



**Cilt: 1      Sayı: 2      Yıl: 2022**

**SAHİBİ / OWNER**

Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi adına  
On behalf of Giresun University Faculty of Health Sciences

**Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ**  
**Dekan/ Dean**

---

**YAYIN KURULU**

---

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ  
Doç. Dr. Emel BAHADIR YILMAZ  
Doç. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ  
Doç. Dr. Emine Gülçeri GÜLEÇ PEKER  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma GENÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇALIŞ  
Dr. Öğr. Üyesi Ayla HENDEKÇİ

**EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD**

Doç. Dr. Yeşim YAMAN AKTAŞ	Dr. Öğr. Üyesi Candan KAYA
Doç. Dr. Emine Ela KÜÇÜK	Dr. Öğr. Üyesi Asuman ÇOBANOĞLU
Doç. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ	Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYDIN BERKTAŞ
Doç. Dr. Fadime ÜSTÜNER TOP	Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇALIŞ
Doç. Dr. Emel BAHADIR YILMAZ	Dr. Öğr. Üyesi Ayla HENDEKÇİ
Doç. Dr. Eda ŞAHİN	Dr. Öğr. Üyesi Ezgi ŞAHİN
Doç. Dr. Gülçeri GÜLEÇ PEKER	Dr. Fatma GÜNDÜZ ORUÇ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma GENÇ	Dr. Barış KAYA
Dr. Öğr. Üyesi Hafize ÖZDEMİR ALKANAT	Öğr. Gör. Emine AYDIN PEKDEMİR

---

**BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC  
ADVISORY BOARD**

---

**Prof. Dr. Şule ÇOŞKUN CEVHER**  
(Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi)

**Prof. Dr. Birsal Canan DEMİRBAĞ**  
(Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Prof. Dr. İlknur AYDIN AVCI**  
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Doç. Dr. Aliye BULUT**  
(Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp  
Fakültesi)

**Doç. Dr. Bilge KALANLAR**  
(Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi)

**Doç. Dr. Arzu YÜKSEL**  
(Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

**Doç. Dr. Eda BEYDİLİ GÜRBÜZ**  
(Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Ezgi DIRGAR**  
(Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Serpil ÇETİN**  
(İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Saliha BOZDOĞAN YEŞİLOT**  
(Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Hilal SEKİ ÖZ**  
(Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Elvan Emine ATA**  
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik  
Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARIOĞLU KEMER**  
(Trabzon Üniversitesi Uygulamalı Bilimler  
Yüksekokulu)

**Dr. Öğr. Üyesi Türkan KADİROĞLU**  
(Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi)

**Dr. Öğr. Üyesi Özge ÖZ YILDIRIM**  
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi)

**Zayana Aldahmani**  
(University of Groningen Faculty of Medical  
Sciences, Netherlands)

**Yifeng Dai**  
(University of Groningen Faculty of Medical  
Sciences, Netherlands)

---

**DİL EDİTÖRLERİ / LANGUAGE EDITORS**

---

**Türkçe Dil Editörü**

Dr. Öğr. Üyesi Fikret USLUCAN

**İngilizce Dil Editörü**

Dr. Öğr. Üyesi Hafize ÖZDEMİR ALKANAT

Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇALIŞ



---

**DİZGİ EDITÖRÜ / LAYOUT EDITOR**

Dr. Öğr. Üyesi Ayla HENDEKÇİ

---

**TEKNİK EDITÖR / TECHNICAL CONTACT**

Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇALIŞ

---

**KAPAK TASARIM / COVER DESIGN**

Dr. Öğr. Üyesi Seda Nur ATASOY

(Giresun Üniversitesi Güzel Sanatlar Fakültesi Grafik Tasarımı Bölümü)

---

**İLETİŞİM ADRESİ / CORRESPONDENCE ADDRESS**

Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yeni Mahalle, Fakülte Sokak, No:4 28340  
Piraziz/GİRESUN

Web: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ebshealth> <https://ebshealth.giresun.edu.tr>

E-posta: ebshealth@giresun.edu.tr

---

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Sayfalar/Pages

### ARAŞTIRMA MAKALELERİ/ RESEARCH ARTICLES

#### Evaluation of Symptoms in Hemodialysis Patients during the COVID-19 Pandemic

**1-10** Covid-19 Pandemisinde Hemodiyaliz Hastalarında Görülen Semptomların Değerlendirilmesi

Asuman Çobanoğlu

#### Evaluation of Serum Immunofixation Electrophoresis and Protein Electrophoresis Data

**11-24** Serum İmmunofiksasyon Elektroforezi ve Serum Protein Elektroforezi Verilerinin Değerlendirilmesi

Yeşim Civil, Birşen Bilgici, Memiş Hilmi Atay

### DERLEMELER / REVIEW ARTICLES

#### Metabolik Sendromla İlişkili Enflamasyon Belirteçleri

**25-49** Inflammation Markers Associated with Metabolic Syndrome

Emine İncilay Torunoğlu , Gül Fatma Yarım

#### Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı

**50-56** Breast Cancer Screening And Early Diagnosis

Neslişah Gürel Köksal

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

#### Tiroidde Nadiren İzlenen Bir Malignite: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom Metastazı

**57-61** A Rare Malignancy in the Thyroid: Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Oğuz Dikbaş, Aslıhan Alpaslan Duman, Neslihan Özyurt, Süleyman Baylan, Gülname Fındık Güvendi

#### Plasenta Previa Tanısı ile Takipli Grand Multipar Gebenin Perinatal Anksiyetesinin Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu

**62-69** Evaluation of Perinatal Anxiety in a Follow-up Grand Multiparous Pregnant with Placenta Previa: A Case Report

Aslıhan Öner, Sibel Peksoy Kaya, Ayten Ariöz Düzgün

## Evaluation of Symptoms in Hemodialysis Patients during the COVID-19 Pandemic

Asuman ÇOBANOĞLU<sup>1</sup>

*Geliş Tarihi / Received: 04.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 06.09.2022*

### ABSTRACT

**Aim:** The study aims to assess the frequency and severity of the symptoms that HD patients experience during the COVID-19 pandemic and to identify the socio-demographic factors affecting these symptoms.

**Method:** This descriptive and cross-sectional study aims to assess the frequency and severity of the symptoms that HD patients experience during the COVID-19 pandemic and to identify the socio-demographic factors affecting these symptoms. 41 hemodialysis patients meeting the sampling criteria were included in the study after agreeing to participate. Data were collected using a personal information form prepared in accordance with the relevant literature and the Dialysis Symptom Index (DSI). SPSS 25.0 software was used for data analysis.

**Results:** It was found out that the mean age of the patients was 55.63±2.43, 56.1% of them were male, and 12.2% of them had COVID-19 disease. It was determined that the mean DSI total score of the patients was 48.17±2.80. The most commonly observed symptoms in the patients were fatigue 97.6%, headache, and difficulty in falling asleep 82.9%.

**Conclusion:** It was concluded that elderly, literate, male, married, unemployed, chronically ill patients, those who have been receiving HD treatment for 3 years or more, and those who depend on others for daily activities experienced more symptoms.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, hemodialysis patients, life quality.

## Covid-19 Pandemisinde Hemodiyaliz Hastalarında Görülen Semptomların Değerlendirilmesi

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, COVID-19 pandemisi sürecinde hemodiyaliz (HD) tedavisi alan hastaların yaşadıkları semptomların sıklığını ve şiddetini değerlendirmeyi ve bu semptomları etkileyen sos-demografik faktörleri belirlemeyi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel tipte yapıldı. Araştırmaya örneklem kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 41 hemodiyaliz hastası alındı. Araştırma verileri ilgili literatür doğrultusunda oluşturulmuş kişisel bilgi formu ve Diyaliz Semptom İndeksi (DSI) ile toplandı. Verilerin analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamalarının 55.63±2.43 olduğu, %56.1'inin erkek cinsiyette olduğu ve %12.2'sinin COVID-19 hastalığı geçirdiği saptandı. Hastaların DSI toplam puan ortalamasının 48.17±2.80 olduğu belirlendi. Hastalarda görülen en yaygın semptomun yorgunluk (%97.6), baş ağrısı ve uykuya dalmada zorluk (%82.9) olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmada ileri yaş, okur-yazar olan, erkek cinsiyette, evli olan, çalışmayan, kronik hastalığı olan, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olan ve 3 yıl ve üzerinde hemodiyaliz tedavisi alan hastaların daha fazla semptom deneyimledikleri belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, pandemi, hemodiyaliz hastaları, yaşam kalitesi

<sup>1</sup> Asist. Prof. Dr., Giresun University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Giresun, Turkey.  
ORCID: 0000-0002-5656-1910

## INTRODUCTION

Hemodialysis (HD) is the procedure of returning the blood extracted from the patient through vascular access back to the patient after regulating the fluids and electrolytes, and cleaning the waste off the blood with an external machine (Yürügen et al., 2015). A side from compensating for the lost kidney functions, the aim of the HD treatment is to increase the life quality of patients to an optimal level (Akin et al., 2010). According to the report of the International Society of Nephrology, it is estimated that there will be 5.4 million dialysis patients across the world by the year 2030 (ISN, 2016) in the joint report prepared by the Turkish Society of Nephrology and Ministry of Health, it is reported that the number of patients receiving renal replacement treatment has a tendency to increase and that this number is 61.341 as of 2019 (TND, 2019).

Numerous physical and psychosocial symptoms related to chronic kidney disease (CKD) and its treatment develop in hemodialysis patients. Symptoms experienced by HD patients include fatigue, ache, muscle cramps, nausea, vomiting, constipation, diarrhea, pruritus, dry skin, sleep disorder, emotional and sexual issues (Moledina & Perry Wilson, 2015). These symptoms and their severity vary with each patient, as the severity and frequency of symptoms increase, patients get hopeless and anxious about the future, and life quality and hope for the future are deteriorating. A study examining HD patients has concluded that the most commonly observed symptoms were bone/joint pain, insomnia, emotional disorder, sexual dysfunction, paresthesia, and nausea (Hindistan and Deniz, 2018).

Another study reported fatigue, low energy levels and headache, bone and joint pain as the most common symptoms (Akgöz and Arslan, 2017). The COVID-19 is a serious pandemic that threatens the lives of millions of people around the world. The number of people who contracted COVID-19 around the world so far is 575 million and there are 6.3 million death cases (WHO, 2022). The fact that most of the hemodialysis patients are middle-aged and elderly, that many of them have additional chronic diseases (diabetes, hypertension, etc.), that their immune systems are weak, and that they visit the clinic 2 or 3 times a week to receive treatment as an outpatient or transfer patient, makes them one of the patient groups that are most susceptible to COVID-19 disease (Hao et al., 2021; Mardomi and Khosroshahi 2021; Medjeral-Thomas et al., 2020). In a retrospective study, it was reported that HD patients with COVID-19 (n=36) developed bilateral pneumonia seven days after the symptom onset, and 61.1% of the patients passed away (Goicoechea et al., 2020). HD patients are reported to be in the COVID-19 risk group and their death rates are higher than the general population since they have to regularly visit health institutions to receive hemodialysis treatment, some of them have additional chronic diseases such as diabetes, hypertension, and they have a weaker immune system (Medjeral-Thomas et al., 2021; Ordin, 2020; Watnick and McNamara, 2020). The fact that hemodialysis (HD) patients are at higher risk from COVID-19 and that their mortality rate is higher in terms of COVID-19 infection disease causes patients to have many symptoms such as being nervous, anxious, have sleep problems, and psychological problems (Bonenkamp et al., 2021).

Evaluating the life quality of hemodialysis patients and considering symptom management as an important part of the treatment will not only prolong the life span of the patients but also rehabilitate them and increase their quality of life. As members of the health care team, nurses are responsible for educating, caring for, counseling, and organizing the care of hemodialysis patients. Good nursing care aims to plan and implement appropriate interventions to relieve the patient both physically and emotionally, to ensure the biological, psychosocial, and sociocultural well-being of patients, and to enhance their life quality (Üstün and Karadeniz, 2006). During the COVID-19 pandemic, the factors affecting the treatment and care process of HD patients and the symptom management of patients are important. This study was conducted to assess the frequency and severity of the symptoms experienced by HD patients during the COVID-19 pandemic and to identify the socio-demographic factors along with others influencing these symptoms.

## **METHOD**

The study was conducted in a descriptive and cross-sectional fashion in order to assess the symptoms observed in patients receiving hemodialysis treatment.

### **Study design and participants**

The study population consisted of all patients (56) receiving dialysis treatment in a government hospital in southern Turkey, and the sample consisted of 41 (73%) patients who matched the study criteria and agreed to participate in the study. All patients receiving HD treatment in the hospital are followed up once a month by a dietician and a psychologist. Transportation to dialysis treatment is provided by a service the hospital uses for dialysis patients. Patients receiving hemodialysis treatment due to chronic renal failure, conscious, over 18 years of age, without communication problems or psychiatric disorder, and consented to participate in the study were included in the study.

### **Data collection and data collection tools**

Research data were collected between July 1 and September 1, 2021, at a training and research hospital in southern Turkey. Research data were collected both in person and from the patient record by a hemodialysis nurse trained in research data collection. It took about 10-15 minutes to collect the research data. Data were collected through a personal information form prepared in accordance with the relevant literature and the Dialysis Symptom Index (DSI).

Personal Information Form is a form consisting of 12 questions regarding the patient's age, gender, educational status, socioeconomic status, course of the COVID-19 disease, and dialysis treatment in a form created by the researcher after a literature review.

Dialysis Symptom Index (DSI); It was developed by Weisbord et al. (2004) to assess physical and emotional symptoms and their severity. DSI contains 30 symptoms, each referring to a specific physical or emotional indication. For the questions regarding symptoms experienced in the last seven days, there are two options, which are yes and no; if the patient picks yes as an answer, then they assess the severity of the symptom with a 5-point Likert scale as 1=not at all, 2=a little bit, 3=somewhat 4=quite

a bit, 5=very much. The overall score is the sum of the points. The overall score varies between 0–150. A total score of 0 implies patient doesn't have any symptoms. The rise in the total scores given to the answers towards 150 points indicates that the effect of the mentioned symptom has increased. (Önsöz and Usta Yeşilbalkan, 2013). The adaptation, reliability, and validity of the Turkish DSI were performed by Önsöz and Usta Yeşilbalkan (2013). DSI kappa values were measured as 0.10 and 0.93, and Cronbach's alpha coefficient was calculated as 0.83.

### Data analysis

Data were analysed using SPSS 25.0 software, and scale reliability was assessed using Cronbach's alpha coefficients. The Cronbach's alpha value of the scale was measured as 0.98. Demographic characteristics of hemodialysis patients were analysed with frequency, percentage, and mean values. According to the applied Kolmogorov-Smirnov test, the mean values of DSI did not distributed normally ( $p < 0.05$ ). Kruskal Wallis test, Mann whitney U test were used for the data analysis. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Ethical considerations

Approval for the conduct of the study was acquired from the ethics committee of the university (Approval No: 2021-5, 01.07.2021). The verbal and written consent was obtained from the participants. It was conducted in compliance with the ethics guidelines set out in the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

It was found that the mean age of patients was  $55.63 \pm 2.43$  years, 56.1% were male and 85.4% were married. 58.5% of the patients were literate, 87.8% were not employed, and 68.3% had a balanced financial status. It was concluded that there was a significant correlation between the age group, gender, education level, and employment status, and the total DSI score of the patients ( $p < 0.05$ ). (Table 1).

**Table 1. Mean DSI scores of the patients based on their socio-demographic characteristics**

Demographic Characteristic			
Age (X±SD) 55.63±2.43	n (%)	X ± SD	P
<b>Age Group</b>			
18-25	2 (4.9)	31±2.82	<b>0.01*</b>
26-40	5 (12.2)	43.20±16.37	
41-64	17 (41.5)	41.23±12.66	
≥ 65	17 (41.5)	58.58±19.15	
<b>Gender</b>			
Male	23 (56.1)	42.69±16.34	<b>0.01**</b>
Female	18 (43.9)	55.16±17.88	
<b>Marital Status</b>			
Married	35 (85.4)	50.00±17.64	0.09
Single	6 (14.6)	37.50±17.16	



**Table 1. (continued)**

<b>Education Level</b>			
Literate	24 (58.5)	54.91±18.04	<b>0.01</b>
Primary school	6 (14.6)	40.33±14.32	
Middle school	9 (22.0)	39.77±13.20	
University	2 (4.9)	28.50±10.60	
<b>Income Level</b>			
Income exceeding outgoings	9 (22)	58.66±18.67	0.09
Income equal to outgoings	28 (68.3)	46.50±16.45	
Income less than outgoings	4 (9.8)	36.25±19.60	
<b>Working Status</b>			
Working	5 (12.2)	31.20±6.90	<b>0.02</b>
Not working	36 (87.8)	50.52±17.77	

\* Kruskal Wallis Test , \*\*Mann Whitney U Test

The mean DSI score was 48.17±2.80, and the total score of patients ranged from 9 to 86, with a Cronbach's Alpha value of 0.98 (Table 2).

**Table 2. Distribution of DSI total scores of the patients**

	<b>Number of question</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Min-Max (median)</b>	<b>Cronbach's Alpha</b>
DSI	30	48.17 ± 2.80	9- 86 (48)	0.98

70.7% of the patients had a chronic disease, 43.9% were semi-dependent in daily activities, 43.9% had received dialysis treatment for less than one year, and 12.2% had went through COVID-19 disease. It was found that all dialysis patients had a mild course of COVID-19 disease (Table 3). It was determined that there was a significant correlation between the patients' ability to perform daily activities, the duration of dialysis, and the incidence of chronic diseases and DSI (Table 3) ( $p < 0.05$ ).

**Table 3. Mean DSI scores of the patients based on various characteristics of the patients**

<b>Activities of Daily Living</b>	<b>n (%)</b>	<b>X ± SD</b>	<b>P</b>
Independent	12 (29.3)	38.16±13.66	<b>0.00</b>
Semi-dependent	18 (43.9)	43.00±14.59	
Dependent	11 (26.8)	67.54±11.85	
<b>Dialysis Time</b>			
Less than a year	18 (43.9)	44.33±17.07	<b>0.02</b>
1-3 year	15 (36.6)	44.66±15.35	
3 year and above	8 (19.5)	63.37±18.25	
<b>Chronic Disease</b>			
Yes	29 (70.7)	53.89±17.18	0.00
No	12 (29.3)	34.33±11.18	
<b>COVID-19 Disease</b>			
Yes	5 (12.2)	42.80±15.78	0.44
No	36 (87.8)	48.91±18.30	
<b>Fear of the COVID-19 Disease</b>			
Yes	36 (87.8)	48.91±18.30	0.44
No	5 (12.2)	42.80±15.78	

The symptoms experienced by the patients according to the DSI are seen in Table 4. Reportedly, 97.6% of the patients felt fatigued, 82.9% of them suffer from headaches and have difficulty in falling

asleep, 85% of them had poor concentration and decreased interest in sex. It was concluded that coughing (4.9%) was the least observed symptom in HD patients.

**Table 4. Symptoms observed patients according to DSI**

Symptoms	n (%)	X ± SD
Constipation	4 (9.8)	3.00±0.00
Nausea	7 (17.1)	3.00±0.37
Vomiting	4 (9.8)	3.00±0.50
Decreased appetite	21 (51.2)	3.09±0.43
Muscle cramps	22 (53.7)	3.00±0.00
Swelling in the legs	11 (26.8)	2.90±0.30
Shortness of breath	9 (22.0)	3.11±0.33
Dizziness	27 (65.9)	3.00±0.00
Difficulty keeping legs still	21 (51.2)	3.00±0.49
Numbness in the feet	28 (68.3)	3.07±0.37
Feeling tired	40 (97.6)	3.15±0.53
Cough	2 (4.9)	3.00±0.00
Dry mouth	16 (39.0)	2.93±0.25
Bone or joint pain	31 (75.6)	3.06±0.35
Chest pain	6 (14.6)	3.00±0.00
Headache	34 (82.9)	3.02±0.17
Muscle pain	29 (70.7)	3.06±0.37
Difficulty concentrating	33 (80.5)	3.42±0.83
Dry skin	16 (39.0)	3.06±0.57
Itching	7 (17.1)	2.85±0.37
Worry	30 (73.2)	3.06±0.36
Feeling angry	19 (46.3)	3.21±0.63
Difficulty falling a sleep	34 (82.9)	2.97±0.17
Difficulty staying a sleep	28 (68.3)	2.92±0.26
Feel uncomfortable	25 (61.0)	3.08±0.40
Dont feel sad	21 (51.2)	3.09±0.43
Feeling anxious	32 (78.0)	3.06±0.35
Decreased interest in sex	33 (80.5)	4.03±1.01
Difficulty being sexually aroused	31 (75.6)	4.09±1.01

## DISCUSSION

HD patients must cope with many symptoms during treatment and experience changes that can affect their daily activities, family and work life, social role changes, body image, and self-esteem. The mean DSI score of the patients measured as  $48.17 \pm 2.80$  was found to be higher than those of other studies on the subject (Akgöz and Aslan, 2017; Durmaz Akyol, 2016). According to the research results, it can be said that patients experience more symptoms during the COVID-19 pandemic process. In the study, it was determined that the most common and severe symptom experienced by patients during the COVID-19 pandemic was fatigue (97.6%), followed by headache and difficulty falling asleep (82.9%). The least observed symptoms in patients were coughing, vomiting, constipation and chest pain. Many studies have revealed that fatigue, headache, and sleep disorder are among the most common symptoms in HD patients (Abdel-Kader et al., 2009; Akgöz and Aslan 2017; Göriş et al., 2016; Hindistan and Deniz 2018; Özkan and Taylan 2020). Although the pathogenesis of fatigue in chronic dialysis patients is not yet known, it is estimated to be due to many physiological processes, such as adjustment of electronic fluid balance, endocrine functions, anemia, and malnutrition (Akgöz and Aslan, 2017).

Fatigue can cause dysfunction in individuals and in the performance of daily activities due to lack of energy. As the severity of the fatigue increases, individual's ability to perform their activities decreases. According to the literature, the prevalence of fatigue in HD patients varies between 45% and 80% (Bossola et al., 2011). Since fatigue is one of the most common symptoms in dialysis patients, management of fatigue is one of the most important nursing interventions because of its positive impact on an individual's life, relationships and daily activities. Investigating the reasons behind fatigue being the most common symptom and implementing care and treatment interventions for fatigue will reduce the frequency of this symptom and improve functionality and life quality of the patient. One study reported that chronic diseases such as coronary artery disease, congestive heart failure, diabetes, and pulmonary disease were associated with sleep disorders (Elder et al., 2008). In accordance with this literature information, it was determined that individuals with chronic diseases tend to experience more dialysis symptoms. In a study conducted on patients awaiting kidney transplantation, it was reported that during the COVID-19 pandemic, patients had high levels of stress, poor sleep quality, and more problems with insomnia (Barutcu Atas et al., 2021). Because symptoms such as fatigue, headaches, and sleep disturbances impact an individual's overall life and relationships, as well as physical and mental processes, developing plans and interventions to manage these symptoms for patients is an important step in symptom management.

In the study, it was concluded that that older, literate, female, married, and unemployed patients experienced more symptoms. In another research, similar to this study, it was reported that older, female, married and unemployed HD patients experience more symptoms (Hindistan and Deniz, 2018). In another study, it was reported that more symptoms are seen in the people of older age group (Göriş et al., 2016). Similar to the findings of this study, some studies have reported that more symptoms are observed in women (Akgöz and Aslan, 2017; Caplin et al., 2011; Göriş et al., 2016). The fact that more symptoms are observed in females in this study and that social roles and responsibilities also persist during pandemic might be due to the mandatory restrictions and quarantine procedures in this process, as they affect the social relationships, work, and benefits of other health services.

According to the findings of the study, patients with a chronic disease, who depend on others for daily activities, who received dialysis treatment for 3 years or more, had more symptoms. One study concluded that although more symptoms were observed in patients with chronic disease, the duration of dialysis had no effect on the occurrence of symptoms (Akgöz and Aslan, 2017). This result can be explained by the fact that patients with chronic diseases who rely on others for their daily activities because they have difficulty caring for themselves experience more symptoms.

Two of the most important findings of this study were that most HD patients (87.8%) stated that they were afraid of contracting COVID-19 and that all patients reported that they did not experience any disorders or anxiety during HD treatment. No significant correlation between patient anxiety and dialysis symptoms was found in the study. Anxiety is a pent-up emotion that is experienced when people encounter danger and are unable to get rid of it. The psychological pressure caused by excessive panic

may cause new symptoms to occur in the disease. It is known to affect growth and development, genital system, respiratory function, digestive system, and mental and emotional activities by affecting the neuro-endocrine system and immune system, and hypochondria, depression, and other emotions may be triggered in individuals who experience long-term anxiety (Liu et al., 2021). In a study conducted on a large sample group, 44% of HD patients were discovered to fear COVID-19 above the average (Warren et al., 2021). Fear is one of the initial reactions of people to a rapidly spreading contagious disease. Fear of COVID-19 may cause behaviors that are beneficial for public health as it may reduce contagion as well as bad reactions such as being stigmatized and prejudice (Winter et al., 2020). It has been suggested that the feeling of anxiety that arose during the COVID-19 pandemic was caused by the thought of getting infected and losing the fight against the disease and that this thought is one of the most important factors that lead patients to have more symptoms.

The fact that the COVID-19 pandemic has brought many changes in daily life, especially in social interactions, interpersonal relationships, that it has individual differences over the course of the disease, and that it has many new and unknown aspects makes this period we are going through cause stress and anxiety. In the study, no significant correlation was found between DSI scores of individuals who have had COVID-19 disease and those who have fear of contracting the disease. While it is suggested that the limited sample may have influenced this outcome, it was estimated that psychological support for patients may have a positive impact on the symptomatic status of patients during the pandemic.

The most important limitation of the study is its small sample size. Furthermore, because the correlation between dialysis symptoms and other variables was not studied in the same patients before the pandemic, it is difficult to infer a causal correlation between the variables.

