

Türkiye Klinikleri

MEDİTEST®

EDİTÖR

Prof.Dr.Hikmet AKGÜL (Ankara)

YAYIN SEKRETERİ

Dr.İbrahim ERSOY (Ankara)

SORU HAZIRLAYAN ÖĞRETİM ÜYELERİ

- Yrd.Doç.Dr. Remzi ABALI (Namık Kemal)
Prof.Dr. Evin ADEMOĞLU (İstanbul)
Prof.Dr. Recep AKDUR (Ankara)
Prof.Dr. Yeşim AKKOÇ (Ege)
Doç.Dr. Şefik Halit AKMANSU (Ufuk)
Prof.Dr. Sadık AKŞİT (Ege)
Yrd.Doç.Dr. Recep ALP (Kağkas)
Doç.Dr. Emel ALTEKİN (Dokuz Eylül)
Doç.Dr. Ayşe ANIL KARABULUT (Kırıkkale)
Yrd.Doç.Dr. Yusuf Ziya ARAL (Adnan Menderes)
Doç.Dr. Didem ARSLANTAŞ (Eskişehir Osmangazi)
Yrd.Doç.Dr. Tolga ATAY (Süleyman Demirel)
Doç.Dr. Aslıhan AVCI (Ankara)
Doç.Dr. Alaettin AVŞAR (Afyon Kocatepe)
Yrd.Doç.Dr. Selçuk K AYA (Karadeniz Teknik)
Yrd.Doç.Dr. Bülent AYAS (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Ali AYÇİÇEK (Harran)
Yrd.Doç.Dr. Koray AYDEMİR (GATA)
Yrd.Doç.Dr. Mediha AYHAN (Adnan Menderes)
Doç.Dr. Cüneyt AYRIK (Mersin)
Prof.Dr. Hasan BAĞCI (Ondokuz Mayıs)
Prof.Dr. Şükrü BALEVİ (Meram)
Prof.Dr. Volkan BALTACI (Ufuk)
Prof.Dr. Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU (GATA)
Doç.Dr. Kazım BEŞİRLİ (Cerrahpaşa)
Prof.Dr. Yaşar BİLGİ (Ankara)
Yrd.Doç.Dr. Feriuh BİLGİN (GATA)
Prof.Dr. Halide Sema BOLKENT (Cerrahpaşa)
Doç.Dr. Çetin BORAN (İzmit Baysal)
Yrd.Doç.Dr. Nesrin BOZDOĞAN ÖZYILKAN (Başkent Ü.Yüreğir H.)
Prof.Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK (Kırıkkale)
Yrd.Doç.Dr. Selim BÜYÜKKURT (Çukurova)
Doç.Dr. Ali CEYLAN (Dicle)
Prof.Dr. Mustafa Nail ÇAĞLAR (Ankara)
Prof.Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ (Yeditepe)
Yrd.Doç.Dr. Alpay ÇAKMAK (Harran)
Yrd.Doç.Dr. Esra ÇALIŞKAN (Başkent Ü. Seyhan H.)
Yrd.Doç.Dr. Ahmet Cantuğ ÇALIŞKAN (Gaziosmanpaşa)
Prof.Dr. Haydar Kamil ÇAM (Düzce)
Prof.Dr. Çetin ÇELENK (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Burçin ÇELİK (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Coşkun ÇELTİK (Trakya)
Yrd.Doç.Dr. Halil ÇİFTÇİ (Harran)
Yrd.Doç.Dr. Dürrin Özlem DABAK (Fırat)
Doç.Dr. Taner DAĞCI (Ege)
Prof.Dr. Hakkı DALÇIK (Kocaeli)
Yrd.Doç.Dr. Eylem DEĞİRMENCİ (Pamukkale)
Prof.Dr. Mehmet DEMİRCAN (İnönü)
Yrd.Doç.Dr. Ahmet DEMİRCAN (Gazi)
Doç.Dr. Tuna DEMİRDAL (Afyon Kocatepe)
Prof.Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Ankara)
Doç.Dr. Binnaz DEMİRKAN (Dokuz Eylül)
Prof.Dr. Hüseyin DİNDAR (Ankara)
Yrd.Doç.Dr. Gönül DİNLER (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Demet DOĞAN EROL (Ufuk)
Prof.Dr. Nazan DOLU (Erciyes)
Doç.Dr. Ayhan DÖNMEZ (Ege)
Prof.Dr. Taşkın DUMAN (Mustafa Kemal)
Yrd.Doç.Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel)
Prof.Dr. Hatice DURAK (Dokuz Eylül)
Prof.Dr. Yaşar DURANOĞLU (Akdeniz)
Prof.Dr. Munis DÜNDAR (Erciyes)
Doç.Dr. Hasan EFE (Rize)
Doç.Dr. Sinan EKİCİ (Maltepe)
Yrd.Doç.Dr. Yahya EKİCİ (Başkent)
Yrd.Doç.Dr. Aşkın ENDER TOPAL (Dicle)
Yrd.Doç.Dr. Aynur ENGİN (Cumhuriyet)
Doç.Dr. Solmaz ERDEM (Kırıkkale)
Prof.Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ (Eskişehir Osmangazi)
Prof.Dr. Gürbüz ERDOĞAN (Ufuk)
Doç.Dr. Okan ERDOĞAN (Akdeniz)
Yrd.Doç.Dr. Haluk ERDOĞAN (Başkent Ü. Alanya H.)
Yrd.Doç.Dr. Mesut ERDURMUŞ (Fatih)
Prof.Dr. Ahmet ERGÜN (Ankara)
Doç.Dr. Ahmet EROĞLU (Karadeniz Teknik)
Doç.Dr. Alpaslan ERSOY (Uludağ)
Yrd.Doç.Dr. Cem ERTAN (İnönü)
Yrd.Doç.Dr. İjlal ERTURAN (Süleyman Demirel)
Doç.Dr. Mehmet Sakıp ERTURHAN (Gaziantep)
Doç.Dr. Nursel GAMSIZ BİLGİN (Mersin)
Doç.Dr. Hürü GAZİ (Celal Bayar)
Prof.Dr. Ayşe GELAL (Dokuz Eylül)
Doç.Dr. Sühayla GONCA (Kocaeli)
Prof.Dr. Ayşe Sevim GÖKALP (Kocaeli)
Doç.Dr. Hüseyin Hüsnü GÖKASLAN (Marmara)
Yrd.Doç.Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE (Rize)
Prof.Dr. Zeki GÖKÇİL (GATA)
Prof.Dr. Mehmet Kamil GÖL (Ondokuz Mayıs)
Prof.Dr. Özhan GÖLDELİ (Dokuz Eylül)
Prof.Dr. Vedat GÖRAL (Dicle)
Prof.Dr. Metin GÖRGÜNER (Atatürk)
Yrd.Doç.Dr. Erim GÜLCAN (Dumlupınar)
Prof.Dr. Adem GÜLER (Ege)
Yrd.Doç.Dr. Hayal GÜLER (Mustafa Kemal)
Prof.Dr. İlhan GÜNAY (Başkent Ü. İstanbul H.)
Yrd.Doç.Dr. Özgür GÜNDÜZ (Kırıkkale)
Yrd.Doç.Dr. Arif GÜNGÖREN (Mustafa Kemal)
Doç.Dr. Hülya GÜRBÜZ (İstanbul Bilim)
Prof.Dr. Figen Melek GÜRDÖL (İstanbul)
Prof.Dr. Ahmet Nevzat GÜRMEZ (Yeditepe)
Prof.Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ (Ege)
Yrd.Doç.Dr. Gül GÜVEN (Eskişehir Osmangazi)

Yrd.Doç.Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN (Trakya)
Yrd.Doç.Dr. Yusuf HIDIR (GATA)
Doç.Dr. Kenan HIZEL (Gazi)
Doç.Dr. Çiçek HOCAOĞLU (Rize)
Doç.Dr. Murat İKİZLER (Eskişehir Osmangazi)
Yrd.Doç.Dr. Gül İLBAY (Kocaeli)
Doç.Dr. V Sevinç İNAN (Celal Bayar)
Prof.Dr. Ramazan İNCİ (Ege)
Prof.Dr. Güzin İSKELELİ (Cerrahpaşa)
Yrd.Doç.Dr. Mustafa Okan İSTANBULLUOĞLU (Başkent Ü.Konya H.)
Prof.Dr. İsmail İŞLEK (Ondokuz Mayıs)
Prof.Dr. Adnan KABAALIOĞLU (Akdeniz)
Prof.Dr. Osman KAFTAN (Fatih)
Doç.Dr. Ahmet KAHRAMAN (Afyon Kocatepe)
Yrd.Doç.Dr. Murat KAPAN (Dicle)
Doç.Dr. Nurten KARA (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Gonca KARA GEDİK (Selçuklu)
Prof.Dr. Metin KARABÖCÜOĞLU (İstanbul Ü. Çocuk Sağ. Enst.)
Prof.Dr. Özkan KARAMAN (Dokuz Eylül)
Prof.Dr. Mehmet Akif KARAN (İstanbul)
Prof.Dr. Sibel KARŞIDAĞ (Maltepe)
Prof.Dr. Erhun KASIRGA (Celal Bayar)
Prof.Dr. Salih KAVUKÇU (Dokuz Eylül)
Yrd.Doç.Dr. Mustafa KAYAN (Süleyman Demirel)
Prof.Dr. Abdullah KEÇİK (Hacettepe)
Prof.Dr. İbrahim KESER (Akdeniz)
Yrd.Doç.Dr. Melike KESER (Meram)
Prof.Dr. Yüksel KESİM (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Zühal KESKİN YILDIRIM (Atatürk)
Prof.Dr. Ercan KIRIMİ (Yüzüncü Yıl)
Prof.Dr. Mehmet KIRNAP (Erciyes)
Yrd.Doç.Dr. Aysel KIYICI (Meram)
Doç.Dr. Necdet KOCABIYIK (GATA)
Doç.Dr. Selim KORTUNAY (Pamukkale)
Prof.Dr. Orhan KOZAK (GATA)
Yrd.Doç.Dr. Serdar Selçuk KÖKSAL (Cerrahpaşa)
Prof.Dr. Sema Kader KÖSE (Erciyes)
Doç.Dr. Özgen KÖSEOĞLU ESER (Hacettepe)
Doç.Dr. Nesim KUĞU (Cumhuriyet)
Yrd.Doç.Dr. Mertihan KURDOĞLU (Yüzüncü Yıl)
Prof.Dr. Ali KURTSOY (Erciyes)
Prof.Dr. A Şahap KÜKNER (İzzet Baysal)
Prof.Dr. Aysel KÜKNER (İzzet Baysal)
Yrd.Doç.Dr. Mehmet MELEK (Yüzüncü Yıl)
Doç.Dr. Güniz MEYANCI KÖKSAL (Cerrahpaşa)
Yrd.Doç.Dr. Levent Cem MUTLU Namık Kemal
Doç.Dr. Meltem NALÇA ANDRİEU (Ankara) Cebeci
Yrd.Doç.Dr. Cüneyt NARİN (Meram)
Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU (Cerrahpaşa)
Yrd.Doç.Dr. Raşan Dilek OKYAY (Zonguldak Karaelmas)
Doç.Dr. Mehmet Anıl ONAN (Gazi)
Doç.Dr. İlhan ONARAN (Cerrahpaşa)
Prof.Dr. Ali OTLU (İnönü)
Doç.Dr. Murat ÖGETÜRK (Firat)
Yrd.Doç.Dr. Selim ÖNCEL (Kocaeli)
Prof.Dr. Rahmi ÖRS (Meram)
Prof.Dr. Serdar M ÖZBAŞ (Adnan Menderes)
Yrd.Doç.Dr. Nilgün ÖZÇAKAR (Dokuz Eylül)
Doç.Dr. Şengül ÖZDEK (Gazi)
Prof.Dr. Fezal ÖZDEMİR (Ege)
Yrd.Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR (Cumhuriyet)
Yrd.Doç.Dr. Mehmet ÖZDEMİR (Meram)
Doç.Dr. Mine ÖZKOL (Celal Bayar)
Prof.Dr. Vahit ÖZMEN (İstanbul)
Yrd.Doç.Dr. Derya ÖZMEN ALPTEKİN (Kırıkkale)
Yrd.Doç.Dr. Berkant ÖZPOLAT (Kırıkkale)

Yrd.Doç.Dr. Savaş ÖZSU (Karadeniz Teknik)
Yrd.Doç.Dr. Erkan ÖZTÜRK (GATA)
Prof.Dr. Z Ferda ÖZYURDA (Ankara)
Doç.Dr. Ayşe PALANDUZ (İstanbul)
Yrd.Doç.Dr. Hakan PARLAKPINAR (İnönü)
Yrd.Doç.Dr. Sevgi PEKCAN (Meram)
Doç.Dr. Lütfiye PİRBUDAK ÇÖCELLİ (Gaziantep)
Prof.Dr. Süleyman PİŞKİN (Trakya)
Yrd.Doç.Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU (Gaziosmanpaşa)
Yrd.Doç.Dr. Vedat SABANCIOĞULLARI (Cumhuriyet)
Prof.Dr. Cemil SABUNCU (Eskişehir Osmangazi)
Prof.Dr. Şevki SERT (Gazi)
Yrd.Doç.Dr. Şaban Cem SEZEN (Kırıkkale)
Prof.Dr. Fatma SIRMATEL (İzzet Baysal)
Prof.Dr. Dilşad SİNDEL (İstanbul)
Doç.Dr. Ahmet SONGUR (Afyon Kocatepe)
Prof.Dr. Mehmet SOY (İzzet Baysal)
Yrd.Doç.Dr. Tutku SOYER (Kırıkkale)
Yrd.Doç.Dr. Bircan SÖNMEZ (Karadeniz Teknik)
Prof.Dr. Erdoğan Mütevelli SÖZÜER (Erciyes)
Prof.Dr. Emine Zeliha SUSKAN (Ankara)
Doç.Dr. Ünal ŞAHİN (Süleyman Demirel)
Doç.Dr. Tülay ŞAHİN YILDIZ Kocaeli
Doç.Dr. Aydın ŞANLI (Dokuz Eylül)
Yrd.Doç.Dr. Serdar ŞEN (Adnan Menderes)
Yrd.Doç.Dr. Gökşin ŞENGÜL (Atatürk)
Yrd.Doç.Dr. Tekin ŞİMŞEK (Ondokuz Mayıs)
Yrd.Doç.Dr. Özlem TANRIÖVER (Yeditepe)
Prof.Dr. Niyazi TAŞÇI (Ondokuz Mayıs)
Prof.Dr. Nebahat TAŞDEMİR (Dicle)
Yrd.Doç.Dr. Mustafa TAŞKESEN (Dicle)
Prof.Dr. Vedide TAVLI (Yeditepe)
Yrd.Doç.Dr. Önder TOMRUK (Süleyman Demirel)
Yrd.Doç.Dr. Ahmet TOPAL (Meram)
Doç.Dr. Zeynep TOSUN (Erciyes)
Yrd.Doç.Dr. Turan TUNÇ (GATA)
Prof.Dr. Cüneyt TURAN (Erciyes)
Prof.Dr. Hüseyin TURGUT (Pamukkale)
Yrd.Doç.Dr. Ali Haydar TURHAN (Mersin)
Prof.Dr. M Kürşad TÜRKDOĞAN (Yüzüncü Yıl)
Doç.Dr. Ümit TÜRSER (Mersin)
Prof.Dr. Filiz TÜZÜNER (Ankara)
Doç.Dr. Gaye ULUBAY (Başkent)
Yrd.Doç.Dr. Hatice ULUSAL ARDA (Erciyes)
Yrd.Doç.Dr. Ahmet URAL (Karadeniz Teknik)
Yrd.Doç.Dr. Yeşim Hülya UZ (Trakya)
Doç.Dr. Mustafa Cem UZAL (Trakya)
Doç.Dr. Hafize UZUN (Cerrahpaşa)
Doç.Dr. Kağan ÜÇOK (Afyon Kocatepe)
Prof.Dr. Yaşar ÜNLÜ (Erciyes)
Prof.Dr. Ali Yağız ÜRESİN (İstanbul)
Prof.Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY (Gaziantep)
Yrd.Doç.Dr. Şeref VARDİ (İzzet Baysal)
Prof.Dr. Tuncay VAROL (Celal Bayar)
Prof.Dr. Önay YALÇIN (İstanbul)
Yrd.Doç.Dr. Coşkun YARAR (Eskişehir Osmangazi)
Prof.Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ (Kocaeli)
Prof.Dr. Engin YENİLMEZ (Karadeniz Teknik)
Yrd.Doç.Dr. Recep YILDIZHAN (Yüzüncü Yıl)
Prof.Dr. Bayram YILMAZ (Yeditepe)
Doç.Dr. Mustafa YILMAZ (Gaziantep)
Doç.Dr. Selçuk YILMAZLAR (Uludağ)
Yrd.Doç.Dr. Serdar YÜCE (Fatih)
Prof.Dr. Nurullah YÜCEER (Dokuz Eylül)
Yrd.Doç.Dr. Orhan Ünal ZORBA (Rize)

-İsimler Soyadı sırasına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

-Soru Hazırlayan Öğretim Üyeleri, 28. Ulusal Tıp Bilimleri Yarışması'na soru gönderen ve katkıda bulunan Öğretim Üyeleri tarafından oluşturulmuştur.

Türkiye Klinikleri

MEDİTEST®

Türkiye Klinikleri tüm işlemlerini elektronik ortamda internet üzerinden yürütmektedir. İşlemlerinizi "kullanıcı adı ve şifrenizi" kullanarak www.turkiyeklinikleri.com adresinden yapabilirsiniz.

Yeni kayıt olmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Kayıt" linkini tıklayınız.

Sorularınız için;

Bilgi İşlem Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 115

e-posta: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine makale göndermek için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Makale Gönder" linkini tıklayınız (Yalnızca bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır).

Makale yazım kuralları için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Periyodik Dergiler" linkinden, ilgili derginin internet sitesindeki "Yazım Kuralları" linkini tıklayınız.

Makalelerle ilgili görüşmek için;

Yazı İşleri Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 119

e-posta: yaziisleri@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayınlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Abone Satış" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 118

e-posta: abone@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 140

e-posta: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

YAYIN PERİYODU VE TÜRÜ: Türkiye Klinikleri Meditest Dergisi;

Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz olmak üzere, yılda 4 sayı yayınlanır.

Yerel süreli yayın.

YAYIN HAKKI: Türkiye Klinikleri Meditest Dergisi'nde yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayıncının yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir. Dergide yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarları, ilan ve reklamlardan firmaları sorumludur.

Türkiye Klinikleri dergileri halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

All procedures regarding Türkiye Klinikleri publications are online. Türkiye Klinikleri web site can be reached through www.turkiyeklinikleri.com, all transactions can be made with a user-name and password.

New Users; click on "Register" link at www.turkiyeklinikleri.com

For questions and comments;

Data Processing Department

Phone: +90 286 56 56 / 146

E-mail: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

To send articles to Türkiye Klinikleri Journals; click on "send article" link at www.turkiyeklinikleri.com. For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Rules and regulations for manuscript writing; can be reached through www.turkiyeklinikleri.com. Use "Periodical Journals" link to reach the list of journals. Click on related journal to reach "Rules and Regulations" regarding the journal.

For question regarding manuscripts;

Manuscript Editing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: yaziisleri@turkiyeklinikleri.com

To subscribe and to reach former issues of Türkiye Klinikleri Journals; click on "Subscriptions and Sales" at www.turkiyeklinikleri.com

To subscribe;

Subscription and Public Relations Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: abone@turkiyeklinikleri.com

To place advertisements;

Marketing Sales-Project Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

PUBLICATION TYPE AND PERIODS: Türkiye Klinikleri Journal of Meditest is published in January, March, May and July, in total 4 times a year.

COPYRIGHT: All articles, drawings, figures and tables published in Türkiye Klinikleri Journal of Meditest cannot be reproduced in whole or in part without prior written permission from the publisher. Only for scientific purposes summarizing and quotations can be done with the condition of proper citations listed as references. Responsibility of the articles, figures and photos belongs to authors. And advertising parties are fully responsible for their advertisements.

Basıma verilmiş tarihi: 15.03.2011

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI
Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat
Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına
İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Dr. Mehmet Battin Akgül
Yönetim Yeri:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com



Türkiye Klinikleri

ISSN: 1300-0276

PUBLISHING HOUSE-PUBLISHER

On behalf of Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm

Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

General Manager:

Mehmet Battin Akgül, MD

Administration Address:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Turkey

Phone : +90 312 286 56 56

Fax : +90 312 220 04 70

e-mail : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

İÇİNDEKİLER

KONULAR

- 1 **Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Enfeksiyonları**
Lower Urinary Tract and Genital Infections
Levend ÖZKAN, Tayyar Alp ÖZKAN
- 8 **Gastroözofageal Reflü Hastalığında Klinik Semptomlar**
Clinic Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease
M. Hadi YAŞA
- 13 **Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tedavisinde Tıbbi Tedavi**
Medical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease
Murat ALADAĞ
- 19 **Gastroözofageal Reflü ile İlişkili Kronik Öksürük**
Gastroesophageal Reflux Related Chronic Cough
M. Sezai TAŞBAKAN, Münevver ERDİNÇ
- 25 **Akut Baş ağrıları**
Acute Headache
Mehmet ZARİFOĞLU

SORULAR

- 29 **Anatomi**
- 34 **Fizyoloji**
- 37 **Histoloji-Embriyoloji**
- 43 **Biyokimya**
- 49 **Mikrobiyoloji**
- 54 **Farmakoloji**

Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Enfeksiyonları

Lower Urinary Tract and Genital Infections

Dr. Levend ÖZKAN,^a
Dr. Tayyar Alp ÖZKAN^a

^aÜroloji AD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kocaeli

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Levend ÖZKAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD,
Kocaeli, TÜRKİYE
lozkan@kocaeli.edu.tr

Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics
Cilt 3, Sayı 3 2010, sayfa 41-7'de yayınlanmıştır.

