

2018

3

eISSN: 2587-0602

[baktipd.beun.edu.tr](http://baktipd.beun.edu.tr)



# BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ

MEDICAL  
JOURNAL OF  
WESTERN  
BLACK SEA

Cilt/Volume 2 . Sayı/Number 3 . Aralık /December 2018



BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF WESTERN BLACK SEA



eISSN: 2587-0602

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year.

Baş Editör/Editor	Ali BORAZAN	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	aliborazan@outlook.com
BÖLÜM EDITÖRLERİ			
TEMEL BİLİMLER BÖLÜM EDITÖRLERİ	Yasin HAZER, Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Veysel Haktan ÖZAÇMAK, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Türkiye Meryem AKPOLAT FERAH, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D., Türkiye Zehra SAFİ ÖZ, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. Füruzan KÖKTÜRK Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bioistatistik A.D. Çağatay BÜYÜKUYSAL Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bioistatistik A.D. Ertuğrul DALGIÇ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi		
DAHİLİ BİLİMLER BÖLÜM EDITÖRLERİ	Taner BAYRAKTAROĞLU, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yasin ÖZTÜRK, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Esra ACIMAN DEMİREL, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.		
CERRAHİ BİLİMLER BÖLÜM EDITÖRLERİ	Gül Deniz Karadeniz ÇAKMAK Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D. Ramazan KOZAN Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D. Önder ÇINAR Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.		
Yayın Kurulu	Prof. Dr. Ahmet Eksal KARGI Prof. Dr. Dick ROGGENBUCK Prof. Dr. Eugenio Luigi IORIO Prof. Dr. Francesco MAROTTA Prof. Dr. Gül Deniz KARADENİZ ÇAKMAK Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK Prof. Dr. Murat CAN Prof. Dr. Şehmus ERTOP Prof. Dr. Şükrü H. EMRE Doç. Dr. Yeter Topçu TARLADAÇALIŞIR	Bülent Ecevit Üniversitesi Brandenbour Technical University President of International Observatory of Oxidative Stress Chief of Regenera Research Group Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Yale University Trakya Üniversitesi	Türkiye Germany Italy Italy Türkiye Türkiye Türkiye Türkiye USA Türkiye
İstatistik Danışmanları Consultants in statistics	Füruzan KÖKTÜRK Çağatay BÜYÜKUYSAL		
Redaksiyon Redaction	Yasin ÖZTÜRK Yasin HAZER Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU Salih ERDEM		





BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF WESTERN BLACK SEA



eISSN: 2587-0602

<b>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Adına Sahibi</b>	Prof. Dr. Mustafa ÇUFALI
<b>Owner on behalf of Zonguldak Bulent Ecevit University</b>	Rektör/Rector
<b>Sorumlu Müdür/Publishing Manager</b>	Prof. Dr. Ali BORAZAN
<b>Yönetim Yeri/Head Office</b>	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 67600, Zonguldak, Türkiye
<b>E-posta/E-mail</b>	aliborazan@outlook.com
<b>Editör/Editor</b>	Prof. Dr. Ali BORAZAN
<b>Yaymevi/Publishing House</b>	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi/Zonguldak Bülent Ecevit University
<b>Yayın Türü/Publication type</b>	Elektronik ortamda yayınlanmaktadır/ It is published electronically Yaygın Süreli / Periodical Yılda üç kez yayınlanır: Nisan, Ağustos, Aralık Published three times per year: April, August, December
<p>Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özlerin ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hale getirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.</p> <p>Review of the articles conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.</p>	



## AMAÇ VE KAPSAM



### **BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ** **MEDICAL JOURNAL OF WESTERN BLACK SEA**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel yayım organıdır. Ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır. Batı Karadeniz Tıp Dergisi yalnızca elektronik olarak yayınlanmaktadır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi sağlık bilimleri ve mesleklerinin eğitim ve uygulama alanlarını kapsayan, bu alanlarda bilginin gelişimini ve değişimini teşvik etmek için çalışan hakemli bir dergidir. Derginin öncelikli amacı sağlık bilimleri (temel tıp bilimleri, klinik bilimleri, cerrahi bilimler, fizyoterapi ve rehabilitasyon, sağlık yönetimi, sosyal hizmet, hemşirelik-ebelik, odyoloji ve gerontoloji) ve meslekleri alanında ulusal ve uluslararası bilgi paylaşımını sağlayarak bu alanlarda gelişmeye katkı sağlamaktır. Dergi ayrıca farklı kültürlerden ve toplumlardan gelen bilginin ve mesleklere kendi alanlarında yeni gelişme ve uygulamaların paylaşımını sağlar. Dergide sağlık bilimleri ve mesleklerinin tüm alanlarını kapsayan, bilimsel özgün araştırma, makale ve derleme yazılarına yer verilir. Dergi yürütülmekte olan araştırmalarla ilgili raporları, bilimsel ve mesleki seminerlerde sunulan bildirileri, araştırma özetlerini, kitap tanıtımlarını ve çevirileri yayınlar.

#### **Amaç**

Batı Karadeniz Tıp Dergisinin öncelikli amacı sağlık bilimleri (temel tıp bilimleri, klinik bilimleri, cerrahi bilimler, fizyoterapi ve rehabilitasyon, sağlık yönetimi, sosyal hizmet, hemşirelik-ebelik, odyoloji ve gerontoloji) ve meslekleri alanında ulusal ve uluslararası bilgi paylaşımını sağlayarak bu alanlarda gelişmeye katkı sağlamaktır. Dergi ayrıca farklı kültürlerden ve toplumlardan gelen bilginin ve mesleklere kendi alanlarında yeni gelişme ve uygulamaların paylaşımını sağlar.

#### **Kapsam**

Batı Karadeniz Tıp Dergisinde sağlık bilimleri ve mesleklerinin tüm alanlarını kapsayan, bilimsel özgün araştırma, makale ve derleme yazılarına yer verilir. Dergi yürütülmekte olan araştırmalarla ilgili raporları, bilimsel ve mesleki seminerlerde sunulan bildirileri, araştırma özetlerini, kitap tanıtımlarını ve çevirileri yayınlar.

#### **İmtiyaz Sahibi**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Rektör, Prof. Dr. Mustafa ÇUFALI

#### **Editör**

Prof. Dr. Ali BORAZAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
67600 Kozlu, Zonguldak, Türkiye

Tel : +90 (372) 261 2010



## YAZARLAR İÇİN BİLGİ / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS



### YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, "Times New Roman" karakteri veya "Arial" yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (öz, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar "doc" veya "docx" formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

### BAŞLIK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların isimlerini, çalıştıkları kurumları, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

### Başvuru Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar başvurularının aşağıdaki listedeki tüm maddelere uyduğunu kontrol etmelidirler, bu rehberde uymayan başvurular yazarlara geri döndürülecektir.

1. Gönderilen yazı daha önceden yayınlanmamış ve yayımlanmak üzere herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere sunulmamıştır (Yazar Rehberi'nde detaylı açıklama verilmiştir).
2. Gönderi dosyası OpenOffice, Microsoft Word veya WordPerfect dokümanı dosyası biçimindedir.
3. Burada mevcut başvurular için URL'ler sağlanmıştır.
4. Metin tek satırlı, 10 punto, altı çizilme yerine italik olarak vurgulanmış (geçerli URL adresleri ile) ve tüm şekil, resim ve tablolar sayfa sonu yerine metin içinde uygun noktalara yerleştirilmiştir. Baskı için, resimlerin kaliteli kopyalarını ek dosya olarak gönderiniz. Gönderilen dosyanın boyutu çok fazla olur ise, sistem almayabilir. Böyle durumlarda yazıyı bölüp, diğer bölümleri ek dosya olarak tek, tek gönderebilirsiniz.
5. Buraya eklenen sitil ve bibliyografik gereksinimler Dergi Hakkında kısmındaki Yazar Rehberi'nden görülebilir.
6. Yazınızı hakem değerlendirmesi yapılan bir dergi bölümüne gönderiyor iseniz kör hakemlikten emin olmak için tıklayın. Yardım sayfasındaki önerilere tam olarak uyunuz.

### Gizlilik Beyanı

Bu dergi sitesindeki isimler ve elektronik posta adresleri bu derginin belirtilen amaçları doğrultusunda kullanılacaktır. Diğer amaçlar veya başka bir bölüm için kullanılmayacaktır.



## EDİTÖRDEN / EDITORIAL



Değerli Okuyucularımız ve Akademisyenler,

Batı Karadeniz Tıp Dergisi, Aralık 2018 sayısı ile bu yıl içinde yayınlanacak olan son sayısına ulaşmış bulunmaktadır. Bu en yeni sayısında derginin hakemler kurulu tarafından hassasiyetle gözden geçirilmiş ve yayına hazırlanmış olan osteoporoz, tıp eğitimi, pelvik kitleler ve hepatit konularında dört araştırma makalesi ve «phlegmasia cerulea dolens» tedavisi konusundaki bir olgu sunusu ile siz okurların önüne çıkmış bulunuyoruz.

Bu yeni sayımızın yayınlanması ile “Batı Karadeniz Tıp Dergisi” ULAKBİM TR Dizini’ne girmek için gereken tüm yeterlikleri gerçekleştirmiş bulunmaktadır. Derginin yayın hayatındaki bu önemli aşamaya ulaşmasında emek harcayarak, yarattıkları bilimsel çalışmalarını yayınlamak için dergimizi seçen değerli yazarlarımıza, gönderilmiş olan bilimsel araştırma yazılarının değerlendirilmesinde yapmış oldukları özverili çalışmaları nedeni ile hakem kurulu üyelerimize ve derginin yayın hayatını devam ettirmesinde vermiş oldukları destekten dolayı Sayın Rektör Prof.Dr. Mustafa ÇUFALI’ya şükranlarımızı sunarız.

Şimdiki ve gelecek yazarlarımız ve hakem kurulu üyelerimizle birlikte 2019 yılının Batı Karadeniz Tıp Dergisi ailesine mutluluk ve daha büyük başarılar getirmesi dileklerimle.

Saygılarımı sunarım.

**Prof. Dr. Ali BORAZAN**

Baş Editör

Dear Our Readers and Academics,

By December 2018 issue Medical Journal of Western Blacksea Has reached to its last issue to be published for this year. In this very recent issue we are on the stage for our readers with four research articles on osteoporosis, medical education, pelvic masses and hepatitis and a case report on the therapy of phlegmasia cerulea dolens which has been reviewed attentively and prepared for publication by the editorial board of the journal.

By publication of this very recent issue “Medical Journal of Western Blacksea” has fulfilled the requirements for indexing in ULAKBİM TR Index. We present our thanks, to our authors who chose our journal for the publication of their laborious scientific creations, to our reviewers for their devoted work on the review process of the articles and to Chancellor Prof. Dr. Mustafa ÇUFALI for his uninterrupted support to us, who all have contributed to the broadcasting life of the journal to reach to this important level.

I present my wishes for happiness and prosperity in the year 2019 to the Medical Journal of Western Blacksea family together with our present and would be authors and reviewers.

Sincerely.





## İÇİNDEKİLER / CONTENTS



### **Olgu Sunumu / Case Report**

Phlegmasia Cerulea Dolens Bir Olguda Farmakomekanik Trombektomi Uygulaması

*The Pharmacomechanical Thrombectomy Treatment In A Patient Having Phlegmasia Cerulea Dolens*

**197-200**

### **Araştırma Makalesi / Research Article**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Geri Bildirim Anketinin Geçerlik ve Güvenilirliği: Bir Pilot Çalışma

*A Validity and Reliability of Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Instructors Feedback Questionnaire: A Pilot Study*

**201-207**

Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kanser Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble mesothelin-related protein (SMRP) ve Folat Reseptör Alfa (FOLR $\alpha$ ) Ölçümünün Yeri

*The Role of Cancer Antigen 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mesothelin Related Protein (SMRP), Folate Receptor Alpha (FOLR $\alpha$ ) in Estimation of Malignancy Risk in Pelvic*

**208-216**

Polis Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Hepatit B, Hepatit C, HIV Seroprevalansı

*Seroprevalance of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV In Police Vocational High School Students*

**217-221**

Türkiye'deki Postmenopozal Kadınlarda Osteoprotegerin A163G ve T245G Gen Polimorfizmleri ile Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişkinin Analizi

*Association Analysis Between A163G and T245G Gene Polymorphisms of Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Turkish Postmenopausal Women*

**222-229**



**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.1

*Olgu Sunumu*

**Phlegmasia Cerulea Dolens Bir Olguda Farmakomekanik Trombektomi Uygulaması**

Sıtkı Akın Turan <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye.

**ORCID** : Sıtkı Akın Turan 0000-0001-9565-2764

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*

23.10.2018

*Revizyon:*

24.10.2018

*Kabul:*

24.10.2018

*Sorumlu Yazar:*

Sıtkı Akın Turan

akintu@gmail.com

*Anahtar Kelimeler:*

*Phlegmasia Cerulea Dolens,  
Farmakomekanik Trombektomi,  
Trombolitik tedavi, Akut Derin  
Ven Trombozu*

**ÖZET**

Derin ven trombozu (DVT), derin venlerde pıhtı oluşmasıdır. DVT'nin kritik bir komplikasyonu olan Phlegmasia Cerulea Dolens (PCD), masif iliyofemoral trombozun etkilenen ekstremitede ciddi venöz konjesyona ve iskemiye varabilen arter dolaşım bozukluğuna neden olduğu bir durumdur. Tedavinin amacı trombüsü çıkarıp venöz akımı yeniden sağlamak ve kollateral dolaşımı devam ettirerek gangren, amputasyon ve ölüm gibi komplikasyonları önlemektir. İliofemoral derin ven trombozunda anti-koagülan tedaviye ek olarak farmakomekanik tedavi uygulanması giderek popülarite kazanmaktadır. Özellikle Phlegmasia Cerulea Dolens gibi ekstremiteyi tehdit eden durumlarda, girişimsel tedavi yöntemleri daha çok önerilmektedir.





*Case Report*

**The Pharmacomechanical Thrombectomi Treatment In A Patient Having Phlegmasia Cerulea Dolens**

Sırkı Akın Turan <sup>a</sup>,

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey.