## CONCLUSION

It was concluded in this study that fatigue, headaches, and having difficulty in falling asleep were the most common symptoms in HD patients. It was revealed that elderly, literate, female, married, unemployed, chronically ill patients, those who depend on others for daily activities, and those who have been receiving HD treatment for 3 years or more experienced more symptoms. In addition, the vast majority of patients were found to be afraid of contracting COVID-19 disease.

## RECOMMENDATIONS

- In this regard, providing interdisciplinary, individual-centered cooperation in the treatment and management of symptoms in HD patients may improve the satisfaction and life quality of the patients. For this reason, it is important to recognize and assess the dialysis symptoms of all HD patients and those with COVID-19 disease to optimize patient care and treatment management.
- We think that conducting a study with a larger sample group and other descriptive data will contribute to the literature.

## FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## REFERENCES

- Abdel-Kader, K., Unruh, M.L., Weishbord, S.D. (2009). Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease. *American Society Nephrology*, 4,1057- 1064.
- Akgöz, N, & Arslan, S. (2017). Examination of symptoms in patients who are on hemodialysis treatment. *Journal of Nephrology Nursing*, 1 (12).
- Akın, S., Taşköprü, İ., Özdilli, K., Yeşiltepe, G., Öztürk, B., Durna, Z. (2010). The functional performance status, quality of life and hemodialysis stressors of hemodialysis patients. *Journal of Education and Research in Nursing*, 7(3),16-25.
- Barutcu Ataş, D., Aydın Sunbul, E., Velioglu, A., Tuğlular, S. (2021). The association between perceived stress with sleep quality, insomnia, anxiety and depression in kidney transplant recipients during COVID-19 pandemic. *Plos One*, 16(3), e0248117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248117>
- Bonenkamp, A.A., Druiventak, T.A., van Eck van Der Sluijs, A., Van Ittersum, F.J., Van Jaarsveld, B.C., & Abrahams, A.C. (2021). The impact of COVID-19 on the mental health of dialysis patients. *J. Nephrol*, 34(2),337-344. <https://doi.org/10.1007/S40620-021-01005-1>
- Bossola, M., Vulpio, C., Tazza, L. (2011). Fatigue in chronic dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 24 (5),550-555. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00956.x>
- Caplin, B., Kumar, S., Davenport, A. (2011). Patients' perspective of haemodialysisassociated symptoms. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 2656–2663.
- Durmaz Akyol, A. (2016). Hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitelesini etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 1,17-33.
- Elder, S.J., Pisoni, R.L., Akizawa, T., Fissell, R., Andreucci, V.E., Fukuhara, S., Kurokawa, K, Rayner, H.C., Furniss, A.L., Port, H.K., Saran, R. (2008). Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplants*, 23,998-1008. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm630>
- Goicoechea, M., Cámara, L.A.S., Macías, N., De Morales, A.M., Rojas, Á.G. et al. (2020). Covid-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney International*, 98(1),27-34. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.031>
- Göriş, S., Ceyhan, Ö., Taşçı, S., Doğan, N. (2016). Do symptoms related to hemodialysis affect marital adjustment? *Sex Disabil*, 34,63–73.
- Hao, W., Tang, Q., Huang, X., Ao L., Wang, J., Xie, D. (2021). Analysis of the prevalence and influencing factors of depression and anxiety among maintenance dialysis patients during the COVID-19 pandemic. *International Urology and Nephrology*, 53(7). 1453-1461. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02791-0>
- Hindistan, S., Deniz, A. (2018). Evaluation of symptoms in patients undergoing hemodialysis. *Bezmialem Science*. 6,112-118.
- International Society of Nephrology (ISN), (2016). International society of nephrology (ISN) response to who discussion paper on updated appendix 3 of the who global NCD action plan (2013-2020), 1-5.

- Liu, Q., Zhao, G., Ji, B., Liu, Y., Zhang, J., Mou, Q., Shi, T. (2020). Analysis of the influence of the psychology changes of fear induced by the COVID-19 epidemic on the body. *World Journal Acupuncture – Moxibustion*, 17,54. <https://doi.org/10.1016/j.wjam.2020.06.007>
- Mardomi, A., Khosroshahi, H.T. (2021). Dialysis-induced immune dysregulations and their possible impacts on covid-19. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 5(3),161-167.
- Medjeral-Thomas, N.R., Thomson, T., Ashby, D., Muthusamy, A., Nevin, M., Duncan, N., Loucaidou, M. (2020). Cohort study of outpatient hemodialysis management strategies for covid-19 in north-west london. *Kidney International Reports*, 5,2055-2065. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.022>
- Moledina, D.G., Perry Wilson, F. (2015). Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: A narrative review. *Semin Dialysis*, 28,377-83. <https://doi.org/10.1111/sdi.12378>
- Ordin, Y.S. (2020). Türk nefroloji, diyaliz ve transplantasyon hemşireleri derneği covid-19 komisyonu covid-19 koronavirüs hastalığı rehberleri. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 15(2),143-215.
- Önsöz, H.B., Usta Yeşilbalkan, Ö. (2013). Reliability and validity of the turkish version of the dialysis symptom index in chronic hemodialysis patients. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*, 22(1), 60-67.
- Özkan I., Taylan S. (2020). Investigation of the relation between symptoms seen in haemodialysis patients with dialysis adequacy and personality traits. *Rev Nefrol Dial Traspl*, 40(02):106-18
- Türk Nefroloji Derneği (TND). (2019). Türkiyede nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. Ed. Süleymanlar G., Ateş K., Seyahi, N. ISBN 978-605-62465-0-0
- Üstün, M., Karadeniz, G. (2006). Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaşam kalitesi ve bilgilendirici hemşirelik yaklaşımlarının önemi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1),33-43.
- Yürügen, B., Gökdoğan, F., Nural, N. (2015). Diyaliz teknikerleri için nefroloji kitabı. Birinci Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi, No.5, Ankara; 1-182.
- Warren, A.M., Zolfaghari, K., Fresnedo, M., Bennett, M., Pogue, J., Waddimba, A., Zvolensky, M., Carlbring P, Powers MB. (2021). Anxiety sensitivity, COVID-19 fear, and mental health: results from a United States population sample. *Cognitive Behaviour Therapy*, 5(3),204-216. <https://doi.org/10.1080/16506073.2021.1874505>
- Watnick, S., McNamara, E. (2020). On the frontline of the COVID-19 outbreak: keeping patients on long-term dialysis safe. *CJASN*, 15,710–713. <https://doi.org/10.2215/CJN.03540320>.
- Weisbord, S.D., Fried, L.F., Arnold, R.M., Rotondi, A.J., Fine, M.J. et al. (2004). Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the dialysis symptom index. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27(3),226-237. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.07.004>
- Winter, T., Riordan, B.C., Pakpour, A.H., Griffiths, M.D., Mason, A., Poulgrain, J.W., Scarf, D. (2020). Evaluation of the English version of the fear of COVID-19 scale and its relationship with behavior change and political beliefs. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00342-9>.
- World Health Organization (WHO). <https://covid19.who.int/> Accessed 3 August, 2022.



## Evaluation of Serum Immunofixation Electrophoresis And Protein Electrophoresis Data

Yeşim CİVİL<sup>1</sup>, Birşen BİLGİCİ<sup>2</sup>, Memiş Hilmi ATAY<sup>3</sup>

*Geliş Tarihi / Received: 31.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 30.09.2022*

### ABSTRACT

**Background and aim:** Monoclonal gammopathies are plasma cell dyscrasias with production of homogeneous protein called paraprotein or M protein. As it can accompany many hematological malignancies, it can cause many complications in non-malignant conditions and may present with various clinical problems. Early diagnosis of patients with this entity is very important to guide clinicians in order to intervene before the disease progresses to a malignant picture. Although protein electrophoresis, which is a simple and inexpensive method, is the first step in the diagnosis of monoclonal gammopathies today, the gold standard for diagnosis is immunofixation electrophoresis.

**Materials and methods:** In our study, we retrospectively analyzed the results of protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis of patients who applied to the central laboratory of our hospital with the suspicion of monoclonal gammopathy.

**Result and Conclusion:** We observed that immunofixation electrophoresis has higher sensitivity than protein electrophoresis. In this context, we concluded that it may be beneficial to use immunofixation electrophoresis and protein electrophoresis data together with some additional tests for further diagnosis.

**Keywords:** Protein Electrophoresis, Immunofixation Electrophoresis, monoclonal gammopathies

## Serum İmmunofiksasyon Elektroforezi ve Serum Protein Elektroforezi Verilerinin Değerlendirilmesi

### ÖZ

**Amaç:** Monoklonal gamopatiler, paraprotein veya M proteini adı verilen homojen protein üretimi ile plazma hücre diskrazileridir. Birçok hematolojik maligniteye eşlik edebildiği gibi malign olmayan durumlarda da birçok komplikasyona neden olabilmekte ve çeşitli klinik problemlerle karşımıza çıkabilmektedir. Bu antiteye sahip hastalarda erken teşhis, hastalık malign bir tabloya ilerlemeden müdahale edebilmek için klinisyenlere rehberlik etmesi açısından çok önemlidir. Günümüzde monoklonal gamopatilerin tanısında basit ve ucuz bir yöntem olan protein elektroforezi ilk adım olsa da tanı için altın standart immünfiksasyon elektroforezidir.

**Yöntem:** Çalışmamızda monoklonal gamopati şüphesi ile hastanemiz merkez laboratuvarına başvuran hastaların protein elektroforezi ve immünfiksasyon elektroforezi sonuçlarını retrospektif olarak inceledik.

**Bulgular ve Sonuç:** İmmünfiksasyon elektroforezinin protein elektroforezinden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu gözlemledik. Bu bağlamda immünfiksasyon elektroforezi ve protein elektroforezi verilerinin bazı ek testler ile birlikte kullanılmasının ileri tanı için faydalı olabileceği kanaatine vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi, monoklonal gamopati

<sup>1</sup> Dr. Research Assistant, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Samsun/Turkey, ORCID ID: 0000-0002-9662-244X, email: yesimecivil@gmail.com (**Corresponding author**)

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Samsun/Turkey, ORCID ID: 0000-0001-7783-5039, email: b\_bilgici@yahoo.com

<sup>3</sup> Assoc. Prof. Dr., Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Samsun/Turkey, ORCID ID: 0000-00001-9666-6955, email: hilmi.atay@omu.edu.tr

## INTRODUCTION

Monoclonal gammopathies are a group of diseases characterized by the proliferation of an immunologically homogeneous protein-producing plasma cell clone, often called paraprotein or monoclonal protein (Öge & Parman, 2004).

M-protein (paraprotein, monoclonal protein, M-component) is a monoclonal immunoglobulin secreted in abnormally increased amounts by a clone of plasma cells. It can be detected by immunofixation of serum, urine, or rarely other body fluids (eg, jejunal fluid in alpha heavy chain disease) or by measuring the amount of serum light chains (Bird et al., 2009).

An immunoglobulin molecule is a Y-shaped glycoprotein consisting of two identical heavy chains ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  or  $\epsilon$ ) and two identical light chains ( $\kappa$  or  $\lambda$ ). These polypeptide chains are held together by non-covalent interactions stabilized by disulfide bonds (Chou, 2007). Heavy polypeptide chains are subdivided: IgG has four subclasses (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4) and IgA has two subclasses (IgA1 and IgA2). The M-protein may be an intact immunoglobulin (may contain both heavy and light chains), may consist of only light chains (light chain myeloma, light chain deposition disease, AL light chain amyloidosis) or, rarely, only heavy chains (heavy chain disease, heavy chain deposition disease) (Koç, 1997).

The presence of M-protein in serum or urine indicates underlying clonal plasma cell disorder or lymphoproliferative disorder. In some cases, the clonal process that produces the M-protein is malignant and this protein is associated with evidence of neoplastic disease infiltrating bone, lymph nodes, liver, spleen, or other organs (eg, Multiple Myeloma, Solitary Plasmacytoma, Waldenstrom Macroglobulinemia). However, in some cases, the M-protein is produced by premalignant small circumscribed clonal expansion and causes no symptoms (eg, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance [MGUS]). Plasma cell disease accounts for 7% of all hematological malignancies (Jemal et al, 2005).

In general, premalignant disorders may cause some clinical manifestations until malignant transformation occurs. However, in the case of plasma cell disorders, even if the clonal enlargement is premalignant, fatal conditions such as cold agglutinin disease, increased viscosity, cryoglobulinemia, organ dysfunctions as a result of accumulation in the tissues, neuropathy or loss of function may occur due to some potential adverse effects of the secreted M-protein as the clonal cells secrete immunoglobulin antibodies (Merlini & Stone, 2006).

Accordingly, M-proteins may be part of asymptomatic limited clonal enlargement of plasma cells (MGUS), may be a precursor to a malignancy (myeloma, macroglobulinemia), or clonal enlargement, although in limited quantities, can lead to life-threatening complications (Primary Amyloidosis). Therefore, the clinician who notices a patient with M-protein production should make the appropriate diagnosis and initiate effective treatment in a timely manner to prevent irreversible organ damage and/or shortening of life (Merlini & Stone, 2006). A sensitive, rapid and reliable method is required to detect



the presence of M-protein in serum or urine and identify it by heavy chain and light chain type (Katzmann & Kyle, 2006).

In the evaluation of a patient for the presence of serum M-proteins or increased total serum proteins, electrophoretic techniques are classically used, supplemented by additional testing, such as protein quantification, to determine whether the protein is due to a single clone (monoclonal) (Merlini & Stone, 2006).

Electrophoresis is a method that separates proteins based on their physical properties. The serum is applied to a specific medium (such as cellulose acetate, agarose gel) and current is applied. The separation of serum proteins is provided according to the net charge (positive or negative), the size and shape of the protein.

Serum protein electrophoresis (SPE) is an inexpensive and simple screening procedure to detect M-protein. SPE is usually done by the agarose gel method (agarose gel electrophoresis). If M protein is detected, the amount of M protein can also be measured by densitometric scanning of the gel. SPE thus serves two purposes: to detect the presence or absence of an M-protein in the serum and to enable measurement of the concentration (size) of the M-protein along with the total protein concentration.

In electrophoretic methods, after electrophoresis is complete, proteins are divided into five general regions: albumin, alpha-1, alpha-2, beta, and gamma. These regions do not refer to the immunoglobulin subclass to which the M-protein may belong, and only indicate where it moves through the support medium. Various classes of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE) are usually found in the gamma region of SPE, but they can also be found in the beta-gamma, beta and sometimes alpha-2 globulin domain regions. A monoclonal protein is found as a single narrow peak, such as a church tower, or as a dense, discrete band in the gamma, beta, or alpha-2 region by densitometric scanning of the agarose gel. Approximately 5 percent of sera with M-protein detected have two M-proteins (biclonal gammopathy) (Kyle, Robinson, & Katzmann, 1981). Serum immunofixation should be performed to determine clonality (monoclonal, cyclonal, polyclonal).

Although SPE is considered a relatively simple laboratory method for M-protein detection, immunofixation electrophoresis is considered the gold standard for confirming the presence of these proteins and distinguishing light and heavy chains in MM (Multiple Myeloma). The combination of SPE and SIFE (Serum immunofixation electrophoresis) techniques increases the sensitivity of detecting M-protein in MM patients by up to 97% (Aita, Arantes, Aita, & Silva, 2015). With SIFE, the type of monoclonal protein synthesized in monoclonal gammopathies is defined. This technique combines electrophoresis and immunoprecipitation techniques. Electrophoresis is based on the movement of Ig in the electrical field, which have varying charges at different pH values. Ig's have a negative charge in alkaline pH medium and move towards the anode, and in acid medium they have a positive charge and move towards the cathode. In this way, the proteins are separated from each other. In SIFE, immunoprecipitation occurs by using Ig-specific-antisera together with electrophoresis, and Ig's become visible as bands (Ercan et al, 2013).

Serum immunofixation is more sensitive than SPE and also determines the heavy and light chain type of the monoclonal protein. However, unlike SPE, immunofixation does not provide an estimate of the size (serum concentration) of the M-protein and therefore must be done in conjunction with electrophoresis. Serum immunofixation should be performed when a sharp band or peak is found in the agarose gel with SPE, or when multiple myeloma, macroglobulinemia, primary amyloidosis, solitary or extramedullary plasmacytoma, or a related disorder is suspected despite normal SPE.

Serum immunofication is critical for distinguishing the monoclonal increase in immunoglobulins from the polyclonal increase. In conventional immunofixation, the patient's serum is separated into at least five separate lanes by electrophoresis. After electrophoretic separation of serum proteins, each sample is usually coated with three different monospecific antibodies for the heavy chain component (anti-gamma, anti-alpha, anti-mu) and two (anti-kappa, anti-kappa) for the light chain component. The proteins are allowed to precipitate forming antigen-antibody complexes, then unprecipitated proteins are washed and the remaining immunoprecipitates are stained. Unlike immunoelectrophoresis, serum must be diluted before applying to the gel. Some manufacturers recommend a standard dilution for each analyte (Keren, 1999).

Immunofixation can detect the presence of M-protein at concentrations above 0.02 g/dL in serum and 0.004 g/dL in urine (International Myeloma Working Group, 2003).

While interpreting the immunofixation electrophoresis, it is first evaluated whether there is a monoclonal band in the  $\alpha_2$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  globulin regions of the protein electrophoresis in the first column. G, A, M, Kappa and Lambda regions are checked for a clear band. If there is a band, it is evaluated whether it is in the same mobility as the band in the protein region in the first column. If more than one band that migrates in different places in the same immunoglobulin class is detected, it is examined whether this is true biclonal or oligoclonal gammopathy.

In our study, it was aimed to retrospectively examine the IFE and Protein Electrophoresis data, which were studied between January 2017 and December 2019 in the Central Laboratory of Faculty Hospital, and compare the findings with the literature.

## METHODS

In this study, the results of immunofixation electrophoresis of 6767 patients who applied to our hospital between 2017 and 2019 in the Medical Biochemistry Central Laboratory of Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. 359 SPE results of these patients were evaluated retrospectively. The study protocol was approved by the School of Medicine Ethics Committee (B.30.2.ODM.0.20.08/366-393).

By examining the laboratory information system, patient outcomes were evaluated in terms of the frequency of monoclonal gammopathy, the type of gammopathy and the diagnosis they received. If there was more than one electrophoresis result of the same patient, the data obtained from the first application of the patient were included in the study.

SIFE and SPE tests were performed on the INTERLAB G26 device. SRE602K kit was used for SPE and SRE 628K kit was used for SIFE. Agarose gel containing Tris-Barbital buffer was used as the agarose gel plate. Acid Blue containing concentrated Acetic Acid solution was used as the dyeing solution.

In the SPE technique, the patient serum was applied on an agarose gel plate containing Tris-Barbital buffer at pH 8.9 and exposed to an electric field. After the electrophoretic migration step of the proteins, the agarose gel plate was denatured and stained with Acid blue, and dried after washing and clearing the dye. The shapes on the plate were scanned densitometrically using the Elfolab program and the percentage values of each fraction were obtained. Band concentrations expressed in g/dL were calculated by multiplying the sample's total protein concentration by the percent band.

In the SIFE technique, the patient's serum was applied on an agarose gel containing Tris-Barbital buffer at alkaline pH and exposed to an electric field and electrophoretically decomposed. Before the serums were studied, 1:7 dilution was applied for IgG and 1:4 dilution for IgA, IgM,  $\kappa$  light chain,  $\lambda$  light chain. After migration, the fixative solution with the code SCE240M kit was used to fix all the proteins. Then, Anti-Human-IgG, Anti-Human-IgA, Anti-Human-IgM, Anti-Human-Kappa, Anti-Human-Lambda antibodies belonging to the kit with the code SCE 323M were applied to the samples. After the formation of insoluble compound forming a precipitate band due to antigen-antibody interaction, the agarose gel was denatured (3 min at 60°C) and washed, denatured again, stained with Acid blue, and dried after the washing step (3 min at 40°C). While sharply focused bands are observed in monoclonal gammopathies, diffuse zone formation is observed in polyclonal gammopathies.

## RESULTS

In our study, 6767 serum immunofixation electrophoresis and 359 serum protein electrophoresis analysis results were evaluated retrospectively. According to the SIFE results, paraprotein bands were detected in 1446 different patients. When the SPE results of the same patients were examined, the presence of monoclonal gammopathy was detected in 187 patients. In our study, we detected a paraprotein peak in 21.36% of the patients in whom SIFE was studied and in 52% of the patients in whom SPE was studied.

According to the SIFE results, of 1446 patients with paraproteinemia, 54.22% were male and 45.78% were female, with a mean age of 66.61 in men and 66.9 in women (Table 1).

**Table 1. Classification of cases by gender**

Gender	Number of patients	Percentile (%)	Average Age
Male	784	54.22	66.61
Female	662	45.78	66.91
Total	1446	100.00	66.75

When the diagnoses of the patients participating in our study were examined, it was seen that the most common multiple was Multiple Myeloma (30.01%), followed by Acute Myelofibrosis in 330 patients (22.82%), Anemia in 90 patients (13.48%), and Non-Hodgkin Lymphoma in 83 patients. (5.74%), Fever of Unknown Origin (FUO) in 60 patients (4.15%), Chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 40 patients (2.76%), Waldenstrom Macroglobulinemia (WM) in 23 patients (1.59%), Chronic myeloid leukemia(CML) in 15 patients (1.03%), Hairy Cell Leukemia (0.41%) was diagnosed in 6 patients and Heredofamilial Primary Amyloidosis (0.27%) in 4 patients. The remaining 256 patients had non-hematological diagnoses (such as Rheumatoid Arthritis, Sarcoidosis, Ankylosing Spondylitis, Chronic kidney disease, Acute kidney failure) (Table 2).

**Table 2. Classification of cases in terms of diagnosis**

Diagnosis	Number of patients	Percentile (%)
Multiple Myeloma	434	30.01
Acute Myelofibrosis	330	22.82
Anemia	195	13.48
Non-Hodgkin Lymphoma	83	5.74
Fever of Unknown Origin (FUO)	60	4.15
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	40	2.76
Waldenstrom Macroglobulinemia	23	1.59
Chronic myeloid leukemia (CML)	15	1.03
Hairy Cell Leukemia	6	0.41
Heredofamilial Primary Amyloidosis	4	0.27
Other (RA, Sarcoidosis, CKD etc.)	256	
Total	1446	

When 1446 patients were examined in types of paraproteinemia, in order of frequency, we detected IgG-Kappa in 426 patients (29.4%), IgG-Lambda in 183 patients (12.6%), Biclonal G-Kappa in 80 patients (5.53%), Free Lambda in 74 patients (5.12), Biclonal G-Kappa+A-Kappa in 66 patients (4.56%), M- Kappa (4.4%) in 65 patients, Biclonal G-Kappa+A-Kappa in 55 patients (3.8%), M-Lambda in 52 patients (3.5%), A-Kappa in 33 patients (2.2%), and A-Lambda in 32 patients (2.2%). The results of patients with oligoclonal, triple or more band combinations and patients with other double band combinations are not reflected in the table (Table 3).

**Table 3. Classification of cases according to paraprotein type**

Paraprotein Type	Number of patients	Percentile (%)
G- Kappa	426	29.46
G-Lambda	183	12.66
Biclonal G-Kappa	80	5.53
Free Lambda	74	5.12

**Table 3. (continued)**

Biclonal G-Kappa+Free Lambda	66	4.56
M-Kappa	65	4.5
Biclonal G-Kappa+ A-Kappa	55	3.80
M-Lambda	52	3.60
A-Kappa	33	2.28
A-Lambda	32	2.21
Total	1446	

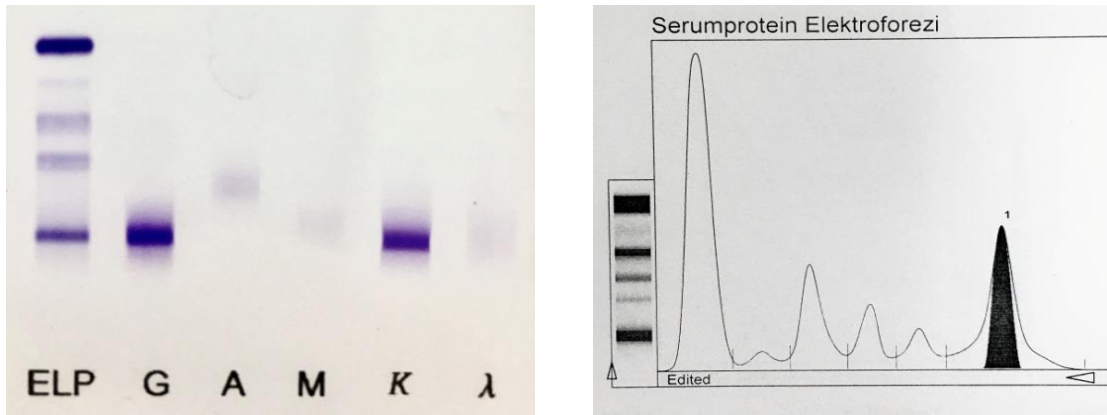
**CASE 1:**

Figure 1. Serum immunofixation electrophoresis sample (left) and serum protein electrophoresis sample (right) of a patient with IgG Kappa paraproteinemia. In the left figure, a band with sharp borders is seen in the same migration in the G and Kappa regions and the protein region in the first column. In the figure on the right, a long narrow peak-shaped monoclonal gammopathy band with sharp borders is seen in the gamma region.

