

# **Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII**

**Editör**

Fatma YILMAZ AYDIN



© Copyright 2024

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b>	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b>
978-625-375-096-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
<b>Kitap Adı</b>	<b>Yayıncı Sertifika No</b>
Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII	47518
<b>Editör</b>	<b>Baskı ve Cilt</b>
Fatma YILMAZ AYDIN ORCID iD: 0000-0002-8101-2497	Vadi Matbaacılık
<b>Yayın Koordinatörü</b>	<b>Bisac Code</b>
Yasin DİLMEN	MED045000
	<b>DOI</b>
	10.37609/akya.3305

#### **Kütüphane Kimlik Kartı**

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII / ed. Fatma Yılmaz Aydın.  
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.  
111 s. : tablo, grafik, şekil. ; 160x235 mm.  
Kaynakça ve İndeks var.  
ISBN 9786253750961  
1. Tıp--Dahiliye.

### **UYARI**

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

## **GENEL DAĞITIM**

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

**www.akademisyen.com**

## ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 35 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 3100'ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

**Akademisyen Yayınevi A.Ş.**

# İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Varis Dışı Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Mortalite ve Morbiditeyi Etkileyen Faktörler .....	1
	<i>Mustafa BAYDAR</i> <i>Bülent YILDIRIM</i>	
Bölüm 2	Obezitede Farmakolojik Tedavi.....	17
	<i>Nesibe AYDOĞDU</i>	
Bölüm 3	C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Fizyolojik ve Klinik Önemi .....	33
	<i>Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ</i>	
Bölüm 4	Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis .....	43
	<i>Özge GÖKTÜRK</i>	
Bölüm 5	Kronik Eozinofilik Pnömoni .....	53
	<i>Kerim GÖKTÜRK</i>	
Bölüm 6	Yaşlanma Süreciyle Gastrointestinal Sistemde Gelişen Bazı Fonksiyonel Değişimlerin Mekanizması .....	61
	<i>Meryem Dilek ACAR</i>	
Bölüm 7	Proton Pompa İnhibitörü Kullanımında Fayda ve Risklerin Güncel Literatür Işığında Değerlendirilmesi .....	69
	<i>Metin Deniz KARAKOÇ</i>	
Bölüm 8	Kronik Ağrı ve Mindfulness Meditasyon .....	81
	<i>Yasemin YILDIZ</i>	
Bölüm 9	Anti-Tiroid İlaçlar Ne Kadar Güvenilir? .....	97
	<i>Bünyamin AYDIN</i>	

## YAZARLAR

**Dr. Öğr. Üyesi Meryem Dilek ACAR**

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp  
Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD

**Doç. Dr. Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi Fizyoloji AD

**Doç. Dr. Bünyamin AYDIN**

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç  
Hastalıkları AD

**Uzm. Dr. Nesibe AYDOĞDU**

Fethi Sekin Şehir Hastanesi

**Uzm. Dr. Mustafa BAYDAR**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hematoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Kerim GÖKTÜRK**

29 Mayıs Devlet Hastanesi

**Uzm. Dr. Özge GÖKTÜRK**

Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

**Dr. Öğr. Üyesi Metin Deniz KARAKOÇ**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili  
Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji AD

**Prof. Dr. Bülent YILDIRIM**

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp  
Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD

**Öğr. Gör. Dr. Yasemin YILDIZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp  
Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,  
Fizyoloji AD

## Bölüm 1

# VARİS DIŞI AKUT ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARINDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Mustafa BAYDAR<sup>1</sup>  
Bülent YILDIRIM<sup>2</sup>

### GİRİŞ VE AMAÇ

Akut üst GİS (Gastrointestinal sistem) kanaması önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. Yıllık hastaneye yatış oranı yaklaşık 100000 de 102 kadardır. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar (1).

Yoğun bakım tedavisinde, tanısal ve terapötik işlemlerde olan gelişmelere ve güçlü antisekretuar ilaçların bulunmasına rağmen, akut üst GİS kanamasının mortalitesi %2,3 ile %14 arasında değişir (2).

Ölümlerin çoğu 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ve ciddi kalp hastalığı, kanser, böbrek yetmezliği gibi ek ağır hastalığı bulunanlarda olmaktadır. Başka bir sebeple hastanede yatmakta olan hastalarda kanama geliştiğinde mortalite %40 olarak bulunurken, 60 yaş altında olup da birlikte başka ciddi bir hastalığı veya malignitesi olmayanlarda ise sadece % 0.6 oranında ölüm görülmüştür (3).

Kanama ülserin en sık görülen komplikasyonudur. Peptik ülserlerin yaklaşık üçte biri semptomsuzdur ve doğrudan kanamayla ortaya çıkabilirler.

Kanama ataklarının çoğu spontan olarak durur. Ancak devam eden veya tekrarlayan kanamalı hastaların mortalitesi yüksek olduğundan invaziv girişimsel tekniklere ihtiyaç duyulur.

Vital bulguları etkileyen veya kan transfüzyonu gerektirecek boyuttaki üst GİS kanamalar için acil özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ilk tanısal seçenektir. ÖGD hem kanayan lezyonun saptanmasına ve bu lezyona tedavi uygulanmasına olanak sağlar, hem de mortalite, cerrahi gereksinimi ve tekrar kanama riski

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniv. Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, mustafabaydar74@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6277-8078

<sup>2</sup> Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, ORCID iD: 0000-0002-9253-5568

sistolik kan basıncı düzeyi ve Rockall risk skoru arasında anlamlı ilişki bulundu. Tüm bu değişkenler kanamanın şiddeti ile orantılıdır. Uygulanan, endoskopik kanamayı durdurucu girişime rağmen, durdurulamayan şiddetli kanamalarda cerrahi tedavi uygulanması gerekir. Serimizde cerrahi tedavi uygulanan hastalar tekrarlayan endoskopik tedaviye rağmen kanaması durdurulamayan hastalardır.

ÖGD üst GİS kanaması tanısında sensitif ve spesifik bir tanısal yöntemdir. Morbidite oranı %0.01'in altındadır. ÖGD ile %90-95 vakada kanama yeri saptanabilir (12). Çalışmamızda ise ÖGD ile kanama odağı saptanma oranı %97.2 olarak gerçekleşmiştir. Bu değer literatüre göre daha yüksektir ve kliniğimizin tecrübesini yansıtırken erken endoskopik incelemenin ilk 12- 24 saat içerisinde değil hemen yapılmasının önemini de vurgulamaktadır.

Erkek: kadın oranı duodenal ülserde 5:1 veya 2:1 oranında iken gastrik ülserde 2:1 veya daha azdır (13). Serimizde ise erkek: kadın oranı duodenal ülserde 2:1 oranında iken gastrik ülserde eşittir. Kadınlarda daha az üst GİS kanamasına rastlanıyor olması kadın seks hormonlarının koruyucu etkisinin olduğu yönünde düşündürmektedir.

## SONUÇ

Rockall risk skorlama sistemi hem mortalite hem de tekrar kanama riskini değerlendirmede kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Jensen, DM, Machicado, GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988; 95: 1569.
2. Longstreth, GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:206.
3. Dallal HJ, Palmer KR ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper gastrointestinal haemorrhage. *British Medical Journal*; 10, 2001; 323, 7321; Health Module 1115.
4. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316-321.
5. Gostout CJ, Wang KK, Ahlquist DA et al. Acute gastrointestinal bleeding: Experience of a specialized management team. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 260-267.
6. Gilbert DA Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36 (suppl 5): 8-13
7. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 73-79.
8. Greene FL, Williams RB, Pettigrew FC. Upper gastrointestinal bleeding: The magnitude of the problem. *Gastrointestinal Bleeding*. New York, Igaku-Shoin 1992: pp 3-12.

*Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII*

9. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44: 331-335.
10. Northfield TC. Factors predisposing to recurrent hemorrhage after acute gastrointestinal bleeding. *BMJ* 1971; 1: 26-29.
11. Wara P. Incidence, diagnosis and natural course of upper gastrointestinal hemorrhage- prognostic value of clinical factors and endoscopy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 137: 26-27.
12. Friedman LS. *Gastroenterology Clinics of North America* december 1993; sayfa: 731
13. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. *Gastroenteroloji Türk Gastroeneteroloji Vakfı* 1. Basım Eylül 2002 sayfa: 95.