**ARTICLE  
INFORMATION**

*Date of Submission*

23.10.2018

*Revision:*

24.10.2018

*Accepted:*

24.10.2018

*Correspondence Author:*

Sırkı Akın Turan

akintu@gmail.com

*Key Words:*

*Phlegmasia Cerulea Dolens,  
Pharmacomechanical  
Thrombectomi, Thrombolytic  
therapy, Acute Deep Vein  
Thrombosis*

**ABSTRACT**

Deep venous thrombosis (DVT) is the formation of a blood clot within a deep vein. Phlegmasia cerulea dolens (PCD); a critical complication of DVT, is a condition caused by massive iliofemoral thrombosis that produces severe venous congestion and obstruction of arterial flow; eventually, causing ischemia in the affected extremity. The treatment goals of PCD are to restore venous outflow by removing thrombus burden and maintain collateral circulation to prevent complications such as gangrene, amputation and death. Applications of pharmacomechanic thrombectomi in the iliofemoral acute deep venous thrombosis in addition to the anti-coagulant therapy has gained popularity. Invasive approaches are more recommended for especially limb-threatening conditions such as phlegmasia cerulea dolens.

## Giriş

Derin ven trombozunun en ciddi komplikasyonları phlegmasia alba dolens (PAD), phlegmasia cerulea dolens (PCD) ve gangrenidir. PCD altıncı ve yedinci dekatlarda daha sık görülür ve insidansı kadınlarda daha yüksektir. Sıklıkla alt ekstremitelerde görülüp üst ekstremitelerde görülme sıklığı %5'ten azdır. Sol taraf tutulumu 3-4 kat daha fazadır (1,2). Tetikleyici mekanizma olarak en sık malignansiye (%20-40) rastlanır. Diğer nedenler arasında genetik yatkınlık, cerrahi öyküsü, travma gebelik, kontraseptif kullanımı yer almaktadır (3). DVT ve PCD tedavisinde anti-koagülan tedaviye ek olarak trombolitik ve/veya mekanik trombektomi, ve venöz balon anjiyoplasti son yıllarda daha sık ve daha yaygın kullanılmaktadır (4). Farmakomekanik tedavi özellikle akut iliofemoral derin ven trombozu olan, fonksiyonel kapasitesi yüksek, kanama riski düşük olgularda tercih edilmekte olup girişimsel tedavi yöntemlerine olan ilgi PCD gibi ekstremitelye ciddi düzeyde tehdit eden olgularda günden güne artmaktadır.

## Olgu Sunumu

Olgumuz 55 yaşındaki bir erkek hasta, sol alt ekstremitede ağrı ve şişlik yakınması ile acil servise başvuran diyabetik erkek hastanın sol alt ekstremitesi uyluğa dek ileri derecede şiş ve siyanotikti (Resim 1).



**Resim 1.** Tedavi öncesindeki görünüm.

Belirgin ısı artışı vardı. Venöz doplerde iliak seviye ve distalinde akut trombüs ve arteriyel doplerde distalde monofazik zayıf akım saptandı. Arteriyel dolaşım halen zayıf da olsa devam ettiği için bacakta soğuma olmamış, hatta konjesyon sonrasında ısı artışı ve beyaz küre yüksekliği başlamıştı. Phlegmasia Cerulea Dolens tanısı ile servise kabul edilip unfraksiyone heparin infizyonu ve intravenöz hidrasyon başlandı. İdrar çıkışı olmadığı için nefroloji bölümüce takibe alındı ve düzenli diyaliz planlandı. Isı artışı ve beyaz küre yüksekliği nedeniyle enfeksiyon hastalıkları bölümünce değerlendirildi ve gerekli antibiyotik tedavisi düzenlendi. Medikal tedavisi düzenlenen hastada klinik düzelme olmaması ve ağrısının devam etmesi nedeniyle farmakomekanik tedavi planlandı. Anjiyografi ünitesinde önce karşı femoral venden girilerek renal venlerin altında kalacak şekilde İVK'ya geçici filtre yerleştirildi. Ardından sol popliteal venden girilerek skopi eşliğinde tıkalı iliak seviyede farmakomekanik tromboliz ve aspirasyon uygulandı. Rezidü kalan stenotik bölgeye venöz balon anjiyoplasti uygulandı. Venografide yeterli açıklık sağlandığı gözlemlendi (Resim 2).



**Resim 2.** Farmakomekanik trombektomi ve balon anjiyoplasti sonrası venografi.

İşlem sonrasında unfraksiyone heparin infizyonuna, diyalize ve yara bakımı uygulamasına yoğun bakım ünitesinde devam edildi. Geçici İVK filtresi trombektomi sonrasında ilk gün çekildi. Ağrısı geçip bacak şişliği azalmaya başlayınca tedaviye serviste devam edildi. Uyluk seviyesi çapı diğer bacak seviyesine indi ve bacak görünümü normale dönmeye başladı (Resim 3).



**Resim 3.** Farmakomekanik tedavi sonrasında medikal tedavinin 4. günündeki görünüm.

### Tartışma

Phlegmasia Cerulea Dolens (PCD), ekstremitede, yüzeysel ve derin venlerin trombozunun nadir ama yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen sonuçlarından biridir (5). Ani ve şiddetli ekstremitte ağrısı ile başlayıp şişme, siyanoz, kompartman sendromu, venöz gangren ve arteriyel dolaşım bozukluğu sonucu iskemiye neden olabilir. Ekstremitedeki sıvı sekestrasyonu sonucu kas, cilt altı ve ciltte dejeneratif değişiklikler ve sistemik olarak kollaps ve hipovolemik şok gelişebilir. En sık nedeni malignite olup diğer nedenler arasında immobilizasyon, hiperkoagülabilite, geçirilmiş DVT, travma ve kontraseptif ilaçlar yer almaktadır (6). Tanıda ultrasonografi ve venografi yardımcıdır. Tedavi seçenekleri arasında heparinizasyon, katater aracılı tromboliz, mekanik trombektomi, anjiyoplasti ve stentleme yer almaktadır. Sonuçları arasında gangren (%40-60), amputasyon (%25-50) ve ölüm (%30) sayılabilir (3,7).

### Kaynaklar

1. Bergqvist D, Jendtek S, Lohansen L, Person U, Odegaard K. Cost of Long-term Complications of Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities: An analysis of a Defined Patient Population in Sweden; *Ann Intern Med.* 1997;126(6):454-7.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(2):14-8.
3. Goldhab SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practise & Research Clinical Haematology.* 2002;25(2):235-42.

4. Wedantham S, Paddington C. Percutaneous option for acute deep vein thrombosis. *Semin Intervent Radiol* 2005;22(3):195-203.

5. Klok FA, Huisman MV. Seeking optimal treatment for phlegmasia cerulea dolens. *Thromb Res* 2013;131(4):372-3.

6. Kalagher SD, Kane DD. Phlegmasia cerulea dolens: before and after lysis. *Intern Emrg Med* 2015;10(1):103-4.

7. Chinsakchai K, Ten Duis K, Moll FL, de Borst GJ. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45(1):5-14.



**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.2

*Araştırma Makalesi*

**Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Geri Bildirim Anketinin Geçerlik ve Güvenilirliği: Bir Pilot Çalışma**

Fürüzan Köktürk <sup>a</sup>, Ali Borazan <sup>b</sup>, Veysel Haktan Özaçmak <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>b</sup> Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>c</sup> Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

**ORCID** : Fürüzan Köktürk 0000-0002-2580-7770, Ali Borazan 0000-0003-0980-8690, Veysel Haktan Özaçmak 0000-0003-2651-8353

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*

28.06.2018

*Revizyon:*

22.12.2018

*Kabul:*

25.12.2018

*Sorumlu Yazar:*

*Fürüzan Köktürk*

*furuzan.kokturk@beun.edu.tr*

*Anahtar Kelimeler:*

*Öğretim üyesi geri bildirim, tıp eğitiminde kalite, geçerlik, güvenilirlik, ölçek*

**ÖZET**

**Amaç:** Üniversiteler, araştırma yapan ve bilim üreten öğretim elemanlarınca üst düzeyde eğitim verilerek kalifiye insan gücünün yetiştirildiği kurumlardır. Eğitim hizmetlerinin kalitesini artırmak üzere yapılan çalışmaların yanında bu verilen hizmetin değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla belirli aralıklarla uygulanacak geri bildirimlerin eğitim kalitesinin artırılmasındaki rolü büyüktür. Bu pilot çalışmanın amacı, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine uygulanacak geri bildirim anket formunun geçerlik ve güvenilirliğini analiz etmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Oluşturulan anket formunda beşli Likert tipi cevaplardan oluşan 13 madde bulunmaktadır. Bu çalışmayı gerçekleştirmek üzere oluşturulan anket formu 33 öğretim üyesi tarafından doldurulmuştur. Anket formunun geçerliliğini test etmek üzere Faktör Analizi, güvenilirliğini test etmek üzere Cronbach Alfa katsayısı hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Anket formunun geçerliliği için yapılan faktör analizi sonucunda toplam varyansın %72.8'ini açıklayan üç faktörün olduğu gözlenmiştir. Güvenirliğini test etmek üzere hesaplanan Cronbach alfa katsayısı ise 0.88 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Faktör analizi sonucunda ortaya çıkan ilk faktörün bilgilendirme ile ilgili olduğu, ikinci faktörün fiziki şartlar ve koordinatörlük ile ilişkilerden oluşan maddelerden oluştuğu, son faktörde ise diğer anabilim dalları ve idare ile olan ilişkilerin yer aldığı maddelerin olduğu gözlenmiştir. Anket formunun güvenilirliğini belirleyebilmek için hesaplanan Cronbach alfa katsayısına göre anket formunun yüksek güvenirlkte olduğu görülmüştür. Ulaşılan bulgular ışığında bu ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik açısından uygun olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle geliştirilen anket formunun eğitimin kalitesini ve işleyişini değerlendirmede kullanılması önerilmektedir.

© 2018 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Her hakkı saklıdır.



Research Article

A Validity and Reliability of Bülent Ecevit University Faculty of Medicine  
Instructors Feedback Questionnaire: A Pilot Study

Fürüzan Köktürk <sup>a</sup>, Ali Borazan <sup>b</sup>, Veysel Haktan Özaçmak <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Biostatistics Department, Zonguldak, Turkey

<sup>b</sup> Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Zonguldak, Turkey

<sup>c</sup> Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Physiology Department, Zonguldak, Turkey

ARTICLE  
INFORMATION

*Date of Submission*  
28.06.2018

*Revision:*  
22.12.2018

*Accepted:*  
25.12.2018

*Correspondence Author:*  
Fürüzan Köktürk  
furuzan.kokturk@beun.edu.tr

*Key Words:*  
Faculty member feedback, quality  
in medical education, validity,  
reliability, scale

ABSTRACT

**Aim:** Universities are institutions in which qualified manpower is trained by providing high-level education by researchers and science-producing faculty members. In addition to the efforts to improve the quality of educational services, the evaluation of this service is also of great importance. For this purpose, the feedback to be applied at regular intervals has a great role in increasing the quality of education. The aim of this pilot study is to analyze the validity and reliability of the feedback questionnaire to be applied to instructors of Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.

**Material and Methods:** In the questionnaire form, there are 13 items consisting of 5 Likert type answers. The questionnaire form, which has been prepared to carry out this study, was filled by 33 instructors.

**Results:** In order to test the reliability of the questionnaire, the Cronbach alpha coefficient was calculated and found as 0.88. As for the validity, the factor analysis revealed 3 factors explaining 72.8% of the total variance.

**Conclusion:** It was observed that the first factor that emerged as a result of the factor analysis was related to information, the second factor was composed of the physical conditions and the items consisting of the relations with the coordinator and the last factor included the other branches and the relations with the administration. In order to determine the reliability of the questionnaire, the Cronbach alpha coefficient was found to be of high reliability. With the guidance of these findings, it was concluded that this scale is suitable for validity and reliability. Therefore, it is recommended to use the questionnaire form to evaluate the quality and operation of education.



## Giriş

Eğitim amaçlarının gerçekleşmesi, öğretim sürecinin etkinliğine, öğretim sürecinin etkinliği ise büyük oranda öğreticiye ve onun öğretme ortamında gerçekleştirdiklerine bağlıdır. Öğrenme sürecini kolaylaştıran veya gelişmeyi engelleyen unsurların belirlenmesi ve sorunları önleyici ve düzeltici faaliyetlerin başlatılabilmesi için öğretim etkinliğinin ve öğretici konumundaki kişilerin değerlendirilmesi gereklidir (1). Bu bağlamda, öğretim üyelerinin sorunlarının, ihtiyaçlarının ve beklentilerinin belirlenmesi için belirli aralıklarda düzenli geri bildirim çalışmalarının yapılmasında yarar bulunmaktadır. Ayrıca, bu geri bildirimlerin sistematik olarak toplanması ve analizi edilmesi, özellikle kurumsal işleyişte aksayan yönlerin saptanmasını ve üniversitenin performansının iyileştirilmesini önemli düzeyde kolaylaştırabilir (2).

Bu geri bildirimlere bağlı olarak yapılan değerlendirmeler, öğretici ve öğrenci arasındaki iletişimi güçlendirmesi, öğretim elemanının mesleki gelişimini sürdürebilmesi ve öğretim niteliğinin artırılması anlamında katkılar da sağlayabilmektedir. Geri bildirimlerin ayrıca öğretim elemanının, kendi performansını gözden geçirmesinde ve iyileştirmelere yönelmesinde etkili olacağı düşünülmektedir. Bu gibi nedenlerle, üniversite yönetimleri, özellikle öğretim üyelerinin yetkinlikleri üzerinde önemle durmakta; hatta gelişmiş ülkelerde fakültelelere akademik personel seçimi ve iyileştirme fırsatlarının belirlenmesinde, öğrencilerin dersler için yaptıkları değerlendirmeleri göz önünde bulundurulmaktadır (3).

Bu amaçla, öğretim üyelerine düzenli aralıklarla uygulanması planlanan bir geri bildirim formu hazırlanmış ve bu formun geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Ölçekte yer alacak maddeler, tıp eğitiminde kaliteyi ve standardizasyonu belirleyen faktörler dikkate alınarak belirlendi. Uzman görüşleri yardımıyla ölçeğin kapsam ve görünüş geçerliği sağlandı.

### Çalışma Grubu

Çalışmaya, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerinden anket formunu doldurmayı kabul edenler dahil edildi. Anket formu 33 öğretim üyesi tarafından dolduruldu.

Araştırmanın uygulanabilmesi için çalışma protokolünün Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesine uygunluk onayı Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alındı (Prt. No: 401).

