel, a significant difference was found in this study between the pre- and postoperative VAS scores. The relief of pain may be attributed to thermal, chemical and mechanical factors. Stabilization of the vertebra with kyphoplasty fixates the microfractures in the area and prevents micromovements, thereby preventing development of new fractures and reducing pain. It has been suggested that the heat generated by the polymerization effect of PMMA causes thermal necrosis of the nerve tissue, reducing pain (10-11). In a study conducted with 36 patients who were operated on with a unilateral approach, postoperative 1-year AH, CH, and PH values were found to be significantly increased compared to the preoperative AH, CH, and PH values (12). In comparison, the post-procedural vertebral height measurements of the patients included in this study revealed that the total postoperative AH, CH, and PH values increased by 3.15%, 24.6%, and 0.99%, respectively. The significant increase in CH values may be due to maintaining and raising the height of the middle wall by providing

more bone cement to the middle section during the PKP process. It is expected that vertebral corpus angle and segmental kyphosis will improve with kyphoplasty (13). As a matter of fact, in a study by Song et al. conducted in 2015, balloon kyphoplasty was found to be effective in correcting vertebral deformity (14). In another study conducted with 54 patients in 2021, there was a marked improvement in the VAS and quality of life scores and in vertebral angle after PKP (15). In parallel, a 13.6% increase was observed in VA values in this study. The height between the endplates, which decreased after the occurrence of the fracture in the vertebral body, increased especially in the central region of the vertebrae after PKP, however no significant improvement was observed in VA. In the event of biconcave OPVFs, PKP results in an increase primarily in CH. On the other hand, in the event of more common wedge OPVFs, PKP results in an increase primarily in AH, thereby leading to a more significant improvement in VA. In contrast, although wedge OPVFs were common, no significant increase was observed in VA values in this study, suggesting that the bone cement was mostly applied to the middle region in the PKP procedure. Benyamin et al. reported that the pain in almost all cases decreased and there was a recovery of up to 80-85% in daily life activities provided that the source of the pain is diagnosed accurately (16). It has been demonstrated that performing the PKP procedure during the period when the fracture is acute or subacute positively affects the surgical outcome (17). MRI is an effective method in the assessment of the duration of the fracture. In this context, patients who were determined to have bone marrow edema on indicated MRI were included in this study. Studies have reported significant improvement in VAS and ODI scores following PKP (18-20). Similarly, a 70.5% and 72% decrease was observed in the mean VAS and ODI scores, respectively, in this study. Bone cement-related complications observed in this study were classified according to the anatomical region. Accordingly, there was cement leakage minimal to the superior disc in one patient and cement leakage to the posterior soft tissues in another patient. Both of these complications are considered non-serious cement-related complications, as they are only radiologically significant and do not cause symptoms in the patient.

Limitation of our study was the small sample size resulting from the specificity of our inclusion criteria and the fact that it was a retrospective study.

CONCLUSION

In conclusion, application of unilateral percutaneous kyphoplasty procedure due to vertebral compression fractures significantly reduced patients' pain, improved their daily life activities, significantly reduced their life support needs, and thereby positively affected their psychological and emotional statuses. Therefore, given the recent increase in the number of vertebral compression fractures, PKP can be considered a gold standard surgical method, as it is a minimally invasive method, shortens the hospital stay, provides mobilization in a short time, corrects spinal deformity, and thus increases the quality of life of the patient.

Acknowledgement

The authors have no conflicts of interest to declare. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Lemke DM. Vertebroplasty and kyphoplasty for treatment of painful osteoporotic compression fractures. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005;17(7):268-76.
2. Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med.* 1996 Jul 8;156(13):1399-411.
3. Cuénod CA. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology.* 1996 May;199(2):541-9.
4. Yan D. Comparative study of percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 May;131(5):645-50.
5. Zileli, M., and F. Özer. "Omurilik ve omurga cerrahisi." *Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir* (2002): 739-46.
6. Yakut E, Duger T, Oksuz C, Yorukan S, Ureten K, Turan D et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 Mar 1;29(5):581-5.
7. Chen L, Yang H, Tang T. Unilateral versus bilateral balloon kyphoplasty for multilevel osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Apr 1;36(7):534-40.
8. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999 May;14(5):821-8.
9. Pradhan BB, Bae HW, Kropf MA, Patel VV, Delamarter RB. Kyphoplasty reduction of osteoporotic vertebral compression fractures: correction of local kyphosis versus overall sagittal alignment. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 Feb 15;31(4):435-41.
10. Belkoff SM, Deramond H, Jasper LE, et al. Biomechanical evaluation of a hydroxyapatite cement for use with vertebroplasty. Presented at the 11th Interdisciplinary Research Conference on March 8, 2001.
11. San Millán Ruíz D. Pathology findings with acrylic implants. *Bone.* 1999 Aug;25(2 Suppl):85S-90S.
12. Yilmaz A. Percutaneous Kyphoplasty: Is Bilateral Approach Necessary? *Spine (Phila Pa 1976).* 2018 Jul 15;43(14):977-83.
13. Wang B, Zhao CP, Song LX, Zhu L. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):264.
14. Song D. Secondary balloon kyphoplasty for new vertebral compression fracture after initial single-level balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Eur Spine J.* 2017 Jul;26(7):1842-51.
15. Nikoobakht M, Gerszten PC, Shojaei SF, Shojaei H. Percutaneous balloon kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: a single-center analysis of pain and quality of life outcomes. *Br J Neurosurg.* 2021 Apr;35(2):166-9.
16. Benyamin, R., and Ricardo V. "Vertebroplasty." *Techniques in regional anesthesia and pain management* 9.2 (2005): 62-7.
17. Imamudeen N, et al. Management of Osteoporosis and Spinal Fractures: Contemporary Guidelines and Evolving Paradigms. *Clin Med Res.* 2022;20(2):95-106.
18. Khan S, Aziz F, Hekal W, Vats A. Percutaneous balloon kyphoplasty for the vertebral compression osteoporotic and pathological fracture: one-year retrospective study of 112 patients [published online ahead of print, 2020 Sep 11]. *Br J Neurosurg.* 2020;1-8.
19. Salle H, Meynard A, Auditeau E, Gantois C, Rouchaud A, Mounager C et al. Treating traumatic thoracolumbar spine fractures using minimally invasive percutaneous stabilization plus balloon kyphoplasty: a 102-patient series. *J Neurointerv Surg.* 2021;13(9):848-53.
20. Abdelrahman T, Smith M, Opara TN, Ahmed A, Kotrba M. Functional Outcome of Kyphoplasty in Osteoporotic Vertebral Fractures in Patients with Severe Disability Above 60 Years of Age: Mid to Long Term Follow up. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2021;23(1):1-7.

EVALUATION OF THE CHATGPT-4 ARTIFICIAL INTELLIGENCE RESPONSE TO THE PROBLEMS OF HIP REPLACEMENT

CHAT GPT-4 Yapay Zekanın Kalça Protezi Sorunlarına Cevabının Değerlendirilmesi

Hacı Ali OLÇAR¹, Gökçen AYDIN AKBUĞA², Samet ULUTÜRK³, Şenay ARAS DOĞAN², Murat KORKMAZ¹, İrem Nisa KORKMAZ⁴

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the CHAT GPT-4 artificial intelligence responses to common problems experienced by patients after hip replacement surgery using expert opinion.

Material and Methods: The study used an 11-question form developed by the researcher from a literature review of the information needs of patients after hip replacement surgery. Ten orthopaedic specialists rated the accuracy of the responses generated by Chat GPT-4 using a 5-point Likert scale (5: strongly agree, 1: strongly disagree). The maximum score that can be obtained from the rating scale is 55, and the minimum score is 11. The scores are summarised using descriptive statistics.

Results: All of the experts agreed that the artificial intelligence (AI) correctly answered the signs of wound infection (4.80±0.42), practices to prevent home accidents (4.50±0.52), and in which cases a doctor should be consulted (4.50±0.52). Half of the experts report that the artificial intelligence answered the question (Antithrombotic treatment time) partially true/false. For the question (Will my hip replacement dislocate?) 60 % of the experts report that the artificial intelligence answered partially true/false.

Conclusion: When Chat GPT-4 was evaluated by experts, it was found to provide mostly accurate information. However, it is thought that it may be more limited in individualised treatment and care practices. More research is needed to confirm the accuracy of the results.

Keywords: CHAT GPT-4; Hip Prosthesis; Patient Education

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile kalça protezi sonrası hastalarda sık görülen sorunlara yönelik CHAT GPT-4 yapay zeka cevaplarının uzman görüşüyle değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada araştırmacı tarafından kalça protezi ameliyatı sonrası hastaların bilgi gereksinimlerine yönelik literatür taranarak oluşturulan 11 soruluk form kullanılmıştır. On ortopedi uzmanı Chat GPT-4 tarafından oluşturulan yanıtların doğruluğunu 5'li likert tipte bir puan skalası (5: Kesinlikle katılıyorum, 1: Kesinlikle Katılmıyorum) ile değerlendirmiştir. Puan skalasından alınabilecek maksimum puan 55, minimum puan 11 olarak belirtilmiştir. Puanlar, tanımlayıcı istatistiklerle özetlenmiştir.