ÖZET Alt üriner sistem enfeksiyonları birinci basamak sağlık hizmeti hekimlerinin en sık karşılaştığı enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Komplike olmamış üriner ve genital enfeksiyonlar nadiren ciddi bir sorun oluştursa da hem toplum sağlığı hem de işgücü kaybı açısından önem taşımaktadır. Bu yazımızda sık karşılaşılan alt üriner ve genital sistem enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi konusunda güncel bilgileri paylaşmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Epididimit; orşit; prostatit; sistit; uretrit

ABSTRACT Lower urinary tract infections are among the most common infections dealt with by primary care physicians. Although rarely followed by severe problems, uncomplicated urinary and genital infections are important in terms of public health and time lost from work. In this paper, we aimed to share the current knowledge about the diagnosis and management of common lower urinary and genital tract infections.

Key Words: Epididymitis; orchitis; prostatitis; cystitis; urethritis

Üriner enfeksiyonlar üroloji kliniklerine en sık başvuru nedenidir. Kuzey Amerika verilerine göre yılda 7 milyon üriner enfeksiyon başvurusunun 2 milyondan fazlası sistit nedeniyle olmakta ve toplam reçete edilen antibiyotiklerin %15'i üriner enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaktadır.¹ Bu nedenle basit üriner enfeksiyonların doğru tanı ve tedavisi hem tıbbi hem de ekonomik açıdan ciddi önem taşımaktadır. Bu yazımızda basit alt üriner enfeksiyonlarının tanı ve tedavi alternatiflerini son Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu eşliğinde tartışacağız.²

TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonu bakteriüri ve piyüri ile birlikte ürotelyal epitelin oluşturduğu inflamatuvar yanıttır.

Bakteriüri, normal şartlar altında steril olan idrarda belirli bir miktar bakteri varlığıdır. Bakteri miktarı örnek toplanma şekline göre tanımlanmaktadır.

Piyüri, ürotelyal epitelin bakteriyel etkene karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıt sonucu idrarda lökosit varlığı olarak tanımlanmaktadır.

Komplike olmayan üriner enfeksiyon terimi, yapısal ve fonksiyonel olarak normal bir üriner sisteme sahip olan bireyde oluşan üriner enfeksiyon için kullanılmaktadır.

Komplike üriner enfeksiyon ise yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluklar nedeniyle enfeksiyon riskinin arttığı veya tedaviye alınan yanıtın azaldığı bireylerde oluşan enfeksiyonları tanımlamaktadır.³

PATOGENEZ

Bakterilerin üriner sisteme ulaşımı için 4 yol olduğu öne sürülmektedir. Periüretal ve perianal bölgedeki bakterilerin asendan girişi en sık yoldur. Mikobakteryum tüberkülozis, Stafilokokus aureus (S. Aureus) ve Kandida gibi atipik mikroorganizmalar, özellikle yenidoğanlar ve immünsüpre hastalar için hematojen yayılım riski oluşturur. Rektum, kolon ve uterusun ciddi enfeksiyonları lenfatik yol ile üriner enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Ayrıca çevre organların enfeksiyon ve apseleri komşuluk yolu ile enfeksiyona neden olabilmektedir.

TANI

Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında tanıya klinik semptomlar ile birlikte laboratuvar sonuçları ortak değerlendirilerek gidilmelidir. Doğru tanı için anamnez ve uygun örnek (idrara analizi, orta akım idrar, prostatik sekresyon, kan kültürü gibi) yeterli olmaktadır. Her ne kadar komplike olmayan sistit için idrar kültürü altın standart test olsa da sıklıkla tanı için anamnez ve idrar analizi yeterli olmaktadır. Tedaviye yanıtızlık, üst üriner sistem enfeksiyonu şüphesi veya atipik semptomlar varlığında ek olarak idrar kültürü almak gerekebilir. Semptomatik hastalarda orta akım idrar kültüründe saptanan $\geq 10^3$ CFU/ml üropatojen akut komplike olmayan sistit tanısı için yeterlidir.⁴

AKUT KOMPLİKE OLMAYAN SİSTİT

Genel olarak bakıldığında, 1 yaş altında üriner en-

feksiyonlar anatomik anomaliler ve sünnet derisi varlığı nedeniyle erkeklerde 4 kat daha sık görülmektedir. Bir yaşından sonra ergenliğe kadar kızlarda sıklık 9 kat kadar artmaktadır. Ergenlik sonrası cinsel ilişki ile birlikte bu oran 40 kata kadar artış göstermektedir. İlerleyen yaşlarda erkek üriner sisteminde oluşan değişiklikler (Prostatik hipertrofi vb.), geçirilen cerrahi işlemler gibi nedenler kadın erkek arasındaki enfeksiyon oranı neredeyse eşitlenmektedir.

15-50 yaş arasında erkeklerde alt üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığı oldukça azdır. Erkeklerde tedavi sonrası tekrarlayan enfeksiyon varlığında altta yatan neden(taş, obstrüksiyon vb.) araştırılması gereklidir.

Akut komplike olmayan sistit etiolojisinde %70-95 sıklıkla Escherichia coli (E. Coli) rol oynar.^{5,6} Diğer etkenler stafilokokus saprofitikus, klebsiella, proteus, enterokoklar ve grup B streptokoklar olarak sıralanabilir.⁶

BELİRTİ VE BULGULAR

Başvuru yakınmaları arasında dizüri, pollaküri, aciliyet hissi, suprapubik ağrı, hematüri ve kötü kokulu idrar bulunur. Fizik muayenede suprapubik hassasiyet ve kasık ağrısı saptanabilir.

TANI

İlk enfeksiyonda tanı için idrar analizi genellikle yeterlidir. İdrarda strip ile lökosit esteraz saptanmasıyla birlikte idrar mikroskopisi duyarlılık ve özgünlüğü oldukça yüksektir. Olası etkene karşı ampirik başlanacak tedavi idrar kültürü sonucu çıkmadan etki gösterdiğinden genellikle idrar kültürüne ihtiyaç duyulmaz.

TEDAVİ

Olası etkenlere yönelik başlanacak uygun antimikrobiyal seçimi önemlidir. Seçilen antibiyotik etken olabilecek patojen üzerine etkili, iyi tolere edilebilir ve yan etki profili düşük olması yanında maliyeti de dikkate alınmalıdır.

En yaygın kullanılan antibiyotik olan Trimetoprim Sulfametoksazol (TMP-SMX) 160/800 kullanımı, yüksek direnç nedeniyle antibiyotik seçiminde oldukça geriye düşmüştür. Bu konuda

ülkemizde yapılan E.Coli suşlarının antibiyotik direnç profilleri üzerine bir çalışmada izole edilen suşların neredeyse yarısının ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit ve TMP-SMX üçlüsünden en az birine karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin üriner enfeksiyon tedavisinde ampirik kullanımı önerilmemektedir.^{6,7}

Birçok çalışma tek doz 3 gr fosfomisin trometamolün etkinliğinin oldukça yüksek ve bu antibiyotiğe karşı direncin çok düşük olduğu gösterilmiştir.⁸⁻¹¹ Nitrofurantoin 100mg, 5 günlük tedavisi etkinlik açısından TMP-SMX'in 3 günlük tedavisine eşdeğer etkiye sahiptir.¹² Bu nedenle fosfomisin trometamol ve nitrofurantoin EAU 2010 kılavuzunda ilk seçenek antibiyoterapi olarak önerilmektedir.² Bu antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak siprofloksasin 250 mg - 500 mg uzun salınımlı form, levofloksasin 250 mg veya ofloksasin 200 mg, 3 gün süre ile kullanılabilir (Tablo 1).

Siprofloksasin, ofloksasin ve TMP-SMX'le karşılaştıran bir çalışma, siprofloksasinin her iki ajan kadar etkili ve daha iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir.¹³

Tedavi süresi tercihen 3 gündür. 7 günlük tedavi daha fazla yan etkiye neden olması ancak 3 günlük tedaviye üstünlük sağlamaması nedeniyle önerilmemektedir.¹⁴ Bu nedenle kadınlarda komplike olmayan sistit tedavisini 3 gün uygulamak yeterlidir. Tek doz tedaviler 3 günlük tedaviler ile karşılaştırıldığında fosfomisin trometamol ve gatifloksasinin, siprofloksasin ve norfloksasin kadar et-

kili ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır.^{8,15} Kadınlarda kısa süreli tedaviler tercih edilse de erkek hastalarda, altta yatan tanımlanamayan prostatit gibi bir enfeksiyon kaynağı ihtimaline karşı tedavinin en az 7 gün olması önerilmektedir.¹⁶

ÜRETRİTLER

Üretritler üretranın herhangi bir etkene bağlı inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon kateterizasyon ve üretra darlığına sekonder olarak veya cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalar nedeniyle oluşabilir.

Üretrit denilince genellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların (CYBH) oluşturduğu klinik tablo akla gelmektedir. Cinsel yolla bulaşan üretritler gonokoksik (GÜ - neisseria gonore) ve non-gonokoksik (NGÜ) olarak ikiye ayrılır. Her iki üretrit tipide klinik açıdan benzer özelliklere sahiptir. NGÜ'nün en sık nedeni Klamidya trakomatis'tir (K. Trakomatis). Ayrıca gonokok enfeksiyonlarının %30'unda K.trakomatis de enfeksiyona eşlik eder. Diğer etkenler arasında üreaplazma, trikomonas vaginalis ve mikoplazma genitilyum sayılabilir.¹⁷

BELİRTİ VE BULGULAR

Başvuru şikayeti üretral akıntı ve dizüri olabileceği gibi %40-60 hastada asemptomatik seyredebilir. Özellikle GÜ'de akıntı pürülan ve boldur. NGÜ'de akıntı miktarı azdır, ancak akıntı varsa pürülan karakterde olabilir. Her ne kadar genital akıntı çok tipik bir semptom olsa da, hastaların bunun dışında şikayetler ile de başvurabileceği unutulmamalıdır. Üretral kaşıntı bazı hastalarda tek başvuru şikâyeti olabilir. Tekrarlayan üretritler boşaltım fazı semptomları ile ortaya çıkabilir.

TANI

Hastadan alınan akıntı örneği ve üretral sürüntüde gram boyama hızlı ve güvenilir sonuç verir. Hem GÜ hem de NGÜ'ye göre tedavi planlanıyorsa (bkz. Tedavi) gram boyama yapılmadan tedaviye geçilebilir. İlk idrar akımından alınan örnekte lökosit esteraz testi veya mikroskopik incelemede >10 lökosit de tanı koydurucudur. Üretritte etkenin belirlenmesi esastır. Bu amaçla üretrit düşünülen tüm hastalarda akıntı örneğinin kültürü mutlaka yapılmalıdır.

TABLO 1: Akut komplike olmayan sistit tedavisinde önerilen antibiyotikler, doz ve tedavi süresi (EAU 2010 Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır).

| Antibiyotik | Doz | Tedavi Süresi |
|-----------------------|----------------|---------------|
| Fosfomisin trometamol | 3 gr | Tek doz |
| Nitrofurantion | 4 x 50 mg PO | 7 gün |
| Diğer Antibiyotikler | | |
| Siprofloksasin | 2 x 250 mg | 3 gün |
| Levofloksasin | 1 x 250 mg | 3 gün |
| Ofloksasin | 2 x 200 mg | 3 gün |
| Sefpodoksım proxetil | 2 x 100 mg | 3 gün |
| TMP-SMX* | 2 x 160/800 mg | 3 gün |

*E.Coli direnci %20'nin altında ise.

TEDAVİ

GÜ tedavisinde ilk seçenek kas içi seftriakson 1gr veya oral sefiksım 400 mg tek doz uygulamadır. Alternatif olarak tek doz oral kinolon grubu bir antibiyotik verilebilir. Gonokoksik enfeksiyonlara sıklıkla klamidyal enfeksiyonların da eşlik etmesi nedeniyle tedaviye antiklamidyal ajanların da eklenmesi önerilir.¹⁸ Bu amaçla oral azitromisin veya oral doksisisiklin ilk seçenek olarak kullanılabilir (Tablo 2).

TAKİP VE KORUNMA

Tedavi süresince korunmasız cinsel ilişkiden kaçınılmalı, partner tedavisi de mutlaka yapılmalıdır. Korunma için hastaya gerekli danışmanlık verilmelidir. Ayrıca hasta diğer CYBH'lar açısından da (sifiliz, HIV gibi) değerlendirilmeli ve uyarılmalıdır. Uygun tedavi sonrasında semptomları devam eden hastalar tekrar değerlendirilmelidir.

PROSTATİTLER

Prostatitler tüm yaş gruplarından erkekleri etkilemesine rağmen daha çok genç erişkinlerin (20-49) hastalığıdır. Elli yaş üstünde sıklık prostat hiperτροφisi ve prostat kansinomu nedeniyle göreceli olarak azalmıştır. Histopatolojik olarak bakıldığında akut prostatitte parankimde yoğun nötrofil infiltrasyonu ve asiner yapılarda nekroz izlenir. Kronik prostatit histopatolojisinde parankimde lenfosit hakimiyeti ve epitelyal hücreler izlenmektedir.¹⁹

Akut bakteriyel prostatit alt üriner sistem enfeksiyonundan sepsise kadar ilerleyebilecek pros-

tatin yaygın inflamasyonu ile karakterize iken, kronik prostatitte bakteriyel enfeksiyon prostatın sınırlı bir kesiminde ve tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonları ön plandadır. İkisi arasındaki fark semptomların 3 aydan uzun veya kısa sürmesi ile belirlenir. Kronik pelvik ağrı sendromunun (KPAS) bir parçası olan kronik prostatit genellikle bakteriyel bir etkenin saptanamadığı birçok faktörün bir araya gelmesi sonucu oluşan tablodur.

Prostatitlerde en sık saptanan üropatojen E.Coli olmakla birlikte klebsiella, proteus, enterokok, psödomonas, serratia, stafilokok ve streptokoklar da etkenler arasındadır. Enfeksiyonda genellikle sadece tek patojen rol oynamaktadır.

Prostatitler için birçok sınıflama mevcuttur. Güncel uygulamada en sık kullanılan Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) sınıflamasıdır (Tablo 3).

BELİRTİ VE BULGULAR

Kronik prostatitte alt üriner sistem semptomları (sık ve az idrar yapma, idrar akımında azalma vb.) ve ağrı ana semptomlardır. Ağrı prostat, perine ve skrotumda hissedilmekle birlikte penis, mesane ve kasıklarda da olabilmektedir. Prostat muayenesi genellikle normaldir.

Akut prostatit ani başlangıçlıdır. Kronik prostatit semptomlarına ek olarak enfeksiyonun derecesine göre ateş, halsizlik ve titreme eşlik edebilir. Parmakla rektal muayenede prostat hassas ve şiş bulunabilir. Prostat masajı bakteriyemi riski nedeniyle kontraendikedir.

TABLO 2: Cinsel yolla bulaşan etkenlere bağlı üretritlerin tedavisi (EAU 2010 Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır).

| Gonokoksik üretrit | Non-Gonokoksik üretrit |
|--|--|
| İlk Seçenek: | İlk Seçenek: |
| Seftriakson 1 gr, intramuskuler, tek doz | Azitromisin, 1gr oral, tek doz |
| Sefiksım 400 mg, oral, tek doz | Doksisisiklin, 100 mg oral, 2x1, 7 gün |
| Alternatif: | Alternatif: |
| Siprofloksasin 500 mg, oral, tek doz | Eritromisin, 500 mg oral, 4x1, 14 gün |
| Ofloksasin, 400 mg, oral, tek doz | Eritromisin etilsüksinat, 800 mg oral, 4x1 7 gün |
| Levofloksasin, 250 mg, tek doz | Ofloksasin, 300 mg, oral, 2x1, 7 gün |
| | Levofloksasin, 500 mg, oral, 7 gün |

*E.Coli direnci %20'nin altında ise.

TABLO 3: NIDDK/NIH Prostatit sınıflaması.

| Tip | Açıklama |
|-----|--|
| I | Akut Bakteriyel Prostatit |
| II | Kronik Bakteriyel Prostatit |
| III | Kronik abakteriyel prostatit – Kronik Pelvik Ağrı Sendromu |
| | A. İnflamatuar KPAS (Semende lökosit var /EPS/ VB3) |
| | B. Non-inflamatuar KPAS (Semende lökosit yok /EPS/ VB3) |
| IV | Asemptomatik inflammatuar prostatit (Histolojik prostatit) |

KPAS: Kronik pelvik ağrı sendromu. EPS: Prostat masajı sonrası sekresyon. VB3: Prostat masajı sonrası idrar örneği.

TABLO 4: Kronik prostatit tanı algoritmasında izlenmesi gereken adımlar. (EAU 2010 Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır).

| |
|---|
| Klinik değerlendirme |
| Tam idrar tahlili ve idrar kültürü |
| Cinsel yolla bulaşan hastalıkların dışlanması |
| İşeme günlüğü, ürofloometri ve rezidüel idrar miktarı |
| Dört kap testi |
| Mikroskopik inceleme |
| Kültür |
| İnflamasyon belirtileri varlığında antibiyotiklerin denenmesi |

TANI

Tanı için klinik değerlendirme yapılırken izlenmesi gereken algoritma Tablo 4'te gösterilmektedir. Tanıda benzer klinik tabloları oluşturabilecek hastalıkların dışlanması dikkat edilmesi gereken bir husustur. Semptom skor indeksleri kronik prostatit tanısında yaygın olarak kullanılan önemli değerlendirme araçlarıdır.²⁰

Prostatitlerde bakteriyel tanı imkânı düşük olmasına rağmen kültür tanıda önemli rol oynar. Bu amaçla kronik prostatit düşünülen olgularda prostat masajı sonrası sekresyon (EPS) kültürü ve masaj sonrası idrar kültürü yapılmalıdır. Elde edilen materyalin mikroskopik değerlendirilmesi de tanıda yardımcıdır. Ayrıca prostat masajı sonrası idrarda saptanan lökosit varlığı inflammatuar KPAS tanısı açısından oldukça önemlidir.

Tanıda kullanılabilecek diğer testler (inflamatuar belirteçler vb.) henüz rutin kullanımda yerini almamıştır.

TEDAVİ

Antibiyotiklerin akut bakteriyel prostatitlerde etkisi tartışılmaz. Kronik bakteriyel prostatitlerde de antibiyotik kullanımı tavsiye edilmektedir. İnflamatuar KPAS'da ise antibiyotikler denenebilir fakat klinik yarar konusu tartışmalıdır.

Akut prostatit tedavisinde parenteral yüksek doz geniş spektrumlu penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar ile tedaviye başlanılabilir. Bu tedaviye ek olarak gerek görüldüğünde amiglikozitler de tedaviye eklenmelidir. Enfeksiyon bulgularının normale dönmesinden sonra oral ajanlar ile antibiyoterapiye devam edilmelidir. Sık olmamakla birlikte hastalarda mesane boşaltılması gerekliliği doğabilir. Bu hastalarda üretral kateterizasyon kontraendike olması nedeniyle suprapubik kateterizasyon uygulanmalıdır.

Prostat dokusuna geçişi oldukça fazla olan kinolonlar tedavide en uygun antibiyotiklerdir. Genel olarak üropatojenlerin çoğuna karşı etkilidirler.^{21,22} Trimetoprim iyi bir seçenek olmasına rağmen üropatojenlerin tümüne etkili olması nedeniyle daha az tercih edilmemektedir.

Kronik bakteriyel prostatit tedavisi de aynı prensipler çerçevesinde uygulanmalıdır. Tanı sonrası başlanan antibiyoterapi tedaviden 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmeli, eğer kültür sonucunda üreme varsa veya hasta tedaviden fayda gördüğünü belirtiyorsa tedaviye devam edilmelidir. Tedaviye alfa blokerlerin eklenmesi tedavi başarısını artırdığı için tavsiye edilmektedir.²³

EPİDİDİMİT VE ORŞİT

Epididimit, ağrı ve şişlik ile seyreden ve sıklıkla akut gelişen bir enfeksiyon hastalığıdır. Genellikle ani başlar ve tek taraflı seyreder. Hastalığa orşit de eşlik edebilmektedir. En sık genç erişkin hastalarda (<35 yaş) CYBH'lar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çocuklarda ve yaşlı hastalarda etken, diğer alt üriner sistem enfeksiyonları ile benzer olarak mesane ya da üretra kaynaklıdır. Ergenlik öncesi çocuklarda veziköüretral reflü ve üretral ektopi gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Bu durum göz önünde bulundurularak hasta ileri tetkik açısından değerlendirilmelidir.