### Yöntemler

İnternet ortamından elde edilen anket formları öncelikle Excel programına sonrasında da istatistiksel paket programa aktararak analizleri yapıldı. Anketteki maddelere ilişkin katılma düzeyini ifade etmek için beşli Likert (Hiç Katılmıyorum "1", Katılmıyorum "2", Karasızım "3", Katılıyorum "4" ve Tamamen Katılıyorum "5") tipi dereceleme ölçeği kullanıldı.

### İstatistik Analiz

Anket formunun yapı geçerliliği temel bileşenler yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen faktör analizi ile incelendi. Formun geçerliliğini test etmek için yapılan faktör analizinin ilk adımı olarak araştırmada kullanılan örneklemin yeterliliğini ölçmek için ise Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) ve Bartlett's Test of Sphericity (BTS) testleri kullanıldı. Faktör analizi uygulamasında verilerin yorumlanması için Varimax eksen döndürme tekniği uygulandı. Optimal faktör sayısına, öz değeri 1'den büyük faktör sayısı ve yamaç eğrisi grafiği yöntemleri birlikte ele alınarak karar verildi. Güvenirliği test etmek için ise Cronbach alfa katsayısı hesaplandı. Bu çalışmada yapılan tüm değerlendirmeler SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Ankete katılan öğretim üyelerinin 20'sinin (%60.6) erkek, 13'ünün (%39.4) kadın olduğu gözlemlenmiştir. Anket sorularına verilen cevapların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

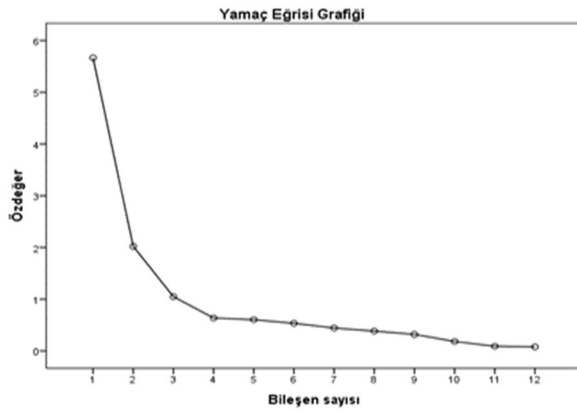
Yapılan faktör analizi sonucunda KMO değeri 0.698 olarak bulunmuştur. Bartlett Kuresellik Testi sonuçları incelendiğinde ise, elde edilen Ki-kare değerinin anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 235.963$ ). Böylece, bu veriler üzerine yapılan faktör analizinin güvenilir sonuçlar verdiği söylenebilir.

**Tablo 1:** Öğretim üyelerinin anket sorularına vermiş oldukları cevapların dağılımı

Sıra	Anket soruları	Hiç katılmıyorum	Katılmıyorum [n (%)]	Kararsızım [n (%)]	Katılıyorum [n (%)]	Kesinlikle katılıyorum
1	Öğrenci sayısı sağlıklı ders işleyişini engelleyecek ölçüde fazla değildi	7 (21.2)	6 (18.2)	6 (18.2)	8 (24.2)	6 (18.2)
2	Öğrencilerin bilgi ve becerileri yüksek seviyelere ulaştırılmıştır	0 (0.0)	5 (15.2)	12 (36.4)	12 (36.4)	4 (12.1)
3	Programın işleyişi planlandığı gibi yürütüldü	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.1)	19 (57.6)	10 (30.3)
4	Program değişiklikleri hakkında bilgilendirilme tam ve zamanında yapıldı	2 (6.1)	1 (3.0)	4 (12.1)	15 (45.5)	11 (33.3)
5	Ölçme-değerlendirme sistemi ve işleyişi bildirildiği gibi uygulandı	3 (9.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	14 (42.4)	10 (30.3)
6	Derslikler fiziki açıdan yeterliydi	4 (12.1)	4 (12.1)	10 (30.3)	4 (12.1)	11 (33.3)
7	Laboratuvarlar teknik ve donanım açısından yeterliydi	0 (0.0)	3 (9.1)	11 (33.3)	10 (30.3)	9 (27.3)
8	Servisler teknik ve donanım açısından yeterliydi	3 (9.1)	5 (15.2)	7 (21.2)	10 (30.3)	8 (24.2)
9	Dönem koordinatörünün ders kurulu/stajdaki öğretim üyeleri ile iletişimi olumlu ve zamanındaydı	0 (0.0)	3 (9.1)	5 (15.2)	18 (54.5)	7 (21.2)
10	Diğer anabilim dalları ve öğretim üyeleri ile gerektiği durumlarda karşılıklı işbirliği ile ekip ruhu sağlanarak çalışıldı	1 (3.0)	3 (9.1)	7 (21.2)	14 (42.4)	8 (24.2)
11	Fakülte yönetimi eğitim-öğretim ve ilintili idari işlerde gereken ve üzerine düşen görevleri yerine getirdi	0 (0.0)	2 (6.1)	5 (15.2)	17 (51.5)	9 (27.3)
12	Öğrenci işleri bürosunun çalışmalarından memnun kaldım	0 (0.0)	3 (9.1)	7 (21.2)	13 (39.4)	10 (30.3)
13	Öğrenci geri bildirimleri düzenli olarak tarafıma bildirildi	11 (33.3)	7 (21.2)	6 (18.2)	5 (15.2)	4 (12.1)



Gerçekleştirilen faktör analizi sonucu özdeğeri 1'den büyük olan üç faktör olduğu gözlenmiştir. Bu üç faktör toplam varyansın %71.8'ini açıklamaktadır. Döndürülmüş bileşen matrisi incelendiğinde ilk madde olan "Öğrenci sayısı sağlıklı ders işleyişini engelleyecek ölçüde fazla değildi" maddesinin faktörlerindeki en yüksek yük değeri ile bu değerden sonra en yüksek olan yük değeri arasındaki farkın 0.10'dan az olduğu görülmüştür. Bu sebeple bu madde analizden çıkarılarak faktör analizi tekrar yapıldığında yine özdeğeri 1'den büyük olan üç faktörün olduğu görülmüş ve bu üç faktörün toplam varyansın %72.8'ini açıkladığı gözlenmiştir. Yamaç eğrisi yöntemi de kullanılarak faktör sayısı 3 olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Faktör analizi sonucu elde edilen yamaç eğrisi grafiği

Yapılan faktör analizi sonucunda elde edilen faktörlerden ilki 6, 7, 8 ve 9 numaralı maddelerden oluşmaktadır ve bu faktör toplam varyansın %47.2'sini açıklamaktadır. Bu maddeler incelendiğinde çoğunluğunun bilgilendirme ile ilgili oldukları görülmektedir. İkinci faktör ise 2, 4, 5 ve 13. maddelerden oluşmaktadır ve bu faktör toplam varyansın %16.8'ini karşılamaktadır. Bu faktörde yer alan maddeler ise fiziki şartlar ve koordinatörlük ile ilişkilerden oluşan maddelerdir. Son faktör ise 3, 10, 11 ve 12. maddeleri içermekte olup toplam varyansın %8.7'sini açıklamaktadır. Bu maddeler incelendiğinde ise diğer anabilim dalları ve idare ile ilişkili maddelerin bir arada oldukları görülmektedir. Uygulanan faktör analizi sonucunda her bir maddenin yer aldığı faktörler ve aldıkları yük değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

Faktör analizi sonrasında yapılan güvenirlik analizi sonucunda Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.88 olarak hesaplanmıştır. Bulunan bu katsayı anket formunun yüksek güvenirlikte olduğunu göstermektedir.

## Tartışma

Anket formunda yer alacak maddeler, ölçeği oluşturma amacına hizmet edecek şekilde belirlenmeye çalışıldı. Bu sayede oluşturulan maddelerin mantiki yoldan kapsam geçerliliğini sağladığı düşünüldü.

Tablo 2. Maddelerin faktör yük değerleri

Sıra	Anket soruları	Döndürülmüş faktör yükleri		
		Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3
2.	Öğrencilerin bilgi ve becerileri yüksek seviyelere ulaştırılmıştır		0,527	
13.	Öğrenci geri bildirimleri düzenli olarak tarafıma bildirildi		0,681	
4.	Program değişiklikleri hakkında bilgilendirilme tam ve zamanında yapıldı		0,917	
5.	Ölçme-değerlendirme sistemi ve işleyişi bildirildiği gibi uygulandı		0,911	
6.	Derslikler fiziki açıdan yeterliydi	0,856		
7.	Laboratuvarlar teknik ve donanım açısından yeterliydi	0,821		
8.	Servisler teknik ve donanım açısından yeterliydi	0,869		
9.	Dönem koordinatörünün ders kurulu/stajdaki öğretim üyeleri ile iletişimi olumlu ve zamanındaydı	0,669		
10.	Diğer anabilim dalları ve öğretim üyeleri ile gerektiği durumlarda karşılıklı işbirliği ile ekip ruhu sağlanarak çalışıldı			0,842
11.	Fakülte yönetimi eğitim-öğretim ve ilintili idari işlerde gereken ve üzerine düşen görevleri yerine getirdi			0,615
12.	Öğrenci işleri bürosunun çalışmalarından memnun kaldım			0,679
3.	Programın işleyişi planlandığı gibi yürütüldü			0,584

Kapsam geçerliliği bir bütün olarak ölçeğin ve ölçekteki her bir maddenin amaca ne derece hizmet ettiğiyle ilgilidir (4). Farklı geçerlilik türleri olmakla birlikte, ölçme aracının istatistiksel verilere göre düzenlenmesi “yapı geçerliliği” ile ilgilidir. Ölçme aracının yapı geçerliliği, aracın ölçülmek istenen davranış bağlamında soyut bir kavramı (faktörü) doğru bir şekilde ölçebilme derecesini göstermektedir (5). Anket formunun yapı geçerliliği temel bileşenler yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen faktör analizi ile incelenmiştir. Formun geçerliliğini test etmek için yapılan faktör analizinin ilk adımı olarak araştırmada kullanılan örneklem yeterliliğini ölçmek için ise Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) ve Bartlett’s Test of Sphericity (BTS) testleri kullanılmıştır. Bu kapsamda KMO testi ölçüm sonucunun 0.50 ve daha üstü, Bartlett küresellik testi sonucunun da istatistiksel olarak anlamlı olması gerekmektedir. KMO istatistiğinde, “0,50-0,70 arası=orta düzey”, “0,70-0,80 arası=iyi”, “0,80-0,90 arası=çok iyi” ve “0,90 ve üzeri=mükemmel” olarak adlandırılır (6). Faktör analizinde elde edilen yük değeri, bir maddenin tanımlanacak olan bir alt boyutta (faktörde) yer alıp almamasında kullanılan kritik değeridir ve maddenin söz konusu faktörle olan ilişkisini gösterir. Yük değerinin yüksek olmasına bağlı maddenin söz konusu faktör altında yer almasını meşrulaştıran bir değerdir. Belli bir grup madde bir faktörün altında yüksek yük değeri ile bulunuyorsa, bu maddeler ilgili faktörü tanımlayan/ölçen maddeler olarak yorumlanırlar. Genellikle bir maddenin yük değerinin 0.45 ve daha yüksek olması beklenirse de bu değer 0.30’a kadar indirgenmesi kabul görmektedir (7). Bir maddenin faktörlerindeki en yüksek yük değeri ile bu değerden sonra en yüksek olan yük değeri arasındaki farkın olabildiğince yüksek olması beklenir ve bu farkın en az 0.10 olması önerilir (8). Bu araştırmada faktör yükü alt kesme noktası 0.40 kabul edilmiştir. İlk uygulanan faktör analizinde özdeğeri birden büyük üç faktörün olduğu gözlenmiştir. Fakat faktör yükleri incelendiğinde bir numaralı maddenin analizden çıkarılmasına karar verilmiş ve bu madde analizden çıkarılarak faktör analizi tekrar yapılmıştır. Yamaç eğrisi yöntemi de kullanılarak faktör sayısı üç olarak belirlenmiştir. Faktör analizi sonucunda ilk faktörü oluşturan maddelerin çoğunluğunun bilgilendirme ile ilgili olduğu, ikinci faktörün ise fiziki şartlar ve koordinatörlük ile ilişkilerden oluşan maddelerden oluştuğu gözlenmiştir. Son faktör ise diğer anabilim dalları ve idare ile olan ilişkilerin yer aldığı maddelerden oluşmaktadır.

Güvenirlilik ise bir test ya da ankette yer alan soruların birbirleri ile olan tutarlılığını ve kullanılan ölçeğin ilgilenilen sorunu ne derece yansıttığını ifade

etmektedir (9). “Bir ölçme aracının güvenirliliği, aracın ölçmek istediği değişkeni ne tutarlılıkla ölçtüğünün ya da ölçme sonuçlarının hatalardan arınmış olmasının derecesidir. Bir ölçme aracıyla aynı koşullarda tekrarlanan ölçümlerde elde edilen ölçüm değerlerinin kararlılığının bir göstergesidir. Güvenirlilik sadece ölçme aracına ait bir özellik değildir, ölçme aracı ve aracın sonuçlarına ilişkin bir özelliktir” (10). Bu değer 0.40’ın altında bulunduğu ölçenin güvenilir olmadığı, 0.40 ile 0.60 arasında düşük güvenirlilikte, 0.60 ile 0.80 arasında oldukça güvenilir, 0.80 ile 1.00 arasında ise ölçenin yüksek güvenirlilikte olduğu söylenmektedir (11). Bir ölçenin güvenilir olduğunu söyleyebilmek için, hesaplanan iç tutarlılık katsayısının en az 0.70 olması gerekmektedir. Güvenirlilik katsayısı 0.70 ise bu, ölçeceği cevaplayanlar arasındaki değişkenliğin %70’inin ölçülen özellik ile ilgili gerçek değişkenliğe, kalan %30’unun rastgele hatalara ait olduğunu gösterir (12). Bu çalışmada anket formunun güvenirliliğini test etmek için Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır ve 0.88 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre anket formunun yüksek güvenirlilikte olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak geliştirilmeye çalışılan öğretim üyesi geri bildirim anket formunun, özellikleri dikkate alındığında eğitimde mevcut işleyişin ve performansın güvenilir ve geçerli bir şekilde ölçülmesinde kullanılabilecek bir ölçme aracı olduğu var sayılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Güven ÇM. Öğretim elemanı değerlendirme ölçeği geliştirme çalışması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 2006; 21(1): 63-72.
2. Damar M, İnkiz AK, Özdağoğlu G, Özler C, Arbak Y, Tuncel P, Karapınar İ, Yaparel R. Ders Değerlendirme Sürecinde Öğrenci Geribildirim Sisteminin Tasarımı: Dokuz Eylül Üniversitesi Örnek Olay Çalışması. Yükseköğretim ve Bilim Dergisi, 2017; 7(1): 78-90.
3. Saydan R. Üniversite Öğrencilerinin Öğretim Elemanlarından Kalite Beklentileri: Yüzüncü Yıl Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Örneği. Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2008; 10(1): 63 -79.
4. Ercan I, Ediz B, Kan I. Sağlık Kurumlarında Teknik Olmayan Boyut İçin Hizmet Memnuniyetini Ölçebilmek Amacıyla Geliştirilen Ölçek. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004; 30(3): 151-157.