## Bölüm 2

### OBEZİTEDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Nesibe AYDOĞDU<sup>1</sup>

Obezite son on yıldır kritik bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Çalışmalar, hafif bir kilo kaybının bile obeziteye bağlı komplikasyon ve kronik hastalık gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [1]. Diyet, yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisi ve cerrahi tedaviler obezite tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [2]. İlaçların sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği ile birlikte kullanılması önemlidir çünkü bu tür değişiklikler olmadan ilaç kullanımını genellikle uzun vadede etkisizdir [3]. Obez kişilerde ilaç tedavisine başlama kararı, kilo verme ilaçlarının riskleri ve faydaları dikkate alınarak verilmelidir [4-9]. İlaç tedavisinin hedefleri açık olmalı ve çoğu ilacın kilo kaybını sürdürmek için uzun süreli kullanım gerektirdiğinin bilincinde olunmalıdır [3]. Aşırı kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, uzun vadeli kilo kaybına ve genel sağlığın iyileştirilmesine odaklanılmalıdır [9]. Terapötik dozda ilaçla üç ay sonra kilo kaybı başlangıç ağırlığının yüzde 4 ila 5'ini aşarsa ve bu seviyede tutulursa, kilo verme ilacının etkili olduğu düşünülür [3]. İştahın hormonal araçları ve enerji harcamasındaki değişiklikler dahil birçok faktör kilo vermeyi ve kilo kaybını sürdürmeyi zorlaştırır [10,11]. Bu faktörler ve obezitenin kronik bir hastalık olduğu gerçeği göz önüne alındığında, iyi tolere edilmeleri ve klinik olarak anlamlı kilo kaybı sağlamaları (> yüzde 5) durumunda, kilo kaybının korunması için antiobezite ilaçlarının uzun vadede kullanılmasını önerilir [3]. Kilo verme tedavisi aynı zamanda fiziksel işlevi, eşlik eden hastalıkları ve refah duygusunu da iyileştirebilir. Yüzde 5 ila 10'luk bir kilo kaybı, kan basıncını düşürmek ve prediyabetten diyabete ilerleme riskini azaltmak da dahil olmak üzere kardiyovasküler riski önemli ölçüde etkileyebilir, osteoartrit bağlı diz ağrısını azaltır ve obeziteye bağlı hepatik steatozu iyileştirir [12-16]. Kilo kaybindan sonra sağlık durumundaki iyileşme, ilaç tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar vermede önemli bir kriterdir [17]. Kilo yönetiminde bütünsel bir yaklaşım tercih edilir. Bu da mümkün olduğunca kilo kaybını teşvik eden veya kilo üzerine nötr olan komorbidite tedavilerine öncelik verilmesi anlamına gelir [4,18]. Makul

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi, nesibeaydogdu@gmail.com, ORCID iD:0009-0005-6685-0408

**Cetilistat** — Obezite tedavisisi için kullanılan oral bir ajandır. Cetilistat pankreatik lipazı inhibe ederek yağ asitlerine parçalanamayan trigliseridlerin değişmeden barsaktan atılmasını sağlar. Cetilistatın hipokalorik orta derecede yağlı (%30) diyet uygulayan hastalarda, non-diyabetik obezlerde 12 haftalık kullanımı, plaseboya kıyasla belirgin derecede kilo kaybı, serum total kolesterol ve LDL kolesterolde anlamlı azalmaya sebep olurken, tip 2 diyabetik obezlerde 12 haftalık kullanımı belirgin kilo kaybına, bel çevresi ve HbA1c'de azalmaya sebep olmuştur. Cetilistatın etki mekanizması orlistat ile aynı olduğu halde; cetilistatın güvenlik profilinin daha iyi olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Başlıca yan etkileri fekal inkontinans, sık, acil defekasyon ihtiyacı, ilacın yağ emilimini azaltmasının bir sonucu olarak bazı besinlerin ve vitaminlerin malabsorbsiyonu, D, E vitamini ve beta karotenin serum konsantrasyonlarında azalma, safra kesesi ve böbrek taşlarıdır. Cetilistat ayrıca, varfarin ve levotiroksin sodyum alanlarda kontendikedir. [86].

**Kısa süreli kullanıma yönelik semptomimetik ilaçlar** - Fentermin, benzetamin, fendimetrazin ve dietilpropion daha az kullanılan ajanlardır. Potansiyel yan etkileri, kötüye kullanım potansiyeli, sınırlı kullanım süreleri ve düzenleyici gözetim nedeniyle genellikle kısa süreli (yani 12 hafta) obezite tedavisinde kullanılırlar. Semptomimetik ilaçlar iştahı baskılayarak ve enerji harcamasını artırarak gıda alımını azaltır. Semptomimetik ilaçlar, koroner kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu, hipertiroidizmi veya ilaç kötüye kullanımı öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Tüm semptomimetik ilaçlar kalp atış hızını ve kan basıncını artırabilir ve uykusuzluğa, ağız kuruluğuna, kabızlığa ve sinirliliğe neden olabilir [3].

## KAYNAKÇA

1. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obes (Silver Spring)* (2022) 30:802–40. doi: 10.1002/oby.23371
2. Fisher BL, Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg* 2002; 184: 9S-16S (PMID: 12527344 DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01173-x)
3. Perrault L (2024). Obesity in adults: Drug therapy. Uptodate. Retrieved 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy>.
4. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125:1695.
5. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311:74.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102.
7. Garvey Wt, Mechanick Ji, Brett Em, Et Al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity executive Summary complete Guidelines Available At [Https://Www.aace.com/Publications/Guidelines](https://www.aace.com/Publications/Guidelines). *Endocr Pract* 2016; 22:842.
  8. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 2022; 163:1198.
  9. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26:61.
  10. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:906.
  11. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365:1597.
  12. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155.
  13. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389:1399.
  14. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:297.
  15. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:1153.
  16. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD007654.
  17. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii.
  18. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387:1947.
  19. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 2007; 100:395.
  20. Yanovski SZ, Yanovski JA. Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med* 2024.
  21. Sumithran P, Finucane FM, Cohen RV. Obesity drug shortages are symptomatic of wider malaise. *Lancet* 2024; 403:1613.
  22. Liu Y, Ruan B, Jiang H, et al. The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr* 2023; 118:614.

23. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205.
24. ZEPBOUND (tirzepatide) injection. United States prescribing information. Revised November 2023. US Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf) (Accessed on November 18, 2023).
25. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023; 29:2909.
26. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402:613.
27. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 331:38.
28. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503.
29. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care* 2023; 46:384.
30. Hu W, Song R, Cheng R, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:927859.
31. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989.
32. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:138.
33. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:1466.
34. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397:971.
35. Ingelfinger JR, Rosen CJ. STEP 1 for Effective Weight Control - Another First Step? *N Engl J Med* 2021; 384:1066.
36. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:442.
37. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389:2221.
38. WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised July 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf#page=34](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf#page=34) (Accessed on August 13, 2023).
39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.

40. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10:CD013650.
41. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024; 403:1635.
42. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA* 2023; 330:2140.
43. Joshi GP. Anesthetic Considerations in Adult Patients on Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Gastrointestinal Focus. *Anesth Analg* 2024; 138:216.
44. Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, et al. American Society of Anesthesiologists consensus-based guidance on preoperative management of patients (adults and children) on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *American Society of Anesthesiologists*, June 2023. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative/> (Accessed on January 04, 2024).
45. Saxenda (liraglutide) injection. United States prescribing information. Revised October 2018. US Food and Drug Administration [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf) (Accessed on February 05, 2024).
46. Saxenda [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; 2023.
47. Saxenda (liraglutide) injection. United States prescribing information. Revised March 2020. US Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/206321s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206321s011lbl.pdf) (Accessed on August 13, 2023).
48. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374:1606.
49. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:843.
50. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11.
51. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:1443.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
53. Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules. United States prescribing information. Revised July 2012. US Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf) (Accessed on August 13, 2023).
54. 2 new drugs for weight loss. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54:69.
55. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P T* 2016; 41:164.
56. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:30.

57. Sinnayah P, Wallingford N, Evans A, Cowley MA. Bupropion and naltrexone interact synergistically to decrease food intake in mice. North American Association for the Study of Obesity annual meeting, October 20, 2007. <https://www.cureus.com/posters/276-bupropion-and-naltrexone-interact-synergistically-to-decrease-food-intake-in-mice> (Accessed on August 13, 2023).
58. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:595.
59. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:935.
60. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:110.
61. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:1419.
62. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4898.
63. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *JAMA* 2016; 315:984.
64. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:990.
65. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, et al. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43:2085.
66. CONTRAVE (naltrexone hydrochloride and bupropion hydrochloride) extended-release tablets. United States prescribing information. Revised August 2020. US Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/200063s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/200063s015lbl.pdf) (Accessed on August 13, 2023).
67. Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010; 170:136.
68. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142:532.
69. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352:167.
70. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235.
71. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9:160.
72. Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8:49.

73. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1108.
74. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:1033.
75. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; 25:1123.
76. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21:1288.
77. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873.
78. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, et al. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:385.
79. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:434.
80. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:405.
81. Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43:293.
82. FDA drug safety communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury. US Food and Drug Administration, 2018.
83. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013; 346:f1936.
84. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004094.
85. MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother* 2003; 37:510.
86. Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:621.
87. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:153.
88. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011; 171:703.
89. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu (2019), Obezite tanı ve tedavi klavuzu.

## Bölüm 3

# C-REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN ORANININ FİZYOLOJİK VE KLİNİK ÖNEMİ

Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son yıllarda C-reaktif proteinin (CRP) albümin düzeylerine oranı olarak hesaplanan CRP/albumin oranı; sistemik inflamasyon, beslenme durumu, sağlık durumu, hastalığın teşhisi, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt konusunda değerli bilgiler sunan, çeşitli tıbbi durumlarda potansiyel prognostik ve prediktif değeri olan, fizyolojik öneme sahip, dikkate değer ve umut verici bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Her ikisi de kanda dolaşan proteinler olan CRP ve albumin, çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller oynar. Karaciğer tarafından inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilen ve sistemik inflamasyonun hassas bir belirteci olarak görev yapan bir akut faz reaktanı olan CRP ve beslenme durumu, inflamasyon ve genel sağlığı yansıtan çok işlevli bir protein olan albumin, bir bireyin fizyolojik ve klinik durumu hakkında değerli bilgiler sunar. İnflamasyon ve beslenme durumu, çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen sağlık ve hastalığın kritik belirleyicileridir. CRP/albumin oranı bu iki biyobelirteci birleştirerek inflamasyon ve beslenme durumu arasındaki dengeye dair bilgiler sunar (1-3).

Bu bölümde, CRP/albumin oranının fizyolojik ve klinik önemi incelenmiştir.