BELİRTİ VE BULGULAR:

İnflamasyon epididim kuyruğunda başlar ve epididimin tamamına yayılım gösterir. Epididimde şişlik, hassasiyet ve ağrı olur. Ağrı spermatik kord ve kasığa yayılabilir. Ani gelişen hidrosel klinik belirtiler arasında görülebilir. Enfeksiyon şiddetine göre hasta yüksek ateş ve halsizlik ile başvurabilir; ayrıca üretrit ve prostatit bulguları eşlik edebilir.

TANI

Epididimoorşit belirti ve bulguları en sık testis torsiyonu ile karışır ve ayırıcı tanı en hızlı şekilde yapılmalıdır. Ayrımda hikâye, fizik muayene ve laboratuvar testleri (özellikle tam idrar tahlili) ile birlikte skrotal doppler ultrason veya radyonükleer incelemeler oldukça değerlidir.

Korunmasız cinsel ilişki hikâyesi iyi sorgulanmalı ve üretral akıntı olup olmadığı değerlendirilmelidir. İdrar yapma sonrası muayenede akıntının olmayabileceği ve birçok hastada cinsel ilişkiden aylar sonra dahi epididimit başlayabileceği göz ardı edilmemelidir.

Orta akım idrar veya üretral sürüntünün gram boyamasında gram-negatif bakteriler saptanabilir. Üretral sürüntüde sadece lökosit saptanması halinde ön planda hücre içi bakteri olan klamidyal enfeksiyonlar akla gelmelidir.²⁴

Semen analizinde sayı ve harekette azalma ile birlikte lökosit saptanabilir. İki taraflı epididimal obstrüksiyon sonucu infertilite gelişimi görülebilir.²⁵

TEDAVİ

Tedavi seçiminde yaş grubu göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir. Genç erişkin hastalarda CYBH'lar ön planda olduğundan tedavide kinolonlar ilk seçenektir. Klamidyal enfeksiyona dair kanıt varsa tedaviye doksisisiklin veya makrolid grubu bir antibiyotik eklenerek en az 2 hafta devam edilmelidir.

Tedavide yatak istirahati, skrotal elevasyon ve antiinflamatuvar ajanların kullanımı önerilmektedir. Gençlerde epididimal obstrüksiyonun infertiliteye neden olma ihtimali nedeniyle iki günde bir doz yarıya indirilerek metilprednizolon 40mg başlanabilir.²

KAYNAKLAR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
2. M. Grabe (Chairman) TEB-J, H. Botto, M. Çek KGN, P. Tenke, F. Wagenlehner, EAU Guidelines on urological infections. In: 2010 ed. Arnhem: European Association of Urology; 2010.p.1-111
3. Schaeffer AJ, Schaeffer EM, Infections of the Urinary Tract. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.p.224
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-81.
5. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54:1164-75.
6. Yildirim M, Sahin i, Gulcan A, Ozdemir D, Kucukbayrak A, Uzun H, et al. Antimicrobial Susceptibility and Uropathogens Isolated From Children and Adults with Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010;30:533-38.
7. Baylan O. [Fosfomycin: past, present and future]. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44:311-21.
8. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int.* 1991;46:344-8.
9. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection.* 1990;18 Suppl 2:S80-8.
10. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21:1864-72.
11. Hosbul T, Ozyurt M, Baylan O, Bektore B, Ardic N, Ceylan S, et al. [In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of Escherichia coli related uncomplicated urinary tract infections]. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43:645-9.
12. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167:2207-12.
13. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med.* 1999;106:292-9.
14. Schaeffer AJ, Schaeffer EM, Infections of the Urinary Tract. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.p.257
15. Naber KG, Allin DM, Clarysse L, Haworth DA, James IG, Raini C, et al. Gatifloxacin 400 mg as a single shot or 200 mg once daily for 3 days is as effective as ciprofloxacin 250 mg twice daily for the treatment of patients with uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:596-605.
16. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl A:23-27.

17. Evans BA, Bond RA, MacRae KD. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993-4). *Sex Transm Infect.* 1998;74:40-4.
18. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2002;35:S135-7.
19. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ, In: Urologic pathology. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.p.462
20. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr., Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162:369-75.
21. Wagenlehner FM, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1:275-82.
22. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Urol Rep.* 2004;5:309-16.
23. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol.* 1998;159:883-7.
24. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs.* 1987;34 Suppl 1:111-7.
25. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, et al. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings]. *Urologe A.* 1990;29:277-80.

Gastroözofageal Reflü Hastalığında Klinik Semptomlar

Clinic Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease

Dr. M. Hadi YAŞA^a

^aGastroenteroloji BD,
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, AYDIN

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. M. Hadi YAŞA
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, AYDIN
mhyasa@hotmail.com

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-
Special Topics Cilt 1, Sayı 3 2008,
sayfa 17-21'de yayınlanmıştır.

ÖZET Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), gastrointestinal hastalıkların en yaygın görülenlerinden birisidir. Klinik olarak özofagusa ait tipik ve ekstraözofageal atipik semptomlarla karakterizedir. Özofagusa ait tipik semptomlardan en yaygın görülenleri; retrosternal yanma, regürjitasyon, tıkaçıcı olmayan disfaji ve non-kardiak göğüs ağrısıdır. Bazı ekstraözofageal atipik semptomlar arasında ise kronik öksürük, globus, ses kısıklığı ve hıçkırık sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, klinik semptomlar

ABSTRACT Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastrointestinal disorders. There are typical and atypical symptoms. The most common typical symptoms of GERD are heartburn, regurgitation, non-obstructive dysphagia and non-cardiac chest pain. Some atypical extraesophageal symptoms are chronic cough, globus, hiccup and hoarseness.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease, clinic symptoms

Mide içeriğinin öğürme ve kusma olmaksızın özofagusa geri kaçması sonucu oluşan **GastroÖzofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)**, en yaygın görülen gastrointestinal hastalıklardan birisidir. GÖRH oldukça heterojen ve geniş bir semptom yelpazesine sahiptir. Bu yelpazenin bir ucunda tipik belirtilerin olduğu klasik reflü hastalığı tablosu bulunurken, diğer ucunda özofagusa ait tipik semptomların az olduğu ya da sessiz olduğu, buna karşılık özofagus dışı belirtilerin bulunduğu klinik tablolar yer alır. GÖRH kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülür. Ancak komplikasyonları erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir. GÖRH bulunanlarda semptomların intermittant olarak görülme oranı %40'tır. Hastaların %7'sinde hergün, %20'si ise haftada en az bir kez reflü semptomu görülür.¹⁻⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise GÖRH tanısı alan hastalarda haftada en az bir kez retrosternal yanma görülme oranı %10, regürjitasyon görülme oranı ise %15.6 bulunmuştur. Aynı çalışmada haftada en az bir kez retrosternal yanma ve/veya regürjitasyon tanımlayanların oranı ise %20 saptanmıştır.³

GÖRH'da görülen semptom ve bulgular başlıca 3 başlık altında toplanabilir:^{1,3,5}

1-Tipik Semptomlar

2-Atipik Semptom ve Bulgular

3-Komplikasyonlara ait Semptom ve Bulgular

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde tipik semptomlar görülür. Ancak tipik semptomları olan hastaların bile xdece %47-79'unda endoskopik olarak özefajitis bulguları vardır. Özofajit saptanan hastaların ise sadece %65'inde GÖRH semptomlarının bulunduğu gösterilmiştir.^{1,2,7,8}

TİPİK SEMPTOMLAR

GÖRH'de en sık görülen tipik semptomlar retrosternal yanma (Heartburn), regürjitasyon, tıkaçıcı olmayan disfaji ve göğüs ağrısıdır. Diğer semptomlar ise daha seyrek görülmektedir (Tablo 1).⁸⁻¹⁰

RETROSTERNAL YANMA

Sternumun arkasında, orta hatta, ksifoid ile manibrium arasındaki bölgede yanma hissi duyulması retrosternal yanma olarak adlandırılır. GÖRH'de en sık görülen semptomdur. Bazen epigastriumun üst kısmına, sırtta interskapuler bölgeye, boğaz kısmına, hatta çene ve kulak altlarına kadar yayılabilir. Yanma hissi zamanla artarak ağrıya da dönüşebilir.¹¹⁻¹³

Gastrik içeriğin reflüsüne izin veren bariyer yetmezliği veya özofagus mukozasının sensitivitesinin artması sonucunda retrosternal yanma ortaya çıkar. Ancak bazen ciddi özefajit, peptik ülser ve Barrett Özofajit varlığında bile, paradoksal olarak retrosternal yanma görülmeyebilir.¹²

Retrosternal yanma genellikle yemeklerden 30-60 dakika sonra başlar. Sırt üstü yatıldığında veya hasta öne eğildiğinde artar. Ekzersizle de artabi-

lir. Bazen gece uyandırabilir. Soğuk ve sıcak içecekler, kahve, çay, asitli ve alkollü içecekler yanmayı arttırırlar. Turunçgiller, yağlı gıdalar ve çikolata da retrosternal yanmayı arttırabilir. Hastalar antiasid içtiklerinde 3-5 dakikada rahatladıklarını ifade ederler. Süt içilince de yanma hafifler. Retrosternal yanma sıklığı ve şiddetiyle özefajial mukozal hasar arasında korelasyon yoktur. Reflü dışı nedenlerle de retrosternal yanma olabilir.¹⁴⁻¹⁶

A.B.D.'de yaşayanların %10'unda hergün, 1/3'ünde ise ayda bir kez retrosternal yanma görüldüğü bildirilmiştir. Kadınlarda ise gebelikleri süresince yaklaşık %25'inde retrosternal yanma görülmektedir.¹⁷

Reflü normal sağlıklı kişilerde de olabilir, ancak çeşitli mekanizmalarla özofagusa kaçan mide içeriği hızla temizlenir. Bu nedenle herhangi bir semptom oluşmaz. Semptom veya mukozal hasarın oluşmadığı ve hergün çoğunlukla yemeklerden sonra oluşan bu reflü, fizyolojik reflü olarak da adlandırılır.¹²

REGÜRJİTASYON

GÖRH'de görülebilen en önemli semptomlardan birisidir. Gastrik asidin ağza gelmesidir. Bulantısız olması ve abdominal kontraksiyonların olmaması ile kusmadan ayrılır. Ayrıca eforla olmaması ve postür değişikliği ile başlaması da regürjitasyonun diğer bir özelliğidir.^{7,10}

Hastalar yediklerinin ağızlarına geldiğini ve ağızlarında acılık hissettiklerini ifade ederler. Genellikle retrosternal yanmaya asidin boğaza ve ağza regürjitasyonu eşlik eder.^{8,10}

Hastalar özellikle öne eğdiklerinde veya sırt üstü yattıklarında ağızlarına asitli su geldiğini söylerler. Ayağa kalktıklarında ise rahatlarlar. Bazı hastalar ise ağızlarında ekşi bir tatın varlığından ve tat alamamaktan, nadiren de dudak yanmasından şikayet ederler.^{8,10}

TIKAYICI OLMAYAN DİSFAJİ

Tıkaçıcı olmayan disfajinin, GÖRH'ı bulunan hastaların yaklaşık %30-45'inde görülebildiği bildirilmiştir.¹²

Disfaji genellikle alt özofagusta, daha az oranda ise servikal özofagusta görülür. Hastalarda bo-

TABLO 1: GÖRH'de görülen tipik semptomlar.

| Sık Görülen Semptomlar | Daha Seyrek Görülen Semptomlar |
|--------------------------|--------------------------------|
| Retrosternal yanma | Aşırı tükürük salgılanması |
| Regürjitasyon | Odinofaji |
| Tıkaçıcı olmayan disfaji | Bulantı |
| Nonkardiak göğüs ağrısı | Geçirme, ağız kokusu |

ğazda dolgunluk hissi, yutmaya başlamada güçlük ve rahatlamak için sık sık yutkunma şikayetleri de bulunabilir. Yutmada güçlük özellikle katı gıdalarla olur. Tekrarlanan yutkunmalar ile pasaj sağlanır, yani disfaji geçicidir. Ancak striktür geliştiğinde disfaji devamlı bir hal de alabilir.^{8,12}

GÖRH'ı bulunan hastalarda disfaji, ciddi özefajit sonucu peristaltik disfonksiyon veya peptik striktürden de kaynaklanabilir.¹⁵

NON-KARDIAK GÖĞÜS AĞRISI

Kardiak olmayan göğüs ağrılarının büyük bir kısmı özofagus hastalıklarından kaynaklanır. Özofagus hastalıkları içinde ise en sık göğüs ağrısı yapan GÖRH'dir. Miyokard infarktüsü şüphesi ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık %23'ünde özefajit bulunduğu saptanmıştır.¹⁸ Bir başka çalışmada ise göğüs ağrısı nedeniyle kardioloji kliniklerine gönderilen hastaların %38'inde ağrının non-kardiak orjinli olduğu gösterilmiştir. Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların %30'unda koronerlerin normal bulunduğu ve koroner kalp hastalığı bulunan hastaların ise %50'sinde özofagusa ait semptomların görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle göğüs ağrısı bulunan hastalarda ayırıcı tanıda GÖRH de akılda bulundurulmalıdır.¹⁹

ODİNOFAJİ

Ağrılı yutma olarak adlandırılan odinofaji GÖRH'de daza az sıklıkla görülen bir semptomdur.

Hastalığın daha ileri bir aşamasının göstergesi olabilir. Genellikle özefajial ülser veya erezyonla birlikte bulunur.¹² Çoğunlukla sıcak ve alkollü içeceklerin provake etmesi sonucu ortaya çıkar. Özofageal duyarlılık çok artmıştır. Odinofaji varlığında mutlaka öncelikle GÖRH düşünülmelidir.^{10,12}

AŞIRI TÜKRÜK SALGILANMASI

Nisbeten sık karşılaşılabilen bir GÖRH semptomudur. Waterbrush olarak da adlandırılmaktadır. Hastalar aniden ağızlarına ekşi-tuzlu bir sıvının dolduğunu ifade ederler. Bu durum tükrük bezlerinin intraözefajial artmış aside karşı tepki olarak salgılarını arttırması ile oluşur. Tükrük bezlerinin asit reflüsüne karşı yapmış oldukları bu tepki, hasta için koruyucu bir cevaptır.^{8,20}

ATİPİK SEMPTOMLAR

Ekstraözofageal Klinik Tablolar veya Supraözefajial Semptomlar olarak da adlandırılan Atipik Semptomlar, Larinks, Farinks, Oral kavite, Burun, Nasal sinüsler ve Akciğerlere ait semptom ve bulguları içerir. Bunları genel olarak Kulak Burun Boğaz (KBB) Semptomları, Pulmoner Semptomlar ve Bebeklerde Görülen Semptomlar olarak üç grupta incelemek mümkündür (Tablo 2).^{4,8,21,22}

GÖRH'da görülen atipik bulguların, oral kavitede aftlara, gingivitislere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik sinüzite, astıma, kronik interstisyel akciğer hastalıklarına ve özellikle bebeklerde ani

TABLO 2: GÖRH'da görülen atipik semptomlar.

| KBB Semptom ve Bulguları | Pulmoner Semptom ve Bulgular | Bebeklerde Görülen Semptom ve Bulgular |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Ses kısıklığı, stridor | Kronik öksürük | Tekrarlayan bulantı ve Kusma |
| Laringospazm, boğaz ağrısı | Aspirasyon pnömonisi | Öksürük |
| Laringeal kontakt ülser | Boğulma hissi | Bebekte Siyanoz |
| Vokal kord granülomu | Allerjik olmayan Astım | Bebek apnesi |
| Larenjit, farenjit, | Globus (Boğazda doluluk hissi, | Sandifer Sendromu |
| Sürekli boğazı temizleme ihtiyacı | yutkunmakla geçmeyen kitle hissi) | (Bebeklerde Eğilmiş Boyun) |
| Posterior glottik eritem ve ödem | Uyku apnesi | Bronkopulmoner displazi |
| Sinüzitis, otitis | Kronik Obstruktif Akciğer hastalığı | Ani Bebek Ölümü Sendromu |
| Laringeal darlık | İdiopatik pulmoner fibrozis | |
| Sobglottik stenoz, laringeal polip | Broşektazi ve akciğer apsesi | |
| Larinks ve farinks kanseri | Tekrarlayan pnömoni | |
| Aritenoid fiksasyon | Hiçkırık | |

ölümlere neden olabildiği bildirilmektedir.²³ Atipik klinik şekiller arasında geniş bir hasta grubunda görülen Larengeal Reflünün de kronik larenjit, larenksin kontakt ülserleri ve granülomları, vokald fold nodülleri, Reinke Ödemi, Subglottik stenoz, Laringotrakeal stenoz Paroksizmal larenks spazmları, kronik öksürük, globus farengeus, hatta larenks ve farenks kanserlerine neden olabildiği gösterilmiştir.^{4,8,21,24-27}

Ekstraözofageal Atipik Reflü Semptomları bulunan hastalarda Tipik Özofagus Semptomları geriplanda olabilir. Örneğin astımlıların %40-60'ında, KBB semptomları bulunanların %57-94'ünde ve kronik öksürüğü bulunanların ise %43-75'inde tipik GÖRH semptomlarının bulunamayabileceği bildirilmiştir.^{4,5,21}

KRONİK ÖKSÜRÜK

GÖRH da öksürük, larengeofarengeal reflünün neden olduğu irritasyon ve refleks mekanizmalarının aktive olması sonucunda ortaya çıkar. Genellikle kronik bir öksürük veya tekrarlayan öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı vardır.^{22,25,28,29}

Öksürük ve sık boğaz temizleme alışkanlığı, vokal kordların birbirlerine şiddetli temasına neden olur ve bu iki patolojik mekanizma bizzat kendileri vokal kord epitelinde inflamasyonu artırıcı etki yaptığından hastaların semptomları giderek şiddetlenmekte ve bazen kalıcı hale gelebilmektedir.^{29,30}

Üç haftadan uzun süren öksürük kronik öksürük olarak adlandırılır. GÖRH'de görülen öksürük kronik bir öksürüktür. Kronik öksürüğün birçok nedeni olabilir. Kronik öksürük vakalarının %21'inde GÖRH bulunduğu bildirilmiştir.^{29,30}

GÖRH birkaç yolla kronik öksürüğe yol açabilir.^{25,29}

1-Özofagustaki reseptörlerin uyarılması ile nervus vagusun öksürük merkezini uyarması

2-Özofagustaki reseptörlerin uyarılması ile nervus vagus yoluyla solunum yollarındaki sekresyonun artması

3-Özofagus ile trakea arasındaki doğrudan bağlantılar

4-Mikro veya makro aspirasyonun larinks veya ana solunum yollarını doğrudan uyarması

5-GÖRH'de çeşitli nedenlerle reseptörlerin veya refleks arkının duyarlı hale gelmesi

Öksürük çoğu hastada gündüzleri görülürken, bazı hastalarda gece yattıktan sonra ortaya çıkar. Prodüktif veya kuru öksürük şeklinde olabilir. Genellikle üst solunum yolu infeksiyonunu takiben öksürük başlamaktadır.²⁹⁻³¹

SES BOZUKLUKLARI

Larengeofarengeal Reflünün neden olduğu KBB patolojilerinden birisidir. En sık rastlanan ses bozukluğu şekli ses kısıklığıdır ve bazen en önemli semptom olabilir. Reflü içeriğinin vokal kord mukozasında oluşturduğu hasarın derecesine göre ses kısıklığının süre ve şiddeti değişkenlik gösterir. Vokal kord mukozasındaki değişiklikler erken inflamasyon evresinde ise, hastanın şikayeti genellikle sık sık tekrarlayan, hafif dereceli ses kısıklığı olmaktadır. Ses kısıklığından önce seste çatallanma da görülebilir. Vokal yorgunluk, kronik boğaz temizleme, boğazda aşırı mukus salgısı ve globus gibi semptomlar eşlik edebilir. Ses kısıklığının iki şekilde oluştuğu kabul edilmektedir:^{24,28,32}

1-Özofageal reflü sonucu asitin doğrudan do-ku hasarı yapması sonucu veya

TABLO 3: GÖRH'da görülen komplikasyonlar.

| |
|---|
| Özefajitis, özefajial erezyon ve ülserler |
| Striktürler |
| Barrret Özefajiti |
| Kanama, demir eksikliği anemisi |
| Dental erezyon ve diş çürümeleri |
| Özofageal adenokarsinom |

TABLO 4: GÖRH'da alarm semptomları.

| |
|-----------------------------------|
| 1-Disfaji |
| 2-Odinofaji |
| 3-Kilo kaybı |
| 4-Kusma |
| 5-Kanama, Demir eksikliği anemisi |

2-Özofagustaki reseptörlerin uyarılması sonucu refleks yolla larinks ve farinksin uyarılması ile öksürük ve gıcık hissi, sık boğaz temizleme ve larinks zedelenmesi sonucu ses kısıklığı oluşmaktadır.