5. Tavşancıl E. Tutumların Ölçülmesi Ve Spss İle Veri Analizi, Ankara, Nobel Yayınevi, 5. Bs. 2002, 45-46.
6. Field A. Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics. 4 th. ed., London, Sage Publications Ltd., 2002, 666-667.
7. Uçar R. İmam Hatip Lisesi Meslek Dersleri Öğretmenlerinin Tasavvufi Düşünce Eğilimleri, Journal of Current Researches on Social Sciences, 2017; 7(3): 139-158.
8. Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı. 16.Baskı, Ankara, Pegem Yayıncılık, 2012, 123-137.
9. Yiğit N, Bütüner SÖ, Dertlioğlu K. Öğretim Amaçlı Örütbağ Sitesi Değerlendirme Ölçeği Geliştirme. Necatibey Eğitim Fakültesi Elektronik Fen ve Matematik Eğitimi Dergisi (EFMED), 2008; 2(2): 38-51.
10. Ercan I, Kan I. Ölçeklerde Güvenirlik Ve Geçerlik. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004; 30(3), 211-216.
11. Alpar R. Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik, 3. Baskı, Ankara, Detay Yayıncılık, 2014, 475-527.
12. Özdamar K. Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi, 5. Baskı. Eskişehir, Kaan Kitabevi, 2004, 450-455.



**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.3

*Araştırma Makalesi*

**Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kanser Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble mesothelin-related protein (SMRP) ve Folat Reseptör Alfa (FOLR $\alpha$ ) Ölçümünün Yeri**

Rabia Başer Açıkgöz <sup>a</sup>, Müge Harma <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Alaplı İlçe Devlet Hastanesi, Zonguldak, Türkiye

<sup>b</sup> Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye.

**ORCID** : Rabia Başer Açıkgöz 0000-0002-2042-0307, Müge Harma 0000-0002-4327-674X

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*

8.8.2018

*Revizyon:*

22.12.2018

*Kabul:*

25.12.2018

*Sorumlu Yazar:*

Rabia Başer Açıkgöz

dr\_rabiabaser@hotmail.com

*Anahtar Kelimeler:*

*Pelvik Kitle, Kanser Antijeni 125, HE4, SMRP, Folat Reseptör Alfa*

**ÖZET**

**Amaç:** Adneksiyal kitle yaygın jinekolojik sorundur ve kitleler için malignite net bir şekilde dışlanmalıdır. Over kanserleri en mortal jinekolojik kanserlerdir. Benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı, hastanın jinekolojik onkologa yönlendirilmesinde önemlidir. Over kanseri tanısında serum biyomarkerlarının kullanılması yaygın olarak araştırılmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız Ekim 2014 – Ocak 2017 tarihleri arasında yapıldı. Pelvik kitlesi olan 18 ve 90 yaşları arasında 95 hasta seçildi. Her hasta için preoperatif CA 125, HE4, SMRP, FOLR $\alpha$  seviyeleri ölçüldü ve patoloji sonuçları ile kan sonuçları arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** HE4 ve SMRP malign kitlelerde önemli ölçüde yüksek bulundu. Fakat Ca 125 ve FOLR $\alpha$  seviyeleri malignitede anlamsız saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamıza göre; HE4 ve SMRP over kanserini ön görmeye kullanılabilir. Fakat daha fazla çalışmalar ile desteklenmelidir.



Research Article

The Role of Cancer Antigen 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP), Folate Receptor Alpha (FOLR $\alpha$ ) in Estimation of Malignancy Risk in Pelvic Masses

Rabia Başer Açıkgöz <sup>a</sup>, Müge Harma <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Alaplı State Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Zonguldak, Turkey

<sup>b</sup> Department of Gynecologic Oncology, Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

ARTICLE  
INFORMATION

*Date of Submission*

8.8.2018

*Revision:*

22.12.2018

*Accepted:*

25.12.2018

*Correspondence Author:*

Rabia Başer Açıkgöz

*dr\_rabiabaser@hotmail.com*

*Key Words:*

*Pelvic Mass, Ca 125 Antigen, HE4 protein, SMRP protein, Folate Receptor alpha*

ABSTRACT

**Aim:** An adnexal mass is a common gynecologic problem and malignancy must be excluded for any mass that is not clearly benign. Since ovarian cancer is the most common cause of gynecologic cancer death. The differential diagnosis of benign and malignant neoplastic masses is important for referring the patient to the gynecologic oncologist. Use of serum biomarkers for the diagnosis of ovarian cancer is an active area of investigation.

**Material and Methods:** Our research was performed between September 2014 and January 2017. Between 18 and 90 ages, 95 operated patients because of pelvic masses are included. Preoperatively CA 125, HE4, SMRP, FOLR $\alpha$  levels are measured for each patient and relationship between tumor marker levels and pathological reports is examined.

**Results:** HE4 and SMRP levels are found higher in malignant masses significantly. But CA 125 and FOLR $\alpha$  levels are not related with malignancy.

**Conclusion:** HE4 and SMRP can be used as a serum biomarker for prediction of ovarian cancer according to our study. However the data should be supported with more studies.



## Batı Karadeniz Tıp Dergisi

### Medical Journal of Western Black Sea



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.3

#### Giriş

Over tümörleri kadınlardaki tümörlerin %4'ünü, jinekolojik malignitelerin ise yaklaşık %23'ünü oluşturur. Over kanseri kadın genital sistemi kanserlerine bağlı görülen ölümlerin %47 sinden sorumludur (1). Over kanseri Türkiye'de kadınlarda en sık görülen yedinci kanserdir (2). Tıp alanında son çeyrek asırda meydana gelmiş birçok yenilik ve ilerlemeye rağmen, over kanserlerine bağlı mortalitede aynı oranda azalma olmamıştır. Kadınları etkileyen tüm kanserler arasında, over kanseri beşinci en ölümcül olanıdır (3). Over kanserinin görülmesi 40 yaşından sonra artmaktadır. İnsidansı sırasıyla 40 yaş altında 0.4- 8.9, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır (4).

Over kanseri için risk faktörleri; aile öyküsü, nulliparite, erken menarş, geç menopoz, beyaz ırk, ileri yaş gibi nedenlere bağlı olarak multifaktöriyeldir (5). Bu faktörlerden aile öyküsü en önemlisidir ve ailesinde over kanseri olanlarda %5-7 olarak öngörülmektedir (6). Tanımlanabilen genetik neden bulunamayan vakaların %90-95'i için risk faktörlerinin çoğu, üreme çağıında devamlı olan ovuluar siklus patternleri ile ilişkilidir. Over kanserini, diğer jinekolojik kanserlerden ayıran özellikli belirti ve bulguları olmadığı için, bu hastaların yarısından fazlası ileri evrede tanı almaktadır (7). Yüksek mortalite hastalığın uzun süre belirtisiz seyretmesine bağlıdır. Diğer birçok kanser çeşidinde olduğu gibi erken evrelerde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresinin artacağı aşikârdır. Evre 1 de yakalandığında uzun dönem surveyi %90'lara ulaşmaktadır (8, 9). Büyüyen ve yaşlanan bir dünya nüfus yapısını göz önünde tutarak, over kanserlerinin erken tanı ve tedavisinin öneminin bir kat daha arttığını müşahede edebiliriz. Hastalığın prognozu özellikle erken teşhise dayanmaktadır. Her yıl dünyada 204.000 kadın yeni tanı almakta ve bunların yaklaşık 125.000'i bu nedenden dolayı hayatını kaybetmektedir (10). Bu nedenle son zamanlarda erken teşhiste kullanılabilir tümör belirteçlerine ve görüntüleme yöntemleri araştırmaya başlanmıştır. Çalışmaların çoğunda Human Epididymis Protein 4 (HE4)'ün pelvik kitlesi olan hastalarda en umut vaad eden serum biyomarkırı biyomarkeri olduğu gösterilmiştir (11-16). Yapılan bir çalışmada HE4'ün ileri evre over kanserlerinde hastalıklısız

sağkalım için prognostik bir belirteç olduğu saptanmıştır (16).

Çalışmamızda, pelvik kitle nedeni ile opere edilmiş olgularda malign-benign ayrımında kullandığımız tümör belirteçlerinden Kanser Antijeni 125 (CA-125) ve yeni belirteçlerden HE4, Soluble mesothelin-related protein (SMRP), folate receptor 1 (FOLR1)'in pre-operatif dönemdeki etkinliklerini değerlendirmeye çalıştık.

#### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine, Jinekolojik onkoloji Polikliniği'ne Eylül 2014- Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve pelvik kitlesi olan hastalar dâhil edildi. Pelvik kitle tanısı ile laparotomi veya laparoskopi yapılan 18-90 yaş arasındaki, 95 hasta incelendi. Çalışma protokolü için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapılarak onay alındı.

Kan örnekleme yapılmadan önce gerekli bilgilendirmeler yapıldı. Aydınlatılmış gönüllü onam formu okutuldu ve yazılı onamı alındı. Jinekolojik tümör hikâyesi olan, sigara kullanan, gebe olan, oral kontraseptif tedavi alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulardan geniş bir anamnez değerlendirmesi yapıldı. Geliş şikayeti, yaş, gravida, parite, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), ek hastalıkları, geçirilmiş operasyon öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Her hastaya pelvik ultrasonografisi yapıldı. Preoperatif ultrasonografi raporları bilgi işlem sistemine kayıt edildi. Pelvik kitle varlığı MR veya BT yöntemleri kullanılarak desteklendi.

Çalışmaya dahil edilen 95 hasta postoperatif histopatolojik değerlendirmeye göre; Benign ve malign ovaryan kiteli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kan örneği toplama işlemi pre-operatif cerrahi vizit esnasında veya cerrahinin yapılacağı gün sabahında gerçekleştirildi.

CA-125, HE4, SMRP ve FOLR1 seviyesini ölçmek için tüm hastalardan alınan 10 ml kan örneği non-heparinize tüplere toplandı. Santrifüj edilen -80 derecede saklanan numuneler, oda ısısına (20-25°C) gelene kadar bekletildikten sonra çalışıldı. Bu



çalışmada CA 125, HE4, FOLR1, SMRP serum düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Hastaların preop ön tanılarına göre kistektomi, ooforektomi, total histerektomi ve salpingooforektomi operasyonlarından biri yapıldı. Malign ön tanısı olanlarda ise standart olan cerrahi prosedür medyan laparatomik insizyon, intraperitoneal organların incelenmesi, sitoloji için ascit ya da yıkama mayi alınması, periton incelenmesinde şüpheli noktalardan biyopsi alınması, total histerektomi ve salpingooforektomi, omentektomi, appendektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Tüm hastaların operasyon bilgileri kaydedildi. Spesimenler “frozen section” ve postoperatif histopatolojik sonuçları değerlendirildi. Patoloji sonucu, çalışmamızda altın standart olarak kabul edildi.

### İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında Ki-kare testinden faydalanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. En iyi kesim noktalarının belirlenmesi için ROC analizi yapıldı ve tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

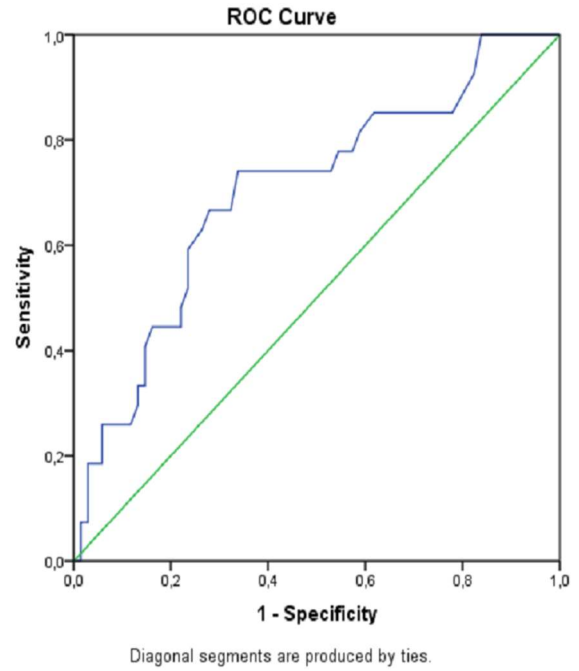
### Bulgular

Çalışmamıza pelvik kitle nedeniyle opere edilen 95 hasta dâhil edilmiştir. Opere edilen bu olgulardan; 68 olgu benign, 22 olgu malign ve 5 olgu borderline olarak rapor edilmiştir. Borderline olgular malign grubunun içerisinde değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri; yaş, gravida, parite ve BMI değerleri benign ve malign grupları arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemelerde gruplar arasında, yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p=0.014$ ); gravida, parite ve BMI arasında fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

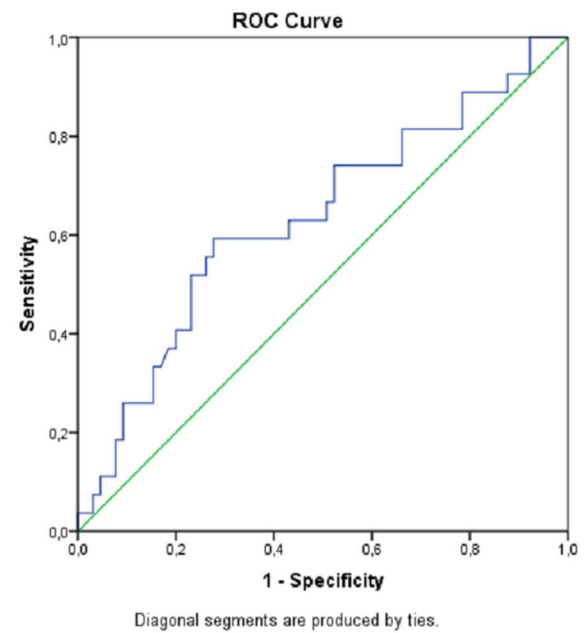
Benign adneksiyal kitleli hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımında en sık rastlanılan benign histopatolojik tanı; korpus luteum kisti (15 olgu) ve folikül kistidir (13 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm benign histopatolojik tanıların %40,3' ünü oluşturmaktadır. Malign

adneksiyal kitleli olguların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırıldığında ise en sık rastlanılan malign histopatolojik tanı; over endometrioid adenokarsinom (12 olgu) ve seröz adenokarsinom (7 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm malign histopatolojik tanıların %67,86' sını oluşturmaktadır.