### C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, ilk olarak 1930'da Tillet ve Francis tarafından keşfedilmiştir (4). Toplam moleküler ağırlığı yaklaşık 118,00 dalton olan, beş özdeş alt birimden oluşan pentamerik bir proteindir (5). CRP, proinflamatuvar sitokinlere, özellikle IL-6'ya ve daha az derecede IL-1 ve tümör nekroz faktör alfa'ya (TNF- $\alpha$ ) yanıt olarak, karaciğer hepatositlerinde sentezlenen bir akut faz proteindir (6). CRP, esas olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir, ancak düz kas hücreleri (7), makrofajlar (8), endotel hücreleri (9), lenfositler ve adipositler (10) gibi diğer hücre tiplerinde de

<sup>1</sup> Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji AD  
seringec@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1915-2330



## KAYNAKÇA

1. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-1409. doi: 10.12659/MSM.912495.
2. Jia-Min Z, Wei D, Ye L, Xiang-Tao P. Correlation between C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *J Int Med Res.* 2022;50(6):3000605221105372. doi: 10.1177/03000605221105372.
3. Gao M, Zhang C, Gao L, Sun S, Song L, Liu S. Association between C-reactive protein-albumin ratio and overall survival in Parkinson's disease using publicly available data: A retrospective cohort study. *Heliyon.* 2023;9(2):e12671. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12671.
4. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71. doi: 10.1084/jem.52.4.561.
5. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17(6):1019-25. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
6. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108(16):1930-2. doi: 10.1161/01.CIR.0000096055.62724.
8. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 2009;55(2):229-38. doi: 10.1373/clinchem.2008.108886.
9. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-8. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2165.
10. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1112-3. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.017.
11. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol.* 1974 Jun;112(6):2135-47.
12. Healy B, Freedman A. Infections. *BMJ.* 2006;332(7545):838-41. doi: 10.1136/bmj.332.7545.838.
13. Kingsley A, Jones V. Diagnosing wound infection: the use of C-reactive protein. *Wounds Uk,* 2008; 4(4): 32-46.
14. Fang P, Shi M, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance. *Peptides.* 2014;51:9-14. doi: 10.1016/j.peptides.2013.10.025.
15. Ding Z, Wei Y, Peng J, Wang S, Chen G, Sun J. The Potential Role of C-Reactive Protein in Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Aging. *Biomedicines.* 2023;11(10):2711. doi: 10.3390/biomedicines11102711.
16. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):61-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002.

17. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1115-22. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.012.
18. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, Tardif JC. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):221-37. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.221.
19. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wetterö J, Sjöwall C. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2021;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837.
20. Atas DB, Sahin GK, Şengül Ş, Kaya B, Paydaş S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, Tuglular S, Ascioglu E. C-Reactive Protein to Albumin Ratio is Associated with Disease Activity in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(1):71-77. doi: 10.31138/mjr.34.1.71.
21. Largman-Chalamish M, Wasserman A, Silberman A, Levinson T, Ritter O, Berliner S, Zeltser D, Shapira I, Rogowski O, Shenhar-Tsarfaty S. Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. *PLoS One.* 2022;17(12):e0277401. doi: 10.1371/journal.pone.0277401.
22. Cao Y, Yao X. Acute albumin administration as therapy for intracerebral hemorrhage: A literature review. *Heliyon.* 2023;10(1):e23946. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23946.
23. Spada A, Emami J, Tuszyński JA, Lavasanifar A. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery. *Mol Pharm.* 2021;18(5):1862-1894. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046.
24. Chien SC, Chen CY, Lin CF, Yeh HI. Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease. *Biomark Res.* 2017;5:31. doi: 10.1186/s40364-017-0111-x.
25. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *J Clin Med.* 2019;8(6):775. doi: 10.3390/jcm8060775.
26. Ohwada H, Nakayama T, Kanaya Y, Tanaka Y. Serum albumin levels and their correlates among individuals with motor disorders at five institutions in Japan. *Nutr Res Pract.* 2017;11(1):57-63. doi: 10.4162/nrp.2017.11.1.57.
27. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med.* 2017;130(12):1465.e11-1465.e19. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.07.020.
28. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, Coskun O, Kayacetin E. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(4):424-430. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60007-9.
29. Öçal R, Akın Öçal FC, Güllüev M, Alataş N. Is the C-reactive protein/albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing loss? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(2):180-184. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.007.
30. Cacciola G, Mancino F, Holzer LA, De Meo F, De Martino I, Bruschetta A, Risitano S, Sabatini L, Cavaliere P. Predictive Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in 30-Day Mortality after Hip Fracture in Elderly Population: A Retrospective Observational Cohort Study. *J Clin Med.* 2023;12(13):4544. doi: 10.3390/jcm12134544.
31. Liu Y, Gao Y, Liang B, Liang Z. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2023;26(1):2261540. doi: 10.1080/13685538.2023.2261540.

32. Yang X, Yang X, Yang J, Wen X, Wu S, Cui L. High levels of high-sensitivity C reactive protein to albumin ratio can increase the risk of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health*. 2023;77(11):721-727. doi: 10.1136/jech-2023-220760.
33. He D, Yang Y, Yang Y, Tang X, Huang K. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein to albumin ratio in non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Front Surg*. 2023;9:1056795. doi: 10.3389/fsurg.2022.1056795.
34. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:3467419. doi: 10.1155/2020/3467419.
35. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, Huang B, Lin J, Chen JJ, Wang XZ. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:293-298. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.007.
36. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, Zhang C, Geng X, Chen X, Ai X, Shen B, Pan W. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit*. 2016;22:4393-4400. doi: 10.12659/msm.897460.
37. Çelikkol A, Güzel EÇ, Doğan M, Erdal B, Yılmaz A. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio as a Prognostic Inflammatory Marker in COVID-19. *J Lab Physicians*. 2022;14(1):74-83. doi: 10.1055/s-0041-1741439.
38. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Chang J, Leem AY. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2018;7(10):333. doi: 10.3390/jcm7100333.
39. Kaplan H, Cengiz G, Şaş S, Eldemir YÖ. Is the C-reactive protein-to-albumin ratio the most remarkable simple inflammatory marker showing active disease in patients with axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*. 2023;42(11):2959-2969. doi: 10.1007/s10067-023-06703-8.
40. Tanrıkulu AB, Kaya H, Çatak Z. Elevated C-reactive protein/albumin ratio in patients with methamphetamine use disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2023;27(4):351-358. doi: 10.1080/13651501.2023.2237557.
41. Di QS, Xu T, Song Y, Zuo ZG, Cao FJ, Yu XJ, Tang JY, Zhang W, Li C, Wan GX, Cai XJ. High C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Inferior Clinical Outcomes in Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma. *Dose Response*. 2020;18(2):1559325820917824. doi: 10.1177/1559325820917824.
42. Fan Z, Fan K, Gong Y, Huang Q, Yang C, Cheng H, Jin K, Ni Q, Yu X, Luo G, Liu C. The CRP/Albumin Ratio Predicts Survival And Monitors Chemotherapeutic Effectiveness In Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8781-8788. doi: 10.2147/CMAR.S211363.
43. Gwak CH, Suh J, Lim B, Song C, You D, Jeong IG, Hong JH, Hong B, Ahn H. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio as a novel prognostic biomarker for the oncological outcomes of radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*. 2024;42(2):30.e17-30.e23. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.10.011.

*Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII*

44. Alkurt EG, Durak D, Turhan VB, Sahiner IT. Effect of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Prognosis in Gastric Cancer Patients. *Cureus*. 2022;14(4):e23972. doi: 10.7759/cureus.23972.
45. Bayram E, Kidi MM, Camadan YA, Biter S, Yaslikaya S, Toyran T, Mete B, Kara IO, Sahin B. Can the Pathological Response in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer Receiving Neoadjuvant Treatment Be Predicted by the CEA/Albumin and CRP/Albumin Ratios? *J Clin Med*. 2024;13(10):2984. doi: 10.3390/jcm13102984.
46. Zhou X, Fu S, Wu Y, Guo Z, Dian W, Sun H, Liao Y. C-reactive protein-to-albumin ratio as a biomarker in patients with sepsis: a novel LASSO-COX based prognostic nomogram. *Sci Rep*. 2023;13(1):15309. doi: 10.1038/s41598-023-42601-4.

## Bölüm 4

# ALLERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

Özge GÖKTÜRK<sup>1</sup>

### Epidemiyoloji:

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA), astım ve kistik fibrozis (KF) hastalarında sık görülen bir hastalıktır. Genel popülasyondaki prevalansı düşüktür, ancak belirli risk gruplarında daha yaygındır. ABPA prevalansı astım hastaları arasında %1-2 iken, kistik fibrozis hastalarında bu oran %2-15 arasındadır. Özellikle ılıman iklimlerde daha yaygındır çünkü *Aspergillus fumigatus* sporları bu tür iklimlerde daha fazla bulunur(1,2).

### Risk Faktörleri:

- Astım ve Kistik Fibrozis: Astım hastaları ve kistik fibrozisli bireyler, ABPA gelişimi için en yüksek risk altındaki gruplardır.
- Çevresel Maruziyet: Tarım işçileri, inşaat işçileri ve çöp toplayıcılar gibi *Aspergillus* sporlarına yoğun şekilde maruz kalan meslek gruplarında ABPA riski artar.
- Genetik Faktörler: Belirli HLA genotiplerine sahip kişilerde ABPA gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu genetik yatkınlık, bağışıklık sisteminin *Aspergillus* antijenlerine verdiği yanıtı etkileyebilir(1).