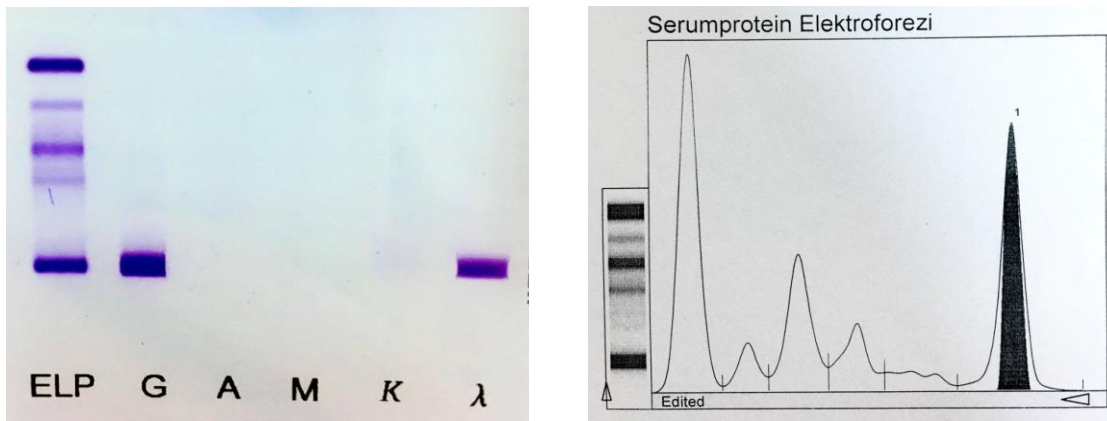
**CASE 2:**

Figure 2. Serum immunofixation electrophoresis sample (left) and serum protein electrophoresis sample (right) of a patient with IgG Lambda paraproteinemia. In the left figure, a band with sharp borders is seen in the same migration in the G and Lambda regions and the protein region in the first column. In the figure on the right, a long narrow peak-shaped monoclonal gammopathy band with sharp borders is seen in the gamma region.

## CASE 3:

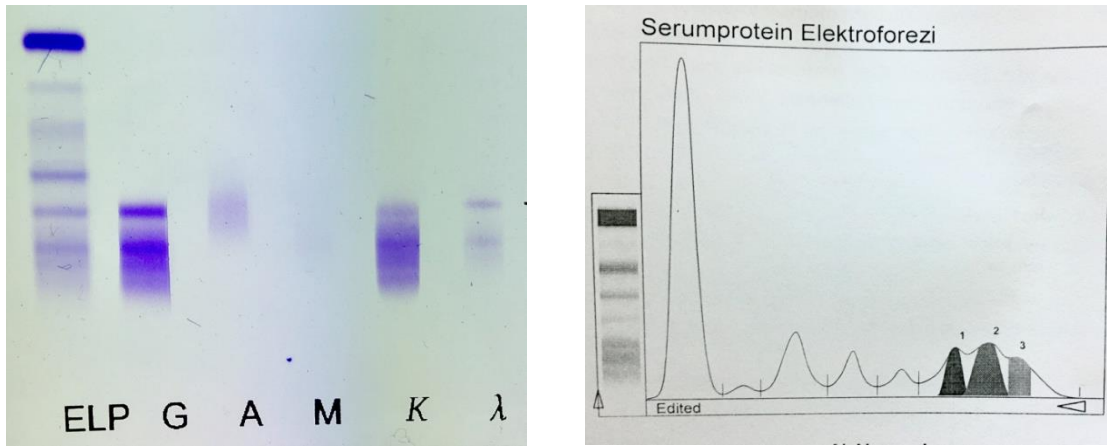


Figure 3. Serum immunofixation electrophoresis sample (left) and serum protein electrophoresis sample (right) belonging to a patient with oligoclonal gammopathy. In the figure on the left, it is seen that 4 of the bands with sharp borders in the G region have equal migration levels in the Kappa region and 2 in the Lambda region. In the figure on the right, the presence of 3 long narrow peak-shaped bands with sharp borders (oligoclonal gammopathy) is seen in the gamma region.

**Table 4. Mean serum IgG concentrations of IgG Kappa cases in SPE(+) and (-) groups**

Gammopathy Status in SPE	Number of patients	Mean serum IgG concentration(g/L)	
Monoclonal G Kappa with SIFE + There is monoclonal gammopathy with SPE	57	23.954	
Monoclonal G Kappa with SIFE + No monoclonal gammopathy with SPE	65	10.058	p<0.05
Total	122		

When 426 patients with monoclonal G Kappa results, which is the most common type of gammopathy according to serum immunofixation data, were examined in terms of protein electrophoresis, it was determined that SPE was studied from 130 cases. As a result of protein electrophoresis, monoclonal gammopathy was observed in the gamma band in 60 of 130 patients, while gammopathy was not found in 70 of them. When the serum IgG concentrations of these 130 patients were analyzed, the mean of 57 patients with monoclonal gammopathy in SPE was 23.954 g/L, while the mean of 65 patients without monoclonal gammopathy was 10.058 g/L. Serum IgG results of 8 patients could not be reached. Whether there was a statistically significant difference between serum IgG concentrations of these two groups was analyzed by Independent Samples Test. According to the test result, the p value was <0.05 and there was a statistically significant difference between the two groups (Table 4).



When 183 patients with monoclonal G Kappa results, which is the second common type of gammopathy according to serum immunofixation data, were examined in terms of protein electrophoresis, it was determined that SPE was studied from 55 cases. As a result of protein electrophoresis, monoclonal gammopathy was observed in the gamma band in 37 of 48 patients, while gammopathy was not found in 18 of them. When the serum IgG concentrations of these 55 patients were analyzed, the mean of 35 patients with monoclonal gammopathy in SPE was 31.79 g/L, while the mean of 16 patients without monoclonal gammopathy was 13.34 g/L. Serum IgG results of 4 patients could not be reached. Whether there was a statistically significant difference between serum IgG concentrations of these two groups was analyzed by Independent Samples Test. According to the test result, the p value was <0.05 and there was a statistically significant difference between the two groups (Table 5).

**Table 5. Mean serum IgG concentrations of IgG Lambda cases in SPE(+) and (-) groups**

Gammopathy Status in SPE	Number of patients	Mean serum IgG concentration (g/L)	
Monoclonal G Lambda with SIFE + There is monoclonal gammopathy with SPE	37	31.79	
Monoclonal G Lambda with SIFE + No monoclonal gammopathy with SPE	18	13.34	p<0.05
Total	55		

CASE 4:

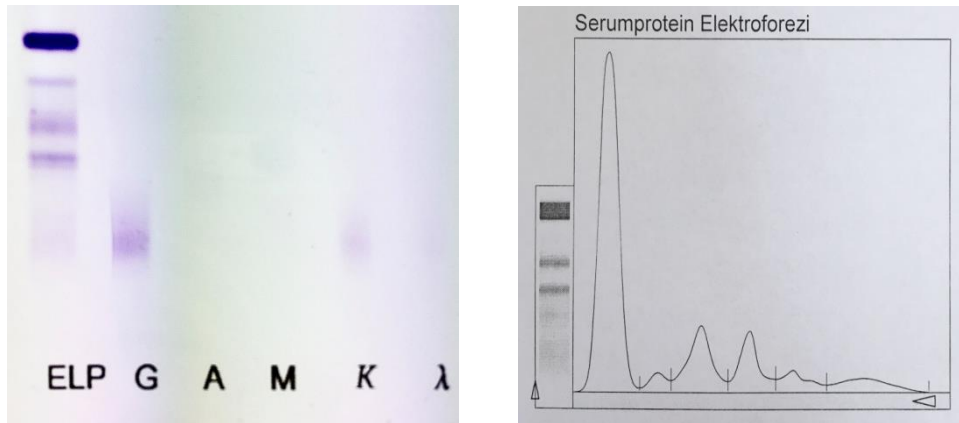


Figure 4. Serum immunofixation electrophoresis sample (left) and serum protein electrophoresis sample (right) belonging to a patient with IgG Kappa paraproteinemia. In the left figure, there is a slightly distinct band with sharp borders in the same migration in the G and Kappa regions. In the figure on the right, no peaking gammopathy band was observed in the gamma region, and a decrease in gamma band concentration (0.4 g/dl) was noted.

Urine immunofixation electrophoresis was also studied in 49 of 1446 patients who were found to have gammopathy according to the results of serum immunofixation electrophoresis, and paraproteinemia was detected in the urine IFE of 27 patients. According to this data, 55.1% of the patients whose serum was found to have paraproteinemia with SIFE, were found to have paraproteinemia with IFE in the urine sample.

Urine protein electrophoresis was applied to 18 of 1446 patients with gammopathy according to serum immunofixation electrophoresis results, and monoclonal gammopathy was detected in urine protein electrophoresis in 4 cases. According to this data, the presence of paraproteinemia was detected by protein electrophoresis in the urine sample of 22.22% of the patients whose serum was found to have paraproteinemia.

## DISCUSSION

Paraprotein band was detected at a rate of 21.36% (n=1446) by serum IFE analysis of 6767 cases included in our study. When these patients were examined in terms of diagnosis, Multiple Myeloma was the most common, and when analyzed according to paraprotein type, it was noted that IgG kappa (29.46%) was the most common, and IgG lambda (12.66%) was the second most common (Table 3). Looking at the literature, the most common Ig type in MM disease was Ig G, the rarest type is Ig M (Bataille & Harousseau, 1997). In this respect, the data of our study is similar to the literature. Previously Dikker and Şahin (2018), in their study, G-Kappa was the most common with a rate of 33%, and G-Lambda was the second most common with a rate of 20%, Ercan et al. (2013) found G-Kappa as the most common with 41.3% and G-Lambda as the second most common with a rate of 35.6% and reported similar results with our study. In our study, the percentage of the two highest bands was found to be lower than in these two studies. The fact that we scanned 3-year data and included patients with monoclonal and biclonal bands as well as oligoclonal or different band combinations may have caused these percentages to be lower in our study. The rates of detecting gammopathy in these two studies were 23% and 18%, respectively, and these rates are similar to our study (21.36%).

Distribution of plasma cell proliferative diseases according to Mayo Clinic dysproteinemia database between February 2002 and December 2008 (n=1877) MGUS 27% (n=524), MM 24% (n=467), AL 30% (581), lymphoproliferative disease (3%), plasmacytoma 1.3% (n=26), asymptomatic MM 10% (n=191), POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes) 1.6% (n=31), extramedullary plasmacytoma was 0.53% (n=10), LCDD (light chain storage disease) was 0.95% (n=18) and WM was 1.3% (n=26) (Katzmann et al, 2009), while in our study (n=1446) 82.12% (n=551) of the patients were found to have MM. According to Mayo Clinic data, the percentage of MM was found to be higher in our patient group. In our study, the WM was found to be 3.43% (n=3), closer to the percentages of Mayo Clinic data (Table 2). In our study, the data of patients who applied to our hospital for a 3-year period and were studied for SIFE were evaluated. The percentage difference may be related to the fact that our study covered a period of 3 years and the



number of patients included in our study was relatively low. In addition, since our hospital is a 3rd level healthcare institution, patients are referred to us from lower level healthcare institutions for treatment. During this process, the cases may have passed the MGUS stage and arrived at a more established clinical picture and at a stage where the disease associated with gammopathy could be defined. Therefore, the percentage of MGUS diagnosis may not match the expected values. In our data, among the diagnoses associated with gammopathy, Acute Myelofibrosis is the second, and Anemia is the third, followed by hematological disorders such as Non-Hodgkin's Lymphoma, Fever of Unknown Origin, CLL, and CML. Again, this may be due to the high frequency of admission of patients with hematological malignancies for diagnosis and treatment, since our hospital is a 3rd level healthcare institution, and may be associated with the frequent accompaniment of monoclonal gammopathies with hematological malignancies.

In our study, gammopathy could not be detected by SPE in 47.91% of the patients who were found to have gammopathy with SIFE. In a previous study by Potdevin et al. (1983) in 101 patients with monoclonal gammopathy, similar to our results, they detected gammopathy in 97 cases with SIFE, while they detected gammopathy in 50 cases (49.5%) with SPE.

Paraproteinemia could not be detected in 70 (53.84%) of 130 patients with SIFE monoclonal G-Kappa paraproteinemia. Likewise, in 18 (37.5%) of 48 patients who were found to have monoclonal G-Lambda paraproteinemia with SIFE, paraproteinemia could not be detected in SPE. When we investigated the reason for this situation, it came to mind that the amount of paraprotein in some cases might be too low to be detected in SPE, so that it could not create a peak in the gamma band. There is also information in the literature that SPE detects M protein at a minimum concentration of 0.3-0.5g/dL (Gay-Bellile et al., 2003). It has been reported that M-protein can be detected at concentrations of 0.02 g/dL in serum and 0.004 g/dL in urine for SIFE (International Myeloma Working Group, 2003). In our study, when serum Ig G concentrations of SIFE (+) and SPE (+) patients were compared with serum Ig G concentrations of SIFE (+) and SPE (-) patients in both monoclonal gammopathy groups, a statistically significant difference was found (Table 4 and Table 5). These data prove to us that serum protein electrophoresis is a useful initial procedure to screen for M protein, but it may be insufficient in some cases in terms of diagnosis. Especially in cases of hypogammaglobulinemia, the presence of a peak may not be observed in SPE even if the patient has gammopathy (O'Connell, Horita, & Kasravi, 2005). In some cases, even if serum Ig concentrations are normal, a very small M protein may be present. Sometimes, the M-protein can produce a broad band in agarose gel with a polyclonal pattern. This M-protein can occur when complexed with other plasma components, forming IgM dimers and pentamers, IgA polymers, or IgG aggregates. Some patients make monoclonal light chains (Bence Jones proteinemia), which are usually present in concentrations too low to be seen as a spike in agarose gel due to rapid excretion in the urine. In these patients, only when renal failure develops, serum M protein concentrations increase and begin to make visible bands in the SPE. In patients with suspected monoclonal gammopathy, SIFE should be studied to confirm and define the monoclonal protein

(Bataille, & Harousseau, 1997).

According to these data, it is seen that the rate of catching gammopathy in SPE is lower than in SIFE. Cases in which the presence of gammopathy could not be detected by SPE gave us the opportunity to compare our findings regarding the effectiveness of tests such as SPE, SIFE, urine protein electrophoresis, urine immunofixation electrophoresis used in the diagnosis of plasma cell dyscrasias. In a previously published study, while SPE sensitivity was 87.6% and SIFE sensitivity was 94.4% in Multiple Myeloma patients, these rates were found to be 79% for SPE and 87% for SIFE in general plasma cell diseases (Katzmann et al, 2009). However, SPE only reveals the presence and amount of M protein and cannot subtyping (Leung, 2016). Although SIFE detects paraproteinemia more sensitively, it is not possible to detect the concentration of M protein with SIFE. In this case, the use of both tests together in the diagnosis, treatment response and follow-up process of the patients will be a guide for clinicians. In our study, we observed that 55.1% of the patients with gammopathy with SIFE were found to have gammopathy with urine IFE and 22.22% with urine protein electrophoresis. In a previous study conducted with patients with plasma cell dyscrasia, it was reported that 37.7% of the patients had positive results with urine protein electrophoresis (McTaggart, Lindsay, & Kearney, 2013). In our study, this rate may have been lower (22.22%) because urine protein electrophoresis was studied from only 18 patients. This result proves that in the diagnosis, treatment response and follow-up of plasma cell dicrasias, in addition to SIFE and SPE, it would be more accurate to evaluate urine immunofixation electrophoresis, urine protein electrophoresis and also the measurement of serum free light chain amount, especially in cases where kidney damage develops.

## CONCLUSION

In this study, 3-year immunofixation and electrophoresis data of our hospital were analyzed retrospectively, and we found that we had similar results with the data in the literature in terms of the frequency and percentage of gammopathy. The SPE and SIFE data we obtained may be useful in guiding our clinicians in the steps to be followed in the screening and definitive diagnosis of monoclonal gammopathies. Although SPE is a useful screening test in the diagnosis process of patients who applied to our laboratory with a preliminary diagnosis of gammopathy, SIFE was found to be the gold standard method for definitive diagnosis, in line with the literature (Merlini & Stone, 2006).

Our study can be expanded to include more patients over a longer time period. A wider study can be conducted, including primary and secondary health care institutions, especially with the identification and inclusion of MGUS patients, which are the most frequently seen in the literature.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interest.

## REFERENCES

- Aita, M. H. C., Arantes, L. C., Aita, B. C., & Silva, J. E. P. (2015). Comparison between immunofixation and electrophoresis for the early detection of relapsed multiple myeloma. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51, 359-368.
- Bataille, R. & Harousseau, J. L. (1997). Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 336, 1657-1664.
- Bird, J., Behrens, J., Westin et al. (2009). Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *British Journal of Haematology*, 147(1), 22-42.
- Chou, D. (2007). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. *JAMA*, 297(16), 1827-1833.4.
- Dikker, O. & Şahin, M. (2018). Serum immüfiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi: Bir yıllık deneyim. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 16(3), 170-176.
- Ercan, M., Oğuz, E., Uysal, S., Sezer, S., Topçuoğlu, C., & Yılmaz, F. M. (2013). Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi immüfiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 4(2), 148-152.
- Gay-Bellile, C., Bengoufa, D., Houze, P., Le Carrer, D., Benlakehal, M., Bousquet, B., ... & Le Bricon, T. (2003). Automated multicapillary electrophoresis for analysis of human serum proteins. *Clinical Chemistry*, 49(11), 1909-1915.
- International Myeloma Working Group. (2003). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 121(5), 749-757.
- Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A., Feuer, E. J., & Thun, M. J. (2005). Cancer statistics, 2005. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 55(1), 10-30. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.1.10>
- Katzmann, J. A., & Kyle, R. A. (2006). Immunochemical characterization of immunoglobulins in serum, urine, and cererospinal fluid. *Manual of Molecular and Clinical Lab Immunology*, 88-100.
- Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Benson, J., Larson, D. R., Snyder, M. R., Lust, J. A., ... & Dispenzieri, A. (2009). Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clinical chemistry*, 55(8), 1517-1522.
- Keren, D. F. (1999). Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 123(2), 126-132.
- Koç, H. (1997). *Klinik hematoloji ders kitabı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antip AŞ.
- Kyle, R. A., Robinson, R. A., & Katzmann, J. A. (1981). The clinical aspects of bicalonal gammopathies: review of 57 cases. *The American Journal of Medicine*, 71(6), 999-1008.
- Leung, N. (2016). Clinical Tests for Monoclonal Proteins.
- McTaggart, M. P., Lindsay, J., & Kearney, E. M. (2013). Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *American Journal of Clinical Pathology*, 140(6), 890-897.
- Merlini, G., & Stone, M. J. (2006). Dangerous small B-cell clones. *Blood*, 108(8), 2520-2530.

- O'Connell, T., Horita, T. J., & Kasravi, B. (2005). Understanding and interpreting the serum protein electrophoresis. *American Family Physician*, 71(1), 105-112.
- Öge, A. E. & Parman Y. (2004). Polinöropatiler. A.E. Öge (Ed.). Nöroloji (ss. 591-625), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Potdevin, F., Roncato, M., Drupt, F., et al. (1983) Contribution of immunofixation on agarose gel in the characterization of serum monoclonal immunoglobulins. *Ann Institut Pasteur Immunol.* 134(13), 105-23.

## Metabolik Sendromla İlişkili Enflamasyon Belirteçleri

Emine İncilay TORUNOĞLU<sup>1</sup>, Gül Fatma YARIM<sup>2</sup>

*Geliş Tarihi / Received: 17.07.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2022*

### ÖZ

Metabolik sendrom, insülin direnci, merkezi ve abdominal obezite, hipertansiyon ve aterosjenik dislipidemi içeren bir dizi biyokimyasal, metabolik ve klinik anormallikler bütünü olup kronik böbrek hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, gut ve obstrüktif uyku apnesi ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Metabolik sendrom, küresel acil sağlık sorunlarının ilk sıralarında yerini korumaktadır. Metabolik sendromun patogenezinde kronik düşük dereceli enflamasyonun ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunun rol oynadığı kabul edilmektedir. Obezite varlığında, yağ dokusu, karaciğer, kas ve pankreas başlıca enflamasyon bölgeleridir. Bağışıklık hücreleri, sitokinler ve adipokinler metabolik sendromla ilişkili hayati komplikasyonları tetiklemektedir. Obezite sırasında yükselen sitokinler ve adipokinler insülin direncine neden olarak metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendromun tanısında ve prognozunda enflamatuvar biyobelirteçlerin dolaşım düzeyleri önem arz etmektedir. Enflamasyonun kontrolü, metabolik sendromla ilgili birçok patolojinin yönetimine destek olmaktadır. Metabolik sendromla ilişkili enflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein, seruloplazmin, fibrinojen, albumin, ferritin, interlökin (IL)-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, tümör nekroz faktör-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, kemerin, ghrelin, leptin ve adiponektine odaklanan bu derlemede literatür irdelenerek güncel bilgi sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** adipokin, enflamasyon, metabolik sendrom, sitokin.

## Inflammation Markers Associated with Metabolic Syndrome

### ABSTRACT

The metabolic syndrome is a complex of biochemical, metabolic, and clinical abnormalities, including insulin resistance, central and abdominal obesity, hypertension, and atherogenic dyslipidemia, and is strongly related with chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular disease, obstructive sleep apnea and gout. Metabolic syndrome remains at the top of the global emergency health problems. It is acknowledged that immune system activation and persistent low-grade inflammation contribute to the pathophysiology of the metabolic syndrome. In the presence of obesity, adipose tissue, liver, muscle, and pancreas are the main sites of inflammation. Immune cells, cytokines, and adipokines trigger vital complications associated with metabolic syndrome. Cytokines and adipokines that rise during obesity contribute to the progression of metabolic syndrome by causing insulin resistance. Circulating levels of inflammatory biomarkers are important in the diagnosis and prognosis of metabolic syndrome. Control of inflammation supports the management of many pathologies associated with metabolic syndrome. In this review, which focuses on C-reactive protein, ceruloplasmin, fibrinogen, albumin, ferritin, interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-alpha, plasminogen activator inhibitor-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, chemerin, ghrelin, leptin, and adiponectin, which are markers of inflammation associated with metabolic syndrome, current information was presented by examining the literature.

**Keywords:** adipokine, cytokine, inflammation, metabolic syndrome.

<sup>1</sup> Doktora Öğrencisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.  
ORCID: 0000-0003-4641-0067

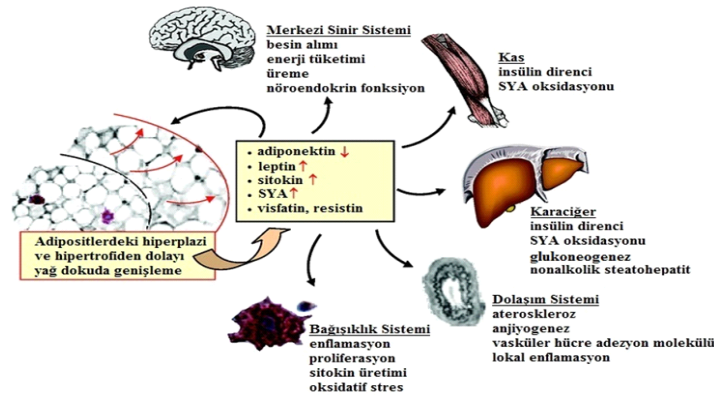
<sup>2</sup> Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. Mail:  
gulyarim@omu.edu.tr (Sorumlu Yazar) ORCID: 0000-0003-4050-429X

## GİRİŞ

Metabolik sendrom, hiperglisemi, insülin direnci, diyabet, obezite, dislipidemi, karın bölgesi yağlanması, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kardiyometabolik risk faktörleri ile karakterize metabolik bir bozukluk olup endotel disfonksiyonu, prooksidan, protrombotik ve enflamatuar süreçleri de kapsamaktadır. Prevalansı, obezite ve diyabet prevalansının da artışıyla paralel olarak tüm dünyada giderek artan metabolik sendromun, düşük dereceli sistemik enflamasyonla, enflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu, anormal sitokin üretimiyle ve artmış akut faz yanıtla karakterize olduğu bilinmektedir (Siegel ve ark., 2014; Song ve ark., 2014; Sun ve ark., 2014; Guarner ve ark., 2015; León-Pedroza ve ark., 2015; Mirhafez ve ark., 2015; Song ve ark., 2019; Malik ve ark., 2022; Zaki ve ark., 2022).

## METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİLİ ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

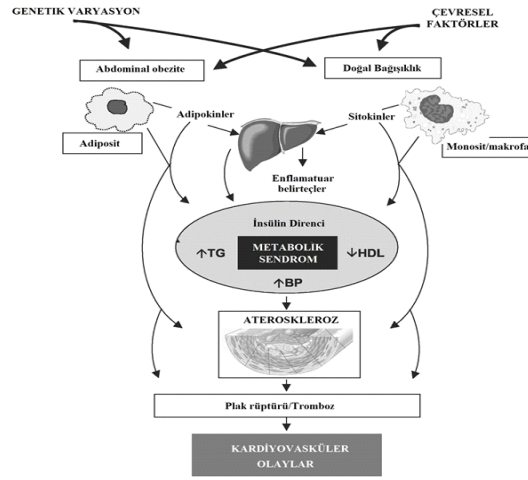
Metabolik sendrom gelişimine neden olan ve adipositlerdeki hiperplaziden ve hipertrofidan kaynaklanan yağ dokudaki genişleme, sitokin, adiponektin, visfatin, resistin gibi moleküllerin dolaşım ve doku düzeylerini değiştirerek enflamasyona neden olmaktadır. Metabolik sendroma eşlik eden enflamasyonun merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alımını, enerji tüketimini, üremeyi ve nöroendokrin fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Enflamatuar sürece katkıda bulunan moleküllerin dolaşım düzeylerinin artışı kaslarda ve karaciğer dokusunda insülin direncine ve serbest yağ asidi oksidasyonuna, karaciğerde glukoneogeneze ve non-alkolik steatohepatite yol açmaktadır. Bağışıklık sistemi hücrelerinden sitokin salınımını uyararak oksidatif strese neden olmaktadır. Ateroskleroz ve anjiyogeneze katkıda bulunarak dolaşım sistemi bozuklukları ile sonuçlanmaktadır (Körner ve ark., 2007). Adipositokinlerin metabolik sendrom bileşenlerine katkısı Şekil 1’de sunuldu.