SMRP ölçümlerine ilişkin Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 (Şekil 1), HE4 ölçümlerine ilişkin yapılan ROC analizinde (AUC) 0.632 olarak saptandı (Şekil 2) ( $p < 0.001$ ).



Şekil 1. SMRP için ROC eğrisi



Şekil 2. HE4 için ROC eğrisi



SMRP için kesim noktası 4.5 pmol/L olarak hesaplanmış olup, duyarlılık %74.07; seçicilik %66.18, pozitif kestirim değeri %46.5; negatif kestirim değeri %86.5 olarak hesaplanmaktadır. Kestirim noktası 2668 pg/ml bulunan HE4'ün duyarlılığı %59.26; seçicilik %72.31 olarak tespit edildi. Pozitif kestirim değeri %47.1; negatif kestirim değeri %81 olarak hesaplanmaktadır (Tablo 1). FOLR1 ölçümleri ile ilişkili ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.523, CA-125 için (AUC) 0.625 olarak hesaplandığı için istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Literatürde CA-125'in böbrek, akciğer, safra kesesi, mide, pankreas ve kolon hücrelerinde de görülebilen glikoprotein olması, CA-125'in overe spesifik bir belirteç olmadığını doğrulamaktadır. Salpenjit, rüptüre ektopik gebelik gibi periton irritasyonu olan olgularda CA-125 kanda artar. Malign over tümörlerinin tanısı, takibi ve nüksünde CA-125'in bir marker olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar yapılmıştır (20-22). O'Connell ve arkadaşları 26'sı over kanseri olan 56 vakalık çalışmalarında serum CA-125 için eşik değeri 35 U/ml alındığında primer over kanserini saptamada

**Tablo 1.** SMRP veHE4 için ROC analizi sonucu

	AUC	% 95 CI	Kesim Noktası	Seçicilik	Duyarlılık	P değeri
<b>SMRP pmol/ml</b>	0.703	0.600 - 0.792	>4.5	66.18	74.07	<0.001
<b>HE4 pg/ml</b>	0.632	0.525 - 0.730	>2668	72.3	59.2	0.0449

## Tartışma

Ovaryan kitleler jinekolojik muayenede sık görüldüğü için malign-benign ayırımının yapılması; tedavi protokolunu belirlemek ve olası cerrahi girişimlerin ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltması amacıyla kritik öneme sahiptir (17). Over kanserinin, özellikle gelişmiş ülkelerde insidansın artıyor olması, geç evre de mortalitenin yüksek olması, erken evrelerde semptomların nadir ve non-spesifik olması nedeniyle, bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için gerek görüntüleme yöntemi gerekse biyokimyasal belirteç gibi yeni tanısall yöntemlerin geliştirilmesi gereklilik haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı pelvik kitle nedeniyle yapılan cerrahilerde preoperatif CA-125, SMRP, HE4, FOLR1'in malign-benign ayırımındaki önemini araştırmaktır. Malign epitelyal over tümörleri yaş ile birlikte görülme sıklığı artar, en yüksek 60-70 yaşlarında (18). Çalışmamızda benign kitle saptanan grup için ortalama yaş 45.62 ± 16.06, malign kitle saptanan grup için ortalama yaş 54.26 ± 12.58 olarak saptandı. Benign kitle saptanan grubun yaş ortalaması malign kitle saptanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.014). CA-125; çölemik epitelyum kaynaklı endometrium, endoserviks ve fallop tüplerinde ve mezotel kaynaklı plevra, periton ve perikardial hücrelerde de gösterilmiştir (19).

sensitiviteyi %100, spesifiteyi %43, pozitif prediktif değeri %60, negatif prediktif değeri %75 olarak bulmuşlardır (23).

Pastner ve arkadaşları preoperatif CA-125 yüksekliğini adneksial kitlelerin ayırıcı tanısındaki sensitiviteyi %72, spesifiteyi %80, pozitif prediktif değerini %79 ve negatif prediktif değerini %73 olarak bulmuşlardır (24). Moore ve ark. 531 pelvik kitlesi olan hastalar üzerinde yaptığı araştırmada, CA-125 eşik değeri 35 U/ml alındığında duyarlılığı %78.3; özgünlüğü %82; 65 U/ml olarak alındığında ise duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla %71.72 ve %92.5 olarak izlenmiştir (11). Benign ve malign pelvik kitlesi grupları karşılaştırdığımız çalışmamızda CA-125'in medyan değeri 280.4 ve 780 pg/ml çıkmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.058).

Mesotelin; mezotelyoma, pankreas, over ve diğer kanser tiplerinde yüksekçe ekspres edilen farklılaşma antijenidir (25). Yaygın kabul edilen over karsinogenezis modeline göre; over kanseri over yüzey epitelyal köken alır, pelvik ve abdominal kaviteye yayılması ardından proteinler belirir, mesotelin gibi proteinler over kanseri erken evre tanısında kullanışlı olabileceği düşünülmektedir. Over kanseri SMRP sentezleyen tümörlerden birisidir ve serum SMRP konsantrasyonunu esas alan tanı testi, tanı sürecinde yardımcı olabileceği ile ilişkili yeni çalışmalar yapılmaktadır (26-37).

Seattle, Fred Hutchinson kanser araştırma merkezinde Dr. Urban ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör çalışmada SMRP'nin over kanser tanısında CA-125'e benzer sensitivite ve spesifitede olduğu ve CA-125 ile SMRP kombinasyonunun tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaştığı rapor edilmiştir (38). CA-125 gibi SMRP'nin de benzer yüksek riskli durumlarda (genetik yatkınlık vs.) daha erken tanıyı kolaylaştırabileceğini desteklemektedir.

Anna Fritz-Rdzanek ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada epitelyal over kanseri (EOC) olan 70 hasta ve 78 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum biyomarker olarak HE4, SMRP ve CA-125 seviyeleri ölçülmüştür. CA-125'in EOC'de ortalama serum düzeyi  $503.55 \pm 560.7$  U/ml iken kontrol grubunda  $9.28 \pm 14.47$  U/ml bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). SMRP için bu değer  $5.13 \pm 7.64$  nM vs.  $1.02 \pm 0.89$  nM ( $p < 0.01$ ) ve HE4 için  $597.95 \pm 934.59$  pM vs.  $56.75 \pm 43.79$  pM ( $p < 0.001$ ) olarak saptanmıştır. EOC'nin klinik evresi ile CA-125, HE4 ve SMRP serum konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Seröz olmayan over kanseri tipleri ile karşılaştırıldığında seröz histolojideki epitelyal over kanserlerinde HE4 serum konsantrasyonu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ) (39).

Çalışmamızda SMRP ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Yani bizim hastalarımız göz önüne alındığında hastanın SMRP için kesim noktası 4,5 pmol/L olarak hesaplanmış olup, duyarlılık %74.07; seçicilik %66.18; pozitif kestirim değeri %46.5; negatif kestirim değeri %86.5 olarak bulunmuştur.

Protein yapıda olan HE4, EOC'de fazla salgılandığı gösterilmiştir. HE4 reproduktif sistemden ve üst hava yollarından salgılanır ve serumda saptanabilir. CA-125 gibi ek hastalıklardan etkilenmez (40).

Moore ve ark. 2008'de tümör markerları olarak Her2, CA 72-4, CA-125, aktivin, inhibin, HE4'ün kullanılan çalışmasında, pelvik kitlelerin malign-benign ayırıcı tanısında etkinliğini incelemiştir; HE4'ün hem tek başına hem de CA 125 ile birlikte değerlendirildiğinde en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Beklenilenden farklı olarak Evre I tümör tespitinde HE4'e CA 125 eklenmesi sensitiviteyi düşürmüştür (41).

HE4'ün CA 125'ten daha anlamlı olduğunu Hellström ve ark 2003'te yaptıkları çalışmada da göstermişlerdir (40). Moore ve ark. 2009 Ocak tarihli yayınlarında HE4 tümör belirtecinin serum düzeylerini benign ve malign adneksiyel kitlelerin

ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ( $p < 0.0001$ ) (11).

Pelvik kitlesi olan 233 hastada malign-benign ayırımı için yapılmış çalışmada kanda HE4 ve CA-125 bakılmıştır. Tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33.1 oranında artırdığı (%43.3 den %76.4' e) (spesifite her ikisinde de %95 idi) gösterilmiştir (11,41).

Andersen ve ark. 137 sağlıklı kadın ile 74 Ovaryan kanserli grubu karşılaştırmış olup HE4'ün sensitivite ve spesifitesini sırayla %71.4, %94.6 olarak bulmuşlardır (42).

Bizim çalışmamızda, HE4 kan düzeyi benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında ortalama değerleri sırasıyla 2007.23 ve 2594.88 pg/ml çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p = 0.047$ ).

Folat reseptör alfa (FR $\alpha$ ), FOLR1 geni tarafından kodlanır. FR $\alpha$  over, renal, akciğer ve meme kanserini içeren epitelyal kanserlerde fazlaca eksprese edilen glikozilfosfolidil inositol bağlı proteindir. Over kanserinde tümör markerları olarak FOLR1 araştırmalarına yol gösterici olmuştur (43). Basal ve arkadaşları Haziran 2009 da yaptığı çalışmada, over kanseri olanlar ile kontrol grubunu karşılaştırarak FR $\alpha$  düzeylerinin erken ve ileri evre hastalar için ayırt edilebilir düzeylerde olduğunu bulmuştur (44). Kimberly ve arkadaşları Ocak 2008'de yaptıkları çalışmada, FR $\alpha$  ekspresyonunun, özellikle rekürren yüksek dereceli, yüksek gradeli seröz tümörlerde sık görüldüğü için metastatik odak ve tekrarlayan tümörler üzerinde korunduğunu ortaya koymakta ve yeni folat hedefli tedavilerin yeni teşhis veya tekrarlayan over kanserinde kullanılabileceği önerilmiştir (45).

FR $\alpha$ , çalışmamızda ROC analizinde AUC değeri 0.523 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır ( $p = 0,7241$ ).

Tümör belirteçlerinin ikili veya daha fazla kombinasyonlarının her zaman malign-benign ayırımında tanısol doğruluğu artırmadığı literatürde de görülmüştür. Literatürde, birkaç ulusal geniş sayılı multisentrik çalışmanın dışında, geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalar sınırlıdır. Bu durumda kesin yargıya varabilmek yeni birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız da pelvik kitlesi olan 95 olgu değerlendirildiğinde bu sonuçlar bize tıbbi hikâye ve semptomatolojinin yanında SMRP, HE4 kullanımının malign tanısında yardımcı olacağı sonucunu vermiştir. CA-125 ve FR $\alpha$  istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ve FR $\alpha$  için kesin yargıya varabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adneksiyel kitlelerin preoperatif benign-malign ayrımında yapılan çalışmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. En sık kullanılan preoperatif tanı yöntemleri; pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteci CA 125 iken, yeni çalışmalarda SMRP, HE4 ve FOLR1 özellikle EOC'de ümit vaat etmektedir.

Çalışmamızda, benign grup ile malign grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p=0.014$ ); gravida, parite ve BMI arasında fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Başvuru semptomlarına göre benign ve malign grupta en sık karın ve kasık ağrısı şikâyeti saptanmıştır (%38,8 ve %46,4). Benign gruptaki kitlenin (USG, MRI, BT) görüntülemelerine göre %48,5 kistik olarak izlenirken, malign gruptakilerin %55,6'sı heterojen olarak görüntülenmiştir. Benign adneksiyel kitlenin hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımında en sık rastlanılan benign histopatolojik tanı; korpus luteum kisti (15 olgu) ve folikül kistidir (13 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm benign histopatolojik tanıların %40,3' ünü oluşturmaktadır. Malign adneksiyel kitlenin olguların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırıldığında ise en sık rastlanılan malign histopatolojik tanı; over endometrioid adenokarsinom (12 olgu) ve seröz adenokarsinom (7 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm malign histopatolojik tanıların %67,86'sını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda SMRP ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tümör belirtecinin ovaryen malignitelere spesifik olması ve erken evrede tanıyıcı olması, çalışmamızda da desteklenmektedir.

Benign malign ayrımında literatür ile benzer olarak HE4 tümör belirtecinin ovaryen malignansilere spesifik olması ve erken evrede tanıyıcı olması, çalışmamızda da bulduğumuz sonuçlarla desteklenmektedir. CA 125'in overe spesifik bir molekül olmayıp pek çok durumda artması, benign malign ayrımını ön görmede yetersizdir. Çalışmamızda da benzer şekilde malignite ön görmede istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı ( $p=0,0567$ ).

Over kanseri için umut vadeden yeni tümör belirteçlerinden FOLR1, istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır ( $p=0,7241$ ). Ancak FOLR1'in yeni bir tümör belirteci olması nedeniyle daha geniş ve yeni araştırmalara gerek vardır.

## Teşekkür

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi bilimsel araştırma projelerinin katkısı için teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Heintz, A., et al., Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95:161-192.
2. Ferlay, Jacques, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):359-386.
3. Andersen, M.R., et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(3): 484-489.
4. Wolk, A., et al., Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*. 2006;296(11): 1371-1376.
5. Wentzensen, Nicolas, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24): 2888-98.
6. Arvas M, Gezer A. Ailevi Over Kanseri, BRCA Genleri ve Over Kanseri Tarama Programları. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2004; 7(2): 53-58
7. Goldstein, S.R., Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;175(6): 1498-1501.
8. Carlson, K.J., S.J. Skates, and D.E. Singer, Screening for ovarian cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(2): 124-132.
9. Taylor, K. and P.E. Schwartz, Screening for early ovarian cancer. *Radiology*. 1994;192(1): 1-10.
10. Sankaranarayanan, R. and J. Ferlay, Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006; 20(2): 207-225.
11. Moore, R.G., et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009;112(1): 40-46.
12. Moore, R.G., et al., Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 203(3): 228-228.