Bulgular: Uzmanların tamamı, yapay zekanın yara yeri enfeksiyonu belirtilerini (4,80±0,42), ev kazalarını önlemeye yönelik uygulamaları (4,50±0,52), hangi durumlarda doktora başvurulacağını (4,50±0,52) doğru cevapladığını belirtmiştir. Uzmanların %50'si, yapay zekanın antitrombolitik tedavi süresini (3,80±1,39), %60'ı ise protezimi çıkar mı? (3,20±0,91) sorusunu kısmen doğru/yanlış cevapladığını ifade etmiştir. Puan skalasından alınan toplam puan ortalaması 44,40±3,83 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Chat GPT'nin uzmanlar tarafından değerlendirildiğinde büyük ölçüde doğru bilgiler verdiği belirlenmiştir. Ancak bireyselleştirilmiş tedavi ve bakım uygulamalarında daha kısıtlı kalabileceği düşünülmektedir. Sonuçların doğruluğunu kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Chat GPT-4; Kalça Protezi; Hasta Eğitimi

¹Yozgat Bozok Üniversitesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

²Yozgat Bozok Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü.

³Yozgat Bozok Üniversitesi,
İletişim Fakültesi

⁴Bakırçay Üniversitesi,
Anatomi Bölümü

Hacı Ali OLÇAR, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0002-3097-3677)

Gökçen AYDIN AKBUĞA, Doç. Dr.
(0000-0003-3839-7317)

Samet ULUTÜRK, Bilgisayar Mühendisi
(0000-0002-7765-6281)

Şenay ARAS DOĞAN, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0002-0064-8929)

Murat KORKMAZ, Prof. Dr.
(0000-0002-5920-0280)

İrem Nisa KORKMAZ, Fizyoterapist
(0009-0005-6839-2869)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Hacı Ali OLÇAR
Yozgat Bozok Üniversitesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı

Geliş tarihi/Received: 22.06.2023

Kabul tarihi/Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.16919/bozoktip.1318421

Bozok Tıp Derg 2023;13(4):118-122

Bozok Med J 2023;13(4):118-122

INDUCTION

Chat bots have attracted a lot of attention recently. The intended use of chat bots has been primitive and limited to answering rudimentary questions on help desk pages or addressing customer issues. However, Chat GPT-4, designed as a chat bot, is slowly ushering in a new era in the world of Natural Language Processing (NLP) with its ability to carry on a conversation over multiple queries and generate software code (1, 2). The difference is that while most chat bots consist of pre-programmed automatic responses, Chat GPT-4 is able to respond directly to the query and adapt to the chat like a human (3).

Chat GPT-4 is an artificial intelligence (AI) chatbot developed by Open AI and released in November 2022 (3). As a machine learning model, Chat GPT-4 is capable of supporting a wide range of NLP tasks. It is a next-generation artificial intelligence technology that can understand and generate human-like answers to a wide range of questions and requests, thanks to its training based on a large text dataset (4). Some of the potential benefits of Chat GPT-4 are:

- Ability to answer questions
- Solve mathematical equations,
- Ability to write texts (academic, literary articles, etc.)
- Ability to translate between languages,
- Ability to debug and correct,
- Ability to summarise text,
- Finding key words in texts,
- Ability to classify
- Ability to make suggestions
- Being able to explain what something does
- Developing software.

Google currently provides most of the functionality to the users. It also has the potential to perform tasks such as creating content for websites and answering customer questions. Like most artificial intelligence, Chat GPT-4 is trained using a large database of information from the web. It has a conversational interface that allows it to answer follow-up questions, reject certain requests, and recognise when it is malfunctioning or failing. Chat GPT-4 can compile and respond to the information it learns from the Internet, which is its database. The information it obtains is

actually accessible via the Google search engine. The difference is that while Google offers the user all the options related to the searched topic, i.e. different sources, Chat GPT-4 makes a series of guesses and presents a single answer to the user much faster.

Total Hip Replacement (THR) is one of the most difficult, complex and time-consuming procedures in orthopaedic surgery. Today, the number of THR operations is gradually increasing in parallel with the increase in life expectancy and the increase in musculoskeletal problems (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, trauma, etc.) (5).

The aim of this study is to evaluate Chat GPT-4's artificial intelligence responses to common problems experienced by patients after hip replacement surgery with expert opinion.

MATERIALS AND METHODS

The questions in the study; reasons for repeated hospitalisation and admission, most common complications after THR, needs of patients at discharge. The questions were developed by the researcher through a literature review (6-11).

The study used an 11-question questionnaire developed by the researcher from a literature review of patients' information needs after hip replacement surgery (6-11). Ten orthopaedic specialists rated the accuracy of the responses generated by Chat GPT-4 using a 5-point Likert-type scale (5: strongly agree, 1: strongly disagree) (Table 1).

Our study is not a patient study, but a comparison of computer data with expert information. Therefore, ethics committee approval is not required.

The maximum score that can be obtained from the scale is 55 and the minimum score is 11. Scores are summarised with mean, standard deviation and percentage distribution.

The reliability of the data provided by Chat CPT-4 and its compatibility with the clinicians were assessed by scoring the responses of Chat CPT-4 to the questions posed by the orthopaedic and traumatology physicians.

RESULTS

All experts agreed that the AI correctly identified the signs of wound infection (4.80 ± 0.42), practices to prevent home accidents (4.50 ± 0.52), and in which

cases a doctor should be consulted (4.50±0.52). Half of the experts report that the artificial intelligence answered the question (Antithrombotic treatment time) partially true/false. For the question (Will my hip replacement dislocate?) 60 % of the experts report that the artificial intelligence answered partially true/false.

DISCUSSION

CHAT - GPT- 4 answered total 11 questions. Although the answer to the second question explains the dressing technique, it does not state that the person applying the dressing should be a healthcare professional.

Although the answer to the fifth question states that it is possible to start 4-6 weeks after the operation, it does not explain the need to assess rehabilitation in relation to the patient and the changes in the process of starting rehabilitation.

Although the answer to the sixth question states that it will continue for 10 to 14 days after the operation, in most clinics the treatment will continue for 1 month. Trained with information from the Internet, Chat GPT-4 builds sentences word by word, choosing the most likely phrase to follow each word. For this reason, Chat GPT-4 may give incorrect information from time to time. This is because the robot gathers information from the Internet without checking the reliability of the source.

Although various complications related to the prosthesis are explained in the answer to the eighth question, it is noticeable that the movements associated with prosthesis dislocation, which are shown in the aetiology of the prosthesis, and hip joint movements that should not be performed after the prosthesis, are not mentioned.

The shortcoming of the system was that it did not ask about gender and did not suggest gender-specific exercises in the answer to the eleventh question. In the current model, Chat GPT-4 guesses when the user asks a vague question, but does not ask clarifying questions. In our study, Chat CPT-4, which has such shortcomings and is one of the representatives of artificial intelligence technology, was evaluated in relation to prosthetic surgeries, which have an important place in human health. Our results showed that Chat CPT-4, despite its shortcomings, gave reasonable answers.

Chat GPT-4's capabilities are remarkable, but like many chat bots of the past, it has its own limitations and problems:

Artificial intelligence produces content with the data it receives from the Internet, but it is necessary to use

Table 1. Questions and Score scale

Please evaluate the CHAT GPT-4 results according to the table below					
	Absolutely agree	Agree	Partially Agree	disagree	strongly disagree
	5	4	3	2	1
1- What are the symptoms of wound infection?					
2- How should I dress the wound?					
3- What methods can I use to cope with pain?					
4- My pain increases with movement, what should I do?					
5- When can I exercise?					
6- How long will the antithrombolytic therapy continue?					
7- How should I organize my home to prevent accidents?					
8- Will my prosthesis come off?					
9- Does an animal-based diet accelerate my healing process?					
10- In which cases can I consult my doctor?					
11-When can I have sexual intercourse after hip replacement surgery?					