KOMPLİKASYON BULGULARI

GÖRH'da en sık görülen komplikasyonlar özefajitis, özefagal erezyon ve ülserasyonlardır. Erezyon ve ülserler nedeniyle kanamalar görülebilir. Özellikle uzun süreli hastalık durumlarında striktür ve Bar-

ret özofagusu gibi daha ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (Tablo 3).^{12,32,33}

ALARM SEMPTOMLARI

GÖRH da görülen semptomların bazıları özellikle hastalığın daha ciddi olduğunu gösterir ve bu nedenle de kısa sürede tedavisi gerekir. Bu semptomlara **alarm semptomları** denir. Alarm semptomlarının varlığında kanser gibi ciddi komplikasyonlar mutlaka ekarte edilmelidir (Tablo 4).^{12,32-35}

KAYNAKLAR

- Laine C, Goldman D. Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Int Med* 2008;149:201-8.
- El-Serag HB. Epidemiology on non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78(Suppl 1):6-10.
- Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. GERD in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
- Ulualp SO, Toohil RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:785-801.
- Klinkenberg E, Castel DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Castel DO, ed. *Oesophagus*. Little Brown and Company; 1995. p.435-42.
- Dent J, El-Serag HB, Wallender MA, Johanson S. Epidemiology of GERD: A Systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
- El-Serag HB. Time trends of GERD; A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:17-26.
- Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton Y 3rd. Prevalance and Clinical spectrum of GOR; A population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
- Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1700-7.
- Anggiansah A, Owen WA, Owen VJ. The investigation and management of gastroesophageal reflux disease. *Br J Clin Prac* 1993;47:256-61.
- Şimşek İ. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Ed: Şimşek İ. *Asit ile İlgili Sindirim Sistemi Hastalıkları*, 2008, İzmir, S:2-28.
- Kahrilas DJ. Gastroesophageal Reflux Disease and its complication. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6. The edition, Saunders Company 1988;505-6.
- Inpoliti A. Inflammatory and infectious esophageal disorders. In: Gitnick G, Ed. *Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology*, 2nd ed. Norwalk, Conn: Appleton-Lange; 1994. p.37-49.
- Johnson DA. Medical therapy for GERD. *Am J Med* 1992;92(Suppl SA):88-97.
- Berk Edward. Reflux Esophagitis. In: Skinner DB, James LA, Bockus. Eds. *Gastroenterology*. 4th ed. WB Saunders Company; 1985. p.731-4.
- Richter JE. Typical and atypical presentation of GERD. *Gastroenterol Clin N Am* 1996;25:75-6.
- Richter JE. A critical review of current medical therapy for GERD. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(Suppl 1):72-80.
- Gitnick G. Diagnosis of Gastroesophageal Reflu Disease. In: Gitnick G, ed. *Gastroesophageal Reflux Disease*, 1st ed, California, Professional Communications; 1997. p.33-42.
- Anggiansah A, Chambers J, Cooke R, Bright RF, Sumbonnanonda K, Owen WJ. Non-cardiac chest pain (NCCP)-is it gastro-esophageal reflux?. *Gut* 1991;32:12121-4.
- Helm JF, Dodds WJ, Homan WJ. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophajitis. *Gastroenterology* 1987;93:1393-7.
- Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:27-38.
- Hungin AP, Rghunath AS, Wikland İ. Beyond heartburn: A systematic review of the extra-esophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Prac* 2005;22:591-603.
- Leape LL, Holder TM, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1977;60:924-8.
- Toohill RJ, Kulin JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997;103:1005-65.
- Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Santos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mevhansims in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6.
- Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BH, Schultz CI, Toohil RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996;17:386-90.
- Price IC, Jansen CI, Johns ME. Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:163-4.
- Rodriguez-Tellez M. Supra-oesophageal manifestations of GERD. *Drugs* 2005;65(Suppl 1): 67-73.
- Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. *Chest* 1993;104:1511-7.
- Irwin RS, French CL. Chronic cough. *Am Rev Respir Dis* 1990;14:640-7.
- Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux. *Surg Clin North Am* 1993;73:1119-44.
- Robinson M. Gastroesophageal reflux disease. *Postgrad Med* 1994;95:88-102.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johanssen SE, Lind T, et al. Prevalance of Barret's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1815-31.
- Nathoo V. Managing gastro-esophageal reflux disease in primary care. *Int J Clin Prac* 2001;55:465-9.
- El-Serag HB. The association bet ween obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307-12.

Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tedavisinde Tıbbi Tedavi

Medical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Dr. Murat ALADAĞ^a

^aGastroenteroloji BD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
MALATYA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Murat ALADAĞ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, MALATYA
maladag@inonu.edu.tr

*Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-
Special Topics Cilt 1, Sayı 3 2008,
sayfa 42-7'de yayınlanmıştır.*

ÖZET Semptomatik özofageal reflü birçok insanı etkilemektedir. Birçok olguda semptomları tetikleyen tatlı ve kahve gibi içeceklerin bırakılması ve yaşam tarzı değişiklikleri ile semptomlar düzelirken geri kalan olgularda ilaç tedavisine gereksinim duyulmaktadır. Tüm olgularda semptomların kontrolü amaçlanmaktadır, ilave olarak eğer özefajit varsa erozyonlar ve ülserlerin iyileşmesi ve striktür, hemoraji, ülserasyon ve Barrett özofagus gibi komplikasyonlarında önlenmesi arzulanmaktadır. Semptomların sık olmadığı olgularda yaşam tarzı değişiklikleri, antasidler ve gerektiğinde mukoza koruyucu ajanlarla tedavi edilir. Semptomların sürekli olduğu ve özefajit bulunan olgularda mide asidinin proton pompa inhibitörleri gibi ilaçlarla efektif olarak inhibe edilmesi gerekebilir. Medikal tedavi kesildikten sonra 30 hafta içerisinde özefajitli olguların hemen hepsinde relaps görülmektedir. Remisyon sağlanan ilacın bırakılması veya remisyonundan sonra H2 reseptör antagonistlere geçilmesi relaps oranını artırmaktadır. Sürekli heartburn gibi alarm semptomları olan GÖRH olgularının çoğu cerrahi olmayan yöntemlerle etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedirler. GÖRH tedavisinde uzun süreli PPI kullanılması etkin ve efektif bir tedavidir. Relapsların önlenmesinde reflü özefajitint remisyon induksiyonundaki dozlarda PPI ile tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, medikal tedavi

ABSTRACT Symptomatic esophageal reflux is a common symptom in the so-called developed world. In most cases of rare and mild symptoms, lifestyle modifications and antacids or mucosal protectants taken on demand will suffice. If esophagitis is present, however, acid suppressive therapy will be needed to allow erosions to heal and to maintain remission. PPIs have been shown to be highly effective and capable of healing erosions in almost all patients. Long-term PPI treatment can be said to be both safe and effective; previous fears regarding the potential development of precancerous conditions such as gastric mucosal atrophy (in conjunction with H. pylori infestation) or endocrine cell hyperplasia have not led to a documented case of these diseases linked to PPI treatment. Currently, there is no definite evidence to suggest that H. Pylori should be eradicated before PPIs are introduced in patients with reflux esophagitis. In summary, due to the proven potency of the available medical therapy, the majority of patients will be comfortably asymptomatic with the appropriate non-surgical drug regimen.

Key Words: Gastroesophageal reflux, medical treatment

Gastroözofageal reflü çok sık görülen bir semptomdur ve toplumun %30-40'ı hayatlarında en az bir kez reflü ile karşılaşır.¹ Bu semptomlardan en sık görüleni (heartburn) göğüs ağrısıdır, hastaların çoğu hastaneye gitmeden bu semptomların tedavisi için antiasitler kullanmaktadır. Skandinav ülkelerinde yapılan bir çalışma reflü semptom-

ları olanlarda özofagus ve midenin kardiya bölgesinde adenokanser sıklığının arttığını göstermektedir.² Bu nedenlerden dolayı semptomları sürekli olan veya disfaji, kilo kaybı, öksürük ve göğüs ağrısı gibi alarm semptomları olan kişilerde endoskopik inceleme ve uygun medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu olgularda gastroözofageal reflü hastalığı terimi (GÖRH) hastalığın kronik gidişini tarif etmek için kullanılmaktadır.

GÖRH TEDAVİSİNDE AMAÇLAR

Reflü hastalığının dağılımı değişik olduğundan tek bir tedavi seçeneği önerilemez. Tedavi semptomların sıklığı ve ciddiyetine ve endoskopik olarak tespit edilen özefajitin varlığına bağlıdır. Özofajitin karakteristikleri değişirse, striktür, hemoraji ve Baret özofagusu veya ülser gibi komplikasyonları önlemek ve erozyonların iyileşmesi amaçlanmalıdır. GÖRH hastalarının tedavisinde, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte, asit outputu ve özofageal klerensi etkileyen ilaçlar seçilmelidir. Devam eden özefajitlerde cerrahi seçenekte kullanılabilir.³

GÖRH HASTALARINA ÖNERİLER

GÖRH tedavisinde yatak başının yükseltilmesi, dar kıyafetler giyilmemesi, kilo verilmesi, uygun diyet, alkol alınmaması, kahve içilmemesi, çukolata yenilmemesi, sigara içilmemesi ve gece geç saatlerde yemek yenilmemesi gibi genel önlemler alınmalıdır.^{2,4-9} Özellikle aşırı kahve ve reflü semptomlarını başlatan diğer gıdaların alınması ile semptomu olan olguların çoğunda bu basit önlemler etkili olabilmektedir. Yağlı gıda tüketiminin reflü üzerindeki etkisi kesin olarak gösterilememekle birlikte sıklıkla yağlı gıdaların alınmamasıda önerilmektedir.⁴⁻⁶ Sigaranın bırakılması tükürük bezlerinin bikarbonat sekresyonunu artırarak reflü semptomları üzerinde etkili olabilir.¹⁰

Birçok olguda kilo vermek ve sigarayı bırakmak oldukça zordur, bu olgularda reflü tedavisinde başarı elde etmek zordur. Bu olgularda semptomlar çok sık değilse antasitler ve mukoza koruyucu ajanlar (alginat veya sukralfat) semptomların kontrolünde yeterli olabilmektedir.

GÖRH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Reflü semptomlarına yol açan mekanizmalar; alt özofagus sfinkter basıncının yetersizliği (LES), hiatal herni, agresif reflü içeriği, motilite bozukluktan dolayı özofagusa reflü olan mide içeriğinin temizlenmesinde yetersizliktir.¹¹⁻¹⁶ Bu nedenlerden dolayı medikal tedavide amaç özofagus mukozasının korunması (sükralfat ve alginat), LES basıncın artırılması (prokinetik ajanlar), reflü olan materyalin tamponlanması (antasitler, sükralfat, H₂ reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ve özofagus temizlenmesini hızlandıran (prokinetikler) ajanlardır.¹⁷⁻²⁶

PROKİNETİKLER

Bu ilaçlar özefajite yol açan patofizyolojik mekanizmaları düzeltici etkiye sahiptir, mide boşalmasını hızlandırıp, LES basıncını artırarak özofagus motilitesini düzelterek etkili olurlar. Metoklopramidin zayıf etkinliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{27,28} Metoklopropamidin Cimetidin tedavisine eklenmesinin aditif etki sağlamadığı, hassızlık, bitkinlik, titreme, parkinsonizm ve tardiv diskinezi gibi yan etkilerin %20-50 sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir.^{29,30}

Sisaprid tedavisinin düşük grade özefajitli olgularda plasebodan daha iyi GÖRH semptomlarını düzelttiği belirtilmiştir.¹¹ Sisaprid yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. Standart doz H₂ blokerler ile kıyaslamalı çalışmalarda düşük grade'li özefajitlerde her iki ilacında eşit etkinlik gösterdiği, yüksek dereceli özefajitlerde ne sisaprid ne de ranitidin etin olmadığı belirtilmiştir.^{11,16}

ALGINAT VE ANTASİTLER

Antasitler ve alginat bazı olgularda göğüs ağrısında (heartburn) acil rahatlama sağlarlar. Bu ilaçların avantajları; ciddi bir yan etkiye yol açmaksızın hızlı etki ederek semptomlarda rahatlama sağlamalarıdır, bu ilaçlar hidroksit, magaldrate, hidrotalcid ve sükralfattır.³¹ Bu bileşiklerin sadece küçük bir kısmı dolaşıma girer, dolayısı ile bu ilaçların barsaklar üzerine istenmeyen etkileri oldukça azdır (Magnezyumlu ilaçlardan görülen ishal, Alumin-

yumlu antasitlerde görülen kabızlık gibi) sadece Alüminyumlu antasit kullanan böbrek yetmezlikli olgularda nadiren alüminyum intoksikasyonu görülebilir.

ASİT OUTPUTU AZALTAN İLAÇLAR

GÖRH tedavisinde en sık başvuru farmakolojik tedavi mide asit salgısını azaltan H₂ reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörlerinin kullanılmasıdır.

1-H₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

1990'lı yıllarda proton pompa inhibitörlerinin kullanılmaya başlandığı döneme kadar Cimetidin (standart doz 800 mg; Tagamet), ranitidine (standart doz 300 mg), famotidine (standart doz 40 mg) veya nizatidine (standart doz 300 mg) en güçlü asit baskılayıcı ajanlar olarak tedavide kullanılmaktaydı.^{14,16} H₂ reseptör antagonistleri ile semptomatik olguların yaklaşık %85'inde tam veya tama yakın semptomatik düzelme sağlanmaktaydı.^{19,32} Bu ilaçlarla elde edilen semptom rahatlaması mukozal iyileşme ile paralel değildi, bu grup ilaçlar plaseboya göre ancak %10-24 daha fazla iyileşme sağlamaktadırlar.^{17,19}

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompa inhibitörleri (PPI), mide asit salgısını inhibe eden ilaçların en yenisi ve en güçlüsüdür.^{13,16} Bu grup ilaçlardan günümüzde en yaygın kullanılanları, omeprazole (standart dozu 30 mg), lansoprazol (standart doz 30 mg) pantoprazole (standart doz 40 mg), rabeprazole (standart doz 20 mg) ve en yenisi esomeprazol (standart doz 40 mg)'dir.¹⁹⁻²¹ Omeprazol bu ajanlar içerisinde en çok bilineni en uzun süredir kullanılanı ve etkinlik ve emniyet profili en iyi bilinenidir. Pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol diğer ilaçların aksine sitokrom p450 metabolizması ile etkileşmediklerinden diğer ilaçlarla etkileşime girmeden rahatlıkla kullanılabilir.²⁴⁻²⁶

Özofajit tedavisinde PPI'lerinin H₂ reseptör antagonistlerine üstünlüğünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Klinkenberg-Klon ve ark., daha önce H₂ reseptör antagonistlerine cevap vermeyen özofajitli olgular 40 mg/gün omeprazol ile başarılı

şekilde tedavi edilebildiğini bildirmişlerdir.^{23,24} PPI'lar için standart doz; 4-8 hafta içerisinde semptomların %80'nini kontrol eden ve özofajitde %90 oranında iyileşme sağlayan ilaç dozudur.^{21,26} Lansoprazol 30 mg ile omeprazol 20 mg özofajitlerde eşit oranlarda düzelme (>90) sağlamışlardır.¹³ Grade III ve grade IV özofajitlerde iyileşme oranları daha düşük (%80) olmuş ve yüksek doz PPI kullanımını gerektirmiştir.¹⁹

ÖZOFAJİT TEDAVİSİNDE REMİSYONUN İNDÜKSİYONU

Endoskopik olarak tespit edilen özofajit tedavisinde amaç erozyonların iyileşmesi için güçlü asit inhibisyonudur.¹⁹⁻²¹ Tedavinin temeli mevcut PPI'lerden herhangi birinin standart dozlarında uygulanmasıdır. Standart doz PPI tedavisi gerek tek başına gerekse prokinetiklerle kombine halde yüksek doz H₂ reseptör antagonist tedavisinden etkilidir. Prokinetik ajanların tedaviye eklenmesi iyileşme oranlarında anlamlı artış sağlamamaktadır.^{11,30}

GÖRH tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi en etkili ilaç sınıfının başlanmasından daha cost-etektif ve daha etkili bulunmuştur.³² Eroziv özofajitli olgularda semptomların kontrolü için PPI'lar H₂ reseptör antagonistlerinden daha maliyet-etkin bir yaklaşımdır.¹¹

Antasidler, alginat, H₂ reseptör antagonistleri ve PPI gibi ilaçlarla kısa süreli tedavi ile gastroözofageal reflü hastalığının patofizyolojisine yol açan mekanizmalar (özofagus motilite bozukluğu, hiatal herni, özofagus temizlenmesinde yetersizlik) değiştirilemediğinden dolayı başlangıçtaki iyileşmeden sonra relapslar sık olarak görülmektedir. Relapsın diğer nedenleri ise PPI ve diğer asit baskılayıcı ilaçlar kesildikten sonra rebound asit hipersekresyonudur. Bu nedenlerden dolayı hastaların çoğunda sürekli (continuous) tedavi gereklidir.

ÖZOFAJİTLERDE RELAPSIN ÖNLENMESİ

Eroziv özofajitli olguların hemen hepsinde yeterli asit süpresyonu ile iyileşme sağlanırken, tedavi kesildikten sonra 30 hafta içerisinde olguların yaklaşık %80'inde relapslar görülmektedir.¹⁴ Relapsların önlenmesinin tıbbi seçeneği remisyon indüksiyonunda kullanılan aynı dozların idame tedavisinde

de kullanılması olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{3,6} Alternatif olarak remisyonun önlenmesi için idamede PPI'lar düşük dozlarda kullanılmış veya H₂ reseptör antagonistleri tek başlarına veya prokinetiklerle kombine olarak kullanılmıştır. Tüm bu alternatif yöntemlerden sonra görülmüştürki 12 ay süreyle bu alternatif yöntemlerle tedavi edilen olgularda relaps oranları daha önce verilen PPI dozlarındaki relapsların iki yada üç katına çıkmıştır.^{14,21} Uzun süreli tedaviyle ilgili elimizde bulunan veriler, 20-60 mg/gün omeprazol idame tedavisinde kullanıldığında 5 yıl süreyle özofajitin iyileşmesi devam etmektedir.^{13,16} Uzun süreli tedaviyle ilgili ilk çalışma Klinkenberg-Kno tarafından yapılmış ve 11 yıl süreyle uygun doz PPI kullanılmasıyla GÖRH hastalarında %100 oranında etkili tedavi sağlandığını göstermiştir.²⁴

UZUN SÜRELİ TEDAVİNİN POTANSİYEL ZARARLARI

HELİKOBAKTER PYLORİ, GÖRH VE GASTRİK MUKOZAL ATROFİ

Marshall ve Warren tarafından H pylorinin keşfedilmesinden sonra üst gastrointestinal traktus sistemin hastalıklarının patojenik mekanizmaları hakkında çeşitli teoriler ileri sürülmüştür.^{33,34} H. Pylori infeksiyonunun GÖRH tedavisi üzerine etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Midede inflamasyonun indüksiyonunda bazal ve pik asit sekresyonu H pylori ile infekte kişilerde azalmıştır.²³ Varanasi ve ark. H pylori infeksiyonunun reflü semptomlarının gelişimi açısından koruyucu etkisinin olduğunu iddia bildirmişlerdir.³⁵ H. pylorinin değişik suşları infekte olan kişilerde bu koruyucu etkinin azalabileceği belirtilmiştir, örneğin cagA-pozitif olgularda bu koruyucu etkinin çok az olduğu rapor edilmiştir.³⁰ Yapılan bir başka çalışmada Barrett özofagus gibi uzun süreli özofajiti olan veya özofagus adenokanseri olan olguların %15'inden azında H.pylori CagA-pozitif olduğu gösterilmiştir.³⁰ PPI tedavisi ile reflü özofajit iyileşmesi H. pylori ile infekte olgularda infekte olmayanlara göre kısa sürede gerçekleşmektedir.¹⁵ GÖRH gelişimi üzerine H. pylori infestasyonunun faydalı etkilerinin tersine, bazı araştırmacılar bu olgularda H. pylori eradikasyonu yapılmasını öner-

mişlerdir. Bu öneri ile yapılan tedaviler sonucunda uzun süreli PPI tedavisi ile gastrik mukozal atrofi ve aynı anda H pylori infeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Atrofinin sonunda kansere ilerleyebileceği iddia edilmektedir. Bugüne kadar uzun süreli PPI tedavisi sonucu oluşmuş hiçbir mide kanser olgusu bildirilmemiştir. Bu sonucu destekler şekilde yayınlanan bir Skandinav çalışmasında 3 yıl süreyle omeprazol kullanılmasının gastrik gland atrofi üzerine etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.²

UZUN SÜRELİ GASTRİK ASİT SÜPRESYONU, GASTRİK KARSİNOİD, HİPERGASTRİNEMİ

Ratlarda uzun süreli asit süprese ilaç kullanılmasıyla gastrik karsinoid oluşumu insanlarda benzer bir etkiye yol açacağı fikrini akla getirmiştir.³⁶ Midede uzun süreli hipoasidite ve hipergastrinemi varlığının kronik atrofik gastrit tip A'da olduğu gibi insanlarda bu tip tümör oluşum risklerini artırmaktadır.^{12,32,37} PPI ile tedavi aynı zamanda hipergastrinemiye yol açmaktadır, benzer etkiler kuvvetli asit inhibisyonu yapan diğer ilaçlarla da oluşabilmektedir (H₂ reseptör antagonisti). Dolayısı ile bu etki sadece PPI'lara atfedilemez asit salınımını kuvvetle inhibe eden herhangi bir ilaçla görülebilir. Benzer şekilde bugüne kadar kullanılan bu ilaçlara bağlı olarak aşırı gastrin artışı, gastrik karsinoid oluşumu bildirilmemiştir.