13. Van Gorp, T., et al., HE4 and CA-125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer*. 2011; 104(5):863-870.
14. Montagnana, M., et al., The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(3): 521-525.
15. Kim, Y.M., et al., Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA-125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(3):527-534.
16. Paek, J., et al., Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. 158(2): p. 338-342.
17. Rottem, S., et al., Classification of ovarian lesions by high-frequency transvaginal sonography. *Journal of clinical ultrasound*, 1990;18(4): 359-363.
18. Piver, M.S., et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. In *Seminars in Oncology*. 1991.
19. Fortner, Renée T., et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA 125 in the context of anti-CA 125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*. 2018;142(7): 1355-1360.
20. Ionescu, Crîngu Antoniu, et al. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11762. doi: 10.1097/MD.00000000000011762.
21. Parashkevova, Asya, et al. Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer. *Anticancer Research*. 2018;38(8): 4865-4870.
22. Zhang, Lei, Ying Chen, and Ke Wang. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Current Problems in Cancer*. S0147-0272(18)30074-6. doi: 10.1016/j.currproblecancer.2018.06.001.
23. O'connell, G.J., et al., Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstetrics & Gynecology*. 1987; 70(6): 930-931.
24. Patsner, B. and W.J. Mann, The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1988;159(4): 873-876.
25. O'Shannessy et al. Serum folate receptor alpha, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in ovarian cancer: association to disease stage and grade and comparison to CA125 and HE4. *Journal of Ovarian Research*. 2013; 6:29
26. Lowe, K.A., et al., Effects of personal characteristics on serum CA-125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17(9): 2480-2487.
27. Bast, R.C., Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10): 200-205.
28. Shah, C.A., et al., Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA-125. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(5): 1365-1372.
29. Chang, K. and I. Pastan, Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(1): 136-140.
30. Scholler, N., et al., Development of a CA-125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer Letters*. 2007;247(1): 130-136.
31. Chang, K., et al., Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer Research*. 1992;52(1): 181-186.
32. Blaustein, A., Peritoneal mesothelium and ovarian surface cells--shared characteristics. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1983;3(4): 361-375.

33. Okamura, H., et al., Structural changes and cell properties of human ovarian surface epithelium in ovarian pathophysiology. *Microscopy Research and Technique*. 2006;69(6): 469-481.

34. Dubeau, L., The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The Lancet Oncology*. 2008;9(12): 1191-1197.

35. Okamura, H. and H. Katabuchi, Detailed morphology of human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. 2000;106(2): 263-276.

36. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International journal of gynecological pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2008;27(2):151.

37. McIntosh, M., et al., Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2004;95(1): 9-15.

38. Shah CA et.al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125” ) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1365-72

39. Fritz-Rdzanek, A., et al., HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection. *Oncology Letters*, 2012;4(3): 385-389.

40. Hellström, I., et al., The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Research*. 2003;63(13): 3695-3700.

41. Moore, R.G., et al., The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(2): 402-408.

42. Andersen, M.R., et al., Use of a Symptom Index, CA-125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3): 378-383.

43. Hekman, Marlène CH, et al. Improved intraoperative detection of ovarian cancer by folate receptor alpha targeted dual-modality imaging. *Molecular pharmaceutics*. 2017;14(10): 3457-3463.

44. Basal, E., et al., Functional folate receptor alpha is elevated in the blood of ovarian. *PlosOne*. 2009;4(7):62-92

45. Kalli, K.R., et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(3):619-626.





Araştırma Makalesi

Polis Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Hepatit B, Hepatit C, HIV Seroprevalansı

Sevil Alkan Çeviker <sup>a</sup>, Özgür Günel <sup>a</sup>, Süleyman Sırrı Kılıç <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi , Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Samsun, Türkiye.

**ORCID** : Sevil Alkan Çeviker 0000-0003-1944-2477, Özgür Günel 0000-0002-7744-4123, Süleyman Sırrı Kılıç 0000-0003-1255-9939

MAKALE  
BİLGİSİ

Gönderilme Tarihi:  
19.09.2018  
Revizyon:  
22.12.2018  
Kabul:  
25.12.2018

Sorumlu Yazar:  
Sevil Alkan Çeviker  
s-ewil@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:  
Hepatit B, Hepatit C, HIV,  
seroprevalans.

ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Samsun ilinde Polis Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde Hepatit B virüs (HBV), Hepatit C virüs (HCV) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) seroprevalansının belirlenmesi, ülkemizde farklı bölgelerden farklı yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Şubat 2018- Mart 2018 tarihleri arasında, hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran Polis Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde çalışılan anti HBs, anti HBsAg, anti HIV ve anti HCV test sonuçları retrospektif olarak incelendi ve bu hastalıkların seroprevalansı araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 748 öğrencinin 108'i (%14.4) kız, 640'ı (%85.6) erkek, yaş ortalamaları 20.88 ±2.3 yıl idi. Dört (% 0.5) öğrencide HBsAg pozitifliği, bir (% 0.1) öğrencide anti-HCV pozitifliği saptandı, anti- HIV pozitifliği saptanmadı. HBsAg pozitifliği saptanan öğrencilerden bakılan HBV-DNA sonuçları <20 IU/ml saptandı. Anti-HCV pozitifliği saptanan öğrenciden bakılan HCV-RNA sonucu negatif olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda Hepatit B, Hepatit C, HIV seroprevalansının önceki yıllarda benzer popülasyonlarda yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu saptandı.



Research Article

Seroprevalance of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV In Police Vocational High School Students

Sevil Alkan Çeviker <sup>a</sup>, Özgür Günal <sup>a</sup>, Süleyman Sırrı Kılıç <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Health Sciences University in Samsun Training and Research Hospital for Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey.

ARTICLE  
INFORMATION

*Date of Submission*

19.09.2018

*Revision:*

22.12.2018

*Accepted:*

25.12.2018

*Correspondence Author:*

Sevil Alkan Çeviker

s-ewil@hotmail.com

*Key Words:*

Hepatitis B, Hepatitis C, HIV,  
seroprevalance.

ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to determine the seroprevalence of Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the Police Vocational High School students in Samsun and to compare them with the studies performed in different years, different regions from our country.

**Material and Methods:** Anti - HBsAg, anti-HIV and anti-HCV test results were retrospectively investigated and seroprevalence of these diseases were investigated in the students of the Police Vocational School who applied to our hospitals Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between February 2018 and March 2018.

**Results:** Of the 748 students included in the study, 108 (14.4%) were female and 640 (85.6%) were male. The mean age was  $20.88 \pm 2.3$  years. HBsAg positivity was found in four (0.5%) students and anti-HCV positivity was found in one (0.1%) student. Anti-HIV positivity was not detected. The HBV-DNA results of students with HBsAg positivity were found to be  $<20$  IU / ml. The HCV-RNA result of the anti-HCV positivity student was negative.

**Conclusion:** In our study, it was found that the seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV was lower than other studies in similar populations in previous years.





## Batı Karadeniz Tıp Dergisi

### Medical Journal of Western Black Sea



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.4

#### Giriş

Polis Meslek Yüksekokulu örneğinde olduğu gibi, toplu yaşam alanlarında yaşıyor olmak, Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) dahil olmak üzere kan ve kan ürünleri ya da kontamine kesici aletlere maruziyet veya mukokutanöz temas aracılığıyla bulaşan patojenler açısından risk oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle aşı ile önlenebilen hastalıklar belli aralıklarla taranması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. İlk olarak 2003 yılında Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Emniyet Teşkilatı Sağlık Şartları Yönetmeliği'ne göre Polis Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin; okula başlangıçta ve sonraki dönemlerde yılda birkez kontrol tarama tetkik ve muayeneleri yapılmaktadır. Bu yönetmeliğe göre öğrencilerin Hepatit B,C ve HIV yönünden sağlık taramaları yapılmaktadır (1).

Bu çalışmada Samsun ilinde Polis Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde HBV, HCV HIV seroprevalansının belirlenmesi, ülkemizde farklı bölgelerden farklı yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırılması amaçlandı.

#### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 8 Şubat-8 Mart 2018 tarihleri arasında Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğimize tarama muayenesi için başvuran 748 Polis Meslek Yüksekokulu öğrencisi dahil edildi.

Öğrencilerin tümünden alınan serum örnekleri, santrifüj edilip ve aynı gün analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan gönderilen serum örneklerinde HBsAg, anti HIV ve anti-HCV tetkikleri Advia Centaur XP cihazı (SIEMENS) Kemiluminesan yöntemi ile, HCV- RNA ve HBV-DNA tetkikleri ise real-time PCR (Abbott Diagnostics, Chicago, IL) yöntemi ile çalışıldı. Bu tetkiklerin sonuçları, bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Verilerimiz sadece retrospektif laboratuvar tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi şeklinde elde edildiğinden öğrencilere ait aşılama durumu saptanamadı ve epidemiyolojik inceleme yapılamadı. Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz yerel etik kurulundan

26.6.2018 tarihli 124-2018 GOKAEK/3-20 nolu karara istinaden etik kurul onayı alınmıştır.

#### İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 16.0 ( SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programıyla yapıldı. Niceliksel sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve kategorik sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

#### Bulgular

Toplam 748 öğrencinin 108'i (%14.4) kız, 640'ı (%85.6) erkek, yaş ortalamaları  $20.88 \pm 2.3$  yıl idi. Dört (%0.5) öğrencide HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği, bir (%0.1) öğrencide anti-HCV pozitifliği saptandı. HBsAg tetkikleri pozitif saptanan öğrencilerden bakılan HBV-DNA sonuçları  $<20$  IU/ml saptandı. Anti-HCV tetkiki pozitif saptanan öğrenciden bakılan HCV-RNA negatif olarak saptandı. Hiçbir öğrencide anti-HIV pozitifliği saptanmadı. 640 erkek öğrencinin üçünde (%0.4) HBsAg pozitifliği ve bir erkek öğrencide (%0.1) anti-HCV pozitifliği saptandı. 108 kız öğrencinin ise birinde (%0.9) HBsAg pozitifliği saptandı (Tablo 1). Olguların cinsiyet, geldikleri bölge ve yaş dağılımlarına bakıldığında; dört HBsAg pozitifliği saptanan öğrencinin tamamının 1998 yılından önce doğduğu, üçünün erkek olduğu ve ikisinin Doğu Anadolu ve ikisinin Güneydoğu Anadolu doğumlu olduğu saptandı.

**Tablo 1.** Öğrencilerin cinsiyet dağılımına göre HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV test sonuçları.

	HBsAg pozitifliği	Anti-HCV pozitifliği	Anti-HIV pozitifliği
<b>Kız öğrenci (n,%)</b>	1 (0.1)	0	0 (0)
<b>Erkek öğrenci(n,%)</b>	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0)
<b>Toplam</b>	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0)

## Tartışma

Viral hepatitin en önemli etkenlerinden olan HBV, dünya çapında her yıl yaklaşık 650.000 civarında HBV ile ilişkili karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom ilişkili ölümden sorumlu tutulmaktadır (2). HBV enfeksiyonu görülme oranları %2 ile %8 arasında ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz HBV taşıyıcılığı açısından orta derecede endemik bir bölgedir ve HBsAg pozitiflik oranları bölgeden bölgeye değişimle beraber %1.7-21 olarak bildirilmektedir (3). Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD) verilerine göre, ülkemiz genelinde HBV prevalansının % 0.8-5.7 arasında, Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3.4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4.8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6.2 oranında olduğu bildirilmiştir (4).

Toplu yaşama alanlarında, HBV üç temel bulaş yolu ( perinatal, seksüel, parenteral/perkütan) dışında horizontal yolla da kişiler arası bulaşabilir. Bu yol hepatit B virüsünün, dış ortamlarda ve cansız yüzeylerde bulunabilmesi nedeniyle, ortak kullanılan kontamine havlu, diş fırçası, traş makinesi, banyo malzemeleri vb. aracılığıyla olmaktadır (5). Fried ve ark. (6) çalışmalarında asker kan donörlerinde HBsAg prevalansını yüksek saptamış olup, bu durumun toplu yaşam koşulları ile açıklanabileceğini bildirmiştir. Ayrıca polislik mesleğine sahip bireylerin, tıpkı sağlık çalışanları gibi mesleki perkütan yaralanmalar ile enfekte kan ve vücut sıvılarına maruziyet riskinin olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (7,8).

Yerel literatürde, çeşitli merkezlerden HBV ve HCV prevalansının araştırıldığı çalışmalarda, HBV ve HCV pozitifliğinin özellikle genç erişkinler ile erkek cinsiyette daha yüksek olduğu bildirilmektedir (9). Polis okulu öğrencilerinde HBsAg sıklığının araştırıldığı önceki yıllara ait çalışmalarda, HBsAg pozitifliği sıklığını, Akbulut ve ark. (10) 1995 yılında %6.9, Kalaycı ve ark.(11) 2009'da Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada %2.6, Yeşilbağ ve ark.(12) 2014'te Yozgat'ta yaptıkları çalışmada %0.93 olarak bildirilmiştir. 2018 yılına ait çalışmamızda, dört kişide (%0.5) HBsAg pozitifliği saptandı ve bu öğrencilerin üçü erkek idi. Çalışmamızda prevalansın önceki yıllarda benzer popülasyonda yapılan çalışmalara göre düşük bulunmasının sebebi, 1998 yılından beri ülkemizde hepatit B enfeksiyonunun perinatal geçişinin önlenmesi için ulusal bir aşılama programı başlatılmış olmasına bağlanabilir.