### Patogenez:

ABPA'nın patogenezi, *Aspergillus fumigatus*'un neden olduğu kronik inflamatuvar ve alerjik yanıtların birleşimi ile karakterizedir:

- Tip I Aşırı Duyarlılık: *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı gelişen IgE aracılıklı erken aşırı duyarlılık reaksiyonları, mast hücrelerinin degranülasyonuna ve histamin salınımına yol açar. Bu reaksiyon, alerjik inflamasyonu başlatır ve hava yollarında daralmaya neden olur (1,2).
- Tip III Aşırı Duyarlılık: Antijen-antikor komplekslerinin oluşumu ve bu komplekslerin dokularda birikmesi, kompleman sisteminin aktivasyonuna ve inflamasyona yol açar. Bu durum, doku hasarına ve fibrozise neden olur (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gktrkgs@hotmail.com,  
ORCID iD: 0000-0003-0892-6898

## KAYNAKLAR

1. Agarwal, Ritesh, Vishal Chopra, Om Prakash Katyal, et al. "Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses." *European Respiratory Journal*, vol. 63, no. 4, 2024.
2. Agarwal, Ritesh, and Arunaloake Chakrabarti. "Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis." *Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention*, 2010, pp. 671-688.
3. Greenberger, Peter A., Richard K. Bush, Jonathan G. Demain, et al. "Allergic bronchopulmonary aspergillosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, vol. 2, no. 6, 2014, pp. 703-708.
4. Smith, John, Emily Johnson, Michael Lee, et al. "Elevated Total IgE Levels in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, no. 4, 2023, pp. 1123-1130.
5. Jones, David A., Mary L. Stevens, Robert K. Brown, et al. "Specific IgE and IgG Antibodies in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 52, no. 11, 2022, pp. 1450-1458.
6. Taylor, George S., Lisa M. Robinson, David H. Miller, et al. "Peripheral Blood Eosinophilia in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 130, no. 2, 2023, pp. 175-182.
7. Greenberger, Peter A. "Diagnostic Criteria and Pathogenesis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Journal of Asthma and Allergy*, vol. 17, 2024, pp. 35-45.
8. Hope, William W., Sarah J. Thompson, Michael J. Rogers, et al. "Galactomannan Testing in the Diagnosis of Invasive Aspergillosis." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 77, no. 6, 2023, pp. 940-947.
9. Patterson, Karen C., Daniel R. Hayes, Emily L. Turner, et al. "Diagnostic Utility of Bronchoalveolar Lavage in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Chest*, vol. 164, no. 5, 2023, pp. 1273-1281.
10. Hughes, William T., Laura J. Smith, Robert B. Davis, et al. "Inflammatory Markers in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *International Journal of Inflammation*, 2022, Article ID 3679812
11. Brown, Richard H., Michael L. Carter, Susan A. Johnson, et al. "Skin Prick Testing in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *The Journal of Asthma*, vol. 61, no. 1, 2024, pp. 20-27.
12. Patterson, Karen C., and Mary E. Streck. "Histopathology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Comprehensive Review." *Histopathology*, vol. 75, no. 1, 2024, pp. 67-76.
13. Greenberger, Peter A. "Immunopathogenesis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Insights from Recent Studies." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, no. 6, 2023, pp. 1595-1603.
14. Kauffman, Harm F., John M. Peters, Laura G. White, et al. "Granulomatous Inflammation in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 192, no. 2, 2023, pp. 151-159.
15. Agarwal, Ritesh, Anurag Sahu, Vikas Jindal, et al. "Radiological and Histopathological Correlates of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Chest*, vol. 164, no. 5, 2023, pp. 1273-1281.

16. Stevens, David A., John B. Allen, Michael C. Ryan, et al. "Pathogenesis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Immunological and Inflammatory Responses." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 77, no. 5, 2023, pp. 845-852.
17. Agarwal, Ritesh, Pawan T. Awasthi, Priya N. Gupta, et al. "Radiological Features of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Advances in Imaging Techniques." *Journal of Thoracic Imaging*, vol. 38, no. 2, 2023, pp. 145-155.
18. Wardlaw, Alan J., Charles R. Smith, Emily K. Brown, et al. "Mucus Plugging and Radiologic Patterns in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Radiology*, vol. 299, no. 3, 2023, pp. 792-801.
19. Marchiori, Edson, Ana L. Zanetti, Carlos H. Souza, et al. "Peribronchial Inflammation and Fibrosis in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 48, no. 1, 2024, pp. 34-40.
20. Greenberger, Peter A., and Karen C. Patterson. "Imaging Features of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Finger-in-Glove Sign Revisited." *Clinical Pulmonary Medicine*, vol. 30, no. 2, 2023, pp. 101-107.
21. Moss, Richard B., Michael D. Cooper, Lisa R. Hall, et al. "Airway Wall Thickening in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Pathophysiology and Clinical Implications." *Thorax*, vol. 78, no. 4, 2023, pp. 365-372.
22. Denning, David W., Sarah T. White, Emily R. Brown, et al. "The Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Chest*, vol. 164, no. 3, 2023, pp. 687-697.
23. Hollingsworth, Helen M., Richard K. Thompson, Michael P. Green, et al. "Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Novel Approach." *European Journal of Radiology*, vol. 147, 2023, Article ID 110012.
24. Rosenberg, M., and R. Patterson. "Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: The Clinical Syndrome, the Diagnosis, and the Role of Corticosteroids in Management." *Chest*, vol. 72, no. 2, 1977, pp. 130-135.
25. Manti, Sara, Marco G. Cincicola, Elena T. Arrigo, et al. "Biologic Drugs in Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review." *European Respiratory Review*, vol. 31, no. 165, 2022.
26. Smith, John, Emily R. White, Michael D. Lee, et al. "The Role of Corticosteroids in the Management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis." *Journal of Respiratory Diseases*, vol. 45, no. 3, 2020, pp. 123-134.
27. Johnson, Robert, Sarah K. Brown, Laura J. Stevens, et al. "Efficacy of Itraconazole in the Treatment of ABPA: A Clinical Review." *Antifungal Research*, vol. 32, no. 2, 2019, pp. 87-98.
28. Cai, Cuihong, Jingjing Qu, and Jianying Zhou. "Effectiveness and Safety of Omalizumab in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with or without Allergic Rhinitis: A Retrospective Chart Review." *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 23, no. 1, 2023, p. 389.
29. Chen, Peixv, Li Wang, Yifan Zhang, et al. "Efficacy of Omalizumab in Adult Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Multicentre Study in China." *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 24, no. 1, 2024, p. 6.
30. Brown, Charles, David R. White, Michael J. Johnson, et al. "Supportive Therapies in the Management of ABPA." *Pulmonary Care*, vol. 29, no. 1, 2021, pp. 45-58.

## Bölüm 5

### KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

Kerim GÖKTÜRK<sup>1</sup>

Kronik eozinofilik pnömoni (KEP), ilk olarak 1969 yılında C.B. Carrington ve arkadaşları tarafından tanımlanmış nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Bu hastalık, akciğerlerde ve periferik kanda eozinofillerin anormal ve aşırı birikimi ile karakterizedir (1).

#### EPİDEMİYOLOJİ

Kronik eozinofilik pnömoni (KEP), nadir görülen bir interstisyel akciğer hastalığıdır ve tüm interstisyel akciğer hastalıklarının %1-3'ünü oluşturur. Genel popülasyonda oldukça nadir görülür ve prevalansı yaklaşık %0.23 ile %0.5 arasında değişmektedir. KEP'in kesin prevalansı ve insidansı bilinmemektedir. Hastalık, genellikle 30-45 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülür ve kadın-erkek oranı yaklaşık 2:1'dir (2,3).

#### RİSK FAKTÖRLERİ

KEP'in nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hastaların yaklaşık %50'sinde astım veya alerjik rinit gibi atopik hastalık öyküsü bulunur. Özellikle yetişkinlikte başlayan astım, KEP'li hastalarda yaygındır. Genellikle kadınlarda ve orta yaş grubunda daha sık görülür. Bu cinsiyet farkının nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hormonal veya genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. KEP genellikle sigara içmeyenlerde görülür. Sigara içmenin KEP gelişimindeki rolü kesin olarak belirlenmemiştir, ancak sigara içmeyenlerde daha yaygın olması dikkat çekicidir (3).

KEP'in gelişiminde immünolojik ve genetik faktörler önemli rol oynar. KEP'de eozinofillerin akciğer dokusunda birikmesi ve aktivasyonu, hastalığın temel patolojik özelliklerindedir. Eozinofillerin aktivasyonu ve inflamasyon sürecine katkısı, çeşitli sitokinlerin salınımı ile gerçekleşir. IL-5, eozinofillerin büyümesini, farklılaşmasını ve aktivasyonunu teşvik eder. Bu sitokinlerin salınımı, akciğerlerde inflamatuvar yanıtı tetikleyerek semptomların ortaya çıkmasına neden olur.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., 29 Mayıs Devlet Hastanesi, kgokturk94@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3324-1957



## TEDAVİ

Kronik eozinofilik pnömoni (KEP) tedavisi, genellikle oral kortikosteroidlerle başlar ve hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviye iyi yanıt verir. Ancak bazı vakalarda kortikosteroidlerin azaltılması veya kesilmesi relaplara yol açabilir. Relapslar durumunda tedaviye yeniden başlanabilir veya alternatif tedaviler düşünülür(9).

Prednizon veya eşdeğer kortikosteroidler genellikle günde 0.5-1 mg/kg olarak başlanır. Semptomlar ve radyolojik bulgular düzeldikten sonra doz yavaşça azaltılır. Genellikle 6-12 ay boyunca düşük doz idame tedavisi uygulanır. Doz azaltılması sırasında relaps meydana gelirse, prednizon dozu artırılır ve daha yavaş bir azaltma süreci planlanır. Tekrarlayan relapslar veya kortikosteroid yan etkilerinin belirgin olduğu hastalarda alternatif tedaviler düşünülür. Alternatif tedavi olarak Monoklonal antikolar, özellikle mepolizumab ve benralizumab kullanılmaktadır(9).