Şekil 1. Adipositokinlerin metabolik sendrom bileşenlerine katkısı (Körner ve ark., 2007).

Abdominal obezite ve doğal bağışıklık, karaciğer, iskelet kası ve bağışıklık hücrelerinde leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinleri ve TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinleri modüle ederek insülin direnci, kronik enflamasyon ve metabolik sendrom bileşenlerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Buna ek olarak, monosit/makrofaj ve adiposit türevi faktörlerin, aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişimini hızlandıran doğrudan aterotrombotik etkileri de olabilmektedir. Genetik varyasyonlar ve

çevresel faktörler, abdominal adipoziteyi, doğal bağışıklığı, glukoz ve lipoprotein metabolizmasını ve vasküler fonksiyonu etkileyerek ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır (Reilly ve Rader, 2003). Metabolik sendromdaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi Şekil 2’de sunuldu.



Şekil 2. Metabolik sendromdaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi (Reilly ve Rader, 2003).

Metabolik sendromla ilişkili olduğu bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış olan başlıca enflamasyon belirteçleri; C-reaktif protein, seruloplazmin, fibrinojen, albumin, ferritin olmak üzere akut faz proteinleri ile interlökin (IL)-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, kemerin, ghrelin, leptin ve adiponektin olarak bilinmektedir.

## 1. AKUT FAZ PROTEİNLERİ

### 1.1. C-reaktif protein

Karaciğer kökenli akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) enflamasyonun hassas bir belirteci olarak kabul edilmekte ve yüksek serum CRP düzeyi enflamasyonun varlığını yansıtmaktadır (Pepys ve ark., 2003). C-reaktif protein, diyabet ve metabolik sendromun belirteçleri arasında yer almaktadır (Dezayee ve ark., 2016; Malik ve ark., 2022; Suzuki ve ark. 2014). Metabolik sendromun değerlendirilmesinde serum CRP düzeyinin serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi ve bel çevresi ölçüsünden daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir (Sigdel ve ark., 2014). Serum C-reaktif protein düzeyi kardiyovasküler riskin belirlenmesinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyinden daha güçlü bir belirteçtir (Ridker ve ark., 2002). Ergenlerde metabolik sendrom ve serum CRP konsantrasyonu arasında ilişki olduğu ve metabolik bozuklukların gelişiminde enflamasyonun erken bir bulgu olabileceği rapor edilmiştir (da Cruz ve ark., 2013). Metabolik sendrom, yüksek serum CRP ve kronik böbrek hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır (Yang ve ark., 2014). Depresyon hastalarında metabolik sendrom sıklığı ile yüksek serum CRP düzeyinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Stanojević ve ark., 2013). Koreli kadınlarda yağlanmadan bağımsız olarak metabolik sendrom gelişiminde yüksek hassasiyetli-CRP düzeyinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Song ve ark., 2019).



Obez bireylerde diyetdeki glisemik yükün azaltılması serum CRP düzeyini düşürmekte, obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabetin önlenmesine veya tedavisine katkı sağlamaktadır (Pereira ve ark., 2004).

### 1.2. Seruloplazmin

Seruloplazmin bakır taşıyan bir metalloenzim olup enflamasyon ve doku hasarında yanıt gösteren bir akut faz proteindir (Hellman ve Gitlin, 2002). Seruloplazminin antioksidan aktivite sergileyerek dokuları oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir. Bilimsel çalışmalar, seruloplazmin ile diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar arasında korelasyon bulunduğunu ve seruloplazminin bu bozuklukların fizyolojik ve patolojik süreçlerinde rol oynadığını göstermektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda serum seruloplazmin ve tokluk glukoz seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmakta ve diyabet hastalarında serum seruloplazmin düzeyi diyabeti değerlendirmek için rutin tanı panelinin bir parçası olarak kabul görmektedir (Sharma ve ark., 2019). Seruloplazmin düzeyi açlık glukozu, total kolesterol, trigliserit ile pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol ile negatif korelasyon göstermektedir. Diyabet hastalarında yüksek seruloplazmin düzeyi kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Kim ve ark., 2002). Diyabetik retinopatili hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stres göstergesi olarak kullanılabileceği ancak serum seruloplazmin seviyelerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Satyanarayana ve ark., 2021). Bazal serum seruloplazmin düzeyinin tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik nefropatinin ilerlemesi bakımından bağımsız bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (Lee ve ark., 2015). Bu hipotez, oksidatif stresteeki artışın ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidatif modifikasyonunun diyabetin ilerlemesi ile ilişkili olmasına ve seruloplazminin oksidasyon derecesini yansıtabilmesine bağlanmıştır (Wada ve Makino, 2013). Obez kadınlarda diyet yoluyla kilo verilmesinin ardından plazma seruloplazmin seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir (Tajik ve ark., 2012). Ortalama 13,2±1,2 yaşındaki sağlıklı (n=489 kız ve n=441 erkek) ve metabolik sendromlu (n=30 kız ve n=16 erkek) 976 ergenden oluşan kesitsel bir çalışmada, yüksek serum seruloplazmin seviyelerinin gelecekte kardiyovasküler hastalık riski taşıyan olguları belirlemek için yararlı bir parametre olabileceği ifade edilmektedir (Gonzalez-Jimenez ve ark., 2016).

### 1.3. Fibrinojen

Fibrinojen, kanın pıhtılaşmasında görev alan, karaciğer tarafından üretilen bir protein olup enflamasyona, doku hasarına ve bazı patolojik durumlara yanıt olarak kan seviyeleri yükselmektedir (Weisel, 2005). Yüksek fibrinojen düzeyinin, protrombotik duruma katkıda bulunarak metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynadığı ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Ford, 2003; Jixiang ve ark. 2010). Metabolik sendromlu hastalarda serum fibrinojen konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Ford, 2003; Mahendra ve ark., 2015). Kadınlarda obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom insidansının, serum fibrinojen konsantrasyonuna bağlı olarak erkeklerden daha yüksek olduğu ve kadınlarda metabolik



sendromun bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Ding ve ark., 2015). Metabolik sendromlu şizofreni hastalarında serum fibronojen konsantrasyonlarının yükseldiği rapor edilmiştir (Pavlović ve ark., 2013). Obstrüktif uyku apnesi sendromlu obez hastalarda serum fibronojen konsantrasyonunun önemli düzeyde artmış olduğu belirlenmiştir (Başoğlu ve ark., 2011). Metabolik sendromlu olgularda serum fibrinojen ve faktör VIII düzeylerinde anlamlı artış olmaktadır (Khunger ve ark., 2020). Plazma fibrinojen konsantrasyonunun HbA1c ile önemli ölçüde pozitif ve HDL-kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği, diyabetik periferik nöropatinin etiyolojisinde fibrinojen gen polimorfizmlerinin önemli olduğu öne sürülmüştür (Vojtková ve ark., 2021). Beş yıllık bulgulara dayanarak elde edilen geniş bir kohort çalışmasının bulguları fibrinojenin, diyabetli koroner arter hastalıklı bireylerde kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Yuan ve ark., 2021).

#### 1.4. Albumin

Albumin, başlıca karaciğerden sentezlenen, kolloid onkotik basıncın düzenlenmesi, vasküler geçirgenliğin korunması, pıhtılaşmanın modülasyonu, endojen ve ekzojen maddelerin taşıyıcısı olması gibi önemli görevler üstlenen bir proteindir (Throop ve ark., 2004). Metabolik sendromun ilk evresinde yüksek serum albumin düzeyinin bu sendromun riskiyle ilişkili olduğu, ileri evrede ise serum albumin konsantrasyonundaki artışın anılan sendrom riskine karşı koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Jin ve ark., 2016). Serum albumin konsantrasyonundaki artışın, metabolik sendromlu olmayan bireylerde dahi erken glisemik bozulmaya ve tip 2 diyabete ilerlemeye karşı koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür (Jun ve ark., 2017). Serum albumin düzeyinin metabolik sendrom prevalansı ile pozitif, erken karotid ateroskleroz prevalansı ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir (Ishizaka ve ark., 2006). Serum albumin düzeyi ile insülin direnci arasındaki pozitif ilişkinin, insüline dirençli koşullar altında karaciğerde artmış albumin üretiminin bir sonucu olabileceği rapor edilmiştir (Bae ve ark., 2013). Yüksek serum albumin düzeyinin metabolik sendrom riskiyle pozitif ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Cho ve ark., 2012). Orta yaşlı ve yaşlı Çinli popülasyonda metabolik sendromla düşük dereceli albuminuri insidansı arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2021). Sağlıklı Koreli yetişkinlerde serum albumin düzeyi ile insülin direnci parametreleri arasında önemli bir pozitif ilişki saptanmıştır (Bae ve ark., 2013). Diyabetin tanısında standart testler olan açlık glukoz ve hemoglobin A1c mevcut olmadığında glikolize albumin kullanımına artan bir ilgi bulunmaktadır (Fang ve ark., 2022).

#### 1.5. Ferritin

Artmış serum ferritin konsantrasyonu ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, abdominal obezite ve hiperlipidemi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Jin ve ark., 2015). Artan serum ferritin konsantrasyonunun, hem erkeklerde hem de kadınlarda metabolik sendromun gelişimi ile ilişkili olduğu ve bel çevresi ile serum ferritin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Metabolik sendromlu erkeklerde serum ferritin düzeyinin metabolik sendromlu kadınlara kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (Hämäläinen ve ark., 2014). Serum ferritin düzeyinin metabolik sendrom

prevalansıyla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Jehn ve ark., 2004). Yüksek serum ferritin konsantrasyonlarının serum glukoz ve insülin düzeyi ve insülin direnci testi ile pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (Padwal ve ark., 2015). Postmenopozal kadınlarda yüksek demir depoları metabolik sendrom ile pozitif ilişkilidir (Choi ve ark., 2005). Yüksek serum ferritin seviyeleri ile metabolik sendrom prevalansı artmakta ve serum ferritin metabolik sendrom ve insülin direnci için bir kriter olabileceği öne sürülmektedir (Chen ve ark., 2017). Çocukluk boyunca ferritin seviyeleri cinsiyete göre değişen ilişkilerle birlikte ergenlikteki metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk ile pozitif ilişkilidir (Suárez-Ortegón ve ark., 2019). Obez yetişkinlerde serum ferritin düzeylerinin adipoz doku disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve ferritin obez bireylerde adipoz doku disfonksiyonu geliştirme riski için önemli bir erken gösterge olabileceği vurgulanmaktadır (Ding ve ark., 2022).

## 2. SİTOKİNLER

Metabolik sendromun tanısında ve prognozunda rol oynayan başlıca sitokinlerin interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) olduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur (Auguet ve ark., 2020; Bao ve ark., 2015; Barcelos ve ark., 2019; Basinska ve ark., 2015; Bruun ve ark., 2000; Ghanbari ve ark., 2021; Ghareeb ve ark., 2021; Jarecki ve ark., 2021; Martinez-Hervas ve ark., 2015; Nikolajuk ve ark., 2015; Opal ve DePalo, 2000; Straczkowski ve ark., 2002).

### 2.1. IL-1 $\alpha$ ve IL-1 $\beta$

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  immün regülasyonda rol oynayarak enflamatuar süreçlere katkıda bulunmaktadır. IL-1 $\alpha$ , proenflamatuar etki gösteren hücre içi transkripsiyon düzenleyici bir sitokindir. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ile sinerjik davranarak hücrelerde proenflamatuar yanıtları aktive ederek akut cevabını uyarmaktadır (Barksby ve ark., 2007). Obez ve insüline dirençli fare modellerinin yağ dokusunda IL-1 $\beta$  ekspresyonunun artmış olduğu ve bu artışın adipoz doku hücrelerinde insülin direncinin gelişimine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Lagathu ve ark., 2006). Metabolik sendromlu hastalarda IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  serum konsantrasyonları anlamlı derecede yükselmektedir (Mirhafez ve ark., 2015). Obez bireylerde IL-1 $\alpha$  normal ağırlıklı bireylere göre belirgin şekilde yükselmiştir (Raymond ve ark., 2000). IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin eksik olduğu farelerde steatozun steatohepatite ve karaciğer fibrozuna dönüşümünün belirgin ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Araştırmacılar, IL-1 $\alpha$  eksik farelerdeki bu koruyucu etkinin, karaciğerdeki yüksek kolesterol düzeylerine rağmen görüldüğünü ve IL-1 $\alpha$  eksikliğinin plazma serum amiloid A düzeyini ve enflamatuar yanıtta rol alan P-selektin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuar moleküllerin mRNA ekspresyonlarını azalttığını ifade etmişlerdir (Kamari ve ark., 2011). Obezitede, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , adipositlerin işlevini bozarak insülin direncini artırabilmektedir. Son yıllarda, IL-1'i baskılayarak obezite ile ilişkili enflamatuar komplikasyonları tedavi etmeye yönelik yaklaşımlara başvurulmaktadır (Ghanbari ve ark., 2021).

### 2.2. IL-6

Makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen, hem proenflamatuar hem de anti-enflamatuar sitokin IL-6'nın serum düzeyindeki artışın diyabet oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir (Pradhan ve

ark., 2001; Rotter ve ark., 2003). Sağlıklı köpeklere göre, diyabetli köpeklerin serumunda IL-6 konsantrasyonu daha yüksektir (Kim ve ark., 2015). Yüksek yağlı ve tuzlu diyet ile beslenen ratlarda serum IL-6 konsantrasyonunun açlık insülin düzeyi, insülin direnci testi, LDL-kolesterol, total kolesterol, triaçilgliserol, iç organ yağ kütlesi ve vücut ağırlığı ile ilişkili olarak belirgin derecede yükseldiği bildirilmiştir (Bao ve ark., 2015). Atlarda metabolik sendromda IL-6'nın serum düzeyinin ve adipoz dokudaki ekspresyonunun korelasyon göstererek artmış olduğu rapor edilmiştir (Basinska ve ark., 2015). IL-6'nın glukoz atılması, lipoliz, oksidatif metabolizma ve enerji harcanması dahil olmak üzere metabolizmanın pek çok sürecini düzenlediği bilinmektedir. Farelerde miyeloid hücreler tarafından salgılanan IL-6'nın yağ dokusunda makrofaj birikimini inhibe ettiği, ancak adipositler veya kas tarafından salgılanan IL-6'nın yağ dokusunda makrofaj birikimini desteklediği bildirilmiştir (Han ve ark., 2020).

### 2.3. IL-8

Proenflamatuar bir sitokin olan IL-8 makrofajlar ve monositlerden salınmakta ve enflamatuar süreçlerde rol oynamaktadır. Anti-diyabetik ajanların, yağ doku hücrelerinden IL-8 üretimini baskılayarak kardiyovasküler risk faktörlerinin etkilerini azalttığı rapor edilmiştir (Bruun ve ark., 2000). Obezite tablosunda yüksek plazma IL-8 düzeyinin insülin direnci testi ve HDL kolesterol gibi obezite parametreleriyle, yağ kütlesiyle ve kardiyovasküler bozuklukla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Straczowski ve ark., 2002; Kim ve ark., 2006). Ratlarda yüksek fruktozlu diyetle indüklenen metabolik sendrom modelinde proenflamatuar sitokin olan IL-8 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Ajiboye ve ark., 2016). Kalp yetmezliği olan hastalarda metabolik sendromun bulunuşu ile birlikte plazma IL-8 düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (Shin ve ark., 2009). Subklinik hipotiroidizmi olan kadınlarda insülin direnci indeksleri IL-8 ile negatif ilişkilidir (Stoica ve ark., 2022). Morbid obezitesi olan kadın kohortunda yüksek plazma IL-8 seviyeleri non-alkolik hepatosteatoz tanısı ile ilişkilendirilmiştir (Auguet ve ark., 2020).

### 2.4. IL-10

IL-10, başlıca myeloid kökenli hücreler tarafından ve kısmen T ve B lenfositler tarafından üretilen bağışıklık yanıtlarını düzenleyen antienflamatuar bir sitokin olup proenflamatuar sitokinlerin salınımını baskılamakta ve insülin duyarlılığı üzerine etki göstermektedir (Opal ve DePalo, 2000). Kadınlarda obeziteye bağlı olarak dolaşım IL-10 konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2003). Metabolik sendromlu hastalarda anlamlı şekilde artmış serum IL-10 düzeyleri belirlenmiştir (Calcaterra ve ark., 2009). Diyabetik hastalarda serum IL-10 düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Forte ve ark., 2010). Metabolik sendromlu yaşlı erkeklerde serum IL-10 konsantrasyonlarının düşük olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2008). Düşük dolaşım IL-10 düzeyinin insülin direncinin ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Ye ve ark., 2006). Obez kadınların düşük serum IL-10 değerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Zaki ve ark., 2022). Yüksek IL-10 seviyelerinin daha düşük şiddetli koroner arter hastalığı insidansı ile ilişkili olduğu, IL-10'un

antiinflamatuar etkisi aracılığıyla koruyucu bir etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Barcelos ve ark., 2019).

### 2.5. IL-12

Adipoz dokudan sentezlenen proenflamatuar bir sitokin olan IL-12'nin plazma düzeyi insülin bağımlı ve insülin bağımlı olmayan diyabette yükselmektedir. Kilolu ve obez bireylerde normal kilolu bireylere göre serum IL-12 konsantrasyonunun serum glukoz, trigliserit, insülin, total kolesterol düzeyleri ile bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi gibi obezite kriterleriyle ilişkili olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Suárez-Álvarez ve ark., 2013). Obez kadınlarda IL-12/IL-12 p40 sistemi lipit bozukluklarıyla bağlantılıdır (Nikołajuk ve ark., 2015). Metabolik sendromlu sedef hastalarında, metabolik sendromu olmayan sedef hastalarına göre serum IL-12 seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Brito-Luna ve ark., 2016).

### 2.6. TNF- $\alpha$

Metabolik sendrom duyarlılığı TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi ile ilişkilidir (Ghareeb ve ark., 2021; Wang ve ark., 2021). Yüksek serum TNF- $\alpha$  vücut kitle indeksi, serum açlık glukozu ve HbA1c ile pozitif ve HDL seviyesi ile negatif korelasyona sahiptir (Ullah ve ark., 2021). Serum TNF- $\alpha$  düzeyi, eşzamanlı olarak obezite, tip-2 diyabet, HbA1c ile ilişkilidir (Alzamil, 2020). Diyabetli köpeklerde serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2015). Obez ergenlerde serum TNF- $\alpha$  ile çözünür TNF- $\alpha$  reseptörü 1 (sTNF-R1) ve sTNF-R2 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve diyastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi ve trigliserit düzeyleri ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Moon ve ark., 2004). Obez bireylerde TNF- $\alpha$ 'nın nötralizasyonu, adiponektin ve resistin düzeylerini düşürmüştür (Lo ve ark., 2007). G-308A TNF- $\alpha$  gen varyantını taşıyan bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %23 oranında metabolik sendrom riski altında oldukları belirlenmiştir (Sookoian ve ark., 2005). Metabolik sendromda meydana gelen endotelial disfonksiyonun proenflamatuar sitokin TNF- $\alpha$ 'nın etkilerinin bir sonucu olduğu öne sürülmektedir (Picchi ve ark., 2006). Obeziteyi karakterize eden düşük dereceli vasküler enflamasyon TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuar sitokinlerin anormal üretimine katkıda bulunarak vasküler aterotrombotik sürecin gelişimini ve hızlanmasını desteklemekte ve oksidatif strese neden olmaktadır (Virdis ve ark., 2019). Metabolik sendromun gelişiminden ve TNF- $\alpha$  gibi ilişkili proenflamatuar profilinden yağ dokusunun yanı sıra genetik ve epigenetik başka faktörlerin de sorumlu olabileceği ifade edilmektedir (Samy ve ark., 2022).

### 3. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1

Serpin E1 olarak da adlandırılan plazminojen aktivatör inhibitörü-1, bir serin proteaz inhibitörü olup başlıca trombositlerden, monositlerden, makrofajlardan, endotelial hücrelerden, hepatositlerden salgılanmakta ve fibrinolizi inhibe etmektedir (Gils ve Declerck, 2004). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda yüksektir (Garg ve ark., 2016; Khunger ve ark., 2020; Kodaman ve ark., 2016; Vecchiola ve ark., 2022). Serumda artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyi fibrinolitik anormallikler ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve metabolik sendromun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Al-Hamodi ve ark., 2011). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri metabolik sendrom bileşenleri olan açlık plazma glukozu, bel ve kalça çevreleri, trigliserit, toplam kolesterol, insülin ve insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (Bilgili ve ark., 2008). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyinin metabolik sendromun bileşenleri ile önemli düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği ve bozulmuş yağ dokusu performansının bu metabolik anormalliklere önemli katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Vecchiola ve ark., 2022).

### 4. OMENTİN

Omentin, visceral yağ dokusunda eksprese olan ve insülin etkisini regüle eden bir adipokin olup antienflamatuar, antiaterojenik, antikardiyovasküler ve antidiyabetik etkilere sahiptir (Schäffler ve ark., 2005; Stejskal ve ark., 2016; Yang ve ark., 2006). Leptin seviyesi, bel çevresi ve vücut kitle indeksi omentin-1 düzeyi ile negatif ilişkilidir (Zhou ve ark., 2014). Egzersizin obez hastalarda kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşmeye ve omentin-1 serum düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Saremi ve ark., 2010; Zhou ve ark., 2014). Omentin-1'in serum düzeyleri insülin direnciyle negatif korelasyon göstermektedir (Saremi ve ark., 2010). Metabolik sendromlu erkekler, sağlıklı erkeklerden anlamlı derecede daha düşük omentin-1 düzeyine sahiptir. Bununla birlikte, metabolik sendromlu erkeklerde metabolik sendromlu kadınlara göre plazma omentin-1 konsantrasyonunun % 20 daha düşük olduğu belirlenmiştir (Aquilante ve ark., 2014). Dolaşımdaki omentin-1 düzeylerinin hipertansiyonlu hastalarda metabolik sendrom gelişimini öngörmek bakımından güvenilir bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Sanlialp ve ark., 2022).

### 5. RESİSTİN

Sisteinden zengin bir polipeptid olan resistin, obezite aracılı insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezindeki rolüyle ilgili tartışmalı bir geçmişi olan yakın zamanda keşfedilmiş bir adipositokindir (McTernan ve ark., 2006). Resistin düzeyleri obezite ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır (Kusminski ve ark., 2005; Rajala ve ark., 2003). Plazma resistin konsantrasyonunun obezite ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Malo ve ark., 2011). Plazma resistin düzeyinin bel çevresi, serum glukoz, trigliserit düzeyleri, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, insülin ve insülin direnci ile ilişkili olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Singh ve ark., 2015). Serum resistin düzeyinin trigliserit, LDL-kolesterol, açlık plazma glukozu ve glikolize hemoglobin düzeyleri ile pozitif

korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Abdelazeem ve ark., 2021). Yaşlı bireylerde resistinin açlık glukozu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Dzięgielewska-Gęsiak ve ark., 2021). Resistin metabolik sendromun tanısında kullanılma potansiyelindedir (Zahary ve ark., 2019). Resistinin yaşlılarda metabolik sendromun bir göstergesi olarak hizmet edebileceği rapor edilmiştir (Dzięgielewska-Gęsiak ve ark., 2021).

## 6. VISFATİN

Visfatin, insülden farklı bir yerde insülin reseptörüne bağlanan ve karaciğer hücrelerinden glukoz salınımını azaltarak ve adipositlerde ve miyositlerde glukoz kullanımını uyararak hipoglisemiye neden olan bir adiposit hormonudur (Adeghate ve ark., 2008). Visfatinin, metabolik sendromlu postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterdiği ve vazomotor semptomlarda rol oynadığı rapor edilmiştir (Bitto ve ark., 2016). Obez çocuklarda ve ergenlerde visfatin düzeyinin, açlık plazma glukozu, plazma insülin düzeyi ve insülin direnci testi ile pozitif korelasyon ve adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Nourbakhsh ve ark., 2015). Uygur popülasyonunda visfatinin metabolik sendromun teşhisi için kullanılabilirliği rapor edilmiştir (Chang ve ark., 2014). Metabolik sendromlu karotis arter hastalarında serum visfatin düzeyinin LDL-kolesterol düzeyi ile ilişkili olarak yükseldiği saptanmıştır (Zhong ve ark., 2008). Metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Hosseinzadeh-Attar ve ark., 2016). Metabolik sendromlu kadınlara göre erkeklerde serum visfatin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Samsam-Shariat ve ark., 2014). Artan viseral obezite ile azalan visfatin/insülin oranının insülin direncine yakınlığa neden olabileceği rapor edilmiştir (Olszanecka-Glinianowicz ve ark., 2012). Metabolik sendromlu kronik hepatit C hastalarında serum visfatin konsantrasyonunun düşük olduğu rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2011). Metabolik sendromlu hastalarda visfatin düzeyinin kemik mineral yoğunluğu ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Iacobellis ve ark., 2011). Dolaşım visfatin düzeyi ile kilo, boy, diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, AST, ALT ve kreatinin arasında doğrudan bir ilişki olduğu saptanmıştır (Ugur ve ark., 2022). Visfatinin tip 2 diyabetin ve metabolik sendromun patogeneğinde rol oynadığı ve metabolik sendromda enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (Ahmed ve ark., 2015; Filippatos ve ark., 2007; Hognogi ve Simiti, 2016).