Table 2. Score Distribution of the Answers Given by CHAT GPT-4 According to Expert Opinions

Questions	minimum	Maximum	Mean ±SS
Question 1	4.00	5.00	4.80±0.42
Question 2	2.00	5.00	3.70±1.05
Question 3	3.00	5.00	4.10±0.56
Question 4	3.00	5.00	4.20±0.78
Question 5	2.00	4.00	3.50±0.70
Question 6	2.00	6.00	3.80±1.39
Question 7	4.00	5.00	4.50±0.52
Question 8	2.00	4.00	3.20±0.91
Question 9	3.00	5.00	4.20±0.63
Question 10	4.00	5.00	4.50±0.52
Question 11	3.00	5.00	3.90±0.56
Total	40.00	52.00	44.40±3.83

control tools to prevent plagiarism of the text. Chat GPT-4 sometimes responds with plausible but inaccurate information, and there may be difficulties in training Reinforcement Learning (RL) to correct information with this information. On the other hand, if it is trained to be more cautious, it may reject questions that it can answer correctly. That's because it's more about what the model knows than what the person knows. Chat GPT-4's response may be inconsistent if a small change is made to the data entry or if the same question is asked several times. Due to bias and over-optimization in the training data, the Chat GPT-4 model may be overly verbose and overuse certain phrases (12-13).

CONCLUSION

The evaluation of artificial intelligence, such as ChatGPT-4, in addressing issues related to hip replacement surgery is a significant and evolving area of research and application in the field of healthcare. AI systems like ChatGPT-4 can play a crucial role in providing preoperative and postoperative information and education to patients undergoing hip replacement surgery. They can explain the procedure, potential risks, expected outcomes, and post-operative care instructions, ensuring patients are well informed and mentally prepared.

Our study upon comprehensive evaluation by experts, it was discerned that Chat GPT typically furnishes accurate information, yet apprehensions have arisen

regarding its potential limitations in catering to individualized treatment and care scenarios.

It is important to view AI as a helpful tool for healthcare professionals rather than a replacement for them. The evaluation of AI, like ChatGPT-4, in addressing hip replacement surgery issues demonstrates the potential for significant improvements in patient care, surgical precision, and postoperative monitoring. However, we also underscores the need for careful implementation, ethical considerations, and ongoing research to harness AI is full potential in the field of orthopedic surgery.

There is a growing consensus within the scientific community that additional research is imperative to ensure precise validation the precision of these initial findings.

Acknowledgement

There is no conflict of interest between the authors. Also there is not any funding for the study .

KAYNAKLAR

1. Teubner, T., Flath, C. M., Weinhardt, C., van der Aalst, W., & Hinz, O. (2023). Welcome to the era of chatgpt et al. the prospects of large language models. *Business & Information Systems Engineering*, 65(2), 95-101.
2. Birer, G. C., "ChatGPT", TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi, 2023;662:36-7
3. Cotton, D. R., Cotton, P. A., & Shipway, J. R. (2023). Chatting and

cheating: Ensuring academic integrity in the era of ChatGPT. *Innovations in Education and Teaching International*, 1-12.

4. Daniel, G., Cabot, J., Deruelle, L., & Derras, M. Xatkit: a multimodal low-code chatbot development framework. *IEEE Access*, 8, 15332-46.

5. OECD. Hip and knee replacement. In *Health Care Activities Health at a Glance 2015: OECD Indicators*. OECD Publishing, Paris, 2015; 112-3.

6. Balkan A, Seki Z. Determination of Complications of Patients Undergoing Total Hip Replacement after Discharge. *BSJ Health Sci*, 2021; 4(2): 141-9.

7. Lucas B. Total hip and total knee replacement: postoperative nursing management. *Br J Nurs*. 2008 Dec 11-2009 Jan 7;17(22):1410-4

8. Yıldırım A, Şendir M. Postoperative Pain Assessment and Pain Management in Patients Undergoing Total Knee Replacement. *University of Health Sciences Journal of Nursing*. 2013; 1(3): 157-64.

9. Montin, L., Suominen, T., & Leino-Kilpi, H. The experiences of patients undergoing total hip replacement. *Journal of Orthopaedic Nursing*, 2002;6(1):23-9.

10. Kaya, Ç., & Bilik, Ö. Effect of Counseling on Quality of Life and Self-Care Agency for Patients Who are Scheduled for Total Knee Replacement. *Clinical Nursing Research*, 2022;31(3):519-29.

11. Kuru, T., & Olcar, H. A. Effects of early mobilization and weight bearing on postoperative walking ability and pain in geriatric patients operated due to hip fracture: a retrospective analysis. *Turkish journal of medical sciences*, 2020;50(1):117-25.

12. Howard A, Hope W, Gerada A. ChatGPT and antimicrobial advice: the end of the consulting infection doctor? *Lancet Infect Dis*. 2023 Apr;23(4):405-6.

13. La Grandeur, K. (2021). How safe is our reliance on AI, and should we regulate it? *AI and Ethics*, 1, 93-9.

TARTRAZİNİN RAT PLASENTASI ÜZERİNE ETKİSİ

Effect of Tartrazine on Rat Placenta

Osman ÖZTÜRK¹, Selda KAHVECİ², Aslı OKAN OFLAMAZ², Sümeyye UÇAR³, Seher YILMAZ⁴, Züleyha DOĞANYİĞİT²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, gıdalarda yaygın olarak kullanılan Tartrazinin, önemli sitokinlerden olan ve tümör büyümesi ile yakından ilişkili olan IL-6'nın ve hücre farklılaşması, apoptoz ile otofajide önemli rol oynayan Beklin-1 proteininin rat plasenta dokusundaki ekspresyon yoğunluğu araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, 10 adet 70-100 günlük, 250-300 gr ağırlığındaki, Sprague Dawley ırkı dişi ratlar erkek ratlarla çiftleştirilerek dişi ratların plasentaları kullanıldı. Kontrol grubu (n=5) ve Tartrazin grubu (n=5) deney hayvanları gebeliklerinin 20. gününde sakrifiye edilerek plasentaları alındı. Hematoksilin-Eozin boyamasıyla histopatolojik değerlendirme yapıldı ve IL-6 ile Beklin-1 ekspresyonunu analiz etmek için immunohistokimyasal olarak histolojik incelemeleri yapıldı.

Bulgular: Plasentaların histopatolojisine bakıldığında, Tartrazin grubunun kontrol grubuna kıyasla, plasenta dokularında morfolojik olarak major bir değişim görülmedi. İmmünohistokimyasal olarak, Tartrazin grubu plasenta dokusunda Labrint alanda ve glikojenik hücrelerde Beklin-1 proteininin yoğun ekspresyona olduğu, kontrol grubuyla kıyaslandığında ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (p<0,05). IL-6'nın ise Tartrazin grubunda Desidua alanında ekspresyona olduğu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü (p<0,05).

Sonuç: Tartrazin rat plasenta dokusunda tümör aktivitesini ve otofaji ve/veya apoptozu indükleyerek IL-6'nın ve Beklin-1 proteininin ekspresyonunu artırmış olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlardan, Tartrazin kullanımının gerek plasentadan yavruya geçişinde gerekse hücre ölüm mekanizmalarının tetiklenmesinde etkili olabileceği ve bu sonuçlarla ilerideki protein ve mRNA düzeyinde yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tartrazin; Placenta; IL-6; Beklin-1

ABSTRACT

Objective: This study, it was aimed to investigate the relationship between Tartrazine, which is widely used in foods, with the expression intensity of IL-6, which is one of the important cytokines and closely associated with tumor growth, and Beclin 1 protein, which plays an important role in cell differentiation, apoptosis, and autophagy, in rat placenta tissue.

Material and Methods: In this study, 10 female Sprague Dawley rats, 70-100 days old, weighing 250-300 g, were mated with male rats, and their placentas were used. Control group (n=5) and Tartrazine group (n=5) experimental animals were sacrificed on the 20th day of gestation and placentas were removed. Histopathological evaluation was performed by Hematoxylin-Eosin staining and histological examinations were performed by immunohistochemistry to analyze IL-6 and Beclin-1 expression.

Results: Histopathology of the placentas revealed no major morphologic change in the placental tissues of the Tartrazine group compared to the control group. Immunohistochemically, it was observed that Beclin-1 protein was intensely expressed in the Labrint area and glycogenic cells in the placenta tissue of the Tartrazine group, and there was a statistically significant difference in the intensity of expression when compared with the control group (p<0.05). IL-6 was found to be expressed in the area of desidua in the Tartrazine group and there was a statistically significant difference between them when compared with the control group (p<0.05).

Conclusion: It suggests that Tartrazine may have increased the expression of IL-6 and Beclin-1 protein in rat placental tissue by inducing tumor activity and autophagy and/or apoptosis. From the results obtained, we suggest that the use of Tartrazine may be effective both in the transition from the placenta to offspring and in triggering cell death mechanisms, and these results will shed light on future studies at the protein and mRNA levels.

Keywords: Tartrazine; Placenta; IL-6; Beclin-1

¹Yozgat Bozok Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
²Yozgat Bozok Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı.
³Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı.
⁴Yozgat Bozok Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı.