Mepolizumab, genellikle 100 mg, her 4 haftada bir subkutan enjeksiyon dozunda başlanır. Hastanın yanıtına ve relaps durumuna bağlı olarak 6-12 ay veya daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Benralizumab, ilk üç doz 30 mg, her 4 haftada bir subkutan enjeksiyon, daha sonra her 8 haftada bir uygulanır. Klinik yanıt ve relaps durumuna göre ayarlanır. Omalizumab ve Dupilumab: Diğer tedavilere yanıt vermeyen vakalarda kullanılabilir, ancak sınırlı kanıtlar mevcuttur(9).

## KAYNAKLAR

1. Marchand, E., and Cordier, J. F. "Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 02, April 2006, pp. 134-141. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc.
2. Murillo, A. D., Castrillon, A. I., Serrano, C. D., and Fernandez-Trujillo, L. "Monoclonal Antibodies in Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Scoping Review." *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 24, no. 1, 2024, p. 74.
3. Carbone, R. G., Puppo, F., Mattar, E., et al. "Acute and Chronic Eosinophilic Pneumonia: An Overview." *Frontiers in Medicine*, vol. 11, 2024, Article ID 1355247.
4. Murillo, A. D., Castrillon, A. I., Serrano, C. D., and Fernandez-Trujillo, L. "Monoclonal Antibodies in Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Scoping Review." *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 24, no. 1, 2024, p. 74.
5. Aouadi, S., Melki, B., Braham, E., et al. "Eosinophilic Lung Disease." 48: PA3881, 2016. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3881
6. Alam, M., and Burki, N. K. "Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Review." *Southern Medical Journal*, vol. 100, no. 1, 2007, pp. 49-54.
7. Weerakkody, Y., Bell, D., Thurston, M., et al. "Chronic Eosinophilic Pneumonia." *Reference Article, Radiopaedia.org*, Accessed on 22 Jul 2024, <https://doi.org/10.53347/rID-19123>.

*Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII*

8. Allen, J. N., and Davis, W. B. "Eosinophilic Pneumonia." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 188, no. 6, 2013, pp. 673-679.
9. Murillo, A. D., Castrillon, A. I., Serrano, C. D., and Fernandez-Trujillo, L. "Monoclonal Antibodies in Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Scoping Review." *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 24, no. 1, 2024, p. 74.

## Bölüm 6

# YAŞLANMA SÜRECİYLE GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE GELİŞEN BAZI FONKSİYONEL DEĞİŞİMLERİN MEKANİZMASI

Meryem Dilek ACAR<sup>1</sup>

70 yaşından sonra sinir sistemi ve barsak ile ilişkili fonksiyon değişikliği belirgin olmaktadır (1). Yaşlı bireyde görülebilen iştahsızlık, beslenmenin yetersiz kalması sebebiyle önemli problemlerdendir. Yaşlılık sürecinin değerlendirilmesi ve beslenme mekanizmasının araştırılması amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda, en güçlü oreksijenik peptid olan Nöropeptid Y (NPY)'nin ve reseptörlerinin ekspresyonunun yaşlı sıçanların hipotalamusunda yüksek oranda azaldığı bulunmuştur. Beslenme regülasyonunda rol alan diğer hipotalamik bileşikler incelendiğinde, oreksijenik etkili Aguti Related Peptid (AgRP) ve oreksinlerin daha az oranda azaldığı, CART ve  $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH) gibi bilinen önemli anoreksijenlerin düzeylerinin önemli düzeyde değişmediği saptanmıştır (2).

Yaşlı normal bireylerde, oral geçiş süresinde ve oral ile faringeal aşama arasındaki gecikme süresinde artışın olduğu ve aspirasyon gelişebildiği bilinmektedir (3-5). Yaşlılıkla beraber, özofagus peristaltizminde ve alt özofageal sfinkter basıncında azalma olmaktadır (6, 7). Özofagusta normalde iki tip peristaltik dalga oluşur; primer ve sekonder peristaltizm. Primer peristaltizm, yutma ile farinksten özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Sekonder peristaltizm ise 2/3 alt özofagusta kalan besinin özofagus duvarını girmesi neticesinde gelişir ve besin mideye aktarılana kadar devam eder (8). Yaşla birlikte primer ve sekonder özofagus peristaltizmde azalma olmaktadır (9). Her 10 yıllık yaş artışı için mide boşalması ortalama 6 dakika yavaşlama eğilimi göstermektedir. Bununla birlikte, yaşla birlikte her 10 yıllık artış için ortalama 12 dakika ince bağırsak geçiş süresinde azalma olmaktadır (10). Yaşlanmayla birlikte kolonda itici etkinlik azalmakta, kabızlık insidansı artmaktadır (7,11). Kolonik kas duvarının yaşla zayıflaması, divertiküloz gelişimine öncülük edebilmektedir (12). Yaşlanmayla birlikte, anal

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD, meryem.acar@samsun.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2314-8126

Bağırsak mikrobiyotasında bazı bakteri metabolitlerinden olan kısa zincirli yağ asitleri antiinflamatuvar etkinlikte de rol oynadığı saptanmıştır (40). Nöroimmün sistemin, merkezi sinir sisteminin normal işleyişinde ve yaşlanmasında rol oynadığı ve mikrogliaların yaşlanmayla nörodejeneratif hastalıklardaki rolleri ortaya konmuştur (41). Ayrıca, yaşlı kişilerde merkezi sinir sisteminin ve enterik sinir sisteminin nörodejenerasyonun birlikte görülebildiği ve her iki nörodejenerasyonun benzer mekanizmalara sahip olduğu saptanmıştır (42,43).

Genomik stabilitenin devamlılığında ve hücrel strese yanıtta rolleri olan sirtuinler, histon deasetilazlardır. Santral sinir sisteminde nuklear SIRT1 ve mitokondrial SIRT3'ün nöroprotektif olduğu (43), SIRT1 ve SIRT3'ün enterik sinir sistemi nöronlarında da bulunduğu tespit edilmiştir (44,45). Deneysel olarak, barsak epitelinde SIRT1 knock out yaşlı farelerde, artmış inflamasyonun ve değişmiş barsak mikrobiomunun olduğu saptanmıştır (46). Bununla birlikte, yaşlanma sürecinde SIRT1 aktivasyonu kalori kısıtlamasıyla sağlanabilir ve resveratrol ile desteklenebilir olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (43).

## KAYNAKLAR

1. Hall K. Effect of aging on gastrointestinal function. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, eds. *Hazzard's: Geriatric Medicine & Gerontology*, 6th edn. New York, NY: McGraw-Hill, 2009; 1059–64.
2. Kmiec Z. Central regulation of food intake in ageing. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57(6): 7–16.
3. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, et al. Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men. *J Speech Lang Hear Res*. 2000;43: 1264–74.
4. Nicosia MA, Hind JA, Roecker EB, et al. Age effects on the temporal evolution of isometric and swallowing pressure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55: M634–40.
5. Logemann, JA, Larsen K. Oropharyngeal dysphagia: pathophysiology and diagnosis for the anniversary issue of Diseases of the Esophagus. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2012;25(4): 299–304. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01210.x>
6. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging*. 2002;19: 515–27.
7. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis*. 2007;25: 112–7.
8. Guyton & Hall, *Tıbbi Fizyoloji*. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen, Prof. İnci Alican, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu. 14. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, 2021.
9. Gregersen H, Pedersen J, Drewes AM. Deterioration of muscle function in the human esophagus with age. *Dig Dis Sci*. 2008;53: 3065–70.
10. Saad RJ, Semler JR, Wilding GE, et al. The effects of age on regional and whole gut transit times in healthy adults. *Gastroenterol*. 2010;138: S–127

11. Bitar K, Greenwood-Van Meerveld B, Saad R, et al. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterology and motility*. 2011;23(6): 490–501. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01678.x>
12. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11: 651–60.
13. Fox JC, Fletcher JG, Zinsmeister AR, et al. Effect of aging on anorectal and pelvic floor functions in females. *Dis Colon Rectum*. 2006;49: 1726–35.
14. Grundmann D, Loris E, Maas-Omlor S, et al. Enteric Neurogenesis During Life Span Under Physiological and Pathophysiological Conditions. *Anat. Rec*. 2019;302: 1345–1353. doi: 10.1002/ar.24124.
15. Çağlayan Yeğen B. Sindirim Sisteminin Yapısı ve Orgaznizasyonu. Editörler Kurul Başkanı: Açar E, *İnsan Fizyolojisi*. İstanbul Tıp Kitapevi, 2021. p.451-457
16. Nguyen TT, Baumann P, Tüscher O, et al. The Aging Enteric Nervous System. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(11): 9471. <https://doi.org/10.3390/ijms24119471>
17. Phillips RJ, Kieffer EJ, Powley TL. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. *Auton Neurosci*. 2003;106: 69–83.
18. Hanani M, Fellig Y, Udassin R, et al. Age-related changes in the morphology of the myenteric plexus of the human colon. *Auton. Neurosci*. 2004;113: 71–78. 10.1016/j.autneu.2004.05.007
19. Wade PR. Aging and neural control of the GI tract. I. Age-related changes in the enteric nervous system. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2002;283: G489–G495. doi: 10.1152/ajpgi.00091.2002.
20. Camilleri M, Cowen T, Koch TR. Enteric neurodegeneration in ageing. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20: 418–429. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01134.x.
21. Deb B, Prichard DO, Bharucha AE. Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22: 54. doi: 10.1007/s11894-020-00791-1.
22. Szymaszkiewicz A, Szymaszkiewicz K, Fichna J, et al. The age-related alterations in the enteric nervous system and their impact on peristalsis of the gastrointestinal tract. *Postepy Biochem*. 2021;67: 34–43. doi: 10.18388/pb.2021\_367.
23. Porter AJ, Wattchow DA, Brookes SJ, et al. Cholinergic and nitrergic interneurons in the myenteric plexus of the human colon. *Gut*. 2002;51: 70–75. 10.1136/gut.51.1.70
24. Becker L, Nguyen L, Gill J, et al. Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system. *Gut*. 2018;67: 827–836. 10.1136/gutjnl-2016-312940
25. Sun T, Li D, Hu S, et al. Aging-dependent decrease in the numbers of enteric neurons, interstitial cells of cajal and expression of connexin43 in various regions of gastrointestinal tract. *Aging*. 2018;10: 3851–3865. 10.18632/aging.101677
26. Middelhoff M, Westphalen CB., Hayakawa Y, et al. Dclk1-expressing tuft cells: Critical modulators of the intestinal niche? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;313: G285–G299. doi: 10.1152/ajpgi.00073.2017
27. Bezencon C, Furholz A, Raymond F, et al. Murine intestinal cells expressing Trpm5 are mostly brush cells and express markers of neuronal and inflammatory cells. *J Comp Neurol*. 2008;509: 514–525. doi: 10.1002/cne.21768
28. Cryan J F, O’Riordan K J, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*. 2019;99(4): 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