## 7. APELİN

Apelin, G proteinine bağlı reseptör ailesine ait olan apelin reseptörünün bir ligandı olup apelin/apelin reseptör sistemi hem kemirgenlerde hem de insanlarda sıvı homeostazi, kardiyovasküler fizyoloji, anjiyogenez, enerji metabolizması gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli roller oynamaktadır (Antushevich ve Wójcik, 2018). Serum apelin düzeyleri metabolik sendromun patogeneğinde rol oynamakta ve insülin duyarlılığını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Karbek ve ark., 2014). Apelinin, metabolik sendromlu bireylerde ortalama arter basıncı ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonu ile korelasyon göstererek, kardiyovasküler tonus ve enflamasyonda rol aldığı ifade edilmiştir (Heinonen ve ark., 2009). Diyabetik annelerin bebeklerinde düşük apelin ve açlık insülin değerleri gözlenmiş ve



apelinin metabolik sendrom için iyi bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (Cekmez ve ark., 2001). Apelin polimorfizminin açlık plazma glukoz düzeyleri ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Hashemi ve ark., 2014). Metabolik sendromlu hastalarda apelin-12 ve apelin-36 düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınlarda serum apelin konsantrasyonunun düşük olduğu tespit edilmiştir (Altinkaya ve ark., 2014). Serum apelin konsantrasyonunun tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati varlığı ve şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Yasir ve ark., 2022). Apelinin prediyabetik dönemde bozulmuş glukoz toleranslı bireylerde önemli bir gösterge olduğu ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde ve tip 2 diyabetin tedavisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Onalan ve ark., 2020).

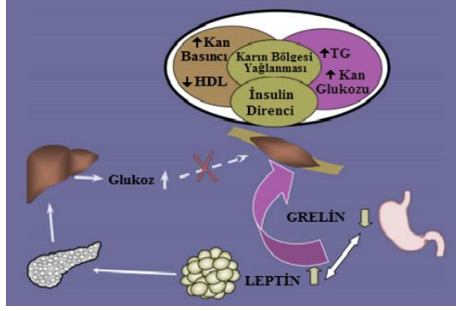
## 8. KEMERİN

Kemerin, retinoik asit reseptör proteini 2 olarak da bilinen yeni keşfedilmiş bir adipokindir (Barraco ve ark., 2014). Kemerin, karaciğer ve beyaz yağ dokusundan salgılanmaktadır. Koroner hastalığı bulunan metabolik sendromlu bireylerde kemerin düzeylerinin koroner hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu ve koroner hastalık şiddeti ile önemli pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Aksan ve ark., 2014; Dong ve ark., 2014). Plazma kemerin düzeyinin sistolik kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, açlık kan glukozu, açlık insülin düzeyi ve glikat hemoglobin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013). Kemerin düzeylerinin obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu ve insülin direncinin gelişiminde rol oynadığı ortaya konulmuştur (Fatima ve ark., 2013). Mısırlı kadınlarda metabolik sendromun, kemerin rs17173608 polimorfizmi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mehanna ve ark., 2016). Abdominal obezitesi bulunan pedyatrik olgularda kemerin konsantrasyonları metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir (Marti ve ark., 2021). Metabolik sendromlu çocuklarda serum kemerin seviyelerinin bozulmuş açlık kan glukozu ile pozitif ve HDL düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Gad ve ark., 2022).

## 9. GHRELİN

Ghrelın, özellikle iştahı ve besin alımını teşvik eden ve organizmada enerji homeostazını düzenleyen önemli bir hormondur. Ghrelın, glukoz ve insülin metabolizmasını, kan basıncı düzeylerini, adipogenezi ve enflamatuar süreçleri etkilemektedir (Ukkola, 2011). Ghrelının, glukozla uyarılan insülin sekresyonunu baskıladığı ve glukoz toleransında bozukluğa yol açtığı rapor edilmiştir (Tong ve ark., 2010). Düşük plazma ghrelın düzeyinin insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diyabet prevalansı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Poykko ve ark., 2003). İnsülin direncinde ve obezitede açlık ghrelın konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (Pulkkinen ve ark., 2010). Metabolik sendromlu yaşlı hastalarda ghrelın düzeyinin düşüklüğünün karotid aterosklerozu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Kotani ve ark., 2006). Yaşlı İspanyol popülasyonunda ghrelın gen varyantlarının metabolik sendrom bileşenleri olan vücut kitle indeksi ve lipit profili ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mora ve ark., 2015). Obez bireylerde serum ghrelın konsantrasyonunun metabolik sendrom bileşenlerinden olan

sistolik kan basıncı ve total kolesterol ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Mesgari-Abbasi ve ark., 2020). Ghrelinin, lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 sinyal eksenini düzenleyerek obezitenin neden olduğu miyokardiyal hasara karşı koruma sağladığı saptanmıştır (Liu ve ark., 2020). Çocukluk çağı obezitesinde, plazma des-açıl ghrelin ve LEAP2 seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak ghrelin düzeyinin arttığı ve des-açıl ghrelinin, özellikle aşırı kilolu/obeziteli çocuklarda insülin direncini yansıttığı ileri sürülmüştür (Fittipaldi ve ark., 2020). Metabolik sendromun patogenezinde adipoz doku ve mide bağlantısı Şekil 3'te sunuldu.



Şekil 3. Metabolik sendromun patogenezinde adipoz doku ve mide bağlantısı (Ukkola, 2011).

## 10. LEPTİN

Leptin, besin alımı ve enerji homeostazı için ana düzenleyici olarak görev yapan adiposit kaynaklı bir hormon olup kan glukozunu düşürmekte ve anti-lipojenik etkiler sergilemektedir (Pereira ve ark., 2021). Leptin eksikliği veya direnci, obeziteye ve diyabete neden olabilmektedir (Zhang ve ark., 2005). Serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi ve vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki olduğu ve obez bireylerde kilo kaybı sonucunda leptin düzeyinin düştüğü saptanmıştır (Considine ve ark., 1996). Leptinin ratlarda ögliseminin sağlanmasına yardımcı olduğu, insülin duyarlılığını artıran bir mekanizma yoluyla antidiyabetik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Chinookoswong ve ark., 1999). Leptin, metabolik sendromlu prepubertal çocuklarda kardiyovasküler riskin potansiyel bir biyolojik belirteci olarak öne sürülmüştür (Madeira ve ark., 2017). Metabolik sendromlu yaşlılarda insülin-leptin oranının ve insülin-adipojenik direnç indeksinin, adipoz dokunun ve pankreas  $\beta$ -hücrelerinin biyolojik durumunu yansıttığı ve kardiyometabolik risk düzeyi için iyi bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (Gradinaru ve ark., 2108). Leptin, tip 2 diyabette ve prediyabette kardiyovasküler otonom nöropatinin şiddetine aracılık etmektedir (Lai ve ark., 2020).

## 11. ADİPONEKTİN

Adiponektin, başlıca adipositlerden ve küçük bir ölçüde kardiyak ve iskelet miyositleri tarafından üretilen bir protein olup kan dolaşımına trimer, heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı multimer olarak salgılanmaktadır (Achari ve Jain, 2017). Adiponektin, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri ile aterosklerozun başlamasında rol oynamaktadır (Whitehead ve ark., 2006). Obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan bireylerde serum adiponektin düzeyi düşmektedir (Novotny ve ark., 2014). Adiponektin nakavt farelerde kaslarda fosfatidilinozitol 3 kinaz aktivitesi ile ilişkili insülin reseptör



substratı azalışı ile birlikte insülin direnci belirlenmiştir (Maeda ve ark., 2002). Obezite ve lipoatrofi fare modellerinde azalmış adiponektin ekspresyonunun insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Yamauchi ve ark., 2001). Rhesus maymunlarında obezite ile ilişkili olarak insülin direnci gelişirken adiponektin seviyelerinde azalma gözlenmektedir (Hotta ve ark., 2001). Adiponektin eksik farelerde insülin direnci ve glukoz intoleransı olduğu bildirilmiştir (Yamauchi ve ark., 2003). Plazma adiponektin düzeyinin böbrek yetmezliğinin son evresinde çeşitli metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Zoccali ve ark., 2002). Adiponektin-resistin indeksi, obezite ile ilişkili hipertansiyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Wu ve ark., 2022).

## SONUÇ

Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyonun, hiperlipideminin, obezitenin ve diyabetin bulunduğu bulgular bütünü olan metabolik sendrom, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Metabolik sendrom prevalansı tüm dünyada her yıl artmakta olup morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Bilimsel olarak, metabolik sendromun önlenileceği ve tedavi edilebileceği kanıtlanmıştır. Genetik varyasyonlar ve çevresel faktörler, abdominal adipoziteyi, doğal bağışıklığı, glukoz, lipit ve lipoprotein metabolizması ile vasküler fonksiyonu etkileyerek metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunmaktadır. Adipositlerdeki hiperplazi ve hipertrofidan kaynaklanan yağ dokudaki genişleme, sitokin, adiponektin, visfatin, resistin gibi pek çok molekülün dolaşım ve doku düzeylerini değiştirerek enflamasyona yol açmaktadır. Metabolik sendromda başlıca merkezi sinir sistemi, kas ve karaciğer dokusu, bağışıklık sistemi ve dolaşım sistemi etkilenmektedir. Serum enflamasyon moleküllerinin dolaşım düzeylerindeki değişimi, metabolik sendromun teşhisinde ve prognozunun değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. Metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavi edilmesinde enflamasyona aracılık eden biyobelirteçlerin modüle edilmesinin iyi bir seçenek olabileceği öngörülmektedir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## YAZARLIK KATKILARI

Emine İncilay Torunoğlu: Derlemenin fikir ve yazım aşaması

Gül Fatma Yarım: Derlemenin yazım aşaması

**KAYNAKLAR**

- Abdelazeem, A. H., Abuelsaad, A. S., Abdel-Moniem, A., Abdel-Gabbar, M. (2021). Association of metabolic syndrome components with alterations in oxidative stress and cytokines expression. *Journal of Taibah University for Science*, 15(1), 928-940.
- Achari, A. E., Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321.
- Adeghate E. (2008). Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18):1851-1162.
- Ahmed, M. B., Ismail, M. I., Meki, A. R. (2015). Relation of osteoprotegerin, visfatin and ghrelin to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *International Journal of Health Sciences*, 9(2), 127-39.
- Ajiboye, T. O., Hussaini, A. A., Nafiu, B. Y., Ibitoye, O. B. (2017). Aqueous seed extract of *Hunteria umbellata* (K. Schum.) Hallier f. (Apocynaceae) palliates hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 198, 184-193.
- Aksan, G., İnci, S., Nar, G., Soylu, K., Gedikli, Ö., Yüksel, S., Özdemir, M., Nar, R., Meriç, M., Şahin, M. (2014). Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(12), 5461-5468.
- Al-Hamodi, Z. H., Saif-Ali, R., Ismail, I. S., Ahmed, K. A., Muniandy, S. (2012). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects. *Biochemistry and Nutrition*, 50(3), 184-189.
- Altinkaya, S. Ö., Nergiz, S., Küçük, M., Yüksel, H. (2014). Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 176, 168-172.
- Alzamil, H. (2020). Elevated serum TNF- $\alpha$  is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *Journal of Obesity*, 30, 2020, 5076858.
- Antushevich, H., Wójcik, M. (2018). Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, 483, 241-248.
- Auguet, T., Bertran, L., Binetti, J., Aguilar, C., Martínez, S., Sabench, F., Lopez-Dupla JM, Porrás JA, Riesco D, Del Castillo, D., Richart, C. (2020). Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4189.
- Bae, J. C., Seo, S. H., Hur, K. Y., Kim, J. H., Lee, M. S., Lee, M. K., Rhee EJ., Oh, K. W. (2013). Association between serum albumin, insulin resistance, and incident diabetes in nondiabetic subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 28(1), 26-32.
- Bao, P., Liu, G., Wei, Y. (2015). Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 13491.
- Barcelos, A. L. V., de Oliveira, E. A., Haute, G. V., Costa, B. P., Pedrazza, L., Donadio, M. V. F., Bodanese, L. C. (2019). Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 495, 394-398.
- Barraco, G. M., Luciano, R., Semeraro, M., Prieto-Hontoria, P. L., Manco, M. (2014). Recently discovered

- adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 19760-19776.
- Basinska, K., Marycz, K., Śmieszek, A., Nicpoń, J. (2015). The production and distribution of IL-6 and TNF- $\alpha$  in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Science*, 16(1), 113-120.
- Basoglu, O. K., Sarac, F., Sarac, S., Uluer, H., Yilmaz, C. (2011). Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*, 6(3), 120-125.
- Bilgili, S., Celebiler, A. C., Dogan, A., Karaca, B. (2008). Inverse relationship between adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 in metabolic syndrome patients. *Endocrine Regulations*, 42(2-3), 63-68.
- Bitto, A., Arcoraci, V., Alibrandi, A., D'Anna, R., Corrado, F., Atteritano, M., Squadrito, F. (2017). Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: Effects of genistein. *Endocrine*, 55(3), 899-906.
- Brito-Luna, M. J., Villanueva-Quintero, D. G., Sandoval-Talamantes, A. K., Fafutis-Morris, M., Graciano-Machuca, O., Sanchez-Hernandez, P. E., Alvarado-Navarro, A. (2016). Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine*, 85, 130-136.
- Bruun, J. M., Pedersen, S. B., Richelsen, B. (2000). Interleukin-8 production in human adipose tissue. Inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. *Hormone and Metabolic Research*, 32(11/12), 537-541.
- Calcaterra, V., De Amici, M., Klersy, C., Torre, C., Brizzi, V., Scaglia, F., Albanesi M, Albertini R, Allais B, Larizza, D. (2009). Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 80(2), 117-123.
- Cekmez, F., Canpolat, F. E., Pirgon, O., Çetinkaya, M., Aydinöz, S., Suleymanoglu, S., Ipcioglu OM, Sarici, S. U. (2011). Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine*, 56(2), 387-391.
- Chang, X., Jiao, Y., Lu, J., Wang, Y., Abudureyimu, K., Zhang, C., Nuermaiti, N., Gong, X., Aisa, Y., Guan, Y. (2014). Adiponectin and visfatin may serve as diagnosis markers for metabolic syndrome in Uyghur population. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(11), 4322.
- Chen, L. X., Zhang, S. D., Zhu, L. L., Sun, M. (2008). Association of metabolic syndrome with serum interleukin-10 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in old men. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical Sciences*, 33(10), 970-974.
- Chen, L., Li, Y., Zhang, F., Zhang, S., Zhou, X., Ji, L. (2017). Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(2), 364-368.
- Chinookoswong, N., Wang, J. L., Shi, Z. Q. (1999). Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes*, 48(7), 1487-1492.
- Cho, H. M., Kim, H. C., Lee, J. M., Oh, S. M., Choi, D. P., Suh, I. (2012). The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health*.;45(2):98-104.
- Choi, K. M., Lee, K. W., Kim, H. Y., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H. (2005). Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women.

- Metabolism, 54(11), 1510-1514.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Caro, J. F. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
- Da Cruz, L. L., Cardoso, L. D., Pala, D., De Paula, H., Lamounier, J. A., Silva, C. A. M., De Freitas, R. N. (2013). Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutricion hospitalaria*, 28(5), 1580-1586.
- Dezayee, Z. M. I., Al-Nimer, M. S. M. (2016). Saliva C-reactive protein as a biomarker of metabolic syndrome in diabetic patients. *Indian Journal of Dental Research*, 27(4), 388.
- Ding, L., Zhang, C., Zhang, G., Zhang, T., Zhao, M., Ji, X., Xue, F. (2015). A new insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 110.
- Ding, X., Bian, N., Wang, J., Chang, X., An, Y., Wang, G., Liu, J. (2022). Serum ferritin levels are associated with adipose tissue dysfunction-related indices in obese adults. *Biological Trace Element Research*, 1-8.
- Dong, M., Xie, T., Chen, X. (2014). Serum chemerin is elevated in patients with metabolic syndrome complicated by degenerative aortic valve disease. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao= Journal of Southern Medical University*, 34(5), 651-654.
- Dzięgielewska-Gęsiak, S., Wyszomirska, K., Fatyga, E., Wysocka, E., Muc-Wierzoń, M. (2021). The role of oxidant-antioxidant markers and resistin in metabolic syndrome elderly individuals. *Science Progress*, 104(2), 00368504211006510.
- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G., Giugliano, D. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), 1055-1058.
- Fang, M., Daya, N., Coresh, J., Christenson, R. H., Selvin, E. (2022). Glycated albumin for the diagnosis of diabetes in US adults. *Clinical Chemistry*, 68(3), 413-421.
- Fatima, S. S., Bozaoglu, K., Rehman, R., Alam, F., Memon, A. S. (2013). Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes. *PloS One*, 8(2), e57113.
- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Kiortsis, D. N., Tselepis, A. D., Elisaf, M. S. (2007). Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(4), 323-326.
- Fittipaldi, A. S., Hernández, J., Castrogiovanni, D., Lufitano, D., De Francesco, P. N., Garrido, V., Perello, M. (2020). Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), 165-175.
- Ford, E. S. (2003). The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 168(2), 351-358.
- Forte, G. I., Pilato, G., Vaccarino, L., Sanacore, M., Candore, G., Romano, G. C., Lio, D. (2010). Risk profiles in type 2 diabetes (metabolic syndrome): integration of IL-10 polymorphisms and laboratory parameters to identify vascular damages related complications. *Current Pharmaceutical Design*, 16(7), 898-903.
- Gad, S. S., Shora, H. A., Abdelwahab, A., Abdou, R. M., Raouf, B. M. A., Elmikaty, H. A., Dahshan, I. D. (2022). Chemerin, IL-18 and IL-1 Beta as Biomarkers of Metabolic Syndrome in Egyptian Obese Children. *Acta*

- Scientific Medical Sciences, 6(7), 66-77.
- Garg, M. K., Dutta, M. K., Mahalle, N. (2012). Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(1), 116.
- Ghanbari, M., Maragheh, S. M., Aghazadeh, A., Mehrjuyan, S. R., Hussien, B. M., Shadbad, M. A., Safaralizadeh, R. (2021). Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology*, 96, 107765.
- Ghareeb, D., Abdelazem, A. S., Hussein, E. M., Al-Karamany, A. S. (2021). Association of TNF- $\alpha$ -308 G> A (rs1800629) polymorphism with susceptibility of metabolic syndrome. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1), 209-215.
- Gils, A., Declerck, P. J. (2004). Plasminogen activator inhibitor-1. *Current medicinal chemistry*, 11(17), 2323-2334.
- González-Jiménez, E., Schmidt-Riovalle, J., Sinausía, L., Carmen Valenza, M., Perona, J. S. (2016). Predictive value of ceruloplasmin for metabolic syndrome in adolescents. *Biofactors*, 42(2), 163-170.
- Gradinaru, D., Khaddour, H., Margina, D., Ungurianu, A., Borsa, C., Ionescu, C., Prada GI, Usher J, Elshimali, Y. (2018). Insulin-leptin axis, cardiometabolic risk and oxidative stress in elderly with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 126(07), 445-452.
- Guarner, V., Rubio-Ruiz, M. E. (2015). Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Aging and Health-a Systems Biology Perspective*, 40, 99-106.
- Hämäläinen, P., Saltevo, J., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., Vanhala, M. (2014). Serum ferritin levels and the development of metabolic syndrome and its components: a 6.5-year follow-up study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 1-7.
- Han, M. S., White, A., Perry, R. J., Camporez, J. P., Hidalgo, J., Shulman, G. I., Davis, R. J. (2020). Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(6), 2751-2760.
- Hashemi, M., Rezaei, H., Eskandari-Nasab, E., Kaykhaei, M. A., Taheri, M. (2014). Association between the apelin rs2235306 gene polymorphism and metabolic syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44(5), 775-780.
- Heinonen, M. V., Laaksonen, D. E., Karhu, T., Karhunen, L., Laitinen, T., Kainulainen, S., Herzig, K. H. (2009). Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(9), 626-633.
- Hellman, N. E., Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual Review of Nutrition*, 22, 439-458.
- Hognogi, L. D. M., Simiti, L. V. (2016). The cardiovascular impact of visfatin-an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Medical*, 89(3), 322.
- Hosseinzadeh-Attar, M. J., Golpaie, A., Foroughi, M., Hosseinpanah, F., Zahediasl, S., Azizi, F. (2016). The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(8), 917-922.
- Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N. L., Ortmeier, H. K., Arita, Y., Hansen, B. C., Matsuzawa, Y. (2001). Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 50(5), 1126-1133.

- Huang, J. F., Huang, C. F., Yu, M. L., Dai, C. Y., Huang, C. I., Yeh, M. L., Chuang, W. L. (2011). Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26(3), 530-535.
- Iacobellis, G., Iorio, M., Napoli, N., Cotesta, D., Zinamosca, L., Marinelli, C., Letizia, C. (2011). Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(1), e12-e15.
- Ishizaka, N., Ishizaka, Y., Nagai, R., Toda, E. I., Hashimoto, H., Yamakado, M. (2007). Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, 193(2), 373-379.
- Jehn, M., Clark, J. M., Guallar, E. (2004). Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care*, 27(10), 2422-2428.
- Jin, S. M., Hong, Y. J., Jee, J. H., Bae, J. C., Hur, K. Y., Lee, M. K., Kim, J. H. (2016). Change in serum albumin concentration is inversely and independently associated with risk of incident metabolic syndrome. *Metabolism*, 65(11), 1629-1635.
- Jin, Y., He, L., Chen, Y., Fang, Y., Yao, Y. (2015). Association between serum ferritin levels and metabolic syndrome: an updated meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(8), 13317.
- Jun, J. E., Lee, S. E., Lee, Y. B., Jee, J. H., Bae, J. C., Jin, S. M., Hur, K. Y., Lee, M. K., Kim, J. H. (2017). Increase in serum albumin concentration is associated with prediabetes development and progression to overt diabetes independently of metabolic syndrome. *PloS One*, 12(4), e0176209.
- Kamari, Y., Shaish, A., Vax, E., Shemesh, S., Kandel-Kfir, M., Arbel, Y., Harats, D. (2011). Lack of interleukin-1 $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *Journal of Hepatology*, 55(5), 1086-1094.
- Karbak, B., Bozkurt, N. C., Topaloglu, O., Aslan, M. S., Gungunes, A., Cakal, E., Delibasi, T. (2014). Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 39(2), 99-105.
- Khunger, J. M., Kumar, N., Punia, V. P. S., Malhotra, M. K. (2020). Study of prothrombotic changes in metabolic syndrome. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 36(4), 695-699.
- Kim, C. H., Park, J. Y., Kim, J. Y., Choi, C. S., Kim, Y. I., Chung, Y. E., Lee, K. U. (2002). Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(7), 838-842.
- Kim, C. S., Park, H. S., Kawada, T., Kim, J. H., Lim, D., Hubbard, N. E., Yu, R. (2006). Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International Journal of Obesity*, 30(9), 1347-1355.
- Kodaman, N., Aldrich, M. C., Sobota, R., Asselbergs, F. W., Brown, N. J., Moore, J. H., Williams, S. M. (2016). Plasminogen activator inhibitor-1 and diagnosis of the metabolic syndrome in a West African population. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e003867.
- Körner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., Kiess, W. (2007). New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatric Research*, 61(6), 640-645.
- Kotani, K., Sakane, N., Saiga, K., Adachi, S., Mu, H., Kurozawa, Y., Kawano, M. (2006). Serum ghrelin and



- carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome. *Archives of Medical Research*, 37(7), 903-906.
- Kusminski, C. M., McTernan, P. G., Kumar, S. (2005). Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science*, 109(3), 243-256.
- Lai, Y. R., Chen, M. H., Lin, W. C., Chiu, W. C., Cheng, B. C., Chen, J. F., Lu, C. H. (2020). Leptin mediate central obesity on the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in well-controlled type 2 diabetes and prediabetes. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-10.
- Lee, M. J., Jung, C. H., Kang, Y. M., Jang, J. E., Leem, J., Park, J. Y., Lee, W. J. (2015). Serum ceruloplasmin level as a predictor for the progression of diabetic nephropathy in Korean men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(3), 230-239.
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., González-Chávez, A. (2015). Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 83(6), 543-551.
- Liu, Y., Xu, X. Y., Shen, Y., Ye, C. F., Hu, N., Yao, Q., Liu, Y. L. (2020). Ghrelin protects against obesity-induced myocardial injury by regulating the lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 signalling axis. *Experimental and Molecular Pathology*, 114, 104405.
- Lo, J., Bernstein, L. E., Canavan, B., Torriani, M., Jackson, M. B., Ahima, R. S., Grinspoon, S. K. (2007). Effects of TNF- $\alpha$  neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(1), E102-E109.
- Madeira, I., Bordallo, M. A., Rodrigues, N. C., Carvalho, C., Gazolla, F., Collett-Solberg, P., Ribeiro, R. (2016). Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, 07-13.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Matsuzawa, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731-737.
- Mahendra, J. V., Kumar, S. D., Anuradha, T. S., Talikoti, P., Nagaraj, R. S., Vishali, V. (2015). Plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and its relation with ischemic heart disease (IHD) and retinopathy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(1), BC18.
- Malik, M. S., Malik, M., Sukhera, A. B., Khalid, M. A., Waqas, A., Qayyum, W., Malik, F. S. (2021). Metabolic syndrome and related inflammation, prevalence, and predictive value of c-reactive protein in south Asian youths. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 19(9), 483-490.
- Malo, E., Ukkola, O., Jokela, M., Moilanen, L., Kähönen, M., Nieminen, M. S., Kesäniemi, Y. A. (2011). Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(3), 203-210.
- Marti, A., Martínez, I., Ojeda-Rodríguez, A., Azcona-Sanjulian, M. C. (2021). Higher lipopolysaccharide binding protein and chemerin concentrations were associated with metabolic syndrome features in pediatric subjects with abdominal obesity during a lifestyle intervention. *Nutrients*, 13(2), 289.
- McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Kumar, S. (2006). Resistin. *Current Opinion in Lipidology*, 2, 170-175.
- Mehanna, E. T., Mesbah, N. M., Ghattas, M. H., Saleh, S. M., Abo-Elmatty, D. M. (2016). Association of chemerin Rs17173608 and vaspin Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. *Endocrine Research*, 41(1), 43-48.