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEKİ HASTALARDA REFLÜ

Yoğun bakım ünitelerinde hastalardaki nazogastrik tüpler tüp boyunca mide içeriğinin özofagus lümenine reflü olmasını kolaylaştırarak inflamasyona yol açar. Uzun süreli oturmak veya gün içerisinde sürekli karın bölgesine basınç uygulanan durumlarda aynı etkiyi oluşturur. Bu nedenlerden dolayı yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gastrointestinal kanamaların en sık nedenlerinin reflü özofajite bağlı erozyonlardır. Plaisier ve ark.nın yaptığı çalışmada cerrahi yoğun bakımda gastrointestinal kanamalı olgulara endoskopi yaptıklarında olguların %25'inde nedenin eroziv reflü özofajit olduğunu bildirmişlerdir.³⁶ Bu olgularda tedavi mümkün olduğunca hızlı bir şekilde bu erozyonların iyileştirilmesi olmalıdır ve tedavide intravenöz PPI'lar kullanılmaktadır. Tedavinin başlangıç dönemlerinde beslenme tüpleri çıkarılmalıdır, daha

sonra enteral beslenmenin faydası ile rekürrent kanamanın riskleri karşılaştırılarak beslenme yolu belirlenmelidir.

Yoğun bakım ünitelerindeki olgularda mide ve düodenumun peptik lezyonlarının profilaksisi için sükralfat veya H₂ reseptör antagonistlerinin standart dozlarda kullanılması önerilmektedir. H₂ reseptör antagonistlerinin kullanılmasının gastro-intestinal lezyonlardan kanamayı önleme açısından daha faydalı ama barsak bakterilerini yok eden mide asidi azalttığından dolayı bu olgularda pnömoni riski daha fazladır.³¹

ALKALİNE REFLÜNÜN TEDAVİSİ

Bazı olgularda duodenal içeriğin reflü olması yüksek doz PPI tedavisine cevap vermeyen özofajite yol açar. Bu olgularda pH metre ile bilitec probe'lerinin kullanılması özofagus lümenine reflü olan safrayı tespit edebilir. Bu şekilde oluşan reflünün mide asidini azaltan ilaçlarla engellenemeyeceği açıktır. Bu olgularda alginat ve sükralfat gibi mukoza koruyucu ajanlar faydalı olabilir. Özofagus klirensini hızlandıran ve alt özofagus sfinkter basıncını artıran (prokinetikler) ilaçlarda bu olgular-

da faydalı olur. Safra reflüsünün tedavisinde kolestimamin kullanılması bir diğer tedavi seçeneğidir.

SONUÇLAR

Semptomatik özofageal reflü dünya üzerinde çok sık görülen gir semptomdur. Semptomların orta derecede olduğu olguların çoğunda yaşam tarzı değişiklikleri ve antasitler veya mukoza koruyucu ajanlar gerektiği zaman alınırsa yeterli olmaktadır. Eğer hastada özefajit varsa erozyonların iyileşmesi ve remisyona devam etmesi için asit süpresif ajanlara ihtiyaç vardır. Uzun süreli PPI tedavisinin etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir. Daha önceleri uzun süreli asit süpresif tedavilerle gastrik gland hipoplazi, midede mukozal atrofi prekanseröz lezyonların oluşabileceği korkusu varken günümüze kadar bu konuda bildirilmiş hiçbir vaka yoktur. Uzun süreli PPI tedavisi başlamadan önce H. pylori eradikasyonu yapılmasını destekleyen veriler yoktur. Özet olarak, elde mevcut olan medikal tedavilerle GÖRH'lı olguların çoğunda yaşam kalitesi bozulmadan yıllarca asemptomatik kalabilmekte ve cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Armstrong D, Blum AL, Savary M. Reflux disease and Barrett's oesophagus. *Endoscopy* 1992;24:9-17.
2. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic GÖRH Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117:319-26.
3. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-10.
4. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GKT. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337-40.
5. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633-6.
6. Neberl OT, Fomes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-6.
7. Pehl C, Wendl B, Pfeiffer A, Schmidt T, Kaess H. Low-proof alcoholic beverages and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1993;38:93-6.
8. Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B, Schmidt T, Schepp W, Pfeiffer A. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1192-6.
9. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut* 1998;42:330-3.
10. Trudgill NJ, Smith LF, Kershaw J, Riley SA. Impact of smoking cessation on salivary function in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:568-71.
11. Baldi F, Bianchi-Porro G, Dobrilla G, Iacone C, Lobello R, Marzio L, et al. Cisapride versus placebo in reflux esophagitis: a multicenter double-blind trial. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:614-8.
12. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anaemia. *Gastroenterology*. 1985;88:638-48.
13. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1749-57.
14. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, Reed W, Narielvala FM, Hetzel DJ, et al. Omeprazole vs. ranitidine for prevention of relapse in reflux esophagitis: a controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994; 35:590-8.
15. Diebold MD, Richardson S, Duchateau A, Bigard MA, Colin R, Cortot A, et al. Factors influencing corpus argyrophil cell density and hyperplasia in reflux esophagitis patients treated with antisecretory drugs and controls. *Dig Dis Sci* 1998;43:1629-35.
16. Geldof H, Hazelhoff B, Otten MH. Two different dose regimens of cisapride in the treatment of reflux esophagitis: a double blind comparison with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:409-15.

17. Hallerback B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994;107:1305-11.
18. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists for the prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2179-86.
19. Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, Andersen BN, Pedersen SA, et al. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux esophagitis: double blind comparative trial. *Br Med J* 1998;296:89-92.
20. Hendel J, Hendel L, Hage E, Hendel J, Aggestrup S, Nielsen OH. Monitoring of omeprazole treatment in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:417-20.
21. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1998;95:903-12.
22. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-6.
23. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994;121:161-7.
24. Klinkenberg-Knol EC. Eleven years' experience of continuous maintenance treatment with omeprazole in GÖRH-patients. *Gastroenterology* 1998;114:A180.
25. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
26. Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1527-31.
27. Lieberman DA, Keeffe EB. Treatment of severe reflux esophagitis with cimetidine and metoclopramide. *Ann Intern Med* 1986;104: 21-6.
28. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide induced movement disorders. Clinical findings with overview of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149:2486-92.
29. Temple JG, Bradby GVH, O'Connor F, Panesar KS, Mulligan TO, et al. Cimetidine and metoclopramide in oesophageal reflux disease. *Br Med J* 1983;286:1863-4.
30. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-7.
31. Prod'homme G, Leuenberger P, Körfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120:653-62.
32. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Fiocca R. Proton pump inhibitors, enterochromaffin-like cell growth and *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(Suppl. 1):25-8.
33. Misiewicz G, Harris A. *Helicobacter pylori*. 2nd ed., Life Science Communications, 1997; London, UK.
34. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* ii: 1983;1273-5.
35. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998; 3:188-94.
36. Plaisier PW, van Buuren HR, Bruining HA. An analysis of upper GI endoscopy done for patients in surgical intensive care: high incidence of and morbidity from reflux esophagitis. *Eur J Surg* 1997;163:903-7.
37. Poynter D, Pirk CR, Harcourt RA. Association of long lasting unsurmountable histamine H2-blockade and gastric carcinoid tumours in the rat. *Gut* 1985;26:1284-95.

Gastroözofageal Reflü ile İlişkili Kronik Öksürük

Gastroesophageal Reflux Related Chronic Cough

Dr. M. Sezai TAŞBAKAN,^a
Dr. Münevver ERDİNÇ^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. M. Sezai TAŞBAKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD,
İzmir, TÜRKİYE
sezai72000@yahoo.com

Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics
Cilt 2, Sayı 1 2009,
sayfa 21-6'da yayınlanmıştır.

ÖZET Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa patolojik geri akımı ile oluşmaktadır. Pirozis ve regürjitasyon gibi özofageal semptomların yanı sıra; kronik öksürük, ses kısıklığı ve boğaz ağrısı gibi ekstraözofageal semptomlara da yol açabilmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı, astım ve postnazal akıntı sendromları ile beraber kronik öksürüğün en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Kronik öksürüğün patogeneğinde mide içeriğinin üst ve alt havayollarına aspirasyonu yanı sıra vagus aracılıklı özofagobronşiyal refleks sorumlu tutulmaktadır. Gastroözofageal reflü ile ilişkili kronik öksürük tanısı için; deneme antireflü tedaviye alınan yanıt önemlidir. 24 saatlik özofageal pH monitorizasyonu bugün tanıda altın standart olarak kabul edilmemektedir. Eğer deneme antireflü tedaviye yanıt yoksa, impedans pH-metri tercih edilmelidir. Tedavinin temelini asit supresyonu ve konservatif yöntemler oluşturmaktadır. Medikal tedaviden yanıt alınmayan olgularda antireflü cerrahisi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, öksürük

ABSTRACT Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is occurred by pathologic regurgitation of gastric content. It causes esophageal symptoms such as pyrosis and regurgitation together with extraesophageal symptoms such as chronic cough, hoarseness and sore throat. Gastroesophageal Reflux Disease takes place in most common causes of chronic cough along with asthma and postnasal drip syndrome. Aspiration of gastric content to upper and lower airway and vagus mediated esophageobronchial reflex are responsible for pathogenesis of chronic cough. Respond to trial of antireflux therapy is important for diagnosis of Gastroesophageal Reflux related chronic cough. 24 hours esophageal pH monitorization is not accepted gold standard of diagnosis today. If there is no respond to trial of antireflux therapy, impedance pH meter must be preferred. Acid suppression therapy and conservative methods compose the basis of therapy. Antireflux surgery must be considered in the cases no respond to medical therapy.

Key Words: Gastroesophageal reflux, cough

Reflü, Latince 're' ve 'fluere' kelimelerinden oluşmaktadır, geri akım anlamına gelmektedir.¹ Gastroözofageal reflü (GÖR)'nün terminolojik anlamı ise asit, pepsin, pankreas ve safra sekresyonlarından oluşan mide içeriğinin özofagusa geri akımıdır. Sağlıklı kişilerde günde ortalama 50'den fazla GÖR atağı oluşabilmektedir. Bu GÖR atakları haftada bir veya daha fazla pirozis ve/veya regürjitasyon semptomlarına ve doku hasarına neden olursa gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'ndan söz edilir. Gastroözofageal reflü hastalığı, mide yanması ve regürjitasyon gibi özofageal semptomlara yol açarken, kronik öksürük ve ses kısık-

lığı gibi ekstra-özofageal semptomlara da yol açabilmektedir.

Sekiz haftadan daha uzun süren öksürük, kronik öksürük olarak tanımlanmaktadır.²⁻⁴ Burada tanımlanan kronik öksürük; akciğer grafisi normal olan, sigara içmeyen, ACE inhibitörü kullanmayan, solunum fonksiyon testleri normal olan ve bilinen çevresel bir maruziyeti olmayan olgulardaki öksürüktür. Gastroözofageal reflü hastalığı, yetişkinlerin %10-40'ında tek başına ya da postnazal akıntı sendromu (PNAS), yeni tanımlama ile üst havayolu öksürük sendromu ve/veya astım gibi diğer faktörlerle birlikte kronik öksürüğün en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.⁵⁻⁸

Öksürükle seyreden astım, PNAS ve GÖRH tek başına veya birlikte kronik öksürüğün >%90'dan sorumludur. İlerleyen yıllarla birlikte GÖRH'nin kronik öksürük nedeni olarak saptanma oranı giderek artmakta, ancak 60 yaşından sonra bu ilişki zayıflamaktadır. 287 olguda kronik öksürük nedeninin araştırıldığı çalışmada GÖRH ilişkili öksürük yaşlı grupta (60 ve üzeri) %3.7 oranında görülürken, yaşlı olmayan grupta daha sık (%10.6) gözlenmiştir.⁹ Gastrointestinal sistem hastalıkları ile kronik öksürük arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, 4003 olgunun anket ile sorgulanmasının multivaryant analizinde, kronik öksürük ile regürjitasyon arasında anlamlı ilişki (OR: 1.71, %99 KI, 1.2 to 2.45) saptanmıştır.¹⁰

PATOFİZYOLOJİ

Gastroözofageal reflü hastalığının nasıl kronik öksürüğe neden olduğunu bilmek tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır.¹¹ Gastroözofageal reflü, makro ve mikro aspirasyonlarla üst ve alt solunum yollarını irrite ederek öksürük refleksinin afferent kolunu stimüle edebilir ve kronik öksürüğe neden olabilir. Reflünün, üst ve alt havayollarında aspirasyon olmaksızın, özofagobronşiyal öksürük refleksini stimüle ederek de kronik öksürüğe neden olabileceğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar vardır.⁷ Bu nöral refleks mekanizmasıyla, sadece distal özofagusta oluşan reflünün öksürük stimulusu oluşturmada yeterli olduğu düşünülmektedir.¹² Vagus aracılıklı olan bu özofagobronşiyal refleks, ilk olarak köpeklerde özofagusun asidifikasyonunun havayollarında dirence neden olduğunun gösterilmesiyle gündeme gelmiştir.¹³ Daha sonra erişkinlerde yapılan özofagus asidifikasyon çalışmalarında havayolu direncinin ve bronşiyal aşırı duyarlılığın arttığı gösterilmiştir.^{14,15} Diğer taraftan kronik öksürüklülerde distal özofagusa asit perfüzyonundan sonra ortaya çıkan öksürük atakları, asit

perfüzyonu öncesi uygulanan inhale antikolinergikle zayıflatılabilmektedir.⁷ Kronik öksürüklü 9, öksürüğü olmayan 16 GÖRH olgusuna, çift kör olarak intraözofageal salin ya da HCI asit infüzyonu uygulanmış ve ardından bu olgularda inhale kapsaisin ile öksürük refleksi değerlendirilmiştir. GÖRH ve kronik öksürüğü olan hastalarda asit infüzyonu, kapsaisin ile oluşan öksürük refleksini artırırken, kronik öksürüğü olmayan GÖRH olgularında artırmamıştır.¹⁶

Özofagus içindeki afferent duyuşal sinirlerin aktivasyonu, santral sinir sisteminde bulunan ve öksürük, bronkospazm gibi savunma mekanizmalarında aracılı olan nöronların bir subpopülasyonunu stimüle edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde özofagus ile havayolları arasında belirgin bir nöral etkileşimin olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Fizyolojik çalışmalarda, non-adrenarjik ve non-kolinergik nöronların aktivasyonu ile havayollarında nöropeptid salınımı ile oluşan aksanal refleksin ve ardından gelişen nörojenik inflamasyonun tetiklendiği gösterilmiştir.¹⁸ Substans P (SP) ve nörokinin A (NKA) gibi taşıkininler nöropeptid olarak da bilinmektedir ve sıklıkla aksanal refleks ile ilişkilidirler. Bu yolla; öksürük, bronkospazm, mikrovasküler sızıntı ve mukus sekresyonunun potansiyel mediyatörleridirler.¹⁹ Özofagusa asit perfüzyonunun havayollarında taşıkinin salgılanmasını artırdığını gösteren hayvan deneyleri, bu teoriyi desteklemektedir.^{20,21} İnsanlarda da, distal özofagusta sınırlı olan asit reflüsünün, refleks mekanizmayla havayollarında taşıkinin salgılanmasına ve bu yolla kronik öksürüğe neden olabileceği gösterilmiştir. Gastroözofageal reflü hastalığı ilişkili öksürüğü olan olguların indükte balgamında ve bronş mukozası biyopsilerinde SP, nörokinin 1 reseptörü, NKA ve kalsitonin geni ilişkili protein düzeyleri, GÖRH olmayan ya da GÖRH olup kronik öksürüğü olmayan olgulara göre daha fazla bulunmuştur. Gastroözofageal reflü hastalığı ilişkili kronik öksürükte havayollarında nörojenik bir inflamasyonun varlığı ve bu inflamasyonun GÖRH'da kronik öksürük gelişimiyle yakından ilişkili olabileceği belirtilmiştir.²² Bir başka çalışmada, asit reflüsü olan astımlı ve kronik öksürüklü olgularda havayollarında benzer bir şekilde taşıkinin seviyesinin arttığı gösterilmiştir ve bu nedenle havayollarında duyuşal sinir aktivasyonu olduğu bir kez daha ileri sürülmüştür.²³

Son yıllarda yapılan çalışmalarda GÖRH ilişkili kronik öksürüğün, sadece asidik reflü değil, zayıf asidik, nonasidik reflü ve özofagus dismotilitesi gibi pek çok nedene de bağlı olabileceği belirtilmiştir.²⁴

Öksürük de GÖRH atağını başlatabilmektedir. Bu nedenle bilinen başka bir nedene bağlı kronik öksürüğü olanlarda da GÖRH göz önünde bulundurulmalıdır.²⁵ Öksürük, muhtemelen geçici alt özofageal sfinkter (AÖS) gevşemesine neden olarak ya da transdiyafragmatik basıncı artırarak reflüye neden olmaktadır.²⁶ Bu görüş halen tartışmalıdır.

TANI

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Öksürüğün zamanlaması ve karakteri göz önünde bulundurulduğunda, GÖRH ilişkili öksürüğü diğer nedenlere bağlı öksürüklerden ayırt etmek zordur.²⁷ Kuru öksürük kadar, kronik bronşitliler ve sigara içenlerde olan prodüktif öksürükle de karşımıza gelebilir.

Patogenezde mikroaspirasyonun rol oynadığı hastalarda genellikle pirozis, regürjitasyon, ağızda ekşi tat gibi gastrointestinal semptomlar belirgindir. Yutma güçlüğü, gece terlemeleri, dispepsi, göğüs ağrısı ve globus gibi yakınmalar bulunabilir. Ekstratorasik hava yolu seviyesinde tekrarlayan aspirasyon, disfoni, boğuk ses, boğaz ağrısı, diş erozyonuna neden olabilir. Pulmoner aspirasyonlu hastalarda ise göğüs ağrısı, dispne, hışıltı ve balgam çıkarma gibi yakınmalara rastlamak mümkündür.

Öksürük bazen GÖRH'nın tek bulgusu olabilir. Sessiz GÖRH'e bağlı öksürüklü hastanın klinik profili bazı özellikler içermelidir.²⁸ Tablo 1'de GÖRH ilişkili öksürüğün klinik özellikleri özetlenmiştir.

TABLO 1: GÖRH ilişkili kronik öksürüğün klinik özellikleri.

| |
|--|
| 1. En az 2 aydır öksürük yakınması olması |
| 2. Çevresel irritanlara ve sigaraya maruziyetin olmaması |
| 3. ACE inhibitörü antihipertansif kullanma öyküsü olmaması |
| 4. Öksürükle ilişkisiz ve stabil sekel lezyonlar hariç, akciğer grafisinin normal olması |
| 5. Semptomatik astımın dışlanması: |
| - Öksürüğün astım tedavisi ile düzelmemesi |
| - Metakolin provakasyon testinin negatif olması |
| 6. Üst havayolu öksürük sendromuna neden olacak rinosinüzitin dışlanması: |
| - Birinci jenerasyon H1 antagonistleri ile öksürüğün gerilememesi |
| - Sessiz sinüzitin dışlanması |
| 7. Non-astmatik eozinofilik bronşitin dışlanması: |
| - Uygun şekilde yapılan indükte balgam çalışmalarının negatif olması |
| - Öksürüğün inhale ve sistemik kortikosteroidlerle düzelmemesi. |

Alendronat, oral kortikosteroid, teofilin, inhale beta-2 agonist, progesteron, kalsiyum kanal blokeri, antikolinergik ajan, morfin ve meperidin gibi ilaçlar; alkol, kafein, yağlı yiyecekler, çikolata, gaz gidericiler, limon suyu ve domates ürünleri gibi iritan gıdalar; obezite, sigara içimi, şiddetli egzersiz, uzamış gastrik entübasyon, akciğer transplantasyonu, pnömonektomi, periton diyalizi, astım ve obstruktif uyku apne sendromu gibi durumlar GÖRH için potansiyel risk faktörleridir.²⁹

LABORATUVAR TESTLERİ

GÖRH ilişkili kronik öksürüğü değerlendirmek için birçok test vardır. Örneğin, özofagus manometresi ile hipotansif alt özofagus sfinkteri, baryumlu özofagus grafisi ile GÖRH'nda olası hiatus hernisi değerlendirilebilir. Baryumlu özofagus grafisi sonuçları mukozal hasarı düşündürüyorsa, özofagoskopi ile mukoza biyopsisi alınabilmektedir. Semptomları monitorize ederken yapılan intraözofageal hidroklorik asit infüzyonu özofagus mukozası asit duyarlılığını gösterebilir. Baryumlu özofagografi, radyonükleid özofagus sintigrafisi ve özofagus pH monitorizasyonu reflü ataklarını değerlendirebilir. Eş zamanlı dual özofageal ve faringeal pH monitorizasyonu özofagofaringeal reflü ataklarını ve bunların faringolaringeal hasar potansiyelini, pulmoner aspirasyon riskini göstermede oldukça yararlıdır. Katı gıdalarla yapılan radyonükleid gastrik boşalma çalışmaları gecikmiş gastrik boşalma nedeni ile oluşan GÖRH'ni gösterme potansiyeline sahiptir. 24 saat özofagus pH monitörizasyonu, intragastrik teknesyum sülfür kolloid infüzyonundan sonra akciğer sintigrafisi, BAL sıvısında ve indükte balgamda lipid yüklü alveoler makrofajların araştırılması, bronkoskopi ve laringoskopi sırasında havayolu mukozal yüzeyin görünümünün değerlendirilmesi ve akciğer biyopsisi, GÖRH ve kronik öksürük arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılan diğer tanı yöntemleridir.