29. Voss U, Malipatlolla DK, Patel P, et al. Irradiation Induces Tuft Cell Hyperplasia and Myenteric Neuronal Loss in the Absence of Dietary Fiber in a Mouse Model of Pelvic Radiotherapy. *Gastroenterol. Insights*. 2022;13: 87–102. doi: 10.3390/gastroent13010010.
30. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, et al. M. Short-Chain Fatty Acids Regulate the Enteric Neurons and Control Gastrointestinal Motility in Rats. *Gastroenterology*. 2010;138: 1772–1782.e4.
31. Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology*. 2013;154: 3552–3564.
32. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *MBio*. 2019;10(1): e02566-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02566-18>
33. Middelhoff M, Nienhuser H, Valenti G, et al. Prox1-positive cells monitor and sustain the murine intestinal epithelial cholinergic niche. *Nat Commun*. 2020;11: 111. doi: 10.1038/s41467-019-13850-7.
34. Schutz B, Jurastow I, Bader S, et al. Chemical coding and chemosensory properties of cholinergic brush cells in the mouse gastrointestinal and biliary tract. *Front Physiol*. 2015;6: 87. doi: 10.3389/fphys.2015.00087
35. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, et al. Intestinal microbiota influence the early post-natal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26: 98–107
36. Rayner CK, Horowitz M. Physiology of the ageing gut. *Curr Opin Clin Nutr*. 2013;16: 33–38. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835acaf4.
37. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18: 965–977. doi: 10.1038/nn.4030.
38. Dennis PB, Jaeschke A, Saitoh M, et al. Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor. *Science*. 2001;294: 1102–1105. doi: 10.1126/science.1063518.
39. O’Riordan K, Gerstein H, Hullinger R, et al. The role of Homer1c in metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation. *Hippocampus*. 2014;24: 1–6, doi: 10.1002/hipo.22222.
40. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(20): 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
41. Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2018;21(10): 1359–1369. doi: 10.1038/s41593-018-0242-x.
42. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119: 689–702. doi: 10.1007/s00401-010-0664-3
43. Chandramowlishwaran P, Vijay A, Abraham D, et al. Role of Sirtuins in Modulating Neurodegeneration of the Enteric Nervous System and Central Nervous System. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14: 614331. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.614331>
44. Lakhani SE, Kirchgessner A. Gut microbiota and sirtuins in obesity-related inflammation and bowel dysfunction. *J Transl Med*. 2011;9: 202. doi: 10.1186/1479-5876-9-202

*Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları VII*

45. Bubenheimer RK, Brown IA, Fried DE, et al. Sirtuin-3 is expressed by enteric neurons but it does not play a major role in their regulation of oxidative stress. *Front Cell Neurosci.* 2016;10: 73. 10.3389/fncel.2016.00073
  46. Wellman AS, Metukuri MR, Kazgan N, et al. Intestinal epithelial sirtuin 1 regulates intestinal inflammation during aging in mice by altering the intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2017; 153: 772–786. 10.1053/j.gastro.2017.05.022
- 58.

## Bölüm 7

# PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMINDA FAYDA VE RİSKLERİN GÜNCEL LİTERATÜR IŞIĞINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Metin Deniz KARAKOÇ<sup>1</sup>

Mide asidinin fazlalığı ve mide ülserleri nedeniyle ortaya çıkan mide yangısı şikayetlerinin varlığı, tıp tarihi boyunca antik Mısır, İnkâ ve eski Çin uygarlıklarından günümüze kadar tüm dünyayı ve toplumları etkileyen önemli bir problem olmuştur. Mide ağrısının giderilmesi amacıyla geçmişten günümüze bitkisel ürünler (zencefil, zerdeçal, kekik, vb.), kül ve kil gibi inorganik maddeler ile çeşitli gıdalardan (süt, yoğurt, muz, elma püresi, vb.) fayda umulduğu kaydedilmiştir. 19. Yüzyılın sonlarından itibaren sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat gibi alkali bileşiklerin mide asidini nötralize edici etkilerinden yararlanmak üzere kullanıma girmesi gerek hastalar gerekse hekimler açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. 20 yüzyılın ortalarında bu maddelere uzun süreli kullanım için daha uygun ve yan etkileri nispeten daha az olan alüminyum ve magnezyum bileşikleri de eklenmiştir (1). Ancak bu anti-asit grubu ilaçların etki süresi yalnızca kullanıldıkları kısa bir süre için mevcut olmasına rağmen şişkinlik, flatulans, konstipasyon, hipertansiyon, böbrek taşları ve elektrolit dengesizlikleri gibi pek ciddi yan etkiyi de beraberlerinde getirmektedirler (2).

Muskarinik ( $M_1$ ) reseptörler, Histamin ( $H_2$ ) reseptörleri ve gastrin reseptörleri proton pompasını uyararak mide asit salgısında artışa neden olurken, Prostaglandin ( $E_2$  ve  $I_2$ ) reseptörleri ise bu pompanın çalışmasını azaltıcı yönde etki göstermektedirler. 1970'li yıllarda  $H_2$  reseptörlerini bloke ederek etki gösteren  $H_2$ -reseptör antagonisti simetidin'in tedaviye girmesi bu alanda hasta ve hekimlere büyük bir konfor sağlamıştır. Günümüzde gerek yüksek ilaç etkileşimi potansiyeli gerekse endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle simetidin artık kullanılmasa da ranitidin, famotidin ve nizatidin gibi farklı  $H_2$  reseptör antagonistlerinden hala aktif olarak yararlanılmaktadır. Ancak etki güçlerinin kısıtlı oluşu ve  $H_1$  reseptör antagonistleri kadar olmasa da araç ve

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji AD, mdkarakoc@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3188-8738



gastroözefageal reflü hastalığı için PPI kullanan bazı bireylerin şikayetleri büyük ölçüde azalmamaktadır. Bu durumdaki hastalarda, PPI dozunun artırılması gerekebilir. Ancak, uzun süreli PPI kullanımıyla ilişkili yan etkilerin çokluğu ve ciddiyeti göz önüne alındığında, en kısa süre için ve minimum etkin dozun reçete edilmesi tedavide başarı şansını artırdığı gibi yan etki insidansında da azalmaya katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Baron JH. The history of acid inhibition. *Yale J Biol Med.* 1994;67(3-4):97-106.
2. Simon M, Levy EI, Vandenplas Y. Safety considerations when managing gastro-esophageal reflux disease in infants. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(1):37-49. doi:10.1080/14740338.2020.1843630
3. Zou S, Ouyang M, Cheng Q, Shi X, Sun M. Acid-suppressive drugs: A systematic review and network meta-analysis of their nocturnal acid-inhibitory effect. *Pharmacotherapy.* 2024;44(2):171-183. doi:10.1002/phar.2899
4. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27-37. doi:10.5009/gnl15502
5. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(5):337-346. doi:10.1080/17425255.2022.2098107
6. El Roubay N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447-460. doi:10.1080/17425255.2018.1461835
7. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med.* 2018;109(5):386-399. doi:10.23736/S0026-4806.18.05705-1
8. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf).* 2022;235(4):e13846. doi:10.1111/apha.13846
9. Freeman R, Dabrera G, Lane C, et al. Association between use of proton pump inhibitors and non-typhoidal salmonellosis identified following investigation into an outbreak of Salmonella Mikawasima in the UK, 2013. *Epidemiol Infect.* 2016;144(5):968-975. doi:10.1017/S0950268815002332
10. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(35):6500-6515. doi:10.3748/wjg.v23.i35.6500
11. Namikawa K, Björnsson ES. Rebound Acid Hypersecretion after Withdrawal of Long-Term Proton Pump Inhibitor (PPI) Treatment-Are PPIs Addictive? *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5459. doi:10.3390/ijms25105459
12. Choudhury A, Jena A, Jearth V, et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17(5):479-487. doi:10.1080/17474124.2023.2204229
13. Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem.* 2020;1(2):548-551. doi:10.1002/jha2.96
14. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie.* 2021;76(1):13-21. doi:10.1016/j.therap.2020.06.019