- Mesgari-Abbasi, M., Farhangi, M. A. (2020). Serum concentrations of cholecystokinin, peptide YY, ghrelin and high sensitive C-reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 16(1), 37-42.
- Mirhafez, S. R., Pasdar, A., Avan, A., Esmaily, H., Moezzi, A., Mohebati, M., Ghayour-Mobarhan, M. (2015). Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 113(12), 1911-1919.
- Moon, Y. S., Kim, D. H., Song, D. K. (2004). Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 53(7), 863-867.
- Mora, M., Adam, V., Palomera, E., Blesa, S., Díaz, G., Buquet, X., Mataró Aging Study Group. (2015). Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population. *PloS One*, 10(9), e0136931.
- Nikołajuk, A., Karczewska-Kupczewska, M., Straczkowski, M. (2015). Relationship between serum IL-12 and p40 subunit concentrations and lipid parameters in overweight and obese women. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(8), 336-342.
- Nourbakhsh, M., Nourbakhsh, M., Gholinejad, Z., Razzaghy-Azar, M. (2015). Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 75(2), 183-188.
- Novotny, D., Vaverkova, H., Karasek, D., Lukes, J., Slavik, L., Malina, P., Orsag, J. (2014). Evaluation of total adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein and fibroblast growth factor 21 levels in individuals with metabolic syndrome. *Physiological Research*, 63(2).
- Olszanecka-Glinianowicz, M., Kocełak, P., Nylec, M., Chudek, J., Zahorska-Markiewicz, B. (2012). Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Archives of Medical Science*, 8(2), 214-218.
- Onalan, E., Yakar, B., Barım, A. O., Gursu, M. F. (2020). Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*, 71(4), 319-324.
- Opal, S. M., DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
- Padwal, M. K., Murshid, M., Nirmale, P., Melinker, R. R. (2015). Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(9), BC11.
- Pavlović, M., Babić, D., Rastović, P., Ljevak, I. (2013). Association of erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen concentration with metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*, 25(suppl 1), 51-55.
- Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Pereira, M. A., Swain, J., Goldfine, A. B., Rifai, N., Ludwig, D. S. (2004). Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*, 292(20), 2482-2490.
- Pereira, S., Cline, D. L., Glavas, M. M., Covey, S. D., Kieffer, T. J. (2021). Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocrine Reviews*, 42(1), 1-28.
- Picchi, A., Gao, X., Belmadani, S., Potter, B. J., Focardi, M., Chilian, W. M., Zhang, C. (2006). Tumor necrosis

- factor- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circulation Research*, 99(1), 69-77.
- Poykko, S. M., Kellokoski, E., Horkko, S., Kauma, H., Kesaniemi, Y. A., Ukkola, O. (2003). Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327-334.
- Pulkkinen, L., Ukkola, O., Kolehmainen, M., Uusitupa, M. (2010). Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International Journal of Peptides*, 2010.
- Rajala, M. W., Obici, S., Scherer, P. E., Rossetti, L. (2003). Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- $\beta$  selectively impair insulin action on glucose production. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(2), 225-230.
- Raymond, N. C., Dysken, M., Bettin, K., Eckert, E. D., Crow, S. J., Markus, K., Pomeroy, C. (2000). Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *International Journal of Eating Disorders*, 28(3), 293-302.
- Reilly, M. P., Rader, D. J. (2003). The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. *Circulation*, 108(13), 1546-1551.
- Ren, M., You, L., Lin, D., Feng, Q., Huang, C., Li, F., Sun, K. (2021). Association of metabolic syndrome with the incidence of low-grade albuminuria: A cohort study in middle-aged and elderly Chinese adults. *Aging (Albany NY)*, 13(5), 7350.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1557-1565.
- Rotter, V., Nagaev, I., Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Journal of Biological Chemistry*, 278(46), 45777-45784.
- Samsam-Shariat, S. Z., Bolhasani, M., Sarrafzadegan, N., Najafi, S., Asgary, S. (2014). Relationship between blood peroxidases activity and visfatin levels in metabolic syndrome patients. *ARYA Atherosclerosis*, 10(4), 218.
- Samy, K., Porwal, Y. C., Yadav, A. (2022). Evaluation of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and paraoxonase 1 (Pon 1) in obese and non-obese metabolic syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11-12.
- Sanlialp, S. C., Nar, G., Nar, R. (2022). Relationship between circulating serum omentin-1 levels and nascent metabolic syndrome in patients with hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, 70(3), 780-785.
- Saremi, A., Asghari, M., Ghorbani, A. (2010). Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *Journal of Sports Sciences*, 28(9), 993-998.
- Satyanarayana, G., Keisham, N., Batra, H. S., Khan, M., Gupta, S., Mahindra, V. (2021). Evaluation of serum ceruloplasmin levels as a biomarker for oxidative stress in patients with diabetic retinopathy. *Cureus*, 13(2).
- Schäffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Fürst, A., Schölmerich, J., Büchler, C. (2005). Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*

- (BBA)-Gene Structure and Expression, 1732(1-3), 96-102.
- Sharma, M., Bhatia, K., Misra, P., Sibin, M. K., Ambade, V. N., Mukherjee, B. (2019). A study of plasma glucose and serum ceruloplasmin in type-2 Diabetes mellitus (t2dm) at a tertiary care hospital. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, 3, 229-236.
- Shin, M. J., Lee, K. H., Chung, J. H., Park, Y. K., Choi, M. K., Oh, J., Kang, S. M. (2009). Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 405(1-2), 139-142.
- Siegel, G., Ermilov, E., Knes, O., Rodríguez, M. (2014). Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis*, 237(2), 584-588.
- Sigdel, M., Kumar, A., Gyawali, P., Shrestha, R., Tuladhar, E. T., Jha, B. (2014). Association of high sensitivity C-reactive protein with the components of metabolic syndrome in diabetic and non-diabetic individuals. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(6), CC11-3.
- Singh, A. K., Tiwari, S., Gupta, A., Shukla, K. K., Chhabra, K. G., Pandey, A., Pant, A. B. (2015). Association of resistin with insulin resistance and factors of metabolic syndrome in north Indians. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(3), 255-262.
- Song, K., Du, H., Zhang, Q., Wang, C., Guo, Y., Wu, H., Niu, K. (2014). Serum immunoglobulin M concentration is positively related to metabolic syndrome in an adult population: Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *PLoS One*, 9(2), e88701.
- Song, Y., Yang, S. K., Kim, J., Lee, D. C. (2019). Association between C-reactive protein and metabolic syndrome in Korean adults. *Korean Journal of Family Medicine*, 40(2), 116.
- Sookoian, S. C., González, C., Pirola, C. J. (2005). Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor  $\alpha$  gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity Research*, 13(12), 2122-2131.
- Stanojević, A., Popović, I., Nenadović, M., Ravanić, D., Paunović-Milosavljević, G. (2013). Metabolic syndrome and C-reactive protein in patients with depressive disorder on antidepressive medication. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 141(7-8), 511-515.
- Stejskal, D., Vaclavik, J., Smekal, A., Svobodova, G., Richterova, R., Svestak, M. (2016). Omentin-1 levels in patients with premature coronary artery disease, metabolic syndrome and healthy controls. Short communication. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 160(2), 219-21.
- Stoica, R. A., Drăgana, N., Ancuceanu, R., Geicu, O. I., Guja, C., Pantea-Stoian, A., Ionescu-Tîrgoviște, C. (2022). Interleukin-8, CXCL10, CXCL11 and their role in insulin resistance in adult females with subclinical hypothyroidism and prediabetes. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 28, 100299.
- Strackowski, M., Dzienis-Strackowska, S., Stępień, A., Kowalska, I., Szelachowska, M., Kinalska, I. (2002). Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- $\alpha$  system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4602-4606.
- Suarez-Alvarez, K., Solis-Lozano, L., Leon-Cabrera, S., Gonzalez-Chavez, A., Gomez-Hernandez, G., Quinones-Alvarez, M. S., Escobedo, G. (2013). Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators of Inflammation*, 2013.
- Suárez-Ortegón, M. F., Blanco, E., McLachlan, S., Fernandez-Real, J. M., Burrows, R., Wild, S. H., Gahagan, S. (2019). Ferritin levels throughout childhood and metabolic syndrome in adolescent stage. *Nutrition*,

- Metabolism and Cardiovascular Diseases, 29(3), 268-278.
- Sun, S., Wu, H., Zhang, Q., Wang, C., Guo, Y., Du, H., Niu, K. (2014). Subnormal peripheral blood leukocyte counts are related to the lowest prevalence and incidence of metabolic syndrome: Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Mediators of Inflammation*, 2014.
- Suzuki, T., Voeks, J., Zakai, N. A., Jenny, N. S., Brown, T. M., Safford, M. M., Cushman, M. (2014). Metabolic syndrome, C-reactive protein, and mortality in US Blacks and Whites: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Diabetes Care*, 37(8), 2284-2290.
- Tajik, N., Golpaie, A., Keshavarz, S. A., Djalali, M., Sehat, M., Masoudkabar, F., Yazdani, T. (2012). Decreased plasma levels of ceruloplasmin after diet-induced weight loss in obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(6), 566-569.
- Throop, J. L., Kerl, M. E., Cohn, L. A. (2004). Albumin in health and disease: protein metabolism and function. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 26, 932-939.
- Tong, J., Prigeon, R. L., Davis, H. W., Bidlingmaier, M., Kahn, S. E., Cummings, D. E., D'Alessio, D. (2010). Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, 59(9), 2145-2151.
- Ugur, K., Erman, F., Turkoglu, S., Aydin, Y., Aksoy, A., Lale, A., Yalniz, M. (2022). Asprosin, visfatin and subfatin as new biomarkers of obesity and metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(6), 2124-2133.
- Ukkola, O. (2011). Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 340(1), 26-28.
- Ullah, M. I., Alzahrani, B., Alsrhani, A., Atif, M., Alameen, A. A. M., Ejaz, H. (2021). Determination of serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in metabolic syndrome patients from Saudi population. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(3), 700.
- Vecchiola, A., García, K., González-Gómez, L. M., Tapia-Castillo, A., Artigas, R., Baudrand, R., Fardella, C. E. (2022). Plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin are associated with metabolic syndrome components. *American Journal of Hypertension*, 35(4), 311-318.
- Virdis, A., Colucci, R., Bernardini, N., Blandizzi, C., Taddei, S., Masi, S. (2019). Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: Role of TNF- $\alpha$ . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(2), 341-348.
- Vojtková, J., Kolková, Z., Motyková, K., Kostková, M., Suroviaková, S., Grendár, M., Bánovčin, P. (2021). An association between fibrinogen gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Molecular Biology Reports*, 48(5), 4397-4404.
- Wada, J., Makino, H. (2013). Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*, 124(3), 139-152.
- Wang, D., Yuan, G. Y., Wang, X. Z., Jia, J., Di, L. L., Yang, L., Chen, J. J. (2013). Plasma chemerin level in metabolic syndrome. *Genetics and Molecular Research*, 12(4), 5986-5991.
- Wang, D., He, L., Zhang, X. (2021). -308G/A polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene and metabolic syndrome susceptibility: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 3840.
- Weisel, J. W. (2005). Fibrinogen and fibrin. *Advances in Protein Chemistry*, 70, 247-299.
- Whitehead, J. P., Richards, A. A., Hickman, I. J., Macdonald, G. A., Prins, J. B. (2006). Adiponectin—a key

- adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8(3), 264-280.
- Wu, O., Hang Leng, J., Zhang, X. Y., Liu, W., Zhang, H., Yang, F. F., Lu, X. (2022). The value of adiponectin-resistin (AR) index in newly diagnosed obesity hypertension: a case control study among Chinese adult. *Clinical and Experimental Hypertension*, 44(1), 40-45.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., Kadowaki, T. (2003). Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(4), 2461-2468.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941-946.
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(6), E1253-E1261.
- Yang, T., Chou, Y. C., Chu, C. H., Lin, S. H., Hsieh, P. C., Hsu, C. H., Sun, C. A. (2014). Metabolic syndrome and C-reactive protein concentration as independent correlates of chronic kidney disease. *Endocrine Research*, 39(3), 94-98.
- Yasir, M., Senthilkumar, G. P., Jayashree, K., Ramesh Babu, K., Vadivelan, M., Palanivel, C. (2022). Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(2), 313-320.
- Ye, J. H., Li, Z. Z., Li, Y., Li, F., Yan, L., Cheng, H., Fu, Z. Z. (2006). Relationship between serum interleukin-10 and insulin resistance in metabolic syndrome. *Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 26(4), 428-430.
- Yuan, D., Jiang, P., Zhu, P., Jia, S., Zhang, C., Liu, Y., Yuan, J. (2021). Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 1-13.
- Zahary, M. N., Harun, N. S., Yahaya, R., Him, N. A. S. N., Rohin, M. A. K., Ridzwan, N. H., Jusoh, A. F. W. (2019). Serum adiponectin and resistin: Correlation with metabolic syndrome and its associated criteria among temiar subtribe in Malaysia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(3), 2015-2019.
- Zaki, M., El-Bassyouni, H. T., Youness, E. R., Basha, W. A., Ali, M. A., Khalil, W. K., Yousef, W. (2022). Effect of obesity on serum IL-10 concentrations and messenger RNA expression in women with metabolic syndrome. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*, 69.
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M., DiMarchi, R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamins & Hormones*, 71, 345-372.
- Zhong, M., Tan, H. W., Gong, H. P., Wang, S. F., Zhang, Y., Zhang, W. (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, 69(6), 878-884.
- Zhou, J. Y., Chan, L., Zhou, S. W. (2014). Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Current Vascular Pharmacology*, 12(1), 136-143.
- Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Matsuzawa, Y. (2002).

Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease.  
Journal of the American Society of Nephrology, 13(1), 134-141.

## Meme Kanseri Tarama ve Erken Tanı

Neslişah GÜREL KÖKSAL<sup>1</sup>

*Geliş Tarihi / Received: 22.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 27.09.2022*

### ÖZ

Çevresel tetikleyicilerin artışı ve stresli günlük yaşam temposuna bağlı olarak 2030 senesine geldiğimizde yıllık yaklaşık 22 milyon kişiye kanser tanısı konulacağı tahmin edilmektedir. Beklendiği gibi yeni tanı kanser vakalarında bu miktarda artış olması durumunda 2008 kanser kayıtlarıyla kıyaslandığında %75 oranında vaka artışı olacaktır. Kanser gibi bireylerin yaşantısını psikolojik, sosyal ve ekonomik anlamda fazlasıyla zorlaştıran bir hastalığın artışı ciddi bir problemdir. Hiç şüphesiz günümüzde kanser ile ilgili en kıymetli stratejiler erken tanı ve korunma yöntemlerini geliştirmek olacaktır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve erken aşamada teşhisi mümkün olan bir kanser tipidir. Bu anlamda ülkemizde birinci basamakta sağlanan koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli bileşenlerinden biri olan erken tanı yöntemleri meme kanserinin tespitinde önemli bir yere sahiptir. Temel olarak meme kanserini erken teşhis etmek isteme amacımız bireyin yaşam süresini uzatmanın yanı sıra morbiditeleri azaltıp kişinin kaliteli bir ömür sürmesini sağlayabilmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, erken tanı, kanser tarama

### Breast Cancer Screening And Early Diagnosis

#### ABSTRACT

It is estimated that approximately 22 million people will be diagnosed with cancer annually when we arrive at 2030 due to the increase in environmental triggers and stressful daily life tempo. As expected, the new diagnosis will increase in 75% of the case compared to 2008 cancer records in case of an increase in cancer cases. Cancer is a serious problem because of its psychological, social and economic difficulties of patients. Undoubtedly, the most valuable strategies related to cancer today will be to develop early diagnosis and protection methods. Breast cancer is the most common type of cancer in women that can be diagnosed at an early stage. In this sense, early diagnostic methods, which are one of the important components of preventive health services provided in our country in our country, have an important place in the determination of breast cancer. Basically, our aim to diagnose breast cancer early is to reduce the morbidities as well as extending the life expectancy of the individual and ensure that the person leads a quality life.

**Keywords:** Breast cancer, early diagnosis, cancer screening

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi, Giresun, Türkiye. Mail: neslisahgurel@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-9498-0163



## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda tespit edilen kanserlerin %30'unu oluşturması nedeni ile en fazla görülen kanser çeşididir. Yine kadınlarda kanser sebebiyle görülen ölümlerin %15'i meme kanserine bağlı gelişir (Siegel ve ark.,2020). Meme kanseri oranları dünyada gelişmekte olan ülkelerde orantısız bir şekilde yüksektir ve 20 yıl içinde yeni tanı alan vakalarda %55, ölüm oranlarında ise %58 artış olması tahmin edilmektedir (Villarreal-Garza,2013). Ülkemizde yapılan bir araştırmada 2019 yılında yaklaşık 4300 kadının meme kanserine bağlı olarak öldüğü bildirilmiştir (Bora Başara ve ark., 2021). Kadınlar arasında görülme sıklığı giderek erken yaşlara düşen meme kanseri, kanser tanısı konan her dört kadından birinde görülmektedir (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).

## MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Yaklaşık olarak her sekiz kadından biri hayat boyu meme kanserine yakalanma riski taşır ve bu süreci etkileyen birçok faktör mevcuttur (Sağlık Bakanlığı, 2021). Türkiye'nin doğu ve batı bölgelerinde meme kanseri görülme sıklığını araştıran bir çalışmada batıda 2 kat fazla meme kanseri tanısı koyulduğu tespit edilmiştir. Bu durumun her iki bölgedeki kadınların beslenme ve yaşam tarzı farklılıkları, laktasyon sürelerinin değişken oluşu ve hormon replasman tedavisi kullanma durumlarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Özmen V., 2013). Özellikle meme kanseri riski taşıyan kadınların belirlenmesi ve kanser taramalarına düzenli katılmalarının sağlanması ile bu kadınlarda meme kanseri ilişkili morbiditenin ve mortalitenin azalmasının mümkün olduğu görülmüştür (Enjezab, 2016). Meme kanseri risk faktörlerinden yaş, reproduktif öykü, meme kanseri riskini artıran gen mutasyonu, dens meme yapısı, kadın cinsiyet ve ailede meme kanseri öyküsü olması bireyin kontrolü dışındadır (Hashemian ve ark., 2016; Khushalani ve ark., 2020). Fakat bu kişilerin sağlıklı yaşam davranışlarını benimsemeleri ve düzenli olarak kanser tarama programlarına katılmaları konusunda desteklenmesi ile meme kanseri gelişiminin önlenmesi ya da erken tanı ile sağkalımın artması olasıdır. Sedarer yaşam tarzı, alkol ve sigara tüketimi, menopoza sonrası obezite, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi gibi eksojen olarak hormon alınması ve laktasyon süresi kontrol edilebilen risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (Drost ve ark., 2018; Hansen, 2017).

## MEME KANSERİNİN BELİRTİLERİ

Meme muayenesi esnasında kitle bulunması meme kanseri belirtisi olabilir. Fakat meme dokusunun elle muayenesi ile tespit edilen tüm kitle ve değişiklikler kanser değildir; menstrual döngü gibi hormonal değişiklikler geçici kitlesel büyümelere yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ele gelen kitlelerin büyük çoğunluğu biyopsi yapıldığında iyi huylu kitle olarak tanımlanmaktadır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2021).

Memede ağrı, meme başında çekilme ve asimetri, meme derisinde eritem, koltuk altında kitle, büyüyen kitleye bağlı meme derisinde portakal kabuğu görünümü ve kendiliğinden gelen kırmızı renkli meme başı akıntısı olması meme kanseri belirtileri olarak değerlendirilmelidir (Koçak, 2000; Parlar ve

ark., 2010). Yapılan araştırmalarda kadınlara meme kanseri belirtileri hakkında bilgileri sorulduğunda ilk sırada memede ele gelen kitleyi, ikinci sırada ise meme görünümünde değişiklik oluşması şeklinde ifade etmişlerdir (Özen ve ark., 2013; Güzel ve ark., 2019). Bu noktada şüpheli muayene bulguları olan hastaların yaş gruplarına uygun tarama yöntemlerine yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

### **MEME KANSERİ TARAMASI**

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı problemi olup erken teşhis edilebilir bir dönemi olması nedeniyle kanser tarama programları kapsamında yer almaktadır. Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirttiği üzere bir kanser tipinin taranabilmesi için bazı özellikleri taşıması gerekir.

Bu özellikler;

- Toplumda sık görülen bir hastalık olması
- Bu hastalık için belirlenen tarama testlerinin seçiciliğinin yüksek olması
- Tarama testlerinin insanlar için kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olması
- Tarama sonuçlarında tespit edilen patolojilerin tedavisi için yeterli ileri tetkik ve tedavi yöntemlerinin bulunması
- Hastalığın klinik seyri ile ilgili rehberler ve tıbbi veriler olmalıdır.
- Belirli aralıklarla taramalar tekrarlanabilir olmalıdır (DSÖ, 2018).

Bugün kanser ile mücadelede her ilde en az bir adet olacak şekilde 331 adet Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) hizmet vermektedir (Sağlık Bakanlığı, 2021). Ülkemizde ulusal meme kanseri taramaları KETEM'ler ile toplum sağlığı merkezleri ve aile sağlığı merkezleri arasında koordineli şekilde sürdürülmektedir. Kanser taramalarında devamlılık esastır. Aile sağlığı merkezlerinin hastalar ile sağlık sistemi arasında ilk basamak olması nedeniyle aile hekimlerinin tarama programlarını desteklemeleri taramalarda istenilen oranlara ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Yine aile hekimleri kendi sorumlulukları altındaki bireyleri bütüncül olarak değerlendirip koruyucu sağlık hizmetleri için hastalara davette bulunarak güven temelli bir iletişim kurmaktadır. Kanser taramasında amaç hedeflenen nüfusun %70'ini tarayabilmektir. 2020'de 3,5 milyon,2021'de ise 4,5 milyon bireye kanser taraması yapılmıştır. Kanser taramaları organize ve fırsatçı taramalar şeklinde yapılmaktadır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2021) .

Ulusal Kanser tarama programı doğrultusunda hedef nüfus olan 40-69 yaş grubu kadınlara ulaşılarak 2 yılda bir mamografi çekimi için davet edilmeleri, tarama sonrası mamografi rapor sonuçları değerlendirilerek ileri inceleme gerekliliği olan hastaların genel cerrahi veya meme cerrahisi polikliniklerine sevklerinin gerçekleştirilmesi KETEM'lerin temel görevlerindedir. Ayrıca başvuran tüm kadınların meme kanseri farkındalığını artırmak amacıyla kendi kendine meme muayenesi ve önemi anlatılmaktadır.

Meme kanseri birinci basamak dışında ikinci ve üçüncü basamaklarda da taranmaktadır. Bunlar fırsatçı taramalardır. Hastanın başvuru aralıklarının rutin taramadan farklı olarak düzensiz olması ve

yüksek risk grubunda bulunan kadınların taranmamış olması fırsatçı taramaların dezavantajlarıdır. Kadınlarda meme kanseri tarama programı kapsamında;

- Ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi (KKMM) yapması konusunda danışmanlığın verilmesi
- Senede bir kez klinik meme muayenesi yapılması
- 40-69 yaş aralığındaki kadınlara 2 yılda bir mamografi çekimi yapılmaktadır.

Kendine kendine meme muayenesi (KKMM) klinik meme muayenesinin (KMM) bir parçası olmaktadır (Sağlık Bakanlığı,2021). Özellikle ele gelen kitle nedeniyle tarama yaptırmak isteyen hastalarda KMM yapılırken klinisyen muayenesi normal sonuçlansa bile hastanın palpe ettiği kitleyi mutlaka göstermesi istenmelidir. 20 yaşını dolduran bütün kadınların ayda bir defa meme muayenesi yapması şu anlamda da önemlidir ki kişi kendi meme dokusunu tanıyıp aydan aya daha etkin bir kıyaslama yapabilecektir. KKMM için premenopozal kadınlar, adet görmeyen kadınlar ve emziren kadınlarda muayene için en uygun zaman kavramı önemlidir. Premenopozal kadınlarda menstrual siklusun ilk gününden itibaren yaklaşık 9-12. günlerde, adet görmeyen kadınlarda her ayın yaklaşık olarak aynı tarihinde ve emziren kadınlarda ise memedeki süt boşaldıktan sonra ya da emzirme sonrası memeyi muayene etmek en uygun yaklaşım olacaktır. Muayene esnasında aydınlık ortamda bulunmak ve kişinin aynada meme dokusunu gözlemleyebilmesi olası bir asimetri ve cilt dokusundaki çekilmeleri tespit edip şüphelenmek anlamında önemlidir (WHO,2021).

Klinik meme muayenesi (KMM) hekim, ebe ve hemşire tarafından yapılan spesifik bir muayenedir (Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, 2019). Yılda bir kez yapılması önerilmektedir. Böylece hem kanser taraması yapılır hem de hastanın meme muayenesi konusunu uygulamalı olarak daha net kavraması sağlanır. Klinik meme muayenesinde,

- Her iki memenin inspeksiyonu
- Aksilla muayenesi ve supraklavikular muayene
- Memelerin palpasyonu
- Meme başı ve areolanın muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Ülkemizde meme kanseri insidansı yüz binde 40 olup her yıl yaklaşık 15.000 kadın meme kanserine yakalanmaktadır (Kanser Daire Başkanlığı, 2021). Tanı anındaki evre meme kanseri mortalitesi, sağkalım ve uygulanacak tedaviyi belirlemede en önemli faktördür (Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, 2019). Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık ölüme neden olan on kanser tipi içinde birinci sırada yer almaktadır, senede yaklaşık 24 bin yeni vaka görülürken bu vakaların yaklaşık %5' i mortalite ile sonuçlanmaktadır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2020). Ülkemizde meme kanserinden ölüm hızı Amerika'ya göre daha yüksek görülmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2021). Meme kanseri progresif bir hastalıktır, erken dönem tanıda tedavi edilme ihtimali daha yüksek olduğu için yaşam beklentisi fazladır. Tümörün palpable olmadan önce tanısının konulması hayati önem taşımaktadır

(Smith ve ark., 2010) . Gelişmiş ülkelerde erken tanı ve tedavi yöntemleri ile meme kanseri tanısı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 90-95 oranlarındadır (Fahad, 2019). Meme kanserinde tanı esnasındaki evre hastanın sağkalımı açısından önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda tarama programı vasıtasıyla meme kanseri tanısı almış kadınlarda sağkalım anlamlı derecede iyi bulunmuştur işte erken teşhisin değeri tam da bu noktada ortaya çıkmaktadır (Evans ve ark., 2021) . Özellikle hastanın yaş, ailede meme kanseri öyküsü, genetik ve çevresel faktörler, obezite, alkol kullanımı, radyasyon maruziyeti, emzirme ve menopoz durumu, fertilitite durumu, meme kanseri öyküsü ve benign meme hastalıkları gibi risk etkenleri multidisipliner olarak ele alınmalı ve meme kanseri taraması için hastalar mutlaka yönlendirilmelidir (Coughlin, 2019).