Osman ÖZTÜRK, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0003-1156-7419)
Selda KAHVECİ, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0002-0734-6720)
Aslı OKAN OFLAMAZ, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0001-8152-7338)
Sümeyye UÇAR, Arş. Gör. Dr.
(0000-0003-3378-3745)
Seher YILMAZ, Doç. Dr.
(0000-0003-4551-995X)
Züleyha DOĞANYİĞİT, Doç. Dr.
(0000-0002-6980-3384)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Selda KAHVECİ
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı,
66200 Yozgat/Merkez

Geliş tarihi/Received: 26.09.2023

Kabul tarihi/Accepted: 30.11.2023

DOI: 10.16919/bozoktip.1366830

Bozok Tıp Derg 2023;13(4):123-130

Bozok Med J 2023;13(4):123-130

Giriş

Tartrazin (E 102, FD & C Sarı No. 5 olarak da bilinen), bir azo boyası olmakla birlikte kimyasal formülü 3-karboksi-5-hidroksi-1 (p-sülfopenil)-4-(sülfopenil azo) pirazolone tuzudur (1). Gıdalarda en sık kullanılan renklendiricilerden birisidir ve sarı bir renk elde etmek için genellikle tatlılarda, meyve sularında, reçellerde, hardalda ve gazlı içeceklerde gıda boyası olarak kullanılır (2). Ratlarda yapılan bir çalışmada Tartrazinin oral subkronik toksisitesi araştırılmış ve sıçan eritrositlerinde diskoid şekilden ekinositik forma doğru morfolojik bir değişime neden olduğu, mevcut 13 haftalık subkronik çalışma ile Tartrazinin sadece hepatik ve renal parametrelerde değişikliklere neden olmakla kalmayıp, aynı zamanda serbest radikallerin oluşumu ile oksidatif stresi indükleyebildiği için daha yüksek dozlarda etkilerinin daha riskli hale gelebileceği belirtilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada, Tartrazin uygulamasının hem serebellar hem de serebral korteksin hücresel katmanlarında nöronal kayıp, vakuolar dejenerasyon ve diğer bazı histopatolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (4). Bu bulgular, Tartrazinin sıçan beyinde nörodejeneratif değişiklikler, kromatoliz, piknoz ve apoptotik hücre ölümüne neden olabileceğini bulan çalışmayla paraleldir (5). Diğer yandan deney hayvanlarının Tartrazinin kabul edilebilir günlük doz alımının üstünde kullandıklarında hepatotoksik ve nefrotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (6). Yapılan çalışmalarda, hamile kadınlarda kullanılan bazı gıda katkı maddelerinin olası teratojen etkileri dikkat çekmiş ve hamilelik sırasında kullanılan gıda katkı maddelerinin olası teratojenik etkileri de birkaç çalışma ile gösterilmiştir (7, 8). Bu doğrultuda teratojenik madde maruziyetinin sonuçları embriyonal gelişim evresiyle yakından ilişkili olmakla birlikte kullanılan ilaçların ve/veya gıda katkı maddelerinin plasenta geçişinde önemli olduğudur. İlaçlar pasif difüzyon yoluyla plasentayı geçerken, herhangi bir zamanda geçen miktar, ilacın maternal dolaşımdaki konsantrasyonuna, fizikokimyasal özelliklerine ve ilacın ne kadar kolay geçeceğini belirleyen plasentanın özelliklerine bağlıdır (9). Son yıllardaki yapılan bir çalışmada, ratlarda 0,45 ve 4,5 mg/kg Tartrazin kullanımı; fetüslerde kardiyomegali, hepato-böbrek hasarı ve dalak pigmentasyonunun yanı sıra fetal rezorpsiyon ve mortaliteyi arttırdığı

gösterilmiştir (10).

Bununla birlikte literatürde Tartrazinin teratojenik etkileriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu doğrultuda çalışmamızda, oluşturulan rat modelinde gıdalarda yaygın olarak kullanılan Tartrazinin, önemli sitokinlerden olan ve tümör büyümesi ile yakından ilişkili olan IL-6'nın ve hücre farklılaşması, apoptoz ile otofajide önemli rol oynayan Beklin-1 proteininin rat plasenta dokusundaki ekspresyon yoğunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu 23/179 sayılı kararıyla etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Erciyes Üniversitesi DEKAM'dan temin edilen 70-100 günlük, 250-300 gr ağırlığındaki Sprague Dawley ırkı dişi ratlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart sıçan diyetiyle beslenmiş ve sıçanlara uygulanacak Tartrazin dozu türler arası dozaj dönüşüm şeması kullanılarak hesaplanmıştır (11). Seçilen dişi ratlar daha önce verimliliği kanıtlanmış erkek ratlarla çiftleştirilmiştir. Gebeliği doğrulanmış dişi ratlar 5'er adet olmak üzere iki gruba ayrılmıştır:

Kontrol Grubu (Gebe dişi rat n=5): Standart rat diyetine serum fizyolojik ilave edildi.

Tartrazin Grubu (Gebe dişi rat n=5): Gebelikleri süresince standart sıçan diyetine 4,5 mg/kg/gün dozunda Tartrazin ilave edildi (10). Gebeliğin 6-15. günlerini de kapsayacak şekilde kontrol grubuna salın verilirken, deney grubuna ise Tartrazin verildi. Tüm sıçanlar gebeliklerinin 20. gününde sakrifiye edilerek plasenta dokuları alınarak, histolojik incelemeleri yapıldı. Plasenta dokuları alındıktan sonra formaldehit içerisine konularak doku büyüklüğüne paralel olarak iki gün boyunca fikse edildi ve fiksasyonun ardından dokular bir gece boyunca akan su altında bekletildi (12). Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere Hematoksilen-Eozin (H-E) boyası yapılarak dokularda oluşan histopatolojik değişiklikler (hücre şekli, morfolojisi, sayısı, ödem vs özellikleri yönünden) ışık mikroskobu altında (Olympus BX53) belirlendi. Ayrıca plasenta dokularındaki IL-6 (Elabscience; E-AB-40073) ve Beklin-1 (Elabscience; E-AB-70093) proteinlerinin immün reaktivitesi avidin-biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (12). IL-6 ve Beklin-1 proteinlerinin ekspresyonunu analiz etmek için

immünohistokimya yöntemi kullanıldı. Özetle, 5 µm kalınlığında deparafinize edilmiş kesitler, epitoplara açmak için sitrat tamponunda 2 × 4 kez 300 Watt'lık bir mikrodalga fırında ısıtıldı (pH: 6.0). Preparatlar daha sonra endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için metanol içinde %3 hidrojen peroksit çözeltisine alındı. Spesifik olmayan boyamayı önlemek için Ultra V blok solüsyonu uygulandı. Kesitler daha sonra birincil antikorlarla gece boyunca +4°C'de inkübe edildi. Sırasıyla biyotinlenmiş sekonder antikor, streptavidin-horseradish peroksidaz ve 3,3'-diaminobenzidin kromojenleri uygulandı ve ardından kesitler Gill hematoksilin ile boyandı. Artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildikten sonra entellan ile kesitler kapatıldı. Kesitler Olympus BX53 ışık mikroskobu ile incelenerek, immünoreaktivite seviyelerinin değerlendirilmesi Image J programı ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde, Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normallik analizi yapıldı. Nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasını yapmak için Mann-Whitney U testi (nonparametrik) GraphPad Prism (Version 8.0, GraphPad Software Inc, San Diego, California) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Histolojik Bulgular

Ratlarda hemotrikoryal ve diskoidal tip plasentaya

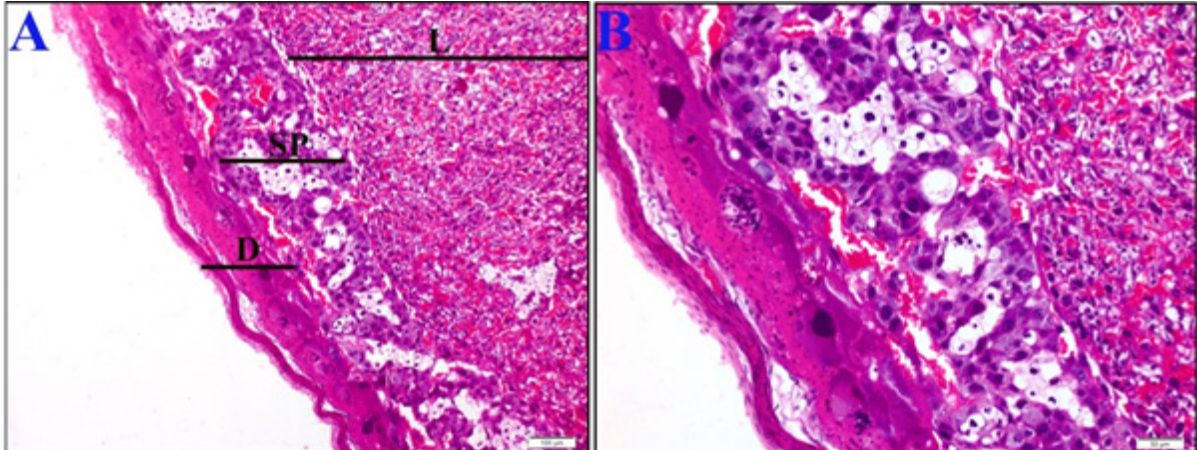
sahiptir ve Desidua, Spongiyotrofoblast ile Labrint alan olmak üzere 3 kompartmandan oluşmaktadır (13) (Şekil 1A). Desidua alanı, spongiyotrofoblast kompartmanı ile birlikte plasentanın maternal kısmını oluşturmakla birlikte, desidua hücrelerinin bulunduğu alandır. Spongiyotrofoblast tabakasında yer alan glikojenik hücreler desidua kompartmanına invaze olabildiğinden dolayı bu tabakada da görülebilmektedir (Şekil 1B). Spongiyotrofoblast alanı; spongiyotrofoblast hücreleri, dev trofoblast hücreleri ve glikojenik hücrelerden oluşmaktadır. Labrint alan ise; rat plasentasının fetal kısmını oluşturmaktadır. Maternal sinüsler, fetal kan damarları ve trofoblast hücreleri bu kompartmanda yer almaktadır (14).