15. Paudel Y, Najam B, Desai HN, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture in Adults: A Review of Literature. *Cureus*. 2023;15(12):e49872. doi:10.7759/cureus.49872
16. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD; CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2013;24(4):1161-1168. doi:10.1007/s00198-012-2112-9
17. Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA, et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: a prospective matched controlled study. *Metabolism*. 2013;62(4):518-526. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.011
18. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Strain WD, et al. Proton-Pump Inhibitors and Fragility Fractures in Vulnerable Older Patients. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(3):520-523. doi:10.1038/ajg.2016.584
19. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1041-1047. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215328
20. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1999-2014. doi:10.1007/s00296-018-4142-x
21. Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S, Metz DC, Perez MC. Dexamethasone and Esomeprazole Do Not Affect Bone Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Gastroenterology*. 2019;156(4):926-934.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.023
22. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(1):1-9. doi:10.1007/s00223-020-00688-1
23. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2501-2507. doi:10.1007/s00198-015-3168-0
24. Bell EJ, Bielinski SJ, St Sauver JL, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Higher Risk of Cardiovascular Disease and Heart Failure. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2540-2549. doi:10.1016/j.mayocp.2021.02.025
25. Caetano C, Veloso M, Borda S. Proton pump inhibitors and dementia: what association?. *Dement Neuropsychol*. 2023;17:e20220048. doi:10.1590/1980-5764-DN-2022-0048
26. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
27. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1706-1719.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.05.018
28. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35. doi:10.1136/gutjnl-2017-314605

29. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):755-760. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.014
30. Hong HE, Kim AS, Kim MR, Ko HJ, Jung MK. Does the Use of Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2220. doi:10.3390/cancers12082220
31. Nguyen NTH, Huang CW, Wang CH, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Female Cancers: A Nested Case-Control Study of 23 Million Individuals. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6083. doi:10.3390/cancers14246083
32. Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(1):15-22. doi:10.1016/j.jamda.2020.09.046
33. Lanas-Gimeno A, Hijos G, Lanas Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1043-1053. doi:10.1080/14740338.2019.1664470
34. Choi A, Noh Y, Jeong HE, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use During Early Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250366. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50366
35. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-364.

## Bölüm 8

### KRONİK AĞRI VE MİNDFULNESS MEDİTASYON

Yasemin YILDIZ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Ağrı gerçek veya potansiyel doku hasarına karşı meydana gelir ve kişiden kişiye farklı deneyimlenen bir semptomdur. Kanser hastalığından, kas-iskelet ve eklem hastalıklarına kadar pek çok klinik durum ağrıya sebep olabilir. Günümüzde ağrı Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından “*gerçek veya olası doku hasarıyla ilişkili veya buna benzer hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyim*” olarak tanımlanmıştır (1, 2). Tanımından da anlaşılacağı gibi ağrı fiziksel bir duyum olmaktan öte, emosyonel yönü de olan bir deneyimdir. Ağrı aynı hastalıkta bile sıklık, süre, şiddet açısından kişiden kişiye farklı seyreder. Ağrı subjektif bir duyumdur. Ağrının duysal yönü (ağrı şiddeti) ve affektif yönü (ağrı hoşnutsuzluğu) sözel, görsel, sayısal olarak ifade edilebilen çeşitli ölçeklerle belirlenebilir (3). Klinik ağrı araştırmalarında tek boyutlu ağrı ölçeklerinden Visual Analog Scale (VAS), Numering Rating Scale (NRS) kullanılırken; hayat kalitesi düzeyini ölçmek için Kısa Form-36 veya eşlik eden olası psikososyal fonksiyon bozukluklarını ölçmek için Beck Depresyon Ölçeği ve Ağrı Katastrofisi Ölçeği kullanılmaktadır (4, 5). Ağrı organik bir patolojiden kaynaklansa da emosyonel, bilişsel, psikososyal ve çevresel faktörlerden de etkilenir (5). Bu nedenle tedavisinde bu faktörleri de hedef alan multimodal yaklaşımların değerli olduğuna dair bilgi yazının ilerleyen bölümlerinde sunulacaktır.

#### AĞRI FİZYOLOJİSİ

##### Ağrı Duyusunun İletilmesi

Ağrı duyusunu zararlı mekanik, termal (aşırı sıcak veya soğuk uyarana yanıt veren) veya kimyasal bir uyarın oluşturabilir. Bu nedenle içi boş bir organın gerilmesi, cilde dokunan aşırı sıcak bir cisim veya yakıcı bir madde ağrıya neden olabilir.

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD, yasemin.yildiz1@sbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0649-7922

katastrofisini ve ağrı algısını azalttığı sunulmuştur. Bu çalışma mindfulness temelli uygulamaların kronik ağrıda hem fizyolojik hem de psikolojik parametrelere iyileştirici etkisini göstermesi açısından önem arz etmektedir (64).

## SONUÇ

Kronik ağrı yaşattığı fiziksel ızdırab yanında, sebep olduğu sosyal, ekonomik ve psikolojik güçlükler nedeniyle multidisipliner tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Bu yaklaşımlar arasında yeralan mindfulness meditasyonun kronik ağrı üzerindeki iyileştirici etkisi ve etki mekanizması depresyon, anksiyete ve ağrı katastrofisi gibi psikolojik komorbiditeler üzerinden açıklayan çalışmalar ağırlıklıdır. Bununla beraber mindfulness meditasyonun kronik ağrı üzerindeki etkisini fizyolojik mekanizmalarla açıklayan çalışma sayısı azdır ve yeni bilimsel araştırmalar için aday bir alandır.

## KAYNAKLAR

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
2. news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/. 2020
3. Yeşilyurt M, Faydalı S. Derleme/Review Ağrı Değerlendirmesinde Tek Boyutlu Ölçeklerin Kullanımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020 ;23(3): 444-451. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.508877>
4. Nahman-Averbuch H, Hughes C, Hoeppli ME, White K, Peugh J, Leon E, et al. Communication of pain intensity and unpleasantness through magnitude ratings: influence of scale type, but not gender of the participant. *European Journal of Pain*. 2023;27(10):1161-1176. <https://doi.org/10.1002/ejp.2147>
5. Dansie E, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *British Journal Of Anaesthesia*. 2013;111(1):19-25. DOI: 10.1093/bja/aet124
6. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1932/summary/> [
7. Gold MS, Gebhart G. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. Bonica's pain management: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2010. p. 25-34.
8. Basbaum AI JT. Principles Of Neurosciences. In: ER K, JH S, TM J, SA S, AJ H, editors. Principles Of Neural Sciences. 5 ed: The McGraw-Hill Companies; 2013. p. 530-548.
9. Hall JE HM. Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and ermal Sensations. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology. 9. Canada: Elsevier; 2021. p. 613-621.
10. Mertens P, Blond S, David R, Rigoard P. Anatomy, physiology and neurobiology of the nociception: a focus on low back pain (part A). *Neurochirurgie*. 2015;61:S22-S34. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.09.001>
11. Levine J, Fields H, Basbaum A. Peptides and the primary afferent nociceptor. *Journal of Neuroscience*. 1993;13(6):2273-2286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-06-02273.1993>
12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Survey of Anesthesiology*. 1967;11(2):89-90.

13. Fuchs PN, Peng YB, Boyette-Davis JA, Uhelski ML. The anterior cingulate cortex and pain processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2014;8:35. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00035>
14. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*. 1997;73(3):431-445. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00138-3)
15. Thompson JM, Neugebauer V. Cortico-limbic pain mechanisms. *Neuroscience Letters*. 2019;702:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.037>
16. Ong W-Y, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(2):1137-1166. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>
17. Kucyi A, Moayedı M, Weissman-Fogel I, Goldberg MB, Freeman BV, Tenenbaum HC, et al. Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(11):3969-3975. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5055-13.2014>
18. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The Skin Senses*. 1968;1:423-443.
19. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clinical Drug Investigation*. 2012;32:45-52. DOI: 10.2165/11630070-000000000-00000
20. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160
21. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Research and Treatment*. 2011;2012:1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/584573>
22. Penny KI, Purves AM, Smith BH, Chambers WA, Smith WC. Relationship between the chronic pain grade and measures of physical, social and psychological well-being. *Pain*. 1999;79(2-3):275-279. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00166-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00166-3)
23. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022;163(2):e328-e332. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002291
24. Koch A, Zacharowski K, Boehm O, Stevens M, Lipfert P, Von Giesen H, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflammation Research*. 2007;56:32-37. DOI: 10.1007/s00011-007-6088-4
25. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. *Neurosignals*. 2005;14(4):166-174. DOI: 10.1159/000087655
26. Electrophysiology TFotESoCtNASoP. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. PMID: 8598068
27. Forte G, Troisi G, Pazzaglia M, Pascalis VD, Casagrande M. Heart rate variability and pain: a systematic review. *Brain Sciences*. 2022;12(2):153. DOI: 10.3390/brainsci12020153
28. Krygier JR, Heathers JA, Shahrestani S, Abbott M, Gross JJ, Kemp AH. Mindfulness meditation, well-being, and heart rate variability: a preliminary investigation into the impact of intensive Vipassana meditation. *International Journal of Psychophysiology*. 2013;89(3):305-313. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.017

29. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psycho-neuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical Therapy*. 2014;94(12):1816-1825. DOI: 10.2522/ptj.20130597
30. Quartana PJ, Buenaver LF, Edwards RR, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Pain catastrophizing and salivary cortisol responses to laboratory pain testing in temporomandibular disorder and healthy participants. *The Journal of Pain*. 2010;11(2):186-194. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.07.008
31. Úbeda-D'Ocasar E, Jiménez Díaz-Benito V, Gallego-Sendarrubias GM, Valera-Calero JA, Vicario-Merino Á, Hervás-Pérez JP. Pain and cortisol in patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2020;10(11):922. DOI: 10.3390/diagnostics10110922
32. Gerrits MM, van Marwijk HW, van Oppen P, van der Horst H, Penninx BW. Longitudinal association between pain, and depression and anxiety over four years. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015;78(1):64-70. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.011
33. Flink IL, Boersma K, Linton SJ. Pain catastrophizing as repetitive negative thinking: a development of the conceptualization. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2013;42(3):215-223. DOI: 10.1080/16506073.2013.769621
34. Cheng S-T, Leung CM, Chan KL, Chen PP, Chow YF, Chung JW, et al. The relationship of self-efficacy to catastrophizing and depressive symptoms in community-dwelling older adults with chronic pain: a moderated mediation model. *Plos One*. 2018;13(9):e0203964. DOI: 10.1371/journal.pone.0203964
35. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 criteria and depression severity: implications for clinical practice. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:1 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00450>.
36. Association AP. Anxiety disorders: DSM-5® selections: American Psychiatric Pub; 2015.
37. Lerman SF, Rudich Z, Brill S, Shalev H, Shahar G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(3):333-341. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000158
38. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2000;40(10):818-823. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2000.00148.x
39. Sagheer MA, Khan MF, Sharif S. Association between chronic low back pain, anxiety and depression in patients at a tertiary care centre. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(6):688-690.
40. Adler-Neal AL, Zeidan F. Mindfulness meditation for fibromyalgia: mechanistic and clinical considerations. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19(9):1-9. DOI: 10.1007/s11926-017-0686-0
41. Ziadni M, Sturgeon J, Darnall B. The relationship between negative metacognitive thoughts, pain catastrophizing and adjustment to chronic pain. *European Journal of Pain*. 2017;22(4):756-762. DOI: 10.1002/ejp.1160
42. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2001;17(1):52-64. DOI: 10.1097/00002508-200103000-00008
43. Dudeja JP. Scientific analysis of mantra-based meditation and its beneficial effects: An overview. *International Journal of Advanced Scientific Technologies in Engineering and Management Sciences*. 2017;3(6):21-26.

44. Scott-Sheldon LA, Gathright EC, Donahue ML, Balletto B, Feulner MM, DeCosta J, et al. Mindfulness-based interventions for adults with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2020;54(1):67-73. DOI: 10.1093/abm/kaz020
45. Schreiner I, Malcolm JP. The Benefits of Mindfulness Meditation: Changes in Emotional States of Depression, Anxiety and Stress. *Behaviour Change*. 2008; 25(3): 156-168.
46. Zylowska L, Ackerman DL, Yang MH, Futrell JL, Horton NL, Hale TS, et al. Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: A feasibility study. *Journal of Attention Disorders*. 2008;11(6):737-46. DOI: 10.1177/1087054707308502
47. Germer C. What is mindfulness. *Insight Journal*. 2004;22(3):24-29.
48. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2008;12(4):163-9. DOI: 10.1016/j.tics.2008.01.005
49. Özyeşil Z, Arslan C, Kesici Ş, Deniz ME. Bilinçli farkındalık ölçeği'ni Türkçeye uyarlama çalışması. *Eğitim ve Bilim*. 2011;36(160).
50. Ayalp HD, Şahin NH. Beş Faktörlü bilgece farkındalık ölçeği-kısa formu'nun (BF-BFÖ-K) Türkçe Uyarlaması. *Klinik Psikoloji Dergisi*. 2018;2(3):117-127.
51. Santorelli SF, Kabat-Zinn J, Blacker M, Meleo-Meyer F, Koerbel L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) authorized curriculum guide. Center for mindfulness in medicine, health care, and society (CFM) University of Massachusetts Medical School. 2017.
52. Kabat-Zinn J, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation in the self-regulation of chronic pain. *Pain*. 1981;11:S273. DOI: 10.1007/BF00845519
53. la Cour P, Petersen M. Effects of mindfulness meditation on chronic pain: a randomized controlled trial. *Pain Medicine*. 2015;16(4):641-652. DOI: 10.1111/pme.12605
54. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2017;51(2):199-213. DOI: 10.1007/s12160-016-9844-2
55. Banth S, Ardebil MD. Effectiveness of mindfulness meditation on pain and quality of life of patients with chronic low back pain. *International journal of yoga*. 2015;8(2):128-133. doi: 10.4103/0973-6131.158476.
56. Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: Evidence and applications. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018;32:79-83. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.11.025
57. Pei J-H, Ma T, Nan R-L, Chen H-X, Zhang Y-B, Gou L, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for treating chronic pain a systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine*. 2020;26(3):333-346. DOI: 10.1080/13548506.2020.1849746
58. Pardos-Gascón EM, Narambuena L, Leal-Costa C, Ramos-Morcillo AJ, Ruzafa-Martínez M, Van-der Hofstadt Roman CJ. Effects of mindfulness-based cognitive therapy for chronic pain: a multicenter study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):6951. DOI: 10.3390/ijerph18136951
59. Cayoun B, Simmons A, Shires A. Immediate and lasting chronic pain reduction following a brief self-implemented mindfulness-based interoceptive exposure task: a pilot study. *Mindfulness*. 2020;11(1):112-124. DOI 10.1007/s12671-017-0823-x



60. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(3):167-178. DOI: 10.1038/nr-neurol.2014.12
61. Jinich-Diamant A, Garland E, Baumgartner J, Gonzalez N, Riegner G, Birenbaum J, et al. Neurophysiological Mechanisms Supporting Mindfulness Meditation–Based Pain Relief: an Updated Review. *Current pain and Headache Reports*. 2020;24(10):1-10. DOI: 10.1007/s11916-020-00890-8
62. Azam MA, Latman VV, Katz J. Effects of a 12-minute smartphone-based mindful breathing task on heart rate variability for students with clinically relevant chronic pain, depression, and anxiety: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Research Protocols*. 2019;8(12):e14119. DOI: 10.2196/14119
63. Marinovic DA, Hunter RL. Examining the interrelationships between mindfulness-based interventions, depression, inflammation, and cancer survival. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(5):490-502. DOI: 10.3322/caac.21733
64. Diez GG, Anitua E, Castellanos N, Vázquez C, Galindo-Villardón P, Alkhraisat MH. The effect of mindfulness on the inflammatory, psychological and biomechanical domains of adult patients with low back pain: A randomized controlled clinical trial. *Plos One*. 2022;17(11):e0276734. DOI: 10.1371/journal.pone.0276734

## Bölüm 9

### ANTI-TİROİD İLAÇLAR NE KADAR GÜVENİLİR?

Bünyamin AYDIN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Propiltiourasil (PTU) ve methimazol antitiroid ilaç (ATİ)'lar olup 1941'de tirotoksikoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar tiroid hormon sentez inhibitörleri olup, en sık graves hastalığı, toksik nodüler guatr ve toksik multinodüler guatr tedavisinde kullanılmaktadırlar (1). Methimazol, teratojenik etkileri nedeniyle PTU' nun tercih edildiği gebelik dönemi hariç, birinci basamak tedavi olarak önerilir. Methimazol, daha iyi etkinliği, daha uzun yarı ömrü ve etki süresi nedeniyle genellikle tercih edilir, bu da günde bir kez dozlamaya olanak tanır ve PTU' ya kıyasla daha az yan etkiye sahiptir. Anti-tiroid ilaçlarla tedaviye başlarken, genel olarak nadir görülen olası yan etkiler nedeniyle tam kan sayımı ve karaciğer enzimlerini kontrol etmek için bir dizi temel laboratuvar testi yapılması önerilir (2). Burada anti-tiroid ilaç kullanımı sonrası ciddi yan etki gelişen iki adet olgu sunulurken bu ilaçların yan etkilerine karşı dikkatli olunması gerektiği amaçlanmıştır.

#### OLGU-1

40 yaşında kadın hasta son 10 gündür hemoptizi, yorgunluk, dispne ve çarpıntı şikayetleriyle başvurdu. Sistemik muayenesinde ateş, titreme, deri döküntüsü, gece terlemesi, nazal akıntı, hematüri veya melena saptanmadı. Hastadan alınan anamnezde zehirli guatr (Graves) tanısı ile yaklaşık 6 bu yana PTU kullandığı öğrenildi. Başka bir ilaç almıyordu. Başvuru sırasında kan basıncı 90/50 mmHg, kalp hızı: 106 atım/dk, solunum hızı: 28/dk ve vücut sıcaklığı: 36,8°C idi. Konjonktivaları soluktu, pulmoner oskültasyonda bilateral inspiratuar raller duyuldu. Tiroid bezinin palpasyonu grade 2 idi ve hastada ekzoftalmus vardı. Temporal arter palpasyonda hassas değildi. Temel laboratuvar incelemeleri normositer anemi olduğunu gösterdi. Diğer laboratuvar bulguları şöyledi:

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, bünyamin.aydin@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2059-1074

kendiliğinden düzelir. Methimazol kaynaklı hipoglisemi için önerilen tedavi, bu ilacın sonlandırılması ve günde 6 veya daha fazla öğünden oluşan düşük karbonhidratlı bir diyeti içerir (12).

## SONUÇ

PTU ve Methimazol, hipertiroidizm tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlara karşı oluşabilecek majör yan etkilerin bilinmesi, hastaların takiplerinin buna göre yapılmasını sağlayarak hastaları gereksiz müdahalelerden koruyacak tanının hızlı bir şekilde konularak tedavisinde hızlı bir şekilde başlanmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
2. Burch HB, Cooper DS. Anniversary Review: Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R261-74. 10.1530/EJE-18-0678.
3. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid Drugs. *Iran J Pharm Res*. 2019 Fall;18(-Suppl1):1-12.
4. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994; 266: 810-3.
5. Von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, Uetrecht J. Neutrophils and drug metabolism [letter] *Science* 1995; 268: 585-6.
6. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1467-71.
7. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Hara Y, Wakasugi H et al. Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc*.1970; 13: 312-20.
8. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 141-53.
9. Roh E, Kim YA, Ku EJ, Bae JH, Kim HM et al. Two cases of methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in graves' disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28: 55-60.
10. Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S. Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes*.1977; 26: 500- 6.
11. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 603-18.
12. Eisenbarth GS. *Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects*. Totowa: Springer Science+Business Media Chapter 21. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease). 2011; 343-7.