Meme kanseri tarama yöntemleri ile % 63.7 erken lokalize dönemde meme kanseri tanısı konulabilmektedir. Bu haliyle meme kanseri tüm dünyada en sık görülen akciğer, kolon ve mide kanserleri arasında en iyi prognoza ve en uzun yaşam ömrüne sahip kanser çeşididir (American Cancer Society, 2022) . Fakat bu durum aynı zamanda kanserle yaşanan ömrün uzun olması gibi başka bir sorunu gündeme getirmektedir. Bu noktada ise erken tanının temel unsuru tarama programları ile hastaların kanser taramaları standartlara uygun aralıklarla yapıldığında hastalık lokalize iken tespit edilip kontrol altına alınacak ve bireyin yaşam kaliteli yüksek olacaktır (World Health Organization, 2021).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde gelişen farmakolojik tedaviler, meme kanseri konusunda artan klinik tecrübeler ve ileri düzey görüntüleme sistemleri sayesinde meme kanseri hastalarının sağkalımı artmıştır. Bunun yanı sıra amacımız uzun soluklu tedavi protokollerine gerek kalmadan bireyin erken teşhis ve tedavi ile bu hastalıktan en az psikolojik, fiziksel, sosyal ve maddi zararlar çıkabilmesini sağlamak olmalıdır. Bu bağlamda birinci basamakta çalışan hekimler mutlaka birimlerine kayıtlı olan hastalarını uygun tarama yöntemleri konusunda bilgilendirmeli ve yönlendirmelidir. Yine birinci basamakta hemşire ve ebeler kendi kendine meme muayenesi konusunda hastaları motive edici yaklaşım sergilemelidir. Toplum sağlığı merkezleri meme kanseri konusunda farkındalığı artırmak için toplumun birçok farklı kesimine eğitimler düzenlemelidir. İkinci ve üçüncü basamakta görev alan sağlık profesyonelleri mutlaka risk grubundaki hastaları meme kanseri taramaları açısından uygun birimlere başvurularını konusunda teşvik etmelidir.

## KAYNAKLAR

American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, (2022) <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>

Bora Başara B, Soyutun Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB ve ark. (Eds.) Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019. Sağlık Bakanlığı. Ankara 2021. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40564/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf>

- Coughlin S. S. (2019). Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Advances in experimental medicine and biology*, 1152, 9–29. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2).
- Drost, L., Li, N., Vesprini, D., Sangha, A., Lee, J., Leung, E., Rakovitch, E., Yee, C., Chow, E., & Ruschin, M. (2018). Prospective Study of Breast Radiation Dermatitis. *Clinical breast cancer*, 18(5), e789–e795. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.008>
- Enjezab, B. (2016). Cancer screening practice among Iranian middle-aged women. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, 4(4), 770-778. doi: 10.22038/jmrh.2016.7558
- Evans, D. G., Howell, S. J., Gandhi, A., van Veen, E. M., Woodward, E. R., Harvey, J., Barr, L., Wallace, A., Lalloo, F., Wilson, M., Hurley, E., Lim, Y., Maxwell, A. J., Harkness, E. F., & Howell, A. (2021). Breast cancer incidence and early diagnosis in a family history risk and prevention clinic: 33-year experience in 14,311 women. *Breast cancer research and treatment*, 189(3), 677–687. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06333-1>
- Fahad Ullah M. (2019). Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Advances in experimental medicine and biology*, 1152, 51–64. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4)
- Güzel N. , Bayraktar N. Kadınların Meme Kanserinin Erken Tanısına Yönelik Farkındalıklarının ve Uygulamalarının Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2019; 6(2): 101-110. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/773957>
- Hansen J. (2017). Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Current environmental health reports*, 4(3), 325–339. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0155-y>
- Hashemian M, Akbar Zade R, Khosroabadi AA, Asadi ZS, Saleh Abadi S, Hoseini BL. A Ten-Year Study on the Prevalence and Frequency of Risk Factors for Breast Cancer in Sabzevar, Iran. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2016; 4(3): 673-678. DOI: 10.22038/jmrh.2016.7101
- Khushalani, J. S., Qin, J., Ekwueme, D. U., & White, A. (2019). Awareness of breast cancer risk related to a positive family history and alcohol consumption among women aged 15-44 years in United States. *Preventive medicine reports*, 17, 101029. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.101029>
- Koçak S (2000). Meme kanserinde klinik tanı ve evrelendirme. *Klinik Bilimler& Doktor, Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 6(4): 468-471. [https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/2629/33821#article\\_cite](https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/2629/33821#article_cite)
- Özen B, Zincir H, Kaya Erten Z, Özkan F, Elmalı F. Genç kadınların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi konusunda bilgi ve tutumları ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2013;9:200-204. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hunhemsire/issue/47423/598568>
- Özmen V. (2013). Dünya’da ve Türkiye’de Meme Kanseri. 20. Ulusal Kanser Kongresinde sunulmuştur. Antalya,Türkiye.
- Parlar S. , Kaydul N. , Ovayolu N. Meme Kanseri Ve Kendi Kendine Meme Muayenesinin Önemi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010; 8(1): 72-83. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/29256>

- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri (2017). [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf)
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Smith, R. A., Cokkinides, V., Brooks, D., Saslow, D., & Brawley, O. W. (2010). Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(2), 99–119. <https://doi.org/10.3322/caac.20063>
- Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Meme Kanseri (2019). <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-alt-kategori/meme-kanseri-erken-tani>
- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı.(2021) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>
- Villarreal-Garza, C., Aguila, C., Magallanes-Hoyos, M. C., Mohar, A., Bargalló, E., Meneses, A., Cazap, E., Gomez, H., López-Carrillo, L., Chávarri-Guerra, Y., Murillo, R., & Barrios, C. (2013). Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *The oncologist*, 18(12), 1298–1306. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0321>
- World Health Organization (WHO). Breast Cancer. (2021). <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/breast-cancer>.

## Tiroide Nadiren İzlenen Bir Malignite: Böbreğin Berrak Renal Hücreli Karsinom Metastazı\*

Oğuz DİKBAŞ<sup>1</sup>, Ashhan ALPASLAN DUMAN<sup>2</sup>, Neslihan ÖZYURT<sup>3</sup>, Süleyman BAYLAN<sup>4</sup>, Gülname FINDIK GÜVENDİ<sup>5</sup>

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 30.09.2022

### ÖZ

**Amaç:** Malignitelerde tiroid bezine metastaz nadir olup, tiroid nodülleri içinde sıklığı % 1'den azdır. Diğer kanserlerde olduğu gibi, böbreğin berrak renal hücreli karsinomu (BRHK) da tiroid bezine metastaz yapabilir. BRHK'nın tiroid bezine metastazı, genellikle BRHK tanısı konduktan yıllar sonra meydana gelebilir.

**Olgu:** Altmışaltı yaşında erkek 2009 senesinde BRHK sol nefrektomi yapılmış. Takiplerinde 2011 yılında boyunda kitle saptanması nedeni ile total tiroidektomi yapılmış. Adjuvan tedavi olarak iki sene interferon (IFN) uygulanmış. Remisyona giren hastanın Nisan 2019 senesinde yapılan pozitron emisyon tomografide (PET) sol akciğer medio-bazalde standartlaştırılmış alım değeri (standardized uptake value-SUV) 2.05 olan 13 mm'lik nodül saptanmış ve wedge rezeksiyon ile kitle alınmış. Patolojik incelemede BRHK metastazı saptanmış. Sunitinib tedavisi başlanan hastada grade 3 ishal gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılarak nivolumab tedavisine geçilmiş. Tam yanıt elde edilen hasta halen poliklinik takipleri altındadır.

**Sonuç:** BRHK'nun tiroid bezine metastazı nadir karşılaşılan bir durum olup, sıklıkla nefrektomiden sonra ağrısız, hızlı büyüyen servikal kitle şeklinde karşımıza gelir. Günümüzde BRHK tedavisinde sunitinib, pazopanib, sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, everolimus ve temsirolimus gibi M-TOR inhibitörleri ve ipilimumab, pembrolizumab ve benzeri immün check-point inhibitörleri kullanılmaktadır. Bizim vakamızda olduğu gibi, BRHK tanısı konduktan çok uzun zaman sonra da metastaz görülebileceği için bu hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbreğin berrak renal hücreli karsinomu, metastaz, nivolumab, tiroid bezi

## A Rare Malignancy in the Thyroid: Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma\*

### ABSTRACT

**Aim:** Metastasis to the thyroid gland is rarely encountered clinical condition. The frequency is less than 1%. Clear cell Renal Cell carcinoma (CRCC) with breast, skin and stomach cancer are the tumors which metastasize to the thyroid.

**Case report:** 66 years old patient has been diagnosed CRCC following left nephrectomy in year 2009. He has been total thyroidectomy following detection of mass in his thyroid in 2011. Pathology of the thyroid were CRCC. He has been treated with interferon for 2 years. His PET scan detected pulmonary nodule on the left lung mediobasal segment with standardized uptake value (SUV) 2.05 and 13 mm. Than wedge resection was performed. Pathology is also CRCC metastases. Sunitinib was started for recurrent tumour. Because of grade 3 diarrhea secondary to sunitinib nivolumab was started. He is disease free with nivolumab up to now.

**Result:** Thyroid metastase of CRCC appears as painless rapidly growing neck mass following nephrectomy. Before targeted therapies interferon and interleukine were the biochemical agents used in chemotreatment of this tumor. But tyrosine kinase inhibitors like sunitinib, pazopanib, sorafenib and M-TOR inhibitors like everolimus, temsirolimus are used in the treatment of CRCC. Patients intolerant to these molecules check point inhibitors like nivolumab, ipilimumab and pembrolizumab are used. This case warns us that CRCC should be followed up regularly and that metastasis may be observed in very late period.

**Keywords:** CRCC, metastasis, nivolumab, thyroid

<sup>1</sup> Prof. Dr., Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0001-9875-6065, e-posta: oguz.dikbas@ giresun.edu.tr

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0002-3629-0906, e-posta: aslihanduman@gmail.com

<sup>3</sup> Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1404-8983, e-posta: drneslihandogan@hotmail.com

<sup>4</sup> Arş. Gör. Dr., Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0003-3605-883X, e-posta: josesulo@gmail.com, (Sorumlu Yazar)

<sup>5</sup> Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ORCID: 0000-0001-9370-4880, e-posta: gulnamefindik@hotmail.com

\*Bu vaka takdimi 19-23 Mayıs 2021 tarihinde 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

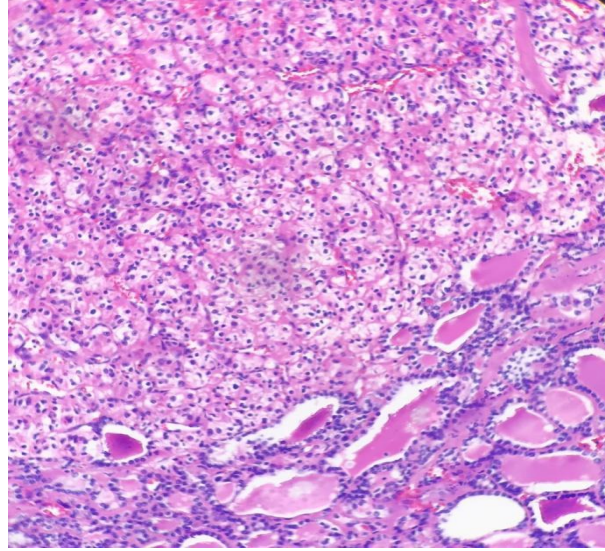


## GİRİŞ

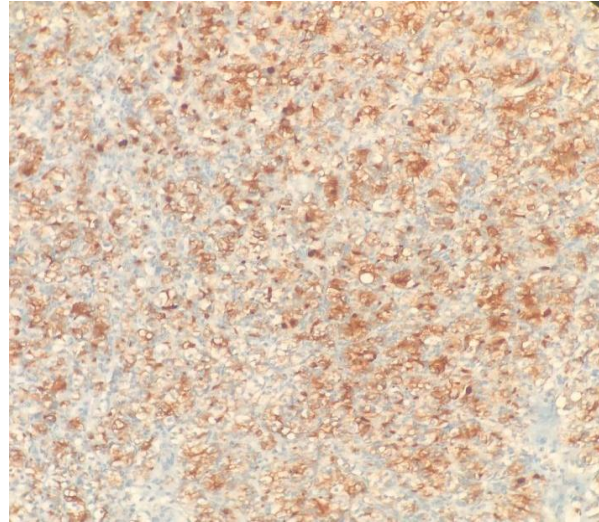
Tiroid bezine primer tümör metastazı oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Tiroid nodülleri arasındaki sıklığı %0,13 olarak izlenmektedir (Budczies ve ark., 2015). Tiroid bezine metastazın nadir olmasının bir nedeni de tiroidin çok kanlanan ve iyottan zengin bir organ olmasıdır (Khaddour ve ark., 2019). Tiroid metastazı tanısı konan hastaların belirti ve bulguları primer tiroid hastalıklarından farklı değildir. Böbreğin berrak renal hücreli karsinomu (BRHK), akciğer, meme, cilt, mide kanseri ile beraber tiroid bezine metastaz yapabilen tümörler arasında yer alır. BRHK'nun tiroid metastazı genellikle primer tümörden yıllar sonra ortaya çıkar ve bu nedenle sıklıkla benign tiroid nodülü ile karışır. Her ne kadar geç metastaz yapsa da nefrektomi sonrasında metastaz genellikle ilk 5 yıl içinde izlenir (Lam ve ark., 2005). BRHK'nın tiroid bezine metastazı, tiroid metastazları arasında en sık rastlananıdır (Khaddour ve ark., 2019).

## VAKA

Yaklaşık 20 yıldır tip 2 diyabeti olan, kan şekeri regülasyonu ve sol yan ağrısı için hastaneye başvuran 66 yaşındaki erkek hastaya yapılan batin ultrasonografi (USG) incelemesinde sol böbrekte kitle saptanmış ve biyopsi sonucu hastaya BRHK tanısı konularak 2009 yılında sol nefrektomi yapılmış. İki yıl sonra boynunda kitle fark eden hastaya total tiroidektomi yapılmış ve patolojik incelemede normal tiroid dokusu içinde solid asiner yapılar ve düzensiz fibrovasküler septa dalları ile ayrılan berrak sitoplazmalı küçük yuvarlak nükleuslu hücrelerin oluşturduğu (Resim-1) ve immünohistokimyasal boyamalarda RCC immünohistokimya boyası (Resim-2) ile pozitif immunoreaktivite gösteren tümöral doku saptanmış ve berrak hücreli neoplazm tiroid bezine metastazı olarak kabul edilmiş. Hastaya adjuvan olarak 2 yıl interferon (IFN) tedavisi uygulanmış (en son Şubat 2014). Remisyonda izlenen hastanın Nisan 2019 yılında çekilen pozitron emisyon tomografide (PET)'de sol akciğer mediobazalde standartlaştırılmış alım değeri (standardized uptake value-SUV) 2.05 olan 13 mm'lik nodülü olması üzerine wedge rezeksiyon yapılmış. Patoloji sonucu BRHK metastazı olarak raporlanmış. Hastaya metastatik BRHK olması nedeniyle postoperatif sunitinib tedavisi başlanmış. Hasta sunitinib tedavisi altında nüksüz izlenirken Ağustos 2020 de grade 3 ishal gelişmiş. Doz azaltılmasına rağmen hastanın yakınmaları devam edince tedavisi kesilerek Nivolumab' a geçilmiş. Hasta halen Nivolumab tedavisi altında tam yanıtla takip edilmektedir. Hasta insülin, lerkanidipin, metoprolol, atorvastatin, klopidogrel, levotiroksin tedavisi altında idi. Fizik muayenede bilinç açık, hasta koopere, oryante, arteryel tansiyon: 135/85 mmHg, nabız: 78/dakika olan hastanın boynunda tiroid lojunda, toraks ön tarafta ve batin sol lomberde geçirilmiş operasyon skarı hariç, fizik muayenesi normaldi.



**Resim 1.** Normal tiroid dokusu(sağ alt)nu kenara sıkıştıran renal hücreli karsinom alanı(X40)



**Resim 2.** Renal Cell Carcinoma(RCC) immünohistokimya boyası ile pozitif immünreaktivite gösteren BRHK hücreleri(X40).

## TARTIŞMA

Tiroid bezine en sık metastaz yapan maligniteler; %48.1 BRHK, %10.4 kolorektal kanser, %8.3 akciğer kanseri, %7.8 meme kanseri ve %4.0 sarkomlardır (Chung ve ark., 2012). BRHK'nun en sık metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemikler ve karaciğerdir. BRHK'nun tiroid metastazı nadir görülür ve sıklıkla nefrektomi sonrası takip sırasında genellikle ağrısız hızlı büyüyen servikal kitle olarak karşımıza çıkar. Tiroid metastazı diğer tiroid primer tümörleri gibi seste kabalaşma, disfaji, dispne, boyunda ağrı, öksürük, burun kanaması gibi semptomlarla çıkabilir. BRHK'nun tiroid metastazının tanısal algoritması primer tümörlerden pek farklı değildir. İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) ile tanı konulabileceği literatürde gösterilmiştir (HooKim ve ark., 2015). Primer tiroid kanserini BRHK'nun tiroid metastazından ayırt etmek için immünohistokimyasal metodlar kullanılabilir. Bunlar

tiroid transkripsiyon faktör-1, tiroglobulin ve karbonik anhidraz IX dur. Bu markerlar tiroid metastazında negatif saptanır. Ultrasonografi BRHK tiroid metastazını kenar düzensizliği, nodül içi damarlanma artışı ve tromboz varlığı ile tiroid nodülünden ayırt etmede fayda sağlar. BRHK'nun tiroid metastazının saptanması için bilgisayarlı tomografi (BT) ve PET taramadan yararlanır. Her ne kadar BT PET taramaya göre biraz daha üstün olsa da, her ikisi beraber tümör saptama hassasiyetini artırmak için kullanılır. BRHK'nun tiroid metastazlarının prognozu genellikle kötü seyirlidir. Total tiroidektomi sonrasında 5 yıllık ortalama yaşam süresi %10 olarak bulunmuştur (Kaliszewski ve ark., 2019). Karnofsky, performans statüsü iyi olan hastalarda, izole tek metastaz varlığında metastazektomi önerilmektedir (Escudier ve ark., 2019). Hedefe yönelik ajanların kullanıma girmesinden önce metastatik hastalarda IFN alfa ve IL-2 gibi oldukça toksik tedaviler kullanılıyor iken, bugün sunitinib, pazopanib, sorafenib gibi tirozin kinaz ve everolimus ve temsirolimus gibi m-TOR inhibitörleri ile bunları tolere edemeyen ya da progresse olan hastalarda nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab gibi immun check-point inhibitörleri ve bu ilaçların farklı kombinasyonları ile tedavi yapılmaktadır (Arasaratnam ve Gurney, 2018).

Bu vakada hedefe yönelik sunitinib ile başlanan tedavi, yan etki nedeniyle immun check-point inhibitörü ile sürdürülmüştür. Vakamız literatürde en uzun süreli; "8 yıl" tiroid metastazı sonrası akciğer metastazı gelişmeden izlenen vakalardan biridir. Yine interlökin tedavisi sonrasında genellikle remisyon 5 yıldan kısa süre izleniyor iken, vakamızda 8 yıl hastalık gelişmemiştir (Atzpodien ve ark., 1996).

Bu hasta tiroid metastazı tanısı konduktan sonra 10 yıla yakın süredir progresyon izlenmeden takip edilmekte olup, bu tümör metastazı için literatürde bu kadar uzun süreli remisyonda izlenen başka bir vaka rapor edilmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Arasaratnam, M., Gurney, H. (2018). Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Future Oncology*, 14(17), 1679-1689.
- Atzpodien, J., Kirchner, H., & Poliwoda, H. (1996). Interleukin-2-haltige ambulante Therapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms [Interleukin 2 based ambulatory therapy of metastatic renal cell carcinoma]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983, 91 Suppl 3, 38-43.
- Budczies, J., von Winterfeld, M., Klauschen, F., Bockmayr, M., Lennerz, J. K., Denkert, C, et. al. (2015). The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 6(1), 570-583.
- Chung, A. Y., Tran, T. B., Brumund, K. T., Weisman, R. A., & Bouvet, M. (2012). Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(3), 258-268. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0154>
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., et al. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 706-720.
- HooKim, K., Gaitor, J., Lin, O., & Reid, M. D. (2015). Secondary tumors involving the thyroid gland: A multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. *Diagnostic Cytopathology*, 43(11), 904-911.

- Kaliszewski, K., Szkudlarek, D., Kasperczak, M., & Nowak, Ł. (2019). Clear cell renal carcinoma metastasis mimicking primary thyroid tumor. *Polish Archives of Internal Medicine*, 129(3), 211-214.
- Khaddour, K., Marernych, N., Ward, W. L., Liu, J., Pappa, T. (2019). Characteristics of clear cell renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland: A systematic review. *World Journal of Clinical Cases*, 7(21), 3474-3485.
- Lam, J. S., Leppert, J. T., Figlin, R. A., & Beldegrun, A. S. (2005). Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Current Urology Reports*, 6(1), 7-18.  
<https://doi.org/10.1007/s11934-005-0062-x>

## Plasenta Previa Tanısı ile Takipli Grand Multipar Gebenin Perinatal Anksiyetesinin Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu\*

Aslıhan ÖNER<sup>1</sup>, Sibel PEKSOY KAYA<sup>2</sup>, Ayten ARIÖZ DÜZGÜN<sup>3</sup>

*Geliş Tarihi / Received: 17.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 29.09.2022*

### Öz

**Amaç:** Gebelikte kadınlar birçok değişim yaşamakta olup, bu değişimlerin yanında bazı sağlık sorunları da görülebilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde yaşanan sağlık sorunları maternal/fetal mortalite ve morbidite riski açısından önemli yer tutmaktadır. Bu sağlık sorunlarından biri de plasental bozukluklardır. Olumsuz koşullar, kadınlarda yüksek anksiyeteye sebep olabilmektedir. Çalışmada plasenta previa tanısı ile takip edilen grand multipar gebenin anksiyete durumu ve anksiyeteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Veriler Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu, Perinatal Anksiyete Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Olgunun yazılı onamı alınmıştır.

**Bulgular (Olgu Sunumu):** Olgu 45 yaşındadır. Irak kökenli gebe, 5 yıldır Türkiye’de yaşamaktadır. Ultrasonografi değerlendirmesinde “plasenta previa” tanısı konulmuştur. Olgunun gravidası 11, paritesi 6, yaşayan çocuğu 4 olup, 2 doğumu yenidoğan ölümüyle sonuçlanmıştır. Bununla birlikte toplam 4 düşüğü bulunmaktadır. Olgunun gebelik haftası 37’ye ulaştığında sezaryen kararı verilerek gebeliği sonlandırılmıştır. Perinatal Anksiyete Tarama ölçeği puanı 45 olup, bu değer kesme değerinin üzerindedir. Olgunun bebeğini kaybetme endişesi, sezaryen ve uygulanan tedaviler hakkındaki bilgi eksikliği, geçirilmiş gebelik öyküsü, yabancı bir ülkede doğum yapma ve annenin toplum tarafından reddedilme korkusu anksiyetesini arttırmaktadır.

**Sonuçlar:** Yapılan bu olgu sunumunda gebelik sürecinde ortaya çıkan sağlık sorunları, kültürel adaptasyon ve geçmiş sağlık öyküsü gebenin anksiyete düzeyi ile ilişkilidir. Özellikle mülteci sığınmacı kadınlarda, psikososyal faktörlerin transkültürel hemşirelik yaklaşımı ile değerlendirilmesi önemlidir. Mülteci sığınmacı kadınların sağlıksız koşulları ve ekonomik yetersizlikleri göz önüne alındığında kaliteli hemşirelik bakım ihtiyaçları oldukça fazladır.

**Anahtar Kelimeler:** Plasenta Previa, Grand Multiparite, Anksiyete.

## Evaluation of Perinatal Anxiety in a Follow-up Grand Multiparous Pregnant with Placenta Previa: A Case Report\*

### ABSTRACT

**Aim:** Women experience many changes in pregnancy. Along with these changes, some health problems also arise. Problems which is experienced particularly in the third trimester have an important place in terms of maternal/fetal mortality and morbidity risk. One of these health problems is placental disorders. Adverse conditions can cause high anxiety in women. In this study, it was aimed to evaluate the anxiety status and the factors affecting anxiety in a grand multiparous pregnant woman followed up with the diagnosis of placenta previa.

**Method:** Data were collected using Semi-Structured Interview Form, Perinatal Anxiety Scale. Written informed consent was obtained from the case.

**Results (Case Report):** A 45-year-old pregnant woman of Iraqi origin has been living in Turkey for 5 years. A diagnosis of placenta previa was made in the ultrasonography evaluation. The case's gravida was 11, the parity was 5, the surviving child was 4, miscarriages 4 and 2 deliveries of the case resulted in neonatal death. When the gestational week of the case reached 37, the cesarean section decision was made, and the pregnancy was terminated. Perinatal Anxiety Screening Scale score is 45, which is above the cut-off value. The patient's anxiety about losing her baby, lack of knowledge about cesarean section and the treatments applied, previous pregnancy history, giving birth in a foreign country, and fear of being rejected by the mother by the society increase her anxiety.