Plasentaların histopatolojisine bakıldığında, Tartrazin grubunun kontrol grubuna kıyasla, plasenta dokularında morfolojik olarak major bir değişim görülmedi (Şekil 2). Tartrazin grubu plasentasında desidua ile spongiyotrofoblast alanı arasında kan damarlarının genişlediği görülmüştür.

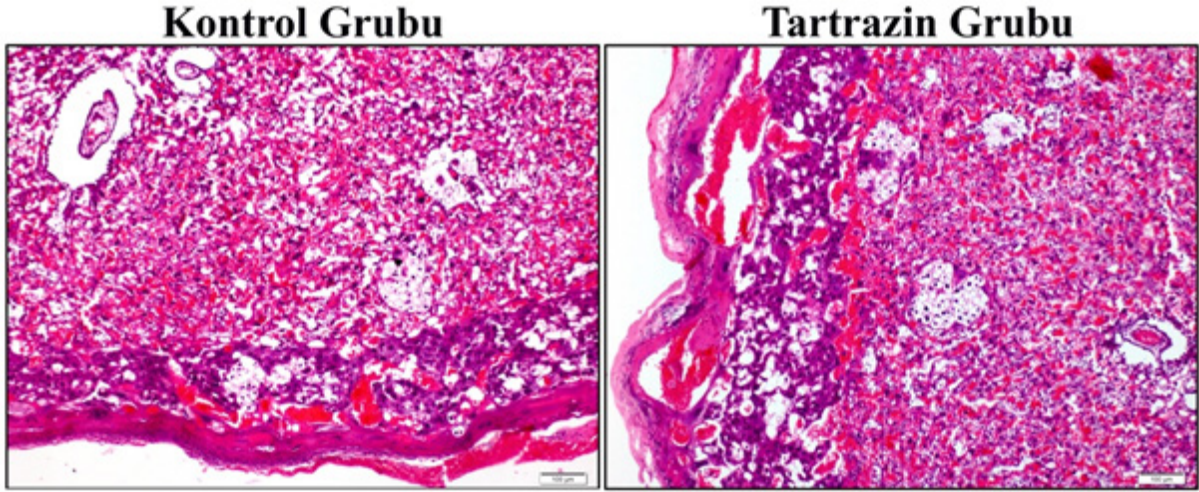
İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal olarak, IL-6'nın Tartrazin grubu plasentalarında labrint alanda yoğun eksprese olduğu, desidua alanında eksprese olduğu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü (p=0,003; p<0,05) (Şekil 3). Tartrazin grubu plasentalarında IL-6'nın plasenta membranında ekspresyonu varken, glikojenik hücrelerde ve dev trofoblastik hücrelerde ekspresyon

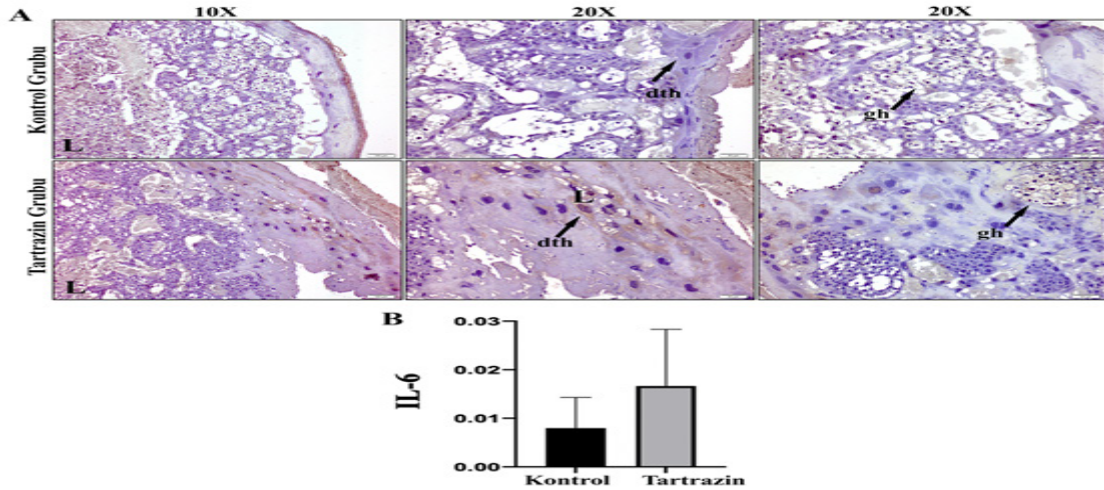
Şekil 1. Rat plasenta dokusunda bulunan alanların histolojik görünümü. Şekil A. Büyütme=10X, ölçüm çubuğu=100µm. D: Desidua, SP: Spongiyotrofoblast, L: Labrint Alan. Şekil B. Büyütme=20X, ölçüm çubuğu=50µm.



Şekil 2. Rat plasenta dokusu gruplarının histopatolojik görüntüsü. Büyütme=10X, ölçüm çubuğu=100µm.



Şekil 3. Rat plasenta dokusunda kontrol ve Tartrazin gruplarında IL-6'nın immünohistokimyasal değerlendirilmesi. Şekil A. Tartrazin grubu plasenta doku membranında ve Labrint alanda IL-6'nın yoğun ekspresyonunu göstermektedir. L: Labrint Alan, dth: dev trofoblastik hücreleri, gh: glikojen hücreleri. Şekil B. Kontrol ve Tartrazin grupları arasında IL-6'nın istatistiksel sütun grafiği. Büyütme=10X ve 20X. Ölçüm çubuğu= 50µm ve 100µm.



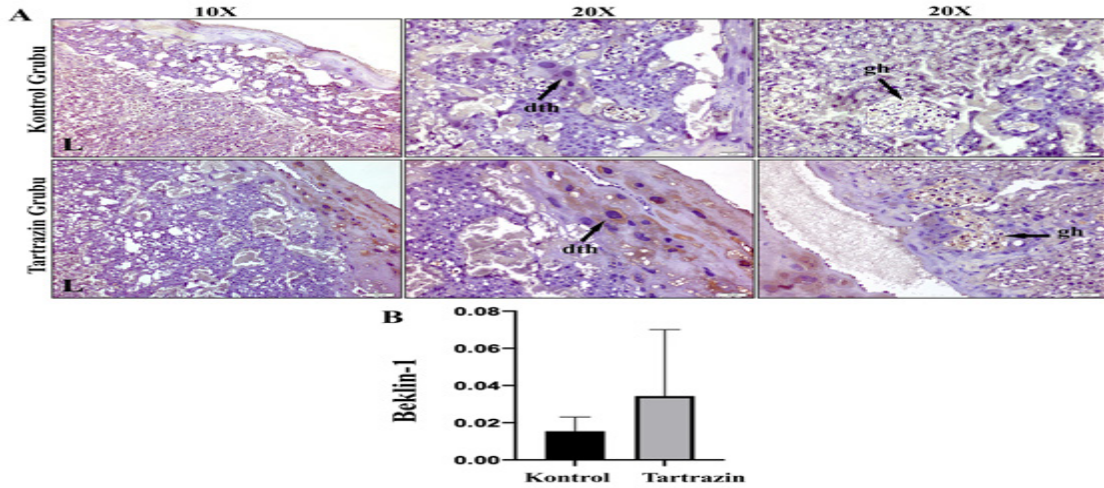
yoğunluğunun az olduğu görüldü (Şekil 3).

Beklin-1'in immünohistokimyasal değerlendirilmesine bakıldığında, Tartrazin grubu plasenta dokusunda özellikle glikojenik hücrelerde Beklin-1 proteininin yoğun eksprese olduğu görüldü, Tartrazin grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p=0,020$; $p<0,05$). Ayrıca dev trofoblastik hücrelerde de Beklin-1 ekspresyonunun yoğun olduğu görüldü (Şekil 4).