Viral hepatitin diğer önemli etkenlerinden olan HCV enfeksiyonu HBV enfeksiyonu ile benzer komplikasyonlarla seyrederek ve bulaş yolları

benzerdir. HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteral yoldur. Temel bulaş yolları arasında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi girişim öyküsü, dental girişimler, kontamine iğne batması ve kozmetik uygulamalar (dövme, vb.) yer almaktadır. Ancak günümüzde HCV bulaşını engellemek amaçlı temas öncesi korunma açısından HCV enfeksiyonuna karşı bir aşı bulunmamaktadır (13). HBV enfeksiyonuna göre bulaştırıcılığı daha düşük olarak bildirilen bu enfeksiyon etkeninin ülkemizdeki seroprevalansı %0.5- % 1.5 aralığında bildirilmiştir (9). Ancak ülkemizde yapılan lokal çalışmalar haricinde tüm toplumu HCV prevalansı açısından yansıtan çalışmalar mevcut değildir. Bu konuda ülkemizde 2015 yılında yapılan çok merkezli 5533 kişinin dahil edildiği TURHEP çalışmasında (14) anti-HCV pozitifliği oranı %1 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, HCV enfeksiyonu için  $\geq 50$  yaş olmak risk faktörü olarak bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılı verilerine göre ise, ülkemizde HCV prevalansı %1.5 olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizden yapılan benzer gruptaki hastaları içeren çalışmalarda da benzer şekilde olup anti-HCV pozitifliği saptanmamıştır (11,12). Çalışmamızda da anti-HCV pozitifliği bir vakada saptanmış olup HCV-RNA sonucu negatif, AST, ALT değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. 1 ay sonra tetkikler tekrarlandı, yeniden değerlendirme sonucunda öğrencide aktif HCV enfeksiyonu düşünülmeydi. Ayrıca ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi hiçbir öğrencide anti-HIV pozitifliği saptanmadı (10,11,12).

## Sonuç

Toplum sağlığı açısından öğrencilerin toplu yaşadığı yurtların bulaşıcı hastalıklar açısından taramaları ve bu hastalıkların önlenmesi amacıyla kolay ve ucuz olan aşılama ve bulaş yolları hakkında bilgi düzeyinin artırılmasının üzerinde durulması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Emniyet Teşkilatı Sağlık Şartları Yönetmeliği (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/01/20180103-1.htm>, Erişim Tarihi 20.12.2018)
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of world wide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386:1546–55.

3. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). Viral Hepatit 2007.1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007:108-17.
4. Akhan A, Aynoğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşım Raporu. Klimik Derg. 2014; 27(Suppl.1): 2-18.
5. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji özel sayısı 2010;3(1): 24-S38.
6. Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. Semin Liver Dis 1995; 15: 82-91.
7. Krawczyk P, Białkowska J, Dworniak D, Kamerys J, Szosland D, Jabłkowski M. Is healthcare personnel the only professional group exposed to the risk of occupational HBV, HCV or HIV infections. Med Pr. 2010;61(1):15-22.
8. Sonder GJ, Bovée LP, Coutinho RA, Baayen D, Spaargaren J, van den Hoek A. Occupational exposure to bloodborne viruses in the Amsterdam police force, 2000-2003. Am J Prev Med. 2005; 28(2):169-74.
9. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınlarının irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds), Viral hepatit 2007. 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2007: 10-50.
10. Akbulut A, Kalkan A, Karagöz K, Akbulut HH, Felek S, Kılıç SS. Polis okulu öğrencilerinde HBsAg taşıyıcılığının araştırılması. Viral Hepatit Dergisi. 1995; 1: 97-100.
11. Kalaycı R, Özbek E, Temiz H, Muratoğlu S, Çelen MK. Polis Okulu Öğrencilerinde HBV, HCV, HIV ve Sifiliz Tarama Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg. 2010;15:22-25.
12. Yeşilbağ Z, Karadeniz A. Polis Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. Maltepe Tıp Dergisi. 2014;6:2:1-4.
13. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis, 2005; 5(9): 558-67.
14. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.
15. World Health Organization. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455eng.pdf;jsessionid=159DC8945CE1381147F5AE5ECFD03D5D?sequence=1>, Erişim Tarihi: 20.12.2018).

*Araştırma Makalesi*

## Türkiye’deki Postmenopozal Kadınlarda Osteoprotegerin A163G ve T245G gen Polimorfizmleri ile Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişkinin Analizi

Orkide Palabiyik <sup>a</sup>, Ferda Ozdemir <sup>b</sup>, Burcu Tokuc <sup>c</sup>, Tammam Sipahi <sup>d</sup>, Derya Demirbag Kabayel <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

<sup>b</sup> Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Acıbadem Taksim Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>c</sup> Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

<sup>d</sup> Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

<sup>e</sup> Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye.

**ORCID** : Orkide PALABIYIK 0000-0002-3488-3740, Ferda OZDEMİR 0000-0003-1919-2586, Burcu TOKUC 0000-0002-5998-4070, Tammam SIPAHI 0000-0002-9471-6071, Derya DEMIRBAG KABAYEL 0000-0002-5331-1668

### MAKALE BİLGİSİ

*Gönderilme Tarihi:*

18.4.2018

*Revizyon:*

29.12.2018

*Kabul:*

30.12.2018

*Sorumlu Yazar:*

Orkide Palabiyik

orkide\_69@hotmail.com

*Anahtar Kelimeler:*

*Osteoprotegerin, osteoporoz, gen polimorfizmi, kemik mineral yoğunluğu, polimeraz zincir reaksiyonu.*

### ÖZET

**Amaç:** Osteoprotegerin (OPG), osteoporozla yatınlık ile ilgili en önemli aday genlerden biridir. Bu çalışmanın amacı postmenopozal kadınlarda OPG promotör bölgesindeki A163G ve T245G polimorfizmleri ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya primer postmenopozal osteoporozlu 109 gönüllü hasta ve kontrol grubu olarak 85 sağlıklı kadın olacak şekilde toplam 194 kişi dahil edilmiştir. L1, L4, total lomber vertebra (L1-4), boyun, kalça ve total kalça KMY değerleri dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. OPG promotör bölgesindeki A163G ve T245G polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) kullanılarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Postmenopozal kadınlarda genotip frekansları A163G polimorfizmi için AG+GG (%46,8), AA (%53,2); T245G için GG+TG (%36,7), TT (%63,3) olarak kaydedilmiştir. Sağlıklı kadınlara kıyasla, osteoporozlu kadınlar arasında AG+GG (p=0,005) ve GG+TG (p=0,049) genotipleri belirgin şekilde daha yaygın bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda ve kontrollerde sırasıyla T245G ve A163G polimorfizmleri için genotipler ile lomber vertebra KMY değerleri arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (tümü için p<0.05). T245G polimorfizmi için GG+TG genotipleri TT genotipine kıyasla daha düşük KMY ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, A163G polimorfizmi için de AG+GG genotipleri AA genotipine kıyasla daha düşük KMY ile ilişkilendirilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen bulgular, OPG promotör bölgesindeki T245G ve A163G polimorfizmlerinin KMY'nin genetik düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, gelecekte yapılacak osteoporoz çalışmalarında OPG geninin rolü araştırılırken yararlı olacaktır.



Research Article

Association Analysis Between A163G and T245G Gene Polymorphisms of Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Turkish Postmenopausal Women

Orkide Palabiyik <sup>a</sup>, Ferda Ozdemir <sup>b</sup>, Burcu Tokuc <sup>c</sup>, Tammam Sipahi <sup>d</sup>, Derya Demirbag Kabayel <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Trakya University Health Services Vocational College, Edirne, Turkey

<sup>b</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Acibadem Taksim Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>c</sup> Department of Public Health, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

<sup>d</sup> Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

<sup>e</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

ARTICLE  
INFORMATION

*Date of Submission*

18.4.2018

*Revision:*

29.12.2018

*Accepted:*

30.12.2018

*Correspondence Author:*

Orkide Palabiyik

orkide\_69@hotmail.com

*Key Words:*

*Osteoprotegerin, osteoporosis, gene polymorphism, bone mineral density, polymerase chain reaction.*

ABSTRACT

**Aim:** Osteoprotegerin (OPG) is one of the most important candidate genes associated with osteoporosis predisposition. The aim of the present study was to evaluate the relationship between bone mineral density (BMD) and two polymorphisms in the OPG promoter, namely A163G and T245G among postmenopausal women.

**Material and Methods:** A total of 109 women with postmenopausal osteoporosis and 85 healthy controls were included in the study. BMD of L1, L4, total lumbar spine (L1-4), neck, hip and total hip were evaluated by means of dual-energy X-ray absorptiometry. A163G and T245G polymorphisms were determined by PCR and RFLP.

**Results:** The frequencies of genotypes were as follows: AG+GG (46.8%), AA (53.2%) for A163G and GG+TG (36.7%), TT (63.3%) for T245G. Compared to healthy women, remarkably more women with osteoporosis were found to have AG+GG ( $p=0.005$ ) and GG+TG ( $p=0.049$ ). Significant associations were observed between the genotypes and BMD of lumbar spine for the T245G and A163G polymorphisms in postmenopausal women and controls ( $p<0.05$  for all). The GG+TG genotypes correlated with lower BMD compared to TT for T245G. Similarly, for A163G, the AG+GG genotypes were associated with lower BMD compared to AA.

**Conclusion:** Our results suggest that T245G and A163G polymorphisms in the OPG promoter may contribute to the genetic regulation of BMD. These results are expected to be beneficial for further studies investigating the role of OPG in osteoporosis.





## Batı Karadeniz Tıp Dergisi

### Medical Journal of Western Black Sea



Doi: 10.29058/mjwbs.2018.3.5

#### Introduction

Osteoporosis is a complicated disorder in which environmental factors such as exercise, dieting and smoking are involved as well as genetic factors (1-4). Genetic factors have been found to be responsible for 40-75% of the interindividual variation among osteoporotic cases (5, 6). To date, different candidate genes have been analyzed to identify those associated with low BMD and the etiology of osteoporosis. These include genes such as osteoprotegerin (OPG), estrogen receptor alpha, vitamin D receptor, transforming growth factor b1, and collagen type 1a1. Among the genes in question, OPG is one of the most significant candidate genes for osteoporosis and BMD (7, 8). OPG, a key regulator of bone remodeling, is considered as a new member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily discovered in 1997 (3, 9). The OPG gene is located on chromosome 8 and represents a single-copy gene which consists of 5 exons spanning 29 kb of the human genome (10). OPG is synthesized by cardiac myocytes, osteoblasts, cells found in the kidneys, lungs, arterial and venous walls, intestines, endothelium, hemopoietic cells and cells of the immune system. OPG protects the bones from excessive resorption by blocking the terminal stages of osteoclastogenesis, by inhibiting the activation of mature osteoclasts and also by stimulating apoptosis in these cells (11). Growing evidence suggest that OPG is among the most important candidate genes associated with the pathogenesis of osteoporosis (5, 12). To date, several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in OPG have been identified, including A163G, T245G, T950C and G1181C, which have been evaluated in terms of their relationship with osteoporosis and BMD (5, 7, 8, 13-15). Several genes among these have been assumed to influence BMD determination; however, the magnitude of impact and the exact role of these genes remain unclear.

The aim of our study was to investigate nucleotide substitutions and the A163G and T245G polymorphisms of OPG in a group of postmenopausal women and to also analyze the possible contribution of these polymorphisms to osteoporosis by assessing their association with BMD.

#### Material and Methods

In this study, 109 women (mean age, 57.8±6.6 years) with primary postmenopausal osteoporosis and 85 healthy age-matched women (mean age, 56.1±6.7 years) were referred to the outpatient clinic of Physical Therapy and Rehabilitation Department. Individuals who had a history of hip fracture or recent lower back pain complaint with acute onset were excluded from the study. All subjects included in the study underwent clinical examination and routine biochemical tests were performed to exclude any disease (primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, cirrhosis, kidney failure, Cushing syndrome) or drugs (antiepileptics, glucocorticoids) known to affect bone metabolism. None of the subjects had received previous antiresorptive treatment (calcitonin or bisphosphonates) and none had been treated with hormone replacement therapy. Height and weight were measured for each subject, and body mass index (BMI) was calculated (weight divided by squared height; expressed in kg/m<sup>2</sup>).

#### Measurement of bone mineral density

BMD at the lumbar spine (L1, L4, L1-4) and femoral neck were assessed by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) on a Hologic, Inc. 1000 device (Hologic Europe, Zaventem, Belgium). Bone mineral content (g) and bone area (cm<sup>2</sup>) were used to calculate BMD, which was expressed in g/cm<sup>2</sup>. BMD was also evaluated as the T-score, which represents the number of standard deviations from the mean BMD value calculated based on a control population in the age groups of 20 to 40 years. A T-score lower than -2.5 was considered as the diagnostic threshold for osteoporosis.

The study was approved by the local ethics committee, and all of the subjects who participated in the study completed written informed consent forms.

#### DNA analysis

DNA was isolated from patient and control peripheral blood samples by high-pure PCR template preparation kit (Roche, USA). The purity and amount of DNA was determined according to absorbance values at 260 nm and 280 nm in

spectrophotometer. DNAs were examined under Ultraviolet light (UV) after operating in 0.8% agarose gel electrophoresis and staining with ethidium bromide (EtBr). The A163G and T245G gene polymorphisms of the OPG gene were identified by means of the polymerase chain reaction (PCR) technique and restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay (16, 17). Primers with the sequences reported by Jorgenson al. and Langdahl et al. (5, 9) were used for A163T and T245G gene polymorphisms, respectively. PCR conditions were 94°C for 5 minutes, 35 cycles; 94°C for 1 minute, 55°C for 1 minute, and 72°C for 1 minute, and finally 72°C for 7 minutes.

To detect the nucleotide substitution A163G, 5 µL of the PCR products were digested with 0.5 mL of the Fast-Digest restriction enzyme MfeI; an enzyme that cuts DNA at specific recognition nucleotide sequences (5' C↓AATTG 3'), in 1X Fast Digest green buffer for 1 hour at 37°C. (Fermentas Life Sciences USA). This digestion yields the following fragments with the indicated size (in bp): AA, 253; AG, 253, 232, 21; GG, 232, 21 (9).

To detect the nucleotide substitution T245G, 5 µL of the PCR products were digested with 0.5 mL of the Fast-Digest restriction enzyme HinfI; an enzyme which cuts DNA at specific recognition nucleotide sequences (5' G↓ANTC 3'), in 1X Fast Digest green buffer for 1 hour at 37°C. (Fermentas Life Sciences, USA).

The fragments were then resolved by electrophoresis on a 3% agarose

gel, which were stained with 0.1% ethidium bromide and finally analyzed under UV.