**Conclusion:** In the case study, health problems that occur during pregnancy, cultural adaptation and past health history are associated with the anxiety level of the pregnant woman. Especially in refugee women, it is important to evaluate psychosocial factors with a transcultural nursing approach. Considering the unhealthy conditions and economic inadequacies of refugee women, their needs for quality nursing care are quite high.

**Keywords:** Placenta Previa, Grand Multiparity, Anxiety.

<sup>1</sup> Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Yüksek Lisans Öğrencisi, Gazi Üniversitesi Hastanesi, Endokrin- Nefroloji Servisi, ORCID: 0000-0002-3237-4045, e-posta: aslihanxonere@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü. ORCID: 0000-0003-1444-2857, e-posta: sibelpeksoy@gmail.com (Sorumlu Yazar)

<sup>3</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü. ORCID 0000-0002-3070-6560, e-posta: aytenarioz@gmail.com

\* Bu çalışma 17-18 Mayıs 2022’de Ankara’da düzenlenen “2nd International 3rd National Health Care Services Congress” de poster bildiri olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Plasental anomaliler uterusun desidual tabakasında meydana gelen bozukluklar sonucunda trofoblastların patolojik penetrasyonu ile gelişmektedir (Akpak ve Gün, 2013). Placenta, fetal iyilik halinin korunması ve gelişimi için ciddi öneme sahiptir. Placenta yerleşimi ve plasental kan akımının yeterliliği gebeliğin başarılı bir şekilde sonuçlanmasını sağlamaktadır. Plasental anomaliler intrauterin gelişim geriliği (IUGG), düşük doğum ağırlığı (DDA), preterm eylem ve neonatal mortaliteye sebep olabilmektedir (Avşar ve ark., 2021). Plasental anomaliler içerisinde oldukça fazla karşılaşılan placenta previa, plasentanın servikal kanala kadar uzaması veya kanalı kapatacak şekilde internal os üzerine yerleşmesi ile oluşmaktadır. Gebeliğin ikinci trimesterinde da ağrısız kanama ile belirti verebilen placenta previa olgularının etiolojisinde geçirilmiş sezaryen, diğer uterin cerrahiler, derin küretajlar, ileri anne yaşı ve multiparite etken olarak gösterilebilir (Kavukçu ve Çelik-Yılmaz, 2017).

Kadınların gebeliğin üçüncü trimesterinde gelişebilen placenta previa maternal ve fetal sağlıkla doğrudan ilişkidir (Kunt-İşgüder ve ark., 2020). Maternal ve fetal sağlık annenin ruhsal durumunu da etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kadınların gebe olmanın yanında, gebeliğe bağlı gelişebilecek riskler nedeniyle kaygı, korku, endişe ve anksiyete düzeylerinin yüksek olabileceği belirtilmektedir (Güleç-Şatır ve ark., 2020; Kaya-Zaman ve ark., 2018). Gebelik sayısı da anksiyete üzerinde etkili olabilmektedir. Sel ve ark. (2019) çalışmasında multipar gebelerin primipar gebelere göre daha fazla anksiyete yaşadıklarını vurgulamaktadır. Geçmiş obstetrik deneyimler, gebenin ileriki gebeliklerinde anksiyeteyi arttırmaktadır (Karabulutlu ve Yavuz, 2021). Olumsuz deneyim ve koşullar gebelik sürecini, anksiyete ve stresin yoğun yaşandığı bir durum haline getirebilmektedir. Aynı zamanda COVID-19 pandemi süreci, hastanede tedavi ve takip süreci, bilinmezlik duygusu, mülteci kadın olma gibi etkenlerin de anksiyete düzeyini artırabilen önemli bir faktörler olduğu bilinmektedir (Demirel-Bozkurt ve ark., 2022; Turen-Demir ve Kilic, 2020). Bu kapsamda gebelere sağlık hizmetleri sunumunda gebelerin psikososyal yönden risk değerlendirmesinin de yapılması gerekmektedir. Bu olgu sunumunda, placenta previa tanısı konulan grand multipar gebenin yaşadığı perinatal anksiyete ve anksiyeteyi artıran faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler, hastanın yazılı onamı alındıktan sonra, yüz yüze görüşme tekniği ile Perinatal Anksiyete Tarama Ölçeği ve Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu kullanılarak toplanmıştır. Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uyularak, olgu ile görüşme yürütülmüştür. Olgu ile 18 Mart 2022 tarihinde görüşme yapılmıştır.

Perinatal Anksiyete Tarama Ölçeği: Bu ölçek Somerville ve ark. (2014) tarafından geliştirilmiş olup, Yazıcı ve ark (2019) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Likert yapıdaki ölçek 31 madde sayısından oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan "0", en yüksek puan "93" olarak

belirlenmiştir. Ölçeğin kesme değeri 16'dır. Puanın yüksek olması anksiyetenin yüksek olması ile ilişkilidir.

*Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu:* Araştırmacılar tarafından hazırlanan formda sosyo-demografik, genel sağlık ve gebelik öyküsünün yanında açık uçlu sorular da içermektedir. Açık uçlu olarak hazırlanan; “*Gebelik döneminde hastane de yatmak sizi nasıl etkiledi?, Yabancı bir ülkede doğum yapma düşüncesi size nasıl hissettiriyor?, Gebeliğiniz planlı bir gebelik midir?, Çocuk kavramının sizin kültürünüzde nasıl bir anlamı vardır?, Ailenizden ve çevrenizden destek görüyor musunuz?, Daha önce düşüklerinizin ve kaybettiğiniz bebeklerinizin olması sizi endişelendiriyor mu?, Şuan kendinizi nasıl hissediyorsunuz?*” soruları olguya sorulmuştur.

## OLGU SUNUMU

### Sosyo-Demografik Özellikler

Gebe 45 yaşında, ilkokul mezunu, 23 yıllık evlidir. Olgu beş yıldır Türkiye’de yaşamakta olup, Türkçe iletişim kurabilmektedir. Eşi ile üçüncü derece akrabalığı bulunmaktadır.

### Genel Sağlık Öyküsü

Kronik hastalık öyküsü ve daha önce geçirilmiş bir cerrahi operasyonu bulunmamaktadır. Beden kitle indeksi (BKİ) 28.34 kg/m<sup>2</sup>’dir.

### Şimdiki Sağlık Öyküsü

Gebenin kan grubu A Rh negatif (-) olup, Rh uyumsuzluğu bulunmaktadır. Olgunun gravidası 11, paritesi altı, yaşayan çocuğu dört olup, iki doğumu yenidoğan ölümüyle sonuçlanmıştır. Olgunun aynı zamanda toplam dört düşüğü bulunmaktadır. Aile planlaması yöntemlerinden rahim için araç (RİA) kullanan olgu, iki yıl öncesinde kayınvalidesinin “*Ben öleceğim, size vasiyetim bir çocuk daha yapmanız, çocuk evin neşesidir.*” ifadesi üzerine gebe ve eşi, RİA’ yı çıkartma kararı almıştır. Gebenin ifadelerinde “*Bizim Irak’ta, çocuk çok önemlidir ve benim yaşayan 4 çocuğum var, bu bizim için azdır. Çocuk her şeydir, ne kadar çok o kadar ev neşelidir.*” ifadesi ile kadın olarak çocuk doğurmanın ve çok çocuk sahibi olmanın kadınlık değerini arttırdığı inancını ifade etmiştir. Gebelik haftası 36 hafta 6 günlüktür. Olgu, hastane kontrollerinde “plasenta previa” tanısı almış ve riskli gebelik servisine yatışı yapılmıştır. Olgu düzenli antenatal kontrollere gelmiştir. Bulunduğu bölgedeki aile sağlığı merkezi tarafından da eğitimlerin verildiğini belirtmiştir.

2011 yılındaki sağlıklı doğumundan bir ay sonra doğum kontrolü için RİA yerleştirilmiş ve beş yıl sonra RİA yenilenmiştir. 2019 yılında hem kayınvalidesinin etkisi hem de çevresi tarafından az çocuk sahibi olmakla yargılanan olgu, eşi ile karar alarak RİA’yı çıkartmıştır. 2022 yılına kadar erken gebelik döneminde iki adet abortusu gerçekleşen olgu, bu gebeliğinde “*Çok korkuyorum, bebeklerimi kaybediyorum ve sebebini bilmiyorum, çocuk sahibi olmayı çok istiyoruz ama yine bebeğim ölürse diye içim içimi yemektedir.*” ifadesini kullanmıştır. Daha önceki doğumlarının tamamı vajinal doğum ile



sonuçlanan gebenin sezaryene yönelik “*Doktorlar odama geldiklerinde birbirleri ile konuşurlarken anlayabildiğim kadarıyla sezaryen olabilirmişim, ne yapacağım bilemiyorum karnımın kesileceğini düşününce uykularım kaçıyor, bakmam gereken çocuklarım var, yaralarım hemen iyileşmez ise onlarla ilgilenemem, ağlamak istiyorum, bebeğim de ben de buradan çıkalm istiyorum. Keşke eşim yanımda olabilseydi...*” ifadesinden de yer aldığı gibi korku ve endişelerinin oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Gebe, on günlük hastane yatışı ile yakın takip edilmiştir. Genel anestezi uygulanarak sezaryen ile doğum gerçekleştirmiştir. Sezaryen endikasyonu “*plasenta previa & transvers geliş*” olarak belirlenmiştir. Sezaryen işlemi sonrası altı saat kum torbası ile izlenen kadının vital bulguları stabil seyretmiştir. Kanama miktarı düzenli izlenen olguda aşırı vajinal kanama gözlenmemiştir. Yenidoğan 3160 gr ağırlığında kız bebek olarak doğmuştur. Olgunun yataklı klinikte izlem ve bakımı devam ederken, bebeği solunum sıkıntısı sebebiyle yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilmiştir. Olgunun doğum sonrası bebeğinden ayrı kalması, bebeğine yönelik anksiyetesinin doğum sonrasında da devam etmesine sebep olmuştur. Olgunun perinatal anksiyete ölçeği puanı 45’tir. Bu puan kesme değerinin oldukça üzerinde olduğu belirlenmiş olup, anksiyetenin çok yüksek olduğu görülmektedir.

Olgunun tedavisinde ringer laktat, oksitosin, opioid analjezi ve anti-emetik intravenöz uygulamaları bulunmaktadır. Vital bulguları sezaryen öncesi; ateş: 36.5°C, kan basıncı: 127/73mmHg, nabız:75/dk, satürasyon:96/dk, solunum sayısı:20/dk olarak değerlendirilmiştir. Olgunun sezaryen öncesi ağrısı bulunmamaktadır. Sezaryen sonrası vital bulgularından sadece ağrı parametresinde artış gözlenmiştir. Vizüel analog skalaya göre sezaryen sonrası ikinci saat ağrı puanı 2, dördüncü saatte ise 3 puan olarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar bulgularında hemogloblin değerinin 10.6 g/dl olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon ve kanama parametreleri normal sınırlardadır.

## TARTIŞMA

Gebelik süresinin sağlıklı geçirilebilmesi sağlıklı anne, sağlıklı bir toplum için önemlidir. Plasental anomaliler perinatal dönemi riskli hale getirebilmektedir (Kunt-İşgüder ve ark., 2020). Literatürde plasenta previa için risk faktörleri arasında geçirilmiş sezaryen, diğer uterin cerrahiler, uterin küretaj, ileri anne yaşı ve multiparitenin olduğu belirtilmektedir (Iacovelli ve ark., 2018; Kavukçu ve Çelik-Yılmaz, 2017; Kunt-İşgüder ve ark., 2020). Iacovelli ve ark., (2018) sistematik review ve meta-analiz çalışmasında maternal obezite, ileri anne yaşı ve paritenin anormal plasenta invazyonu için önemli risk faktörleri olduğunu vurgulamaktadır. Olgumuzda da bu risk faktörleri arasında multiparite, abortus öyküsü ve ileri anne yaşı bulunmaktadır. Olgumuzda ileri anne yaşı, grand multiparite ve geçirilmiş abortuslar, olgunun bu gebeliğinde olası ek bir sağlık sorunu olmadan da gebeliğini riskli hale getirebilmektedir. Bununla birlikte, yüksek riskli gebeliklerde yaşanan anksiyete, stres ve endişe normal gebeliklere oranla daha fazla olabilmektedir (Üzar-Özçetin ve Erkan, 2019).

Olgumuzun kötü obstetrik öyküsü, uzun süreli hastane yatışının olması, mülteci olması ve tedavi süreci ile ilgili bilinmezlikler anksiyete düzeyini artıran önemli durumlar arasındadır. Olgunun aynı zamanda fetüs sağlığına duyduğu endişe de ruhsal durumu olumsuz etkilemektedir. Fetüs sağlığına duyduğu endişede geçmiş deneyimlerinde olumsuzluklarla karşılaşması etkilidir. Bu durumu destekler nitelikte olan bir çalışmada multipar gebelerin primipar gebelere göre daha fazla anksiyete yaşadıkları vurgulanmaktadır (Sel ve ark., 2019). Geçmiş obstetrik deneyimler, gebenin ileriki gebeliklerinde anksiyeteyi arttırmaktadır (Karabulutlu ve Yavuz, 2021).

Ülkemizde mülteci gebe kadınlara yönelik ücretsiz sağlık hizmeti sunulmaktadır; fakat mülteci kadınlar, iletişim kurmada yetersizlik yaşayabilmekte ve sosyoekonomik zorluklar nedeniyle hastaneye ulaşamama sonucunda, kadınların gebelik döneminde risklerin erken belirlenmesini ve tedaviye erişimi olumsuz etkilenmektedir (Cenkci ve Nazik, 2018). Türk gebeler ve mülteci gebelerin perinatal sonuçlarının kıyaslandığı bir çalışmada, mülteci gebelerde doğuma kadar hiç kayıt yaptırmayanların, adölesan gebeliklerin, paritenin, preterm eylemin, düşük doğum ağırlıklı bebek oranlarının daha yüksek olduğu değerlendirilmiştir (Karbancıoğlu-Cantürk ve ark., 2019). Okman ve ark. (2020) çalışmasında mülteci kadınların iletişim sorunu yaşadıkları ve mülteci gebelerde preterm eylem riskinin yüksek olduğu vurgulanmakta olup, risk faktörleri arasında plasental anomaliler de yer almaktadır. Olgumuzda da plasenta previa ve ilişkili risk faktörlerinden ileri anne yaşı, tekrarlayan abortusular ve grandmultiparite maternal ve fetal sağlığı tehdit eden etmenlerdir.

Savaş döneminde en çok etkilenen savunmasız gruplar arasında kadınlar ve çocuklar bulunmaktadır. Mülteci sığınmacı kadınlar cinsiyet eşitsizlikleri, inanç, kültürel farklılıklar, dil farkı, ekonomik yetersizlikler sebebi ile hassas gruplardır. Zorunlu olarak bu kadınların ülkelerinden ayrılmaları; yoksulluğa, artan fiziksel ve ruhsal hastalıklara sebep olmakta, sürdürülebilir sağlık hizmetleri olan üreme sağlığı, doğum öncesi ve sonrası bakım ile çocuk sağlığı hizmetlerinde aksamalara neden olmaktadır (Özlem ve Gökler, 2021). Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (2019) verilerinde, göçmen kadınlarda olumsuz sağlık davranışlarının ve üreme sağlığı sorunlarının daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (UNFPA, 2019).

Kültürel çeşitlilikler, verilen sağlık bakım hizmetinin kalitesini etkilemektedir. Farklı toplumlardan, kültür ve inançlardan hasta gruplarıyla karşılaşan hemşireler için transkültürel hemşirelik, sağladıkları bakımın temel gerekliliklerinden biridir. Mülteci kadınların aile planlaması yöntemi kullanımı, çocuk sayısı, kadının sahip olduğu toplumsal statü algısı farklı olabilir. Olgumuzda görüldüğü gibi çocuk sayısı yaşadığı toplumda bir statü göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Kadının kendi sağlığını göz ardı ederek çocuk sahibi olma isteği ve bu isteğin nedenleri ancak o kültürü anlayarak yorumlanabilmektedir (Tanrıverdi ve ark., 2018). Kaya ve ark. (2021) çalışmasında, hemşirelerin farklı kültürden hastalar ile sık karşılaştıklarını, çoğunluğun farklı kültürden hasta ile iletişim kurmaya çalıştığını fakat bir grup hemşirenin, hastanın kendisinin kültürel normlarına göre hareket etmesini beklediği vurgulanmaktadır. Mülteci kadınlarla bakım veren hemşirelerin doğru iletişim kurabilmesi

kadının güven duyması, tedavinin devamlılığı, komplikasyonların yönetimi ve anksiyetenin kontrolünde önemlidir. Bilinmezlik ve anksiyetenin artışıdaki en önemli faktörlerden biri iletişim yetersizlikleri olmaktadır. Aynı zamanda kültürel inanışların ebeveynlerin aile planlamasını doğrudan etkilediği olgumuzda gözlenmektedir. Sağlıklı bir toplumun oluşabilmesi için öncelikle doğru aile planlaması gerekmektedir. Doğru planlanmış bir aile planlaması ile maternal fetal sağlık korunabilir. Hemşireler çok farklı yaşamlardan bireylere bakım verebilmeye hazır olmaları gerekir. Hemşirelerin, mülteci kadınlara bakım verirken yetersizlik ve tükenmişlik duygularının önüne geçilmesi için de transkültürel hemşirelik bakım anlayışına ihtiyaç vardır (Artuğ-Cansızlar ve Beydağ, 2022). Göçmen kadınların yaşadıkları üreme sağlık problemleri; uygun sağlık taramaları, bilgilendirici etkinlikler, kampanyalar ile kız çocuklarının eğitime devam edebilmesi, üreme sağlığı tarama testleri (pap smear vb.) ile iyileştirilebilmektedir. Bu bağlamda mülteci kadınların prenatal ve postnatal dönemde sağlığı koruyucu ve geliştirici tedavi ve bakım olanaklarına ulaşabilmeleri sağlanmalıdır (Arslan ve Aktaş, 2021).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu olguda, gebelik sürecinde ortaya çıkan sağlık sorunları, kültürel adaptasyon ve geçmiş sağlık öyküsü gebenin anksiyete düzeyi ile ilişkilidir. Özellikle mülteci kadınlarda, psikososyal faktörlerin transkültürel hemşirelik yaklaşımı ile değerlendirilmesi gerekir. Mülteci kadınların sağlıksız koşulları ve ekonomik yetersizlikleri göz önüne alındığında kaliteli hemşirelik bakım ihtiyaçları oldukça fazladır. Transkültürel hemşirelik yaklaşımı benimsenerek mülteci sığınmacı kadınlara etkili bakım verilebilir.

**Teşekkür:** Çalışmamıza verdiği katkıdan dolayı olgumuza teşekkür ederiz

**Çıkar çatışması:** Makalenin yazar/yazarları, çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

**Yazarlık katkıları:** Fikir/Kavram: A.Ö., S.P.K. ve A.A.D., Tasarım: A.Ö., S.P.K. ve A.A.D., Danışmanlık: S.P.K. ve A.A.D., Veri Toplama: A.Ö. ve S.P.K., Analiz ve/veya Yorum: A.Ö., S.P.K. ve A.A.D., Literatür Tarama: A.Ö. ve S.P.K., Makale Yazımı: A.Ö. ve S.P.K., Eleştirel İnceleme: S.P.K. ve A.A.D.

## KAYNAKLAR

- Akpak, Y., & Gün, İ. (2013). Plasenta perkreta: Histerektomiyle sonlanan gebelik. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 44(1), 30-32. <https://dergipark.org.tr/tr/download/issue-full-file/22022>
- Arslan, M. T., & Aktaş, D. (2021). Being a women in the life brought about by migration: Reproductive health and nursing approach. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 4(3), 215-222. <https://doi.org/10.53493/avryasbd.873485>

- Artuğ Cansızlar, G., & Beydağ, K. (2022). Mülteci gebe ve lohusa kadınlara bakım veren ebe ve hemşirelerin bakım verme ve bakımı sürdürmede yaşadığı güçlükler. *Dünya İnsan Bilimleri Dergisi*, 2022(2), 53-72. <https://doi.org/10.55543/insan.1073747>
- Avşar, F. B., Yavuz, A. F., Desdicioğlu, R., Feykan-Yeğin, G., Özgen, E., Tayarer, A., & Lekesiz, B. (2021). The relationship between 18th-24th gestational weeks placenta location and maternal factors and evaluation of the effect of placenta location to pregnancy outcomes. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 190-198. <https://doi.org/10.53493/avryasyasbd.958045>
- Cenkci, Z., & Nazik, E. (2018). Sığınmacı ve mülteci kadınların yaşadığı sorunlar ve sunulan sağlık hizmetleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(4), 293-299. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/41815/343251>
- Demirel Bozkurt, Ö., Taner, A., & Doğan, S. (2022). Gebelerin COVID-19 pandemi sürecinde anksiyete düzeyleri, baş etme durumları ve etkileyen faktörler. *Atatürk Üniversitesi Yayınları*, 25(2), 69-76. <https://doi.org/10.5152/JANHS.2022.955740>
- Güleç Şatr, D., Eminov, A., & Kavlak, O. (2020). Yüksek riskli gebelerde anksiyete ve depresyon düzeyi ile hemşirelik bakım memnuniyetinin incelenmesi. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(4), 70-75. <https://doi.org/10.34087/cbusbed626744>
- Iacovelli, A., Liberati, M., Khalil, A., Timor-Trisch, I., Leombroni, M., Buca, D., Milani, M., Flacco, M. E., Manzoli, L., Fanfani, F., Cali, G., Familiari, A., Scambia, G., & D'Antonio, F. (2020). Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(3), 471-481. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1493453>
- Karabulutlu, Ö., & Yavuz, C. (2021). Yüksek riskli gebeliklerde depresyon ve anksiyete düzeylerinin sıklığının değerlendirilmesi. *Caucasian Journal of Science*, 8(1), 51-69. <https://doi.org/10.48138/cjo.940892>
- Karbancıoğlu Cantürk, F., Dağlı, S., & Cantürk, M. (2019). Kırşehir ilindeki suriyeli mültecilerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ahi Evran Medical Journal*, 1(3), 6-11. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aemj/issue/44872/459556>
- Kavukçu, G., & Çelik Yılmaz, Y. (2017). Fetüs dışı değerlendirme: Plasenta, umbilikal kord, amniyon, serviks. *Türk Radyoloji Derneği Seminerleri*, 5, 299-312. <https://turkradyolojiseminerleri.org/tr/fetus-disi-degerlendirme-plasenta-umbilikal-kord-amniyon-serviks-16231>
- Kaya Zaman, F., Özkan, N., & Toprak, D. (2018). Gebelikte depresyon ve anksiyete. *Konuralp Tıp Dergisi*, 10(1):20-25. <https://doi.org/10.18521/ktd.311793>
- Kaya, D., Aras Doğan, Ş., & Gölbaşı, Z. (2021). Hemşirelerin kültürlerarası bakım verme konusundaki görüş ve deneyimlerinin incelenmesi. *YOBU Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(3), 111-119. <https://dergipark.org.tr/en/pub/yobusbf/issue/68653/1078317>
- Kunt İşgüder, Ç., Gülcü, S., Bulut, Y., Delibaş, İ., Yurt, T., & Özsoy, A. (2020). Plasenta Previa Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. *Journal of Contemporary Medicine*, 10(1), 18-22. <https://doi.org/10.16899/jcm.591664>
- Okman, E., Beşer Özmen, E., Küçükoğlu Keser, M., Alyamaç Dizdar, E., & Sarı, F. (2020). Mülteci olmak erken term doğum için risk faktörü olabilir mi? *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 357-

359. <https://doi.org/10.38136/jgon.670375>
- Özlem, A., & Gökler, M. (2021). Göçmen kadınlarda üreme sağlığı. *Medical Research Reports*, 4(3), 57-64. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2105870>
- Sel, G., Barut, A., Solak, S., Uslu, S., Gedik, Y., Uzunoğlu, S., & Barut, Z. (2019). Gebelerde anksiyeteye etkisi bulunan faktörler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 28(5), 334-339. <https://doi.org/10.17942/sted.501474>
- Somerville, S., Dedman, K., Hagan, R., Oxnam, E., Wettinger, M., Byrne, S., Coo, S., Doherty, D., & Page, A. C. (2014). The Perinatal Anxiety Screening Scale: development and preliminary validation. *Archives of women's mental health*, 17(5), 443–454. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0425-8>
- Tanrıverdi, S., Söylemez, N., Tanrıverdi, O., & Dilekci, C. (2018). Türkiye'deki mültecilere transkültürel hemşirelik yaklaşımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 40-44. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/annhealthscires/issue/65348/1006837>
- Turen-Demir, E., & Kilic, F. (2020). Determination of the anxiety level in pregnant women who administer to the obstetrics clinic within the COVID-19 pandemia period. *Selçuk Tıp Dergisi*, 36(4), 352-356. <https://doi.org/10.30733/std.2020.01468>
- United Nations Population Fund (UNFPA). (2019). [https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA\\_PUB\\_2019\\_EN\\_State\\_of\\_World\\_Population.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA_PUB_2019_EN_State_of_World_Population.pdf)
- Üzar-Özçetin, Y. S., & Erkan, M. (2019). Yüksek riskli gebelerde psikolojik sağlamlık, algılanan stres ve psikososyal sağlık. *Cukurova Medical Journal*, 44(3), 1017-1026. <https://doi.org/10.17826/cumj.502989>
- Yazıcı, E., Mutu-Pek, T., Uslu-Yuvacı, H., Köse, E., Cevrioglu, S., Yazıcı, A. B., Çilli, A. S., Erol, A., & Aydın, N. (2019) Perinatal Anxiety Screening Scale validiy and reliability study in Turkish (PASS-TR validity and reliability). *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 609-617, <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1506247>