TARTIŞMA

Tartrazin, Amerika'da en çok kullanılan ikinci gıda boyası maddesi olarak, dünyanın birçok ülkesinde; konserveler, aromaya sahip içecekler, donmuş meyveler, tatlılar, pastane süsleme malzemeleri, dondurma, cips ve evcil hayvan gıda gibi birçok gıdanın yanında kozmetik ürünlerinde de sıkça kullanılmaktadır (15-17). Bunun yanı sıra et ve et ürünlerinde, süt ve süt ürünlerinde, pudingler, jöleler, reçel ve sakız gibi gıdalarda ve şampuan, diş macunu gibi ürünlerinde de renk vermek

Şekil 4. Rat plasenta dokusunda kontrol ve Tartrazin gruplarında Beklin-1'in immünohistokimyasal değerlendirilmesi. Şekil A. Tartrazin grubu plasenta doku membranında, dev trofoblastik hücrelerde Beklin-1'in yoğun ekspresyonunu göstermektedir. Ayrıca glikojenik hücre membranında da yoğun ekspresyon görülmektedir. L: Labrint Alan, dth: dev trofoblastik hücreleri, gh: glikojen hücreleri. Şekil B. Kontrol ve Tartrazin grupları arasında Beklin-1'in istatistiksel sütun grafiği. Büyütme=10X ve 20X. Ölçüm çubuğu= 50µm ve 100µm.



amacıyla kullanılmaktadır.

Günümüzde gıda sanayisinde çok sık kullanılan gıda boyalarının insan sağlığı, üreme biyolojisi üzerine etkileri araştırmacı bilim insanları kadar toplum üzerinde de ciddi endişelere neden olmaktadır. Bu nedenle gıda boyalarının ve gıda katkı maddelerinin tam olarak toksikolojik etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Tartrazin toksisitesi doğrudan veya dolaylı olarak azo bağlantısının metabolik indirgeyici biyotransformasyonundan kaynaklanır (18). Tartrazinin metabolizmasına bakıldığında, hayvanın bağırsağında bağırsak mikroflorası tarafından metabolize edildiği ve böylece iki metabolit; sülfanilik asit ve aminopirazolonun oluştuğu bildirilmiştir (19). Tartrazinin bu metabolitlerinin reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturarak oksidatif stres yaratabildiği ve hepatik ile renal yapıların biyokimyasal profillerini etkileyebildiği belirtilmiştir (3).

FDA (Food and Drugs Administration) Tartrazin için 3,75 mg/kg günlük kabul edilebilir doz önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü ise bu dozun 2,5 mg/kg olarak sınırlandırmıştır (20). JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) tarafından da günlük kabul edilebilir dozun 0-7,5 mg/kg olarak belirlenmiştir (21). 2016 yılında ise JECFA tarafından günlük doz alımı 0-10 mg/kg olarak belirlenmiştir (22). Bizim

çalışmamızda JECFA tarafından belirlenen günlük kabul edilebilir dozun birkaç katı (4,5 mg/kg) doz kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan test dozunun insanlar için kabul edilen dozun üzerinde olduğu düşünülse de, Tartrazinin gıda, ilaç ve kozmetik sanayisindeki yaygın kullanımı göz önünde bulundurulduğunda, insanlar aynı anda birden fazla kaynaktan Tartrazine maruz kalabilir.

Çalışmamızda, ilk önce rat plasenta dokularının histopatolojik incelemesinde Tartrazinin grubu plasentalarında desidua ile spongiyotrofoblast kompartmanı arasında kan damarı genişlemesinin olduğu belirlendi. Tartrazin grubunda Desidua ve Labrint alan bölgelerinde ise kontrol grubuna göre yapısal bir değişiklik görülmedi. Çeşitli çalışmalar, gebelik sırasında gıda katkı maddelerinin kullanımının olası teratojenik etkilerini ortaya koymuştur (10). Tartrazinin gebelik dönemi boyunca gelişmekte olan fetüsler üzerindeki etkisi kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, bir ilacın teratojenik etkisinin, ilacın plasental bariyeri geçebilmesi ve/veya protein sentezini inhibe edebilmesi ve materyal enzim aktivitesini daha da inhibe edebilmesi durumunda tahmin edilebileceği belirtilmiştir (23-25). Ayrıca Tartrazinin fetüs üzerinde plasental yetmezlik ve global gelişme geriliği yaptığı daha önceki toksikoloji çalışmalarında belirtilmiştir. Fetal büyüme ve gelişme

üzerine birkaç faktör etkili olabilir. Tartrazinin bağırsak mikroflorasında sülfanilik asit ve aminopirazolon olarak iki metabolite metabolize edilir (25). Bu metabolitlerin eliminasyonu çok zor gerçekleştiği için ya da hiç elimine edilemediğinden dolayı oluşan ROS, embriyoda anomalilere neden olabilir (19). Ayrıca sentetik gıda boyalarının mitokondriyal membran bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne neden olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (26). Sonuç olarak Tartrazinin teratojenik etkisi, mitokondriyal bütünlüğün bozularak mitokondriyal enzimlerin etkisizleşmesinden kaynaklı apoptozun artması ile ilişkilendirilmiştir (27). Beklin-1 mayalarda bulunan Atp6'nın homoloğu olup, insanlarda otofajik yolda yer alan ve tanımlanan ilk genidir (28). Beklin-1; hücre farklılaşması, apoptoz ve otofajide önemli rol oynayan bir proteindir (28-30). Otofajinin hücrelerin gereksiz, aşırı ifade edilen ile hasarlı organellerini ve makromoleküllerini yıktığı bir olay olduğu bilinmektedir (31). Yaptığımız çalışmada Tartrazin grubu rat plasentalarında özellikle dev trofoblastik hücrelerde ve glikojen hücrelerinde yoğun Beklin-1 protein ekspresyonunu gördük. Beklin-1 ekspresyonunun kontrol grubuna göre artması, uygulanan Tartrazinin plasenta dokusunda gözlemlendiğimiz kompartmanlarda otofajiyi tetiklemiş olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. Çünkü otofaji, hasarlı organeller ve proteinlerin yıkılmasında etkin bir mekanizma olmasının yanı sıra normal hücre içeriğinin yeniden işlenerek düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (32). Bir çalışmada trofoblast hücre hattı HTR8/SVneo'da (yani, birinci trimester insan trofoblast hücre hattı), oksidatif stresin arttığı koşullarda daha yüksek mikrotübülle ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3 (LC3) ve Beklin-1 ekspresyonu tespit edilmiştir (33,34). Bu nedenle Tartrazin uygulaması plasenta dokularında otofajiyi aktive ederek hücrede hasarlı organeller veya proteinlerin yıkımını arttırmış olabilir.

IL-6, sadece immün yanıtlarda değil, aynı zamanda inflamasyon, hematopoez, kemik metabolizması, embriyonik gelişim ve diğer temel süreçlerde de rol oynayan pleiotropik bir sitokindir (35). IL-6 aynı zamanda inflamasyon, otoimmünite ve kanserde de önemli bir faktördür ve etkisi esas olarak IL-6-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) yolu üzerinden gerçekleşir (36). Yapılan bir çalışmada, Tartrazinle muamele edilen gruplar malondialdehit

(MDA) seviyelerinde önemli bir artış göstermiştir; bu da yüksek Tartrazin konsantrasyonunun ROS'un artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonunu ve dolayısıyla biyolojik sistemde oksidatif stresi indükleyebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda, Tartrazin ile tedavi edilen sıçanların beyinde Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α), IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde yükselme olduğunu göstermiştir (4). Diğer bir çalışmada ise Tartrazin maruziyeti sonucu karaciğerde toksik etki oluşturduğu belirtilmiştir (37). Bu bulgular, uzun süreli Tartrazin maruziyetinden sonra IL-1 β ve IL-6' da yukarı regülasyon gözlemleyen çeşitli çalışmalarla uyumludur (38-39). Yapmış olduğumuz çalışmada Tartrazin uygulanan grupta IL-6'nın plasenta doku membranında ve özellikle Labrint alanda yoğun eksprese olduğu görüldü. Labrint alanda maternal sinüsler, fetal kan damarları ve trofoblast hücreleri yer almaktadır. IL-6'nın özellikle bu kompartmanda yoğun eksprese olması, anjiyogenezin uyarılması, işlevi bozulmuş hücrelerin apoptozunun inhibisyonu ile ilişkili olabilir (40).