Standart kateter bazlı 24 saat özofageal pH monitörizasyonu, yüksek spesifite ve sensitivitesi nedeniyle, GÖRH ile öksürük arasındaki neden sonuç ilişkisini dokümente eden en iyi testlerden biri olarak gösterilmiştir. Bu test ile özofagus olan reflünün pH düzeyi ve süresi kaydedilebilmektedir. Özofagusun distaline ve proksimaline yerleştirilen 2 ayrı sensör ile reflünün karakteri hakkında daha çok bilgi edinilebilmektedir. Kronik, nedeni açıklanamamış öksürüğü olan 55 olguda, 24 saat ambulatuvar özofagus pH monitörizasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, reflüyle ilişkili öksürük epizodu, reflünün olmasından sonraki iki dakika içinde olan öksürük

olarak kabul edilmiş ve 37 olguda gerçek reflü ilişkili öksürük saptanmıştır.³⁰

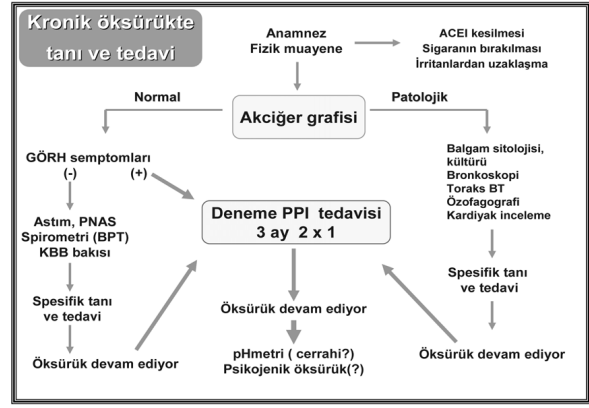
Gastroözofageal sintigrafi (GÖS) ile 55 GÖR semptomu olan kronik öksürüklü olguda geç akciğer görüntülemesinin yapıldığı çalışmada, 51 olguda (%92.7) pozitif GÖS bulgusu saptanmış. Pozitif bulgu saptanan olguların 19 (%37.3)'unda proksimal reflü, kalanında (%72.7) distal reflü saptanmış, buna karşın pulmoner aspirasyon seyrek olarak saptanmıştır. Kronik öksürüğü olan proksimal reflülü olgular daha şiddetli reflü bulgularına sahiptir. GÖS'ün bu olguların taranmasında ve izleminde yararlı olabileceği belirtilmiştir.³¹

İmpedans monitörizasyonu, pH değişikliği saptanması gerekmeyen, lipid ve hava reflüsünün saptanmasına olanak sağlarken, eş zamanlı pH monitörizasyonu lipid reflünün asidik olup olmadığını belirlememize yardımcı olmaktadır. İmpedans pH-metri, özellikle deneme PPI tedavisine beklenen yanıtın olmadığı durumlarda tercih edilmelidir.²⁶

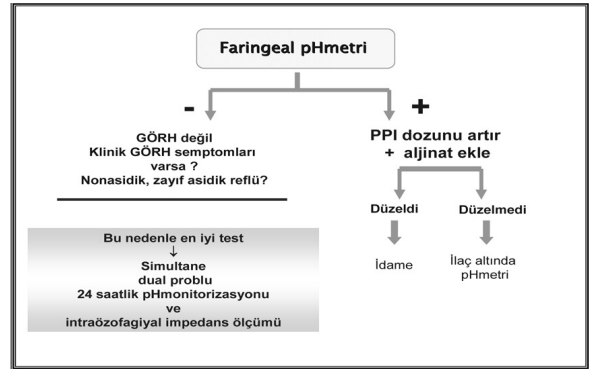
AMPİRİK DENEME TEDAVİSİ

Kronik öksürüğü olan ve GÖRH ile uyumlu gastrointestinal septomları olan ya da Tablo 1'deki klinik profile uyan kriterlere sahip olan ve silik GÖRH'nin kronik öksürük nedeni olabilecek olgularda 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu yapılamıyorsa ya da yoksa tanısız ampirik deneme antireflü tedavisinin uygulanabileceği önerilmektedir.²⁶ Daha sonra Harding, pH-metrinin yapılabildiği durumlarda bile, maliyet etkin olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle ampirik PPI tedavisinin öncelikle uygulanması gerektiğini, kılavuzların bu şekilde düzeltilmesi gerektiğini ileri sürmüştür.³² Bu öneri, 56 olgunun 44'üne (%79) ampirik deneme tedavisi ile GÖRH ilişkili kronik öksürük tanısı konulan ve bu nedenle 24 saatlik özofagus pH monitörizasyonunun engellendiği çalışma ile desteklenmiştir.³³

Bugün kronik öksürüğün tanısında ampirik PPI tedavisi öncelikle tercih edilmektedir. Özofageal reflü semptomları olmayan olgularda bile ampirik anti-reflü tedavinin kullanılabilmesi bildirilmektedir.²⁴ Öksürüğün sık rastlanan diğer nedenlerinin dışlandığı olgularda yüksek doz PPI ile ampirik tedaviyi takiben öksürüğün iyileşmesi, tanıyı desteklemektedir. Ampirik tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir. Ampirik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, tedaviye yanıtın iyi olmadığı hastaları ayırt etmek ve uygun ilaç dozunu doğrulamak için pH-metri uygulanması önerilmektedir.^{3,33} Şekil 1a ve 1b'de GÖRH ilişkili kronik öksürükte tanı ve tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.



a



b

ŞEKİL 1 a ve 1b: Kronik öksürükte tanı ve tedavi yaklaşımı (Ege Reflü Grubu).

Kısaltmalar; ACE I: "Angiotensin Converting Enzyme" İnhibitörü, GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı, PNAS: Postnazal Akıntı Sendromu, BPT: Bronş Provokasyon Testi, PPI: Proton Pompası İnhibitörü.

TEDAVİ

KONSERVATİF TEDAVİ

Kilo verme, yüksek protein ve düşük yağ içerikli anti-reflü diyeti, gece yatarken başın yükseltilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri (sigara ve kahveden uzak durmak) önerilmektedir. Obezite ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi yandaş hastalıklar ve diğer bazı yandaş hastalıklarda kullanılan ilaçlar (nitrat, progesteron, kalsiyum kanal blokleri vb) GÖRH kontrolünü zorlaştıracağından, bu faktörlerin etkilerini en aza indirecek önlemler alınmalıdır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

GÖRH ilişkili kronik öksürüğün tedavisinin temelini proton pompası inhibitörleri (PPI) oluşturmaktadır. Temelde standart PPI dozunun günde 2 kez verilmesi önerilse de, günde tek dozun da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.³⁴

Proton pompası inhibitörleri, öksürük yakınması kaybolduktan sonra en az 3 ay kullanılmalı, daha sonra tedrici azaltılarak sonlandırılmalıdır. GÖRH kronik bir hastalık olduğu için öksürük, tedavi kesildikten sonra tekrar ortaya çıkabilir. Bu durumda tekrarlayan ve uzamış tedavi gerekebilir. Proton pompası inhibitörleri tek başına etkili olmadığı zaman prokinetik ajanlar ve diyet tedavisinin eklenmesi etkili olabilir.³³ Öksürüğün kendisinin de GÖR atağına neden olabileceğinden, diğer öksürük nedenleri tedavi edilmeden, asit supresyon tedavisinin yeterince başarılı olamayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır.²⁵

CERRAHİ TEDAVİ

Erişkinlerde medikal tedavi ile GÖRH'a bağlı kronik öksürük olguların %70-100'ü düzelmekle birlikte, yoğun farmakolojik ve konservatif tedaviye rağmen öksürük yakınmaları devam eden olgularda antireflü cerrahisi düşünülmelidir (Tablo 2).

Antireflü cerrahi tedavisinde açık ya da laparoskopik fundoplikasyon tekniği kullanılmaktadır. Fundoplikasyon operasyonu uygulanan 322 GÖRH tanılı olgunun incelendiği çalışmada, operasyon sonrasında kronik öksürük, astım, odinofaji gibi ekstraözofageal semptomlarda %67-82 oranında düzelmeye görülmüştür.³⁵ Bir başka çalışmada, GÖRH ve havayolu semptomu olan, laparos-

TABLO 2: Antireflü cerrahi kriterleri.

| |
|--|
| 1- Tedavi öncesi 24 saatlik pH-metri özofagus monitörizasyonu çalışmasının pozitif olması. |
| 2- Olgunun öksürüğünün GÖRH klinik profili ile uyumlu olması (Tablo 1). |
| 3- En az 3 ay yoğun medikal tedaviye rağmen öksürüğün düzelmemesi ve seri özofageal pH monitörizasyonu veya diğer objektif çalışmalarla (baryumlu özofagus grafisi, özofagoskopi, mide boşalma çalışmaları vb) tedavi anında reflü hastalığının kontrolünün başarısız olduğunun gösterilmesi ve GÖRH'un hala kronik öksürüğün olası nedeni olması. |
| 4- İmpedans çalışmaları ile reflünün zayıf asidik ya da nonasidik olduğunun gösterilmesi ki bu durumlarda zaten PPI tedavisinden beklenen yanıt elde edilememektedir. |
| 5- Olgunun yaşam kalitesinin geçmeyen öksürük nedeniyle etkilendiğini düşünen olması. |

kopik antireflü cerrahi uygulanan 128 olgunun 53 aylık izleminde, olguların %74'ünde kronik öksürükte azalma ve %41'inde tamamen kaybolma gözlenmiştir.³⁶ Antireflü cerrahi tedavinin, özellikle zayıf asidik reflülerde ilaç tedavisinden daha başarılı olacağı ileri sürülmüş ve PPI tedavisi alırken monitörize edilen ve nonasidik reflüsü olan olgular antireflü cerrahiden daha fazla yarar görmüşlerdir.³⁷

KAYNAKLAR

- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002;81(9 Suppl 2):7-9.
- Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104(5):1511-7.
- Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1294-300.
- Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997;103(5A):91S-96S.
- Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003;58(12):1092-5.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991;46(7):479-83.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(1):160-7.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992;102(6):1668-71.
- Wei W, Yu L, Lü H, Wang L, Shi C, Ma W, et al. Comparison of Cause Distribution between Elderly and Non-Elderly Patients with Chronic Cough. *Respiration*. 2008 Jul 3. [Epub ahead of print]
- Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006;61(11):975-9.
- Irwin RS, Madison JM. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-oesophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):261-6.
- Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108 Suppl 4a:73S-78S.
- Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981;47(6):431-4.
- Andersen LI, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest* 1986;90(3):358-63.
- Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H, Yamauchi K, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000;118(6):1553-6.
- Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(2):119-24.
- Moffatt JD, Dumsday B, McLean JR. Non-adrenergic, non-cholinergic neurons innervating the guinea-pig trachea are located in the oesophagus: evidence from retrograde neuronal tracing. *Neurosci Lett* 1998;248(1):37-40.

18. Fischer A, Canning BJ, Udem BJ, Kummer W. Evidence for an esophageal origin of VIP-IR and NO synthase-IR nerves innervating the guinea pig trachealis: a retrograde neuronal tracing and immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol* 1998;394(3):326-34.
19. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol* 2001;125(1-2):145-54.
20. Hamamoto J, Kohrog H, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997;82(3):738-45.
21. Advenier C, Lagente V, Boichot E. The role of tachykinin receptor antagonists in the prevention of bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and cough. *Eur Respir J* 1997;10:1892-906.
22. Liu CL, Lai KF, Chen RC, Luo W, Zeng YX, Yao WM, et al. [The role of airway neurogenic inflammation in gastro-esophageal reflux induced cough] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005;28(8):520-4.
23. Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, Heaney LG, McGarvey LP. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax* 2007;62(6): 491-5.
24. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000;110(9):1462-6.
25. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114 (2 Suppl Managing):133S-181S.
26. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54(4):449-54.
27. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156(9):997-1003.
28. Markowitz D, Irwin RS. Aspiration. In: Irwin R, Rippe JM, eds. *Intensive care medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.591-7.
29. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002;121(6):1748-53.
30. Bogte A, Bredenoord AJ, Smout AJ. Diagnostic yield of oesophageal pH monitoring in patients with chronic unexplained cough. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(1):13-9.
31. Songür N, Songür Y, Cerci SS, Oztürk O, Sahin U, Senol A, et al. Gastroesophageal scintigraphy in the evaluation of adult patients with chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. *Nucl Med Commun* 2008;29(12): 1066-72.
32. Harding SM. Chronic cough: practical considerations. *Chest* 2003;123(3):659-60.
33. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123(3):679-84.
34. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Roda E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006;12(1):82-8.
35. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg* 2006;72(3):207-12.
36. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E, Cahill M, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc* 2006;20(12):1824-30.
37. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006;130(2):386-91.

Akut Başağrıları

ACUTE HEADACHE

Dr. Mehmet ZARİFOĞLU

^aNöroloji ABD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

Özet

Akut başağrılarında tedaviden önce ikincil nedenler dışlanmalı ve tanı kesinleştirilmelidir. Primer başağrılarında uygun ilaç seçimi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Başağrısı, tedavi, acil bakım

Abstract

Effective treatment of acute headache begins with making a precise diagnosis and ruling out secondary causes of headache. Once a primary headache is diagnosed, it is important to select the appropriate acute care (abortive and symptomatic) therapy for each patient.

Key Words: Headache, treatment, acute care

G enel acil servislere başvuran hastaların %2'ye yakın oranını başağrısı şikâyeti olan hastalar oluşturmaktadır. Başağrısı acilde sık karşılaşılan bir şikâyet olup hastaların %3'e varan oranda başvuru sebebidir. Bu hastalarda ayırıcı tanı özellikle organik hastalığı ekarte etmek açısından önemlidir. Akut ağrının ortadan kaldırılması bunu takip etmelidir.

Bu hastaların %20-55'i primer başağrısı iken, %40-50'sinde sistemik hastalıklar %1-5'inde ciddi nörolojik problemler çıkmaktadır. Kişiyi acile getiren başağrısı daha önce yaşadığı belki de tedavisini de gördüğü primer başağrısının bir atağı olabilir veya bu tür primer başağrısı ilk atağını yapıyor ya da sekonder başağrısı olarak isimlendireceğimiz bir başka nedenin sonucu olarak o başağrısı yaşanmaktadır. Başağrılı hastadan alınan anamnez primer-sekonder ayırımını yapmada ve doğru tanı koymada ilk ve en önemli aşamadır. Hastanın sorgulanmasında dikkate alınması gereken kriterler şunlar olmalıdır:

1. Acile başvurmaya neden olan başağrısından önce eğer varsa başağrısı öyküsü

2. Son başağrısının zamanla ilişkili gelişimi

3. Başağrısının şiddetinin derecesi, süresi ve karakteri
4. Başağrısının lokalizasyonu ve nereden başlayıp nereye yayıldığı
5. Başağrısının başlatan, artıran, azaltan nedenler
6. Başağrısına öncelik ve eşlik eden semptomlar
7. Acile başvurmadan önce başağrısı için tedavi amaçlı herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı ortaya konmalıdır.

Alınan anamnezde hasta tanısı konmuş primer başağrısı ifade ediyor, nörolojik ve fizik muayeneleri normale, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler başağrısı ile ilişkilendirilecek bir bulgu ortaya koymuyorsa doğrudan ağrı giderici tedaviye başlanmalıdır. Anamnez tanı koymada en önemli araçtır. Yeni başlayan bir başağrısı muhtemel organik olarak kabul edilmelidir. Anamnezde kullanılan ilaçlar, entoksikasyon şüphesi, travma enfeksiyon ihtimali detaylı sorgulanmalıdır. Nörolojik muayenede şuur bulanıklığı, göz dibinde patoloji, ense sertliği ve fokal nörolojik bulgu organiste açısından son derece önemlidir. Başağrısına eşlik eden bulantı, kusma, ateş öncelikle organiste lehine değerlendirilmelidir.

Hemogram, sedimantasyon, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit değerleri hakkında öncelikle bilgilendirilmelidir.

BT ve MR; intrakranial basınç değişiklikleri, enfeksiyonları, akut vasküler olayları ve yer kaplayıcı lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmalıdır.

Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci Cilt 3, Sayı 37 2007, sayfa 80-3'de yayınlanmıştır.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mehmet ZARİFOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD, BURSA
mzarif@uludag.edu.tr

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

MEDİTEST Cilt 20, Sayı 1, 2011

25

Primer başağrılarında içinde akut tablo oluşturabilenler:

1. Migren tipi başağrısı
2. Epizodik gerilim tipi başağrısı
3. Küme başağrısı
4. Somatizasyon başağrısıdır.

Migren; paroksizmal özellikte genellikle bir baş yarısında yerleşimli olan, şiddetli, genellikle zonklayıcı karakterde olan bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi nin en az birinin ağrıya eşlik ettiği ve hastanın baş-boyun ya da vücut hareketi ile artış gösteren başağrısı özellikleri tanıyı koymada bize yol gösterici kriterlerdir.

Epizodik gerilim tipi başağrısı; genellikle künt vasıfta basınç hissi şeklinde ifade edilen, sıklıkla iki taraflı olan, eşlik eden bulguların genellikle olmadığı, hareketle artış göstermeyen, anksiyete, panik bozukluk, depresyon gibi bulguların bulunabileceği özellikleriyle kendini gösterir.

Küme başağrısı; seyrek görülen tek taraflı ve taraf değiştirmeyen, fronto-orbital yerleşimli, günün aynı saatinde gelmeye meyilli, 30-90 dk süren, terleme, gözde kızarma, lakrimasyon artışı gibi otonomik bulguların eşlik ettiği, çok şiddetli, oyuncu, zonklayıcı vasıftadır. Erkeklerde daha sık görülür. Başağrı ataklarının kümelenmediği dönem birkaç ay sürebilir. Tedavide 7 ml/dk %100 oksijen solunması atığı durdurabilir. Etkili olunmazsa sc triptan (sumatriptan) uygulanır. Profilaktik tedavi (Verapamil, Topiramet, Valproik asit) hemen başlanmalıdır.

Somatizasyon başağrısı gerilim başağrısı özelliklerini taşımakla birlikte başağrısı psikiyatrik tablonun bir parçasıdır. Hastanın acile başvurunda başağrısı dışında anksiyete, panik atak bulguları, depresif bulgular ve başka somatik yakınmalar eşlik edebilir.

Primer başağrılarının klinik özelliklerinin bilinmesi hastanın eğer sekonder başağrısı yoksa tanıyı hemen koydurtup tedaviye başlanmasını sağlar. Yukarıda belirtilen anamneze ait sorular primer başağrılarının tanısı için yeterlidir. Tabii ki bu hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri ve ayırıcı tanı amaçlı yapılan tetkikleri normal olacaktır.

Sekonder başağrılarında ise altta yatan bir neden vardır. Bu neden hastanın sistem muayenelerinde veya laboratuvar tetkikinde başağrısını izah edebilecek bir bulgu olarak ortaya konabilir. Akut başağrısına yol açan sekonder nedenler kolay anlaşılması açısından şu tablo ile sunulabilir:

1. Nörolojik nedenler
 - a. Vasküler olaylar
 - o Subaraknoid kanamalar
 - o Kanayıcı tip beyin damar hastalığı

- o Tıkayıcı tip beyin damar hastalığı
- o Temporal arterit
- b. İntrakranial nonvasküler olaylar
 - o Tümör
 - o Menenjit, ansefalit gibi enfeksiyonlar
 - o Hidrosefali
 - o Başka intrakranial yerleşimli patolojiler
2. Oftalmik nedenler
 - o Glokom
 - o Uveit
3. Nazal-Dental-Otojen nedenler
 - o Akut sinüzit
 - o Diş apsesi
 - o Otitis Media
 - o Mastoidit
4. Sistemik-metabolik, toksik nedenler.
 - o Viral enfeksiyonlar
 - o Hipoksi, CO entoksikasyonu
 - o Hipertansiyon krizi
 - o Vaskülitler (SLE, Behcet Hast.)

Hastada anamnez ve muayene bulguları laboratuvar tetkiki kararı vermede yol göstericidir. Eğer hastada:

- o Hayatınıda karşılaştığı “ilk ve en kötü başağrısı” olarak tanımlanıyorsa
 - o Akut başlangıç ve nörolojik bulgular varsa
 - o Subakut başlangıç var ama giderek kötüleşiyorsa
 - o Sistemik hastalıkla açıklanamıyorsa
 - o Ateş, bulantı kusma eşlik ediyorsa
 - o Pupil ödemi, şuur bozukluğu, ense sertliği gibi fokal nörolojik bulgular varsa ileri tetkik endikasyonu var demektir.