#### Statistical Analyses

After testing the distribution of continuous variables, comparisons of continuous variables were made using independent sample t test, if the distribution is normal. If not, we use Mann Whitney U test for the differences between two groups. The categorical results were expressed as number and percentage. The expected genotype frequencies were analyzed by Hardy-Weinberg method. The  $\chi^2$  and Fisher's exact tests were used to evaluate the relationship between the genotypes and osteoporosis. The differences with a p-value below 0.05 were considered as statistically significant. Variables that could be risk factors for osteoporosis were assessed by stepwise logistic regression analysis. Confidence intervals (CIs) were calculated for odds ratios. All of the analyses was conducted by using IBM SPSS Statistics Version 22.

#### Results

Characteristics of the study group are presented in Table 1. There were no significant differences in the age, height, age of menopause between the group of patients with osteoporosis and the control group. BMD values of all measured sites were significantly lower in patients with osteoporosis compared to the control group (p < 0.001 for all comparisons).

**Table 1** .Characteristics of women with osteoporosis and controls.

	Osteoporosis (n=109)	Control (n=85)	p
Age (years)	57.8±6.6	56.1±6.7	0.077
Weight (kg)	65.8±9.4	72.4±12.7	<0.05
Height (cm)	154.0±4.7	155.4±6.0	0.085
BMI	27.8±4.2	29.9±5.0	<0.05
Age at menopause (years)	46.2±11.6	45.7±5.6	0.732
Duration of menopause (years)	12.8±7.9	10.7±8.1	0.095
L1 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.6±0.0	0.7±0.1	<0.001
L4 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.8±0.1	0.9±0.12	<0.001
Total Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.7±0.6	0.9±0.1	<0.001
T score (Lomber spine)	-2.6±1.1	-1.2±0.9	<0.001
Total Femur BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.7±0.1	0.8±0.1	<0.001
T Score ( femur)	-1.4±0.6	-0.6±0.8	<0.001

BMI; body mass index, BMD; Bone mineral density. Differences between groups were tested with Student t-test. Result were given as mean±SD.



In the current study, we performed an analysis of A163G and T245G in polymorphisms in the OPG gene. The A163G and T245G genotypes did not deviate significantly from the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p>0.05$  for both). For A163G, the frequency of the A allele was 73.4% and that of G was 26.6%. For T245G, the frequency of the T allele was 78.9% and that of G was 21.1%. The allele distribution of the A163G genotypes were patients with osteoporosis (GG+AG, 46.8%; AA, 53.2%) and control (GG+AG, 27.1%; AA, 72.9%) ( $X^2=7.88$ ,  $p=0.005$ ). In addition, the distribution of the T245G genotypes were patients with osteoporosis (GG+TG, 36.7%; TT, 63.3%) and control (GG+TG, 23.5%; AA, 75.5%) ( $X^2=3.88$ ,  $p=0.049$ ) (Table 2).

Our data indicated that the A163G had a significant relationship with BMD and osteoporosis, and subjects with the AA genotype had higher BMD values than those with the AG+ GG genotype ( $p<0.05$ , Table 3). BMD in osteoporotic patients with different genotypes of polymorphism T245G differed significantly at the lumbar 1 spine (TT  $0.67 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup> versus TG+GG  $0.63 \pm 0.09$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ), at the lumbar 4 spine (TT  $0.82 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup> versus TG+GG  $0.78 \pm 0.09$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ), and at the total lumbar spine (TT  $0.76 \pm 0.06$  g/cm<sup>2</sup> versus TG+GG  $0.73 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ) (Table 3).

In the logistic regression analysis, having AG+GG alleles were found to increase the risk of osteoporosis by 2.342-fold compared to having AA alleles (Table 4).

**Table 2.** Distribution of A163-G, T245-G genotypes in patients with osteoporosis and controls.

Gene Polymorphism	Osteoporosis (n=109,%)	Control (n=85, %)	p
<b>A163G</b>			
AA	58 (53.2)	62 (72.9)	0.005
AG+GG	51 (46.8)	23 (27.1)	
<b>T245G</b>			
TT	69 (63.3)	65 (75.5)	0.049
TG+GG	40 (36.7)	20 (23.5)	

**Table 3.** BMD of the L1, L4, total spine and total femur in patients with osteoporosis and controls with different genotypes.

Gene Polymorphism	Osteoporosis (n=109)				Control (n=85)			
	L1 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	L4 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Total spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Total femur BMD (g/cm <sup>2</sup> )	L1 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	L4 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Total spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Total femur BMD (g/cm <sup>2</sup> )
<b>A163G</b>								
AA	0.67±0.07	0.81±0.07	0.76±0.06	0.76±0.11	0.79±0.11	0.94±0.18	0.92±0.11	0.86±0.10
AG+GG	0.63±0.08	0.79±0.09	0.73±0.07	0.79±0.08	0.78±0.12	0.97±0.14	0.90±0.01	0.86±0.09
P	0.093	0.175	<0.05	0.321	0.672	0.706	0.493	0.943
<b>T245G</b>								
TT	0.67±0.07	0.82±0.07	0.76±0.06	0.77±0.11	0.78±0.10	0.96±0.14	0.91±0.11	0.87±0.10
TG+GG	0.63±0.09	0.78±0.09	0.73±0.07	0.78±0.08	0.83±0.14	0.91±0.25	0.92±0.10	0.88±0.09
P	<0.05	<0.05	<0.05	0.721	0.248	0.966	0.763	0.790

Bone mineral density (BMD) of all sites among different polymorphisms groups. BMD is given as mean±SD. Differences between two groups were compared using the Mann-Whitney U test.

**Table 4.** Risk factors for osteoporosis.

		OR	CI (95%)	p
<b>Costant</b>		16.875		0.008
<b>A163 G</b>	<b>AA (Reference)</b>	1		
	<b>AG+GG</b>	2.342	1.212 – 4.524	0.011
<b>BMI</b>		0.903	0.841 – 0.970	0.005

## Discussion

In the present study, we evaluated the relationship between bone mineral density and the A163G and T245G polymorphisms of OPG, one of the most important genes linked with osteoporosis predisposition. A significant correlation has been found between the genotypes and BMD values of lumbar vertebra for the A163G and T245G polymorphisms in postmenopausal women as well as the controls. For the T245G polymorphism, GG+TG genotypes were associated with lower BMD compared to the TT genotype. Similarly, AG+GG genotypes correlated with lower BMD values compared to those observed with the AA genotype for the A163G polymorphism.

In view of the importance of OPG variants and the high prevalence of osteoporosis among postmenopausal women, a number of studies have analyzed the association between gene polymorphisms and low BMD (7, 13, 18, 19). The objective of this study was to evaluate the association between BMD and the A163G and T245G polymorphisms of the OPG promoter in Turkish postmenopausal women.

Arko et al. investigated sequence variations in the OPG promoter and analyzed their relationship with BMD in 103 women with postmenopausal osteoporosis. The analysis of single-strand conformation polymorphism, followed by subsequent DNA sequencing, revealed the presence of four nucleotide substitutions, i.e. 209 G>A, 245 T>G, 889 C>T, and 950 T>C. The authors suggested that 209 G>A and 245 T>G polymorphisms found in the OPG promoter could make a contribution to the genetic regulation of BMD (14). In another study by Arko et al., eight polymorphisms were identified in OPG. In these studies, polymorphism 1181G>C was associated with BMD and was likely to be considered as a contributing factor to genetic predisposition with regards to osteoporosis (3). In the present study, we evaluated the A163G and T245G polymorphisms in the OPG promoter.

In a study by Yu et al., g.18861A>G and g.25548C>T SNPs were identified and the data obtained in their study suggested that there were significant differences in terms of BMD values of the femoral neck hip, spine and total hip among women with the different g.18861A>G genotype.

Postmenopausal women who had the AA genotype had remarkably higher BMD than those with the AG and GG genotypes. A significant association was not found between the g.25548C>T variant and BMD values of femoral neck hip, spine and total hip. Their findings suggested that OPG variants were associated with BMD and osteoporosis in Chinese postmenopausal women (20). In our study, we detected the role of OPG in the pathogenesis of osteoporosis through association analyses. Our data indicated that A163G had a significant correlation with BMD and osteoporosis, and subjects with the AA genotype had higher BMD values than those with the AG+ GG genotype. In addition, T245G was also associated with BMD and osteoporosis, and subjects with the AA genotype had higher BMD values compared to those with the TG+ GG genotype.

Shen et al. identified the g.18910G>A and g.27406C>T genotypes. Their data indicated that important differences were found in terms of neck hip BMD, spine BMD and total hip BMD among different g.27406C>T genotype; subjects with genotype CC had considerably higher values than those with genotype CT and TT. Results from the aforementioned study show that OPG variants were associated with BMD in Chinese postmenopausal women (8). In our study, we initially evaluated the genetic effects of the A163G and T245G polymorphisms on BMD and osteoporosis in postmenopausal women by means of association analysis. Results from this study indicated significant differences in genotypic frequencies between postmenopausal patients with primary osteoporosis and healthy controls. New association studies in different populations are warranted in order to explain the possible roles of these polymorphisms. In a study carried out with postmenopausal Danish women, an important negative association was demonstrated between S-OPG and peripheral measures of bone mass, and higher odds ratios were noted for fractures. Moreover, the A163G mutation in the OPG promoter had an important effect on bone mass and fracture status regardless of serum osteoprotegerin levels (9). The present study confirms the findings put forward in the study by Jorgensen et al., i.e. a higher prevalence of the G allele of the A163G polymorphism and higher bone mass in individuals

with the AA genotype compared to those with the GG+AG genotype.

In similar relevant studies, certain genetic polymorphisms such as A163G, T245G, T950C, G1181C, g.18861A>G, and g.27406C> in OPG have been found to play a genetic role in BMD and osteoporosis (7, 12-14, 21). The two other polymorphisms shown to have an effect on BMD and fractures, namely T950C and G1181C, were investigated by Langdahl et al., as well as Wynne et al.; however, these two groups reported conflicting results. The latter study found an opposite result for the G1181C polymorphism and noted no influence with regards to the T950C polymorphism (5, 22). A study by Ueland T et al., also found no significant relationship between variations in G1181C, T950C and A163G and bone mass in elderly Australian women (23). In the present study, an important association of genotypes with BMD at the lumbar spine was observed for the T245G and A163G polymorphisms in the group of postmenopausal women as well as the controls. Differing from previous studies, Wang et al. reported the relationship of OPG g.18873C>T and g.27522G>A genetic polymorphisms with BMD and osteoporosis in postmenopausal women (24). Finally, in a recent study of randomly selected 22 postmenopausal women and 59 women without osteoporosis, there was a trend for A163G polymorphism in terms of a positive correlation with higher bone loss. Furthermore, the results of their study indicated that a significantly greater number of women with osteoporosis had AG polymorphism compared to women without osteoporosis, while no significant difference was found in the prevalence of TT and GG polymorphisms between patients with and without osteoporosis (15). We also found similar results in the present study.

Based on our results, we suggested that the associations between the A163G and T245G polymorphisms and low spine BMD are caused by one of them and merely reflected by the other one because of linkage disequilibrium or by a true effect of both polymorphisms. Unfortunately, due to the limited sample size, this study does not permit a clarification of the interdependency between BMI, bone mass, and A163G when assessed in a logistic regression analysis model with all the parameters included. This interdependency needs to be addressed in larger studies. Better understanding of this mechanism requires further studies that aim to investigate the association between these two SNPs or other genetic variants and osteoporosis in larger populations, and to elucidate the underlying molecular mechanism.

#### *Declaration of conflicting interests*

The authors declare no conflict of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### *Funding*

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. The researcher has received it herself.

#### **References**

1. Stewart, T.L. and S.H. Ralston, Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol.* 2000; 166(2):235-245.
2. Ozbas, H., S. Tutgun Onrat, and K. Ozdamar, Genetic and environmental factors in human osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2012; 39(12):11289-11296.
3. Arko, B., et al., Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas.* 2005; 51(3): 270-279.
4. Albagha, O.M. and S.H. Ralston, Genetics and osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32(4):659-680.
5. Langdahl, B.L., et al., Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1245-1255.
6. Ralston, S.H., Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192: 181-189.
7. Lee, Y.H., et al., Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1): 227-234.
8. Shen, L., et al., Association between osteoprotegerin genetic variants and bone mineral density in Chinese women. *Int Immunopharmacol.* 2013; 16(2): 275-278.
9. Jorgensen, H.L., et al., Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(2): 132-138.

10. Vidal, C., R. Formosa, and A. Xuereb-Anastasi, Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol.* 2011; 47(3): 327-333.
11. Soufi, M., et al., Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.*,2004;89(8): 3764-3768.
12. Wang, Q., et al., The relationship between osteoprotegerin gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(2): 404-407.
13. Garcia-Unzueta, M.T., et al., Association of the 163A/G and 1181G/C osteoprotegerin polymorphism with bone mineral density. *Horm Metab Res.* 2008;40(3): 219-224.
14. Arko, B., et al., Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4080-4084.
15. Cvijetic, S., et al., Osteoporosis and polymorphisms of osteoprotegerin gene in postmenopausal women - a pilot study. *Reumatologia.* 2016; 54(1):10-13.
16. Akker, M., et al., Investigation of insulin resistance gene polymorphisms in patients with differentiated thyroid cancer. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(5):3541-3547.
17. Zajickova, K., et al., Is A163G polymorphism in the osteoprotegerin gene associated with heel velocity of sound in postmenopausal women? *Physiol Res.* 2008; 57: 153-157.
18. Cheung, C.L., S.M. Xiao, and A.W. Kung, Genetic epidemiology of age-related osteoporosis and its clinical applications. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(9): 507-517.
19. Hofbauer, L.C. and M. Schoppet, Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4078-4079.
20. Yu, F., et al., Association between osteoprotegerin genetic variants and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Endocr J.* 2013;60(12): 1303-1307.
21. Nguyen, T.V., J. Blangero, and J.A. Eisman, Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res;* 2000;15(3): 392-401.
22. Wynne, F., et al., Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COL1A1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(1): 26-35.
23. Ueland, T., et al., No associations between OPG gene polymorphisms or serum levels and measures of osteoporosis in elderly Australian women. *Bone.* 2007;40(1): 175-181.
24. Wang, F., et al., Association analysis between g.18873C>T and g.27522G>A genetic polymorphisms of OPG and bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 3208-3212