Yapmış olduğumuz çalışmada, Tartrazin uygulamasıyla rat plasenta dokularında IL-6 ve Beklin-1 ekspresyonunun kontrol grubuna göre belirli bölgelerde ekspresyonu artmıştır. Gerek sitokin artışı gerekse otofajinin artması Tartrazinin zararlı etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçlarımız ileri ki çalışmaların hem serum düzeyinde hem de protein ve gen düzeyinde incelemelerine ışık tutacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Bu sonuçlar doğrultusunda, Tartrazin rat plasenta dokusunda tümör aktivitesini ve otofaji ve/veya apoptozu indükleyerek IL-6'nın ve Beklin-1 proteininin ekspresyonunu artırmış olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlardan, Tartrazin kullanımının gerek plasentadan yavruya geçişinde gerekse hücre ölüm mekanizmalarının tetiklenmesinde etkili olabileceği ve bu sonuçlarla ilerideki protein ve mRNA düzeyinde yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığı yazarlar tarafından bildirilmiştir. Bu çalışma 20-23 Eylül 2023 tarihinde Türk Elektron Mikroskopi Derneği adına Eskişehir Teknik Üniversitesi'nde

düzenlenen 26. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Tanaka T, Takahashi O, Oishi S, Ogata A. Effects of tartrazine on exploratory behavior in a three-generation toxicity study in mice. *Reprod Toxicol.* 2008;26(2):156-613.
2. Sambu S, Hemaram U, Murugan R, Alsofi AA. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review. *Biomed Res Int.* 2022;2022:1-11.
3. Himri I, Bellahcen S., Souna F, Belmekki F, Aziz M, Bnouham M, et al. A 90-Day Oral Toxicity study of Tartrazine, A Synthetic food Dye, In Wistar Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2011;3:159-69.
4. Essawy AE, Mohamed AI, Ali RG, Ali AM, Abdou HM. Analysis of Melatonin-Modulating Effects Against Tartrazine-Induced Neurotoxicity in Male Rats: Biochemical, Pathological and Immunohistochemical Markers. *Neurochem Res.* 2023;48(1):131-41.
5. El-Sakhawy MA, Mohamed DW, Ahmed YH. Histological and immunohistochemical evaluation of the effect of tartrazine on the cerebellum, submandibular glands, and kidneys of adult male albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(10):9574-84.
6. El-Wahab HM, Moram GS. Toxic effects of some synthetic food colorants and/or flavor additives on male rats. *Toxicol Ind Health.* 2013;29(2):224-32.
7. Borzelleca J, Goldenthal, E., Wazeter, F. and Schardein, J. Evaluation of the potential teratogenicity of FD & C Blue No. 2 in rats and rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 1987;25:495-97.
8. Borzelleca JaH, J. Multigeneration study of FD & C Red No. 3 (erythrosine) in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology.* 1990;28:813-19.
9. Syme MR, Paxton, J.W., Keelan, J.A. Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta. *Clinical Pharmacokinetics* 2004;43(8):487-514.
10. Hashem MM, Abd-Elhakim YM, Abo-El-Sooud K, Eleiwa MME. Embryotoxic and Teratogenic Effects of Tartrazine in Rats. *Toxicol Res.* 2019;35(1):75-81.
11. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016;7(2):27-31.
12. Doganyigit Z, Okan A, Kaymak E, Pandir D, Silici S. Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/ HMGB-1/ NF-kappaB pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109967.
13. Balıkcıer M, Ozfiliz, N., Erdost, H., Arslan, A. Kronik Alkolik Siçanlarda Maternal Alkol Tüketiminin Plasenta Yapısı ve Gelişimi Üzerine Etkisinin Histolojik Yönden İncelenmesi. *J Fac Vet Med.* 2000;19:95-103.
14. Soares MJ, Konno T, Alam SM. The prolactin family: effectors of pregnancy-dependent adaptations. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(3):114-21.
15. Mpountoukas P, Pantazaki A, Kostareli E, Christodoulou P, Kareli D, Poliliou S, et al. Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2934-44.
16. Arefin S, Hossain MS, Neshe SA, Rashid MMO, Tohidul Amin M, Hussain MS. Tartrazine induced changes in physiological and biochemical parameters in Swiss albino mice, *Mus musculus.* *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2017;21(3):564-9.
17. Dos Santos JR, de Sousa Soares L, Soares BM, de Gomes Forias M, de Oliveira VA, de Sousa NAB, et al. Cytotoxic and mutagenic effects of the food additive tartrazine on eukaryotic cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):95.
18. Drumond Chequer FM, Junqueira D, de Oliveir DP. Azo Dyes and Their Metabolites: Does the Discharge of the Azo Dye into Water Bodies Represent Human and Ecological Risks? *Advances in Treating Textile Effluent,* 2011.
19. Chung KT SJ, Cerniglia CE. The reduction of dyes by the intestinal microflora. *Critical Reviews in Microbiology.* 1992;18:175-90.
20. He Q, Liu J, Liu X, Li G, Deng P, Liang J, et al. Sensitive and Selective Detection of Tartrazine Based on TiO(2)-Electrochemically Reduced Graphene Oxide Composite-Modified Electrodes. *Sensors (Basel).* 2018;18(6):1-12.
21. Walton K, Walker R, Van de Sandt J, Castell JV, Knapp AG, Kozianowski G, et al. The Application of In Vitro Data in the Derivation of the Acceptable Daily Intake of Food Additives. *Food and Chemical Toxicology.* 1999;37:1175-97.
22. Joint, F. A. O., World Health Organization, & WHO Expert Committee on Food Additives. (2016). Evaluation of certain food additives: eighty-second report of the Joint FAO. World Health Organization.
23. Selderslaghs IW, Van Rompay AR, De Coen W, Witters HE. Development of a screening assay to identify teratogenic and embryotoxic chemicals using the zebrafish embryo. *Reprod Toxicol.* 2009;28(3):308-20.
24. Anita K, Mehta, V., Gupta, U., Prabhu, S., Bapna, J. Methods for teratogenicity testing-existing and future models. *Indian J. Pharmacol.* 1195;27:204-13.
25. Raymond E, Sun, D., Chen, SF., Windle, B., Von Hoff, DD. Agents that target telomerase and telomeres. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1996;7:583-91.
26. Rotimi OA, Rotimi SO, Oluwafemi F, Ademuyiwa O, Balogun EA. Oxidative Stress in Extrahepatic Tissues of Rats Co-Exposed to Aflatoxin B1 and Low Protein Diet. *Toxicol Res.* 2018;34(3):211-20.

27. Rajadurai M, Stanely Mainzen Prince, P. Preventive effect of naringin on cardiac mitochondrial enzymes during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: A transmission electron microscopic study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2007;21:354-61.
28. Lee J, Jeong, EG., Lee, SH., Yoo, NJ., Lee, SH. . Somatic mutations of BECN1, an autophagy-related gene, in human cancers *APMIS*. 2007;115:750-6.
29. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Abdellatif M, Abdoli A, Abel S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). *Autophagy*. 2021;17(1):1-382.
30. Furuya N, Yu, J., Byfield, M., Pattingre, S. The evolutionarily conserved domain of Beclin 1 is required for Vps34 binding, autophagy and tumor suppressor function. *Autophagy*. 2005;1:46-52.
31. Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism. *Oncogene*. 2004;23(16):2891-906.
32. Martinez-Vicente M, Cuervo, AM. Autophagy and neurodegeneration:when the cleaning crew goes on strike *Lancet Neurol*. 2007;6:352-61.
33. Carvajal L, Gutierrez J, Morselli E, Leiva A. Autophagy Process in Trophoblast Cells Invasion and Differentiation: Similitude and Differences With Cancer Cells. *Front Oncol*. 2021;11:637594.
34. Gao L, Qi HB, Kamana KC, Zhang XM, Zhang H, Baker PN. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *J Hypertens*. 2015;33(1):106-117
35. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-57.
36. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*. 2009;15(2):103-13.
37. Demircigil N, Gul M, Gokturk N, Kustepe EK, Bag HG, Erdemli ME. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity. *Iran J Basic Med Sci*. 2023;26(1):99-106.
38. Demirkol O, Zhang X, Ercal N. Oxidative effects of Tartrazine (CAS No. 1934-21-0) and New Coccin (CAS No. 2611-82-7) azo dyes on CHO cells. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*. 2012;7(3):229-36.
39. Amin H, Abdel-Rahman, MF., El-Azhari, DB. Protective Effects of Vitamin C on Tartrazine and Allura Red-Induced Toxicity in Male Albino Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2023;91:5224-31.
40. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127-48.



BOZOK TIP DERGİSİ

Yayın hakkı devir ve çıkar çatışması beyan formu

Makale Adı:

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
2. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Bozok Tıp Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
3. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Bozok Tıp Dergisi'nden izin almak zorundadır.
4. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Bozok Tıp Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın original olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği taktirde "Bozok Tıp Dergisi"ne devrettiğimizi kabul ederiz.