Tetkikler hastanın anamnez ve muayene bulgularının yönlendirmesiyle, invaziv olmayan ve kolay olandan invaziv ve komplikeye göre sıralanır. Rutin kan tetkikiyle metabolik ve enfeksiyöz hastalıklarda büyük ölçüde tanıya gidebilirken subaraknoid kanama ayırıcı tanısında lomber ponksiyon gibi invaziv ve beyin tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme, dijital substraksiyon anjiyografi gibi ileri tetkik yöntemleri gerekmektedir.

Acile başvuran başağrılı hastada ayırıcı tanı hızlıca yapılmalıdır. Bunun için başağrılarını aşağıdaki gibi zamansal seyirini gözleterek gruplayıp yaklaşmak yararlı olabilir:

- o Akut tek başağrısı
- o Akut tekrarlayıcı başağrısı

- o Subakut başağrısı
- o Kronik günlük başağrısı

Akut tek başağrısı ile gelen hasta daha önce yaşamadığı bir başağrısı ile acil polikliniğe başvurmuştur. Bu hastada düşünülmesi gereken tanılar:

- o Subaraknoid kanama
- o Ansefalit
- o Menenjit
- o Glokoma
- o İlk migren atağı
- o Sistemik enfeksiyon

Subaraknoid kanama genellikle ilk ve tek kanama olarak ifade edilse de, hastaların yarısında daha önceki günlerde uyarıcı sızma tarzında küçük kanamaların olduğu gerek anamnez gerekse yapılan lomber ponksiyonda tırtıklı eski eritrositlerin görülmesi ile anlaşılır. Subaraknoid kanama başağrısı genellikle gökgürültüsü (thunderclap) tarzında olarak ifade edilir. Subaraknoid kanama başağrısının bazı özellikleri ve eşlik eden bulgular:

- o Ani başlangıçlı, sıklıkla şiddetli
- o Hastaların %90'ında görülür
- o Ense sertliği (%75), şuur bulanıklığı (%40), kusma (%45) oranlarında eşlik eder.
- o Oksipito-frontal lokalizasyon siktir.

Bu anamnezle gelen hastanın nörolojik muayenesinde özellikler; şuur durumu, göz dibi muayenesi, ense sertliği ve varsa fokal nörolojik bulguların tesbiti önemlidir. Bu hastalarda tetkik bölümünde bahsedilen algoritma uygulanır. Bir çalışmada subaraknoid kanama düşünülen hastalarda nihai tanı şu oranlarda değişebilir:

- o Migren %13
- o Menenjit %10
- o İskemik strok %8
- o Miyokard İnfarktüsü %8
- o Gerilim tipi başağrısı %7
- o Gripal enfeksiyon %6

Strok geçiren hastalarda haberci belirti (sentinental) ya da eşlik eden bulgu olarak başağrısına rastlanabilir.

Menenjit ise subaraknoid kanama ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir enfeksiyon tablosudur. Menenjitte başağrısı biraz daha yavaş başlıyıp giderek artan şekilde olup, ense sertliği ve enfeksiyon tablosu vardır.

Ansefalit şuur kapanması, epileptik nöbetler ve fokal nörolojik bulgular belirleyicidir.

Glokom krizinde görme azalması ve ağrılı göz hareketleri vardır ilk atak ise migren atağından ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Eğer akut ağrı tekrarlayan yani daha önceleride var olan bir ağrı ise düşünülmesi gereken organik nedenler:

- o Subaraknoid kanama
- o İntermitan hidrosefali
- o Feokromositoma
- o Serebral hipoperfüzyon
- o İntrakranial yer kaplayıcı lezyon olmalı, primer başağrıları olarak migren, epizodik gerilim tipi başağrısı, küme öncelikle düşünülmalıdır.

Subaraknoid kanamanın abondan olmayan, sızma kanamalarına bağlı haberci tekrar ağrılarından yukarıda bahsedilmiştir.

Temporal arterit daha çok 50 yaş üzeri hastalarda sıklıkla başağrısıyla kendini gösteren, oftalmik arterin etkilenmesiyle görme kaybı gibi komplikasyon nedeniyle çok kısa zamanda tanı konması gereken bir hastalıktır. Erkek/Kadın;2/1'dir. Kilo kaybı, ateş, eklem ağrıları eşlik eder. Başağrısı tutulan tarafta olup aynı taraf çene eklemiindeki ağrı eşlik eder. Temporal arter kıvrımlı, kızarmış ve genişlemiş olarak görülür ve palpasyon ağrılıdır. Görme kaybı tek ya da iki taraflıdır. Sedimantasyon yüksekliği erken dönemde önemle değerlendirilmelidir. Temporal arter biopsisi bulguları zaman gerektiren, invaziv ama kesin tanı koydurucudur. Tedavide kortikosteroid ilk ve en değerli tedavi olup sedimantasyon takibi kullanım süresinin tayininde önemlidir.

İntermitan hidrosefalide tekrarlayan kafa içi basınç artmaları ile eşzamanlı olarak, sendromun belirtisi olan tekrarlayan başağrısını oluşturur.

İntrakranial basınç artımında başağrısı kardinal bulgulardandır. Beyin tümörü gibi yer kaplayıcı olaylarda başağrının oluşmasındaki temel mekanizma kafa içi basınç artması ve direk etkiyle ağrıya duyarlı yapıların traksiyonudur. Tanımlanan ağrı derin, sürekli, künt, bazen zonklayıcı gibi sabit olmayan özelliklere sahiptir. Tümörün büyümesi ve ödemin artışı ile başağrısı giderek daha şiddetli ve uzun süreli olur ve analjeziklere cevap oranı düşer. Fokal nörolojik bulgular, göz dibinde papil ödemi, epileptik nöbetler bu tanıyı daha ön planda düşünmemizi sağlar. Yer kaplayıcı lezyon niteliğindeki beyin apselerinde aynı bulgulara enfeksiyon bulgularında eşlik eder.

Esansiyel hipertansiyon genellikle başağrısına yol açmaz. Diastolik basıncın kısa süre içinde 100 mmHg'yi geçtiği durumlarda genellikle bilateral oksipitalden tüm başa yayılan zonklayıcı, patlayıcı karakterde başağrısına

tremor, çarpıntı eşlik eder. Feokromositoma da hipertansiyon krizi atakları tekrarlayan ağrılara yol açabilir.

Sonuç olarak acil polikliniğe başvuran her hastada sekonder başağrısı olasılığını daha az sıklıkla görülmesine rağmen daha ön plana alınıp özellikle anamnezin bu yönde derinleştirilmesi, nörolojik ve fizik muayenesinin dikkatli yapılması, tetkiklerin optimal düzeyde kullanılması temel prensiplerdir.

KAYNAKLAR

1. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management of Headache. 6th ed. Butterworth-Heinemann: Oxford; 1998.
2. Silberstein SD, Lipton RS, Goadsby PJ, Smith R. Headache in primary care. ISIS Medical Media, Oxford, 1999.
3. Silberstein SD, Lipton RB Goadsby PJ. Headche in clinical practise. ISIS Medical Media Oxford 1998.
4. Erdine S, ed. Ağrı. Sıva A, Saip S. Akut başağruları ve akut başağrılı hastanın değerlendirilmesi. İstanbul: Nobel Tıp; 2000.

ANATOMİ

1. Hangisi A. facialis'in boyunda verdiği daldır?

- a) A. labialis superior
- b) A. labialis inferior
- c) A. palatina ascendens
- d) A. lateralis nasi
- e) A. angularis

Cevap D (Arıncı K, Elhan A, Anatomi)

2. V. cava inferior'a açılmayan damar hangisidir?

- a) V. hepatica dextra
- b) V. lumbalis sinistra
- c) V. renalis dextra
- d) V. testicularis sinistra
- e) V. suprarenalis dextra

Cevap D (Gövsa Gökmen F, Sistematik Anatomi)

3. Hangisi A. iliaca interna'nın visceral dallarından değildir?

- a) A. vesicalis inferior
- b) A. obturatoria
- c) A. uterina
- d) A. rectalis media
- e) A. vaginalis

Cevap B (Ozan H, Anatomi)

4. Cellulae mastoidea ile yakın komşuluğu bulunan sinus hangisidir?

- a) Sinus occipitalis
- b) Sinus sagittalis inferior
- c) Sinus sigmoideus
- d) Sinus rectus
- e) Sinus petrosus inferior

Cevap C (Romanes GJ. Manual of Practical Anatomy. Head and Neck and Brain. Egyptian Edition. Vol. 3. s. 62)

5. Ductus thoracicus hangi seviyede sol tarafa döner?

- a) Torakal 5. vertebra
- b) Torakal 8. vertebra
- c) Lumbal 1. vertebra
- d) Lumbal 5. vertebra
- e) Servikal 7. vertebra

Cevap A (April E, Clinical Anatomy. 3. Baskı, s. 43)

6. Hangisi plexus lumbalis'in dalı değildir?

- a) n. genitofemoralis
- b) n. ilioinguinalis
- c) n. pudendus
- d) n. obturatorius
- e) n. femoralis

Cevap C (April E, Clinical Anatomy. 3. Baskı, s.417)

7. Her iki gözün ortak hareketini sağlayan yol hangisidir?

- a) Fasciculus lenticularis
- b) Fasciculus longitudinalis medialis
- c) Fasciculus longitudinalis posterior
- d) Fasciculus retroflexus
- e) Fasciculus medialis

Cevap B (Romanes GJ. Manual of Practical Anatomy. Head And Neck and Brain. Egyptian Edition. Vol 3. s. 248)

8. Arteria mesenterica superior için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) Cauda pancreatis'in önünden geçer
- b) Collum pancreatis'in önünden geçer
- c) Corpus pancreatis'in önünden geçer
- d) Corpus pancreatis'in arkasından processus uncinatus'un önünden geçer
- e) Caput pancreatis'in arkasından geçer

Cevap D (Standing S, Gray's Anatomy, 40. baskı, 2008, s. 1074)

9. Aşağıdaki kaslardan hangisi Corpus perineale'ye tutunmaz?

- a) Musculus ischiocavernosus
- b) Musculus sphincter ani externus
- c) Musculus bulbospongiosus
- d) Musculus transversus perinei profundus
- e) Musculus levator ani

Cevap A (Standing S, Gray's Anatomy, 40. baskı, 2008, s. 1096)

10. Baş ve gözlerin birlikte hareket etmesiyle ilgili yol aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Fasciculus mammillothalamicus
- b) Fasciculus longitudinalis medialis
- c) Fasciculus gracilis
- d) Fasciculus arcuatus
- e) Fasciculus longitudinalis superior

Cevap B (*Standring S, Gray's Anatomy, 40. baskı, 2008, s. 663-664*)

11. Hangisi corpus amygdaloideum'un efferent yoludur?

- a) Stria medullaris thalami
- b) Indiseum griseum
- c) Fornix
- d) Cingulum
- e) Stria terminalis

Cevap E (*Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 2. baskı, 1999, s.229; Gövsa Gökmen F, Sistemantik Anatomi, 1. baskı, 2003, s.720*)

12. Aşağıdaki ganglionlardan hangisi diğerlerinden farklılık göstermektedir?

- a) Ggl. trigeminale
- b) Ggl. oticum
- c) Ggl. submandibulare
- d) Ggl. pterygopalatinum
- e) Ggl. Ciliare

Cevap A (*Gövsa Gökmen F: Sistemantik Anatomi, 1. baskı, 2003, s.800*)

13. Papez döngüsü içinde hangisi bulunmaz?

- a) Nucc. anteriores thalami
- b) Fimbria hippocampi
- c) Tractus mamillothalamicus
- d) Cingulum
- e) Stria terminalis

Cevap E (*Taner D: Fonksiyonel Nöroanatomi, 2. baskı, Ankara, Metu Press, 1999, s.229; Gövsa Gökmen F: Sistemantik Anatomi, 1. baskı, 2003, s.718*)

14. Tonsilla palatina infeksiyonlarında ağrının orta kulakta hissedilmesinin nedeni nedir ?

- a) Cavum tympani mukozasını n. glossopharyngeus'un n. tympanicus dalı innerve ettiği için
- b) Cavum tympani mukozasını n. hypoglossus'un n. tympanicus dalı innerve ettiği için
- c) Cavum tympani mukozasını n. facialis'in n. tympanicus dalı innerve ettiği için
- d) Cavum tympani mukozasını n. lingualis'in n. tympanicus dalı innerve ettiği için
- e) Cavum tympani mukozasını n. accessorius innerve ettiği için

Cevap A (*Fonksiyonel Anatomi (Baş, Boyun ve İç organlar, Sancak B, Meserret Cumhuriyet M, eds. 1999 . p. 197)*)

15.1. ve 2. ayak parmaklarının birbirine bakan komşu yüzleri arasındaki duyu kaybı hangi sinir lezyonunu gösterir?

- a) N. peroneus superficialis
- b) N. peroneus profunda
- c) N. tibialis
- d) N. plantaris medialis
- e) N. plantaris lateralis

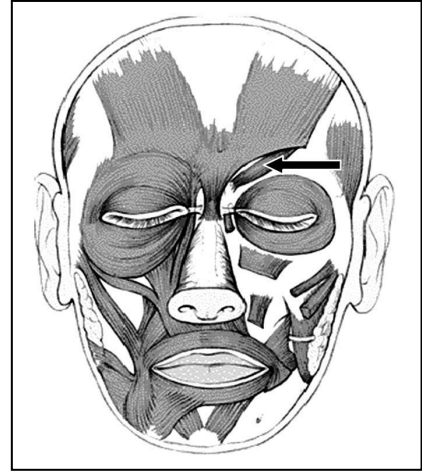
Cevap B (*Gövsa Gökmen F, Sistemantik Anatomi, 2003, s. 850*)

16. Kan ve limfa damarı olmayan oluşumu işaretleyiniz.

- a) Corpus ciliare
- b) Sclera
- c) İris
- d) Cornea
- e) Conjunctiva

Cevap D (*Williams PL, Gray's Anatomy, 38. Baskı, Chairman of the Editorial Board, 1995. s.1326*)

17. Aşağıdaki şekilde ok ile işaretli kas hangisidir?



- a) M. corrugator supercilii
- b) M. orbicularis oculi
- c) M. risorius
- d) M. epicranii
- e) M. procerus

Cevap A (*Ferner H, Staubesand J: Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, (Çev.: Arıncı K.), 1. Cilt, 18. Baskı, 1985, s.133*)

18. Orta kulak hangi duvarı aracılığı ile fossa cranii media ile komşudur?

- a) Paries jugularis
- b) Paries tegmentalis
- c) Paries membranaceus
- d) Paries labyrinthicus
- e) Paries caroticus

Cevap B (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, 2002, s.83)

19. Anulus tendineus communis (zinn halkası) ile ilgili olmayan kası işaretleyiniz.

- a) Musculus rectus superior
- b) Musculus obliquus superior
- c) Musculus rectus inferior
- d) Musculus rectus lateralis
- e) Musculus rectus medialis

Cevap B (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, 2002, s.66)

20. Foramen ischiadicum minus'dan geçen kası işaretleyiniz.

- a) Musculus piriformis
- b) Musculus obturator externus
- c) Musculus gemellus superior
- d) Musculus obturator internus
- e) Musculus gemellus inferior

Cevap D (Taner D, Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sirt Bölgesi, 2. baskı, s.159)

21. Aşağıdakilerden hangisi foramen infra piriformis'ten geçmez?

- a) Nervus ischiadicus
- b) Nervus cutaneus femoris lateralis
- c) Arteria pudenda interna
- d) Nervus pudendus
- e) Arteria glutea inferior

Cevap B (Taner D, Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sirt Bölgesi, 2. baskı, s.161)

22. Aşağıdaki yumuşak damak kaslarından hangisi plexus pharyngeus tarafından inerve edilmez?

- a) Musculus tensor veli palatini
- b) Musculus levator veli palatini
- c) Musculus palatoglossus
- d) Musculus palatopharyngeus
- e) Musculus uvulae

Cevap A (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, 2002, s.163-4)

23. Dili yukarı ve arkaya doğru hareket ettiren kas aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Musculus genioglossus
- b) Musculus hyoglossus
- c) Musculus palatoglossus
- d) Musculus chondroglossus
- e) Musculus styloglossus

Cevap E (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, 2002, s.168-9)

24. Aşağıdaki oluşumlardan hangisi ventriculus lateralis'in cornu anterior'u ile ilgilidir?

- a) Eminentia collateralis
- b) Velum medullare superius (anterior)
- c) Calcar avis
- d) Nucleus caudatus
- e) Area vestibularis

Cevap D (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 4. baskı, 2004, s.27)

25. Aşağıdaki kaslardan hangisi fossa cubitalis ile ilgili değildir?

- a) Musculus pronator teres
- b) Musculus brachioradialis
- c) Musculus brachialis
- d) Musculus supinator
- e) Musculus coracobrachialis

Cevap E (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 2. baskı, s.100)

26. Aşağıdakilerden hangisi erkekteki pars prostatica urethrae ile ilgili değildir?

- a) Sinus prostaticus
- b) Fossa navicularis
- c) Colliculus seminalis
- d) Crista urethralis
- e) Utriculus prostaticus

Cevap B (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 2. baskı, s.270)

27. Crista lacrimalis anterior yüz kemiklerinden hangisinde bulunur?

- a) Os lacrimale
- b) Os frontale
- c) Os nasale
- d) Maxilla
- e) Os zygomaticum

Cevap D (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.10)

28. Pharynx'in beslenmesi ile ilgili olmayan arteri işaretleyiniz.

- a) Arteria pharyngea ascendens
- b) Arteria palatina major
- c) Arteria canalis pterygoidei
- d) Arteria dorsalis lingua
- e) Arteria sublingualis

Cevap E (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.179)

29. Nervus laryngeus superior'un innerve ettiği kasi işaretleyiniz.

- a) Musculus crico-arytenoideus posterior
- b) Musculus crico-arytenoideus lateralis
- c) Musculus cricothyroideus
- d) Musculus thyro-epiglotticus
- e) Musculus arytenoideus

Cevap C (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.110)

30. Midenin arka yüzü ile komşu olmayan oluşumu işaretleyiniz.

- a) Diaphragma
- b) Arteria splenica
- c) Pankreasın ön yüzü
- d) Glandula suprenalis sinistra
- e) Karaciğerin lobus quadratus'u

Cevap E (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.200)

31. Funiculus lateralis'te yer almayan yolu işaretleyiniz.

- a) Tractus corticospinalis lateralis
- b) Tractus corticospinalis anterior
- c) Tractus spinocerebellaris anterior
- d) Tractus spinocerebellaris posterior
- e) Tractus rubrospinalis

Cevap B (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 4. baskı, 2004, s.121)

32. Aşağıdakilerden hangisi memeyi besleyen arterlerden değildir?

- a) Arteria thoraco-acromialis
- b) Arteria thoracica lateralis
- c) Arteria thoracica interna
- d) Arteria subscapularis
- e) Arteria intercostalis posterior

Cevap D (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 4. baskı, 2004)

33. Mediastinum superius içinde yer almayan oluşumu işaretleyiniz.

- a) Arcus aortae
- b) Vena brachiocephalica dextra
- c) Nervus vagus
- d) Arteria subclavia sinistra
- e) Sağ nervus laryngeus recurrens

Cevap E (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.139)

34. Aşağıdaki oluşumlardan hangisi yüzeysel perine aralığı (spatium perinei superficiale)'nda bulunmaz?

- a) Musculus transversus perinei superficialis
- b) Musculus sphincter urethrae (sphincter urethrae externum)
- c) Musculus ischiocavernosus
- d) Musculus bulbospongiosus
- e) Musculus vestibularis major

Cevap B (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.283)

35. Arteria labyrinthi hangi arterin dalıdır?

- a) Arteria inferior posterior cerebelli
- b) Arteria inferior anterior cerebelli
- c) Arteria superior cerebelli
- d) Arteria cerebri posterior
- e) Arteria communicans posterior

Cevap B (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.94)

36. Hypothalamus'a ait olmayan nucleus'u işaretleyiniz.

- a) Nucleus periventricularis
- b) Nucleus dorsomedialis
- c) Nucleus ventromedialis
- d) Nucleus posterior
- e) Nucleus centromedianus

Cevap E (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 4. baskı, 2004, s.188)

37. Sinus cavernosus içerisinde bulunmayanı işaretleyiniz.

- a) Arteria carotis interna
- b) Nervus abducens
- c) Nervus trochlearis
- d) Nervus mandibularis
- e) Nervus maxillaris

Cevap D (Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 4. baskı, 2004, s.22)

38. Ganglion oticum fonksiyonel olarak nervus glossopharyngeus ile ilgilidir. Ancak topografik olarak aşağıdaki sinirlerden hangisi ile ilgilidir?