Katkıda bulunanlar:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:	
Verilerin elde edilmesi:	
Verilerin analizi ve yorumlanması:	
Yazının kaleme alınması:	
Eleştirel gözden geçirme:	
İstatistiksel değerlendirme:	

Makaledeki Sırasıyla Yazarın Adı Soyadı İmza Tarih

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



BOZOK MEDICAL JOURNAL

Copyright transfer and conflict of interest statement

Article Title:

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
2. We grant to inform the editor of the Bozok Medical Journal about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
3. Author(s) must obtain permission from the Bozok Medical Journal to reproduce the article in any medium for distribution purposes.
4. The author(s) undersigned hereby declare that the manuscript submitted for publication in the Bozok Medical Journal is original; has not previously been published elsewhere nor is it under consideration by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Bozok Medical Journal” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions In the order that they appear in the manuscript

Author Contributions:

Study conception and design:	
Acquisition of data:	
Analysis and interpretation of data:	
Drafting of manuscript:	
Critical revision:	
Statistical Analysis:	

Author Name Surname Sign Date

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Yazarlara Bilgi

Kapsam

Bozok Tıp Dergisi, Yozgat-Bozok Üniversitesi'nin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır.

Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Bozok Tıp Dergisi, tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri, editöre mektup ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Bozok Tıp Dergisi'nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Amaç

Bozok Tıp Dergisi; tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri alanlarına ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan özgün araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör görüşleri ve editöre mektupları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Genel Bilgiler

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergi, yayımlanan makalelerin bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde hazırlanmış olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayın kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Yazarlar taslağın son halini tek bir word dosyası olarak sisteme yüklemelidir. Gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, editorial komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, 'Telif Hakkı', 'Potansiyel Çıkar Çatışması Beyanı' ve klinik araştırmalarda 'Etik Kurul Onayı' nın bir kopyası sisteme yüklenmelidir. Bu formları içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır. Potansiyel çıkar çatışması beyanı için IJME'nin formu dikkate alınmaktadır. Aşağıdaki bağlantıdan indirilebilir:

https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tamamen yazarların sorumluluğundadır ve yazarlara gönderdikleri yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

Yazım Kuralları

• Yazılar çift aralıklı, yazı boyutu 12 punto olmalı, kenarlardan 2,5 cm boşluk bırakılarak, standart A4 sayfasına, Microsoft Office Word belgesi veya rich text format olarak hazırlanmalıdır.

• Her bölüm yeni bir sayfadan başlamalıdır.

• Yazılar başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır.

• Kapak sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), sayfa başlarında kullanılacak 40 karakteri aşmayan kısa başlık, en az 3 ve en çok 6 anahtar sözcük, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Ayrıca yazının hazırlanması için alınmış herhangi bir destek ya da bağış varsa belirtilmelidir.

• Özetler; Türkçe ve İngilizce olarak yazının çeşidine uygun olarak hazırlanmalıdır.

• Anahtar kelimeler; en az 3 en çok 6 olmak üzere Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com).

• Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli; sırayla numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Görseller EPS, TIFF, JPG ve PDF formatında gönderilmeli ve fotoğraflar 300 dpi ve vektörel çizimler ise 600 dpi çözünürlükte olmalıdır.

• Teşekkür kısmında; çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

• Yazının sonundaki kaynak listesi kaynakların yazıdaki geliş sıralarına göre hazırlanmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'a uygun olmalıdır. (Bkz: www.icmje.org). Kaynaklar yazıda, ilgili cümle sonunda parantez içine alınarak belirtilmelidir. Kaynak numaraları birbirini takip ediyorsa başlangıç ve bitiş sayıları arasında kısa çizgi konur. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 6'dan fazla ise, sadece ilk 6 isim yazılmalı ve diğerleri et al şeklinde gösterilmelidir. Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. On-line yayınlar için; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

• Kaynak seçiminin ulusal yayınlardan yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

• Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

*Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

*Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative



treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998. p. 1181-96.

• Digital Object Identifier (DOI):

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• Diğer kaynak türleri için, Bkz. "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Yazı çeşitleri

Orijinal araştırmalar:

Prospektif veya retrospektif, tıbbın tüm alanları ile ilgili her türlü deneysel ve klinik çalışmalardır.

İçerik:

- Özet; Türkçe ve İngilizce olarak, ortalama 200-250 kelime olacak şekilde; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır.

- Giriş

- Gereç ve yöntemler

- Bulgular

- Tartışma / sonuç

- Teşekkür

- Kaynaklar

*Makalenin tamamı, yaklaşık 5000 sözcükten uzun olmamalı, şekil ve tablo sayısı altıyı geçmemeli, kaynaklar 40'ı aşmamalıdır.

Klinik Derlemeler:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanmalıdır. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.İçeriği;

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

- Konu ile ilgili başlıklar

- Kaynaklar

*Derleme 5000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 4, kaynak sayısı en fazla 100 olmalıdır.

Kısa bildirimler:

-2000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 2, kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

Olgu Sunumu:

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

İçerik:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

- Giriş

- Olgu Sunumu

- Tartışma

- Kaynaklar

Editöre mektup

Son bir yıl içinde dergide yayınlanmış makalelere yanıt olarak gönderilir. Yazı hakkında okuyucuların farklı görüş, deneyim ve sorularını içerir.

İçerik:

- Başlık ve özet bölümleri yoktur

- Mektuplar en fazla 500 kelimelik yazılardır, kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır, şekil ve tablo içermez.

- Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır.

- Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Kontrol Listesi

Makale aşağıda gösterildiği gibi ayrı dosyalar halinde hazırlanmalıdır:

1.Başvuru Mektubu

2.Başlık sayfası

3.Özet

4.Ana metin (makale metni, teşekkür, kaynaklar, tablolar ve şekil başlıkları)

5.Şekiller

6.Yayın Hakları Devir Formu



Instructions For Authors

Scope

Bozok Medical Journal is the official publication of Yozgat-Bozok University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of March, June, September and December.

Bozok Medical Journal is a national journal, based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Bozok Medical does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles

Aim

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

General Information

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

The Journal commit to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence, and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical criterias. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

All articles are subject to review by the editors and at least two referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. Authors should upload the final version of the draft to the system as a single word file If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

A copyright release form signed by all authors, a copy of conflict of interest and a copy of the approval of ethics committee must be uploaded to the system simultaneously with the manuscript. Submissions received without these forms (copyright, conflict of interest and approval of ethics committee) cannot be sent out for review. The form of IJME should be used for copyright release statement. This form can be downloaded from the link below: https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf

The publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts

Editorial Policies

• Text should be double spaced with 2,5 cm margins on both sides of a standard A4 page, using 12-point font. Manuscripts should be written with Microsoft Office Word document or rich text format.

• Each section should start on a separate page.

• The pages should be numbered consecutively, beginning with the title page and the page numbers should be placed in the lower right corner of each page.

• The title page should be organized as follows: Full title of the article, both in Turkish and English, all author's full names with academic degrees, and names of departments and institutions, short title of not more than 40 characters for page headings, at least 3 and maximum 6 key words, corresponding author's e-mail, postal address, telephone and fax numbers, any grants or fellowships supporting the writing of the manuscript.

• Abstracts should written Turkish and English according to categories of articles.

• Key words should be minimally 3 and maximum 6, and should written Turkish and English. The words should be separated by semicolon (;), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" (Look: www.bilimterimleri.com).

• All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence and numbered consecutively and kept separately from the main text. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. Submit your figures as EPS, TIFF, JPG or PDF files, use 300 dpi resolution for pictures and 600 dpi resolution for line art.

• In acknowledgements section; conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

• The list of the references at the end of the paper should be given according to their first appearance in the text. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Citations in the text should be identified by numbers in brackets at the end of the relevant sentence. If reference numbers follow each other, the hyphen is placed between the starting and ending numbers. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis can not be given as reference. Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

• Choosing references from national magazines is recommend.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

• Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

* Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nevre compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

* Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative



treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998: 1181-96.

- Article with a Digital Object Identifier (DOI):

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• For other reference style, please refer to "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

CATEGORIES OF ARTICLES

Original Research Articles:

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content: - Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: Objective, material and methods, results, conclusion; both in Turkish and English)

- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion/ Conclusion
- Acknowledgements
- References

*Original articles should be no longer than 5000 words and should include no more than 6 figures / tables and 40 references.

Review Articles

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: - Abstract (200-250 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Titles on related topics
- References

* These manuscripts should be no longer than 5000 words and include no more than 4 figures and tables and 100 references.

Short Communications

It should be no longer than 2000 words and include no more than 2 figures and tables and 20 references.

Case Reports

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: - Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

Letter to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year.

Content: - There's no title, abstract, any figures or tables

- It should be no more than 500 words, the number of references should not exceed 5.
- Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end.
- The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript and is published in the journal.

Checklist

The manuscript should be prepared as separate files in the following order:

1. Cover Letter
2. Title Page
3. Abstract
4. Main Text (text, acknowledgments, references, tables, and figure legends)
5. Figures
6. Copyright Form