- a) Nervus maxillaris
- b) Nervus facialis
- c) Nervus optalmicus
- d) Nervus petrosus major
- e) Nervus mandibularis

Cevap E (Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.44)

39. Ramus mandibulae ile glandula parotidea'nın hangi yüzü komşuluk yapar?

- a) Facies superior
- b) Facies superficialis
- c) Facies antremedialis
- d) Facies posteromedialis
- e) Facies posterior lateralis

Cevap C (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.42-3)

40. Uterus'un lenf damarları aşağıdakilerden hangisine direne olmaz?

- a) Nodi lymphatici aortici
- b) Nodi lymphatici iliaci
- c) Nodi lymphatici externi
- d) Nodi lymphatici sacrales
- e) Nodi lymphatici inguinales superficialis

Cevap E (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.306)

41. Duodenum'un pars descendens'i önde aşağıdakilerden hangisi ile komşudur?

- a) Arteria renalis
- b) Vena cava inferior
- c) Caput pancreatis
- d) Mesocolon transversum'un radix'i
- e) Flexura coli dextra

Cevap D (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.210)

42. Musculus digastricus'un venter anterior'unu innerve eden sinir aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Nervus facialis
- b) Nervus alveolaris inferior
- c) Nervus mylohyoideus
- d) Nervus buccalis
- e) Nervus lingualis

Cevap C (Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi Baş boyun ve İç Organlar, 2. baskı, s.54)

FİZYOLOJİ

1. Distal ileum rezeksiyonu yapılmış bir hastada, safra asitleri için hangisi doğrudur?
- Karaciğer venöz kanındaki düzeyleri artar
 - Portal kandaki düzeyleri artar
 - Lenf dolaşımındaki düzeyleri artar
 - Safra kesesinde depolanma miktarı artar
 - Hepatositlerden sentezi artar

Cevap E (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 20. baskı, s.483-487*)

2. Aşağıdakilerden hangisi ince bağırsak motilitesi üzerinde diğerlerinden farklı bir etki oluşturur?
- Gastrin
 - Kolesistokinin
 - Vazoaktif intestinal polipeptid
 - Asetilkolin
 - Motilin

Cevap C (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 20. baskı, s.464-472*)

3. Amilorid hangi mekanizma ile diüretik etki gösterir?
- Vazopresin salgılanmasını inhibe eder
 - Toplayıcı kanallarda epitel Na^+ kanallarını inhibe eder
 - Ozmotik diürez yapar
 - Çıkan kalın henlede $Na-K-2Cl$ kontransportunu inhibe eder
 - Distal tübülde su kanallarını inhibe eder

Cevap B (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 20. baskı, s.699*)

4. Hangisi anjiyotensin II'nin etkilerinden değildir?
- Renin sekresyonunu stimüle eder
 - Periferik arteriyollerde vazokonstriksiyon yapar
 - Subfornikal organın stimülasyonu ile su alımını uyarır
 - Renal tübüllerden potasyum sekresyonunu artırır
 - ADH salınımını artırır

Cevap A (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 20. baskı, s.441-422*)

5. Böbrek plazma akımının ölçülmesinde hangisinden yararlanır?
- Kreatinin klerensi
 - PAH klerensi

- İnsülin klerensi
- Sodyum klerensi
- Glukoz klerensi

Cevap B (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 20. baskı, s.679-681*)

6. Aşağıdaki transkripsiyon faktörlerinden hangisi kök hücrelerini myeloid hücre yapımına yönlendirir?
- GATA 2
 - GATA 1
 - EBP
 - RAR alfa
 - PU.1

Cevap E (*Young NS, Clinical Hematology, 2006, s.66*)

7. Eozinofil oluşumu için aşağıdaki büyüme faktörlerinden hangisi özgün olarak etkindir?
- IL 5
 - IL 1
 - G-CSF
 - GM-CSF
 - EGF

Cevap A (*Hoffman, Hematology: Basic Principles and Practice, 4.baskı, 2005; Kenzie SB, Textbook of Hematology, s.15; Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Essential Hematology, 4. baskı, s.4,5*)

8. Aşağıdakilerden hangisi kan hücre yapımına inhibitör etkilidir?
- IL-3
 - Fe^{++}
 - GM-CSF
 - MIP-1 α (Macrophage inflammatory protein)
 - Flt 3 ligand

Cevap D (*Israel GL, Israel ED, Mechanisms in Hematology, 2001; McKenzie SB, Clinical laboratory hematology, 2004, p.30*)

9. Karaciğerden salgısı arttığında bağırsaklardan kana Fe geçişini azaltan aşağıdakilerden hangisidir?
- Hepcidin
 - DMT 1
 - Hephastin
 - Ferroportin
 - Cytochrom b5

Cevap A (*Young NS, Clinical Hematology, 2006*)

10. Protein Z-bağımlı protease inhibitör (ZPI) aşağıdakilerden hangisini inhibe eder?
- F1
 - F11
 - Aktif FV
 - Aktif FX
 - Aktif F V111

Cevap D (*Zipes, Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7. baskı*)

11. Postgangliyonik sempatik adrenerjik nöronların uyarılması sonucu aşağıdakilerden hangisi görülmez?
- İris radyal kasında kasılma
 - Sinoatriyal düğümde ileti hızında artma
 - Deri ve mukoza arteriyollerinde daralma
 - Midede sekresyonda azalma
 - Erkek seks organlarında ereksiyon

Cevap E (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, s.217-224*)

12. Aşağıdakilerden hangisi spirometre ile ölçülür?
- Artık volüm
 - İnspiratuar yedek volüm
 - Fizyolojik ölü mesafe
 - Total akciğer kapasitesi
 - Fonksiyonel rezidüel (artık) kapasite

Cevap B (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, s.625-644*)

13. Aşağıdaki damar yataklarının hangisinde meydana gelen hipoksi vazokonstrüksiyona yol açar?
- Koroner
 - Pulmoner
 - Serebral
 - Kas
 - Deri

Cevap B (*West RB, Respiratory Physiology, s.35-51*)

14. Sempatik sinir sistemi için aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- Hedef organ inhibisyonu muskarinik antagonistler ile gerçekleşir
 - Adrenerjik preganglionik liflere sahiptir
 - Kısa postganglionik lifleri bulunur
 - Spinal kordda torakolumbar dağılım gösterir
 - Efferent lifler başlıca N. vagusta lokalizedir

Cevap D (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, s.217-224*)

15. Hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırmayan hangisidir?
- Vücut sıcaklığında azalma
 - pH'in artması (bazik)
 - Difosfogliseratın azalması
 - PCO₂'nin artması
 - Hb F

Cevap D (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, s.643-648*)

16. Sinir-kas kavşağında iletiyi engelleyerek ilgili kasta felce neden olan kürar'ın (d-tubakürarin) etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?
- Presinaptik uca kolin geri alınımını engeller
 - Presinaptik uçtaki veziküllerin ekzositozunu engeller
 - Presinaptik uçtaki asetil kolin sentezleyen enzimi inhibe eder
 - Motor son plaktaki nikotinik ACh reseptörlerini bloke eder
 - Sinaptik aralıktaki asetilkolin esteraz enzimini aktive eder

Cevap D (*Davies A, Blakeley ASG, Kidd C, Human Physiology, 2001, s.180*)

17. Aşağıdaki reseptörlerden hangisi kişide sedasyon (sakinlik, gevşeme) yaratan ilaçların etkisine aracılık eder?
- Nikotinik asetilkolin reseptörleri
 - Muskarinik asetilkolin
 - Glutamat reseptörleri
 - Aspartat reseptörleri
 - GABA_A reseptörleri

Cevap E (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 21.baskı, 2003, s.93*)

18. Aşağıdakilerden hangisi botulinum toksininin (botoks) sinir-kas kavşağındaki etki mekanizmasını açıklar?
- Kolinin presinaptik uca geri alınmasını inhibe eder
 - Presinaptik membrandaki voltaja bağlı kalsiyum kanallarını kapatır
 - Nikotinik reseptörlere bağlanarak asetilkolinin bağlanmasını engeller
 - Asetilkolin veziküllerinin sinaptik aralığa ekzositozunu engeller
 - Asetilkolinesteraz enzimini inhibe eder

Cevap D (*Berne RM, Levy MN, Koeppe BM, Stanton BA, Physiology, 5. baskı, s.59*)

19. Aşağıdakilerden hangisi C grubu afferent lifler üzerindeki vanilloid reseptör-1 üzerinden etki ederek ağrı oluşturur?

- a) Prostaglandin
- b) Enkefalin
- c) Kapsaisin
- d) Serotonin
- e) P faktörü

Cevap C (*Ganong WF, Tıbbi Fizyoloji, 21. baskı, 2003, s.144*)

20. Somatoduysal kortekste temsil alanı en geniş vücut kısmı neresidir?

- a) Ayaklar
- b) Baş

- c) Kollar
- d) Gövde
- e) Dudaklar ve dil

Cevap E (*Schneider EG, Bealer SL, Review of Medical Physiology*)

21. Aşağıdaki transkripsiyon faktörlerinden hangisi kök hücrelerini miyeloid hücre yapımına yönlendirir?

- a) GATA 2
- b) GATA 1
- c) EBP
- d) RAR alfa
- e) PU.1

Cevap E (*Young NS, Clinical hematology, 2006, s.66*)

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ

1. Döllenmeden sonra uterusu implante olan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Blastosist
- b) Zigot
- c) Morula
- d) Blastomer
- e) Gastrula

AÇIKLAMA: Morula uterus boşluğuna ulaştığında, uterus boşluğundaki sıvı zona pellüsida'yı geçip iç hücre kitlesinin hücreler arası boşluğuna sızıp toplanmaya başlar. Giderek genişleyen hücreler arası boşlukların birbiriyle birleşmesiyle blastosel denilen tek bir boşluk oluşur. Bu aşamada embriyo da blastosist olarak adlandırılır ve uterus mukozasına implantasyonu bu dönemde meydana gelir.

Cevap A (*Başaklar AC: Langman's Medikal Embriyoloji, 7. Baskı, 1996, s. 281*)

2. Meckel divertikülü sindirim kanalının hangi kısmında meydana gelir?

- a) Duodenum
- b) Jejunum
- c) İleum
- d) Özofagus
- e) Rektum

AÇIKLAMA: İnsanların %2-4'ünde vitellin kanalın küçük bir kısmı kaybolmaz kalır ve bu kalıntı ileumda Meckel divertikülü veya ileal divertikül adıyla bilinen bir çıkıntı oluşturur.

Cevap C (*Başaklar AC, Langman's Medikal Embriyoloji, 9. Baskı, 2005, s. 304*)

3. Howship lakünasında aşağıdaki hücrelerden hangisi bulunur?

- a) Osteoblast
- b) Osteoklast
- c) Osteosit
- d) Kondroplast
- e) Osteoprojenitor hücre

AÇIKLAMA: Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış olan hareketli hücrelerdir. Hücre gövdesinin genişlemiş kısmında 5-50 sayıda çekirdeği vardır. Hücrenin dalları oldukça düzensiz, farklı biçimde ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, Howship lakünası adı verilen çukurcularda bulunurlar. Osteoklastlar kökenini kandan alan monositlerin birleşmesi ile oluştuğu için mononükleer fagositler sistemi içinde yer almaktadırlar.

Cevap B (*Aytekin Y: Temel Histoloji, 8. Baskı, 1998, s. 133*)

4. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a) Parotis bezi seröz salgı yapar
- b) Goblet hücreleri mukoz salgı yapar
- c) Glandula submandibularis seromukoz bir bezdir
- d) Giannuzi yarım ayları pankreasta bulunur
- e) Mukoz bezler hematoksil-eozin boyası ile sabun köpüğü manzarasında boyanırlar

AÇIKLAMA: Giannuzi yarım ayları seromukoz bezlerde izlenen bir oluşumdur. Oysa pankreas Langerhans adacıkları gibi endokrin üniteleri yanında ekzokrin ünitelere de sahiptir ve bunlar sadece seröz tiptedir. Doğayla ilgili pankreasta giannuzi yarım aylarına rastlama olanağı yoktur.

Cevap D (*Junqueira LC. Temel Histoloji, 8. baskı, 1998, s. 304*)

5. Hangisi karaciğer için yanlıştır?

- a) V. porta ve A. hepatica karaciğer sinüzoidlerine açılırlar
- b) Sinüzoidler V. sentralise açılırlar
- c) Sinüzoidlerin bazal membranı yer yer kesintilidir
- d) V. sentralisler birleşerek V. hepatica'yı yaparlar
- e) Sinüzoid duvarı ile hepatositler arasındaki aralığa Hering aralığı denir

AÇIKLAMA: Sinüzoid duvarı ile hepatositler arasında yer alan potansiyel boşluğa Disse aralığı adı verilir. Burada geçen Hering aralığı olarak ifade edilen yapı diye bir yapı yoktur. Hering kanalı diye bir yapı vardır. Bu yapı safra kanalcıklarının portal alana komşu bölgelere yaklaştığı sırada oluşturduğu safra kanalcıklarına verilen addır. Bir de Hering cisimcikleri vardır ki, bu yapılar hipofiz bezi arka lobunda yer alan aksonların terminal bölgelerinde depo haldeki ADH ve oksitosin hormonlarını bulunduran yapılar olarak rastlanmaktadır.

Cevap E (*Junqueira LC. Temel Histoloji, 8. baskı, 1998, s. 307*)

6. Hangisi safra kanalcıkları için doğrudur?

- a) Tek katlı prizmatik epitelle döşeli bölümdür
- b) Duvarında endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri yer alır
- c) Hepatositlerin arasında yer alan genişlemiş ekstrasellüler aralıktır
- d) Glisson üçgeninde seyrediler
- e) Vena sentralise ağzlaşırlar

AÇIKLAMA: Safra kanalikülleri adı verilen yapılar hepatositlerin birbirine komşu duvarları arasında yer alan çapı 1-2 mikrometre kadar olan tübüler boşluklardır ve bir ekstrasellüler aralıktır. Glisson üçgeninde seyreden yapılar safra kanallarıdır. Vena sentralise karaciğer lobülünde yer alan sinüzoidler ağızlaşır. Sinüzoid duvarında endotel hücresi ve Kupffer hücresi yer alır. Tek katlı prizmatik veya kübik epitelle döşeli olan yapı safra kanalıdır. Safra kanalikülleri herhangi bir epitelle döşeli olmayan ve hepatositlerin hücre zarı ile oluşan kanalcıklardır.

cevap C (Junqueira LC. *Temel Histoloji*, 8. baskı, 1998, s. 307)

7. Ovaryum follikülleri hangisinden gelişir?

- a) Primer cinsiyet kordonları
- b) Kortikal (ikincil) kordonlar
- c) Ürogenital sinus
- D) Mezenşim
- e) Mezonefrik kanal

Cevap B (Sadler, T.W. Langman's *Medikal Embriyoloji*. Çeviri: Başaklar AC, 2005. s. 333)

8. Glomerüler filtrasyon bariyeri nelerden oluşur?

- a) Podosit - İdrar boşluğu - Pariyetal yaprak
- b) Mezangial hücre - Mezangial matriks - Pencere kapiller
- c) Mezangial matriks - Pencere kapiller - Glomerüler bazal membran
- d) Pencere kapiller - Glomerüler bazal membran - Podosit
- e) Mezangial hücre - Mezangial matriks - Podosit

Cevap D (Abraham L. Kierszenbaum. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. s.373. Çeviri editörü: Ramazan Demir. 2006)

9. Salgı ürününün üst sitoplazmanın bir kısmı ile birlikte hücre dışına atıldığı sekresyon tipine ne denir?

- a) Merokrin
- b) Holokrin
- c) Apokrin
- d) Otokrin
- e) Parakrin

Cevap C (Junqueira LC, Carneiro J, *Temel Histoloji*. Çeviri editörü: Aytekin Y, Seyhun Solakoğlu. s. 83. 2006)

10. Sadece efferent lenf damarına sahip olmayan lenfoid yapı hangisidir?

- a) Tonsilla
- b) Timus
- c) Lenf düğümü

d) Dalak

e) Peyer plakları

AÇIKLAMA: Tonsilla, Timus, Dalak ve Peyer plakları sadece afferent lenf damarlarına sahiptir. Lenf düğümü ise hem afferent hem de efferent lenf damarına sahiptir.

Cevap C (Tekelioğlu M, *Özel Histoloji, İnce Yapı ve Gelişme*, 2002, p. 146)

11. "Her bir terminal bronşiyol 1-2 respiratuar bronşiyole, bunlarda 3-5 adet alveoler duktusa bölünür" ifadesi akciğer gelişiminde hangi evreyi tanımlar?

- a) Psödoglandüler evre
- b) Kanaliküler evre
- c) Terminal kese evresi
- d) Alveoler evre
- e) Akciğerlerin perikardiyoperitoneal boşluk içine genişleme evresi

Cevap B (Başaklar C, *Langman Medikal Embriyoloji*, 9. Baskı, 2005, p.272)

12. Hemidesmozomların yapısına katılan ve ekstrasellüler matriks reseptörü olarak işlev gören transmembran proteini aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Okludin
- b) Kaderin
- c) İntegrin
- d) Melanin
- e) Endotelin

Cevap C (*Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş* (Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology - Kierszenbaum AL), 2006) p.309)

13. Sindirim kanalı örtüsünde yalnızca follikülle ilişkili epitelde bulunan antijen sunucu hücre hangisidir?

- a) Langerhans hücresi
- b) İnterdijitasyon yapan hücre (IDC)
- c) Folliküler dendritik hücre (FDC)
- d) Paneth hücresi
- e) M hücresi

Cevap E (*Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş* (Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology - Kierszenbaum AL), 2006) s. 432)

14. Spermilerin hareketliliğini kazandıkları, stereosilyumlu epitelle döşeli genital kanal aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Semifer tübüller
- b) Tubuli rekti
- c) Duktuli eferentes
- d) Epididimis
- e) Vaz deferens

Cevap D (*Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş* (Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology - Abraham L. Kierszenbaum), 2006) s. 554-57)

15. Peyer plaklarının lenfoid folliküllerini örten özelleşmiş epitelyal hücreler aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Plazma hücreleri
- b) Paneth hücreleri
- c) Kupffer hücreleri
- d) M hücreleri
- e) Pariyetal hücreler

AÇIKLAMA: İleumda bulunan Peyer plaklarının lenfoid folliküllerini örten özelleşmiş epitelyal hücreler M hücreleridir. Plazma hücreleri B lenfositlerinden farklılaşarak oluşur ve antikor salgırlar. Paneth hücreleri Liberkuhn kriptalarının alt kısmında yer alır. Kupffer hücreleri karaciğerde ve pariyetal hücreler ise midede bulunurlar.

Cevap D (*Young B, Heat JN: Wheather's Functional Histology, 4.baskı, 2000, s. 215*)

16. Aşağıdakilerden hangisi bir gliya hücrelidir?

- a) Kupffer hücresi
- b) Langerhans hücresi
- c) Astrosit
- d) Melanosit
- e) Mastosit

AÇIKLAMA: Gliya hücreleri; astrositler, oligodentrositler ve mikrogliyaı içerir.

Cevap C (*Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R (Çeviri Editörü), 1.baskı, 2006, s. 206*)

17. Billroth kordonları aşağıdaki organlardan hangisinde bulunur?

- a) Akciğer
- b) Dalak
- c) Karaciğer
- d) Hipofiz
- e) Böbrek

AÇIKLAMA: Dalak kordonları Billroth kordonları olarak da bilinir ve dalakta kırmızı pulpada bulunur.

Cevap B (*Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R (Çeviri Editörü), 1.baskı, 2006, s. 292*)

18. Endokondrial kemikleşme esnasında hipertrofik kondrositler tarafından hangi büyüme faktörü salgılanır?

- a) TGF-alfa
- b) TGF-beta

- c) FGF
- d) EGF
- e) VEGF

Cevap E (*Demir R, Histoloji ve Hücre biyolojisi, 1. baskı, 2006, s 133*)

19. İnsan immün yetersiz tip 1 virüsü (HIV-1) hangi hücreleri enfekte ederek nöronlara toksik etki gösteren sitokinleri sentezler?

- a) Mikroglia
- b) Ependim hücresi
- c) Oligodendrosit
- d) Schwann hücresi
- e) Tanisit

Cevap A (*Demir R: Histoloji ve Hücre biyolojisi, 1. baskı, 2006, s 212*)

20. Aşağıda verilen hücrenin şekilli elemanlarından hangisi inklüzyon grubuna girer?

- a) Endoplazma retikulumu
- b) Yağ damlacıkları
- c) Mikrofilaman
- d) Peroksizom
- e) Lizozom

AÇIKLAMA: Diğer şıklarda verilenler, sitoplazmada belirli görevleri olan metabolik olarak aktif (canlı), şekilli yapılardır. Yağ damlacıkları, daha sonra kullanılmak üzere sitoplazmada biriktirilen besin maddeleri grubunda, cansız şekilli yapılardır (inklüzyon).

Cevap B (*Gartner LP, Hiatt JL, Color Textbook of Histology, 3. baskı, 2007, S:41- 42*)

21. Çizgili kasların ince yapısında, aşağıda verilenlerin hangisinde aktin filamanı bulunmaz?

- a) İ bandı
- b) A bandı
- c) Sarkomer
- d) H bandı
- e) Z çizgisi

AÇIKLAMA: Sarkomer kasılmayı sağlayan birim yapının tümüdür; aktin filamanlarını içerir. A bandı miyozinlerin boyu kadardır, aralarına aktin filamanları sokulur. İ bandında sadece aktin filamanları bulunur. H bandı, A bandının ortasında, iki Z çizgisinden uzanan aktinlerin uçları arasındaki kısımdır; aktin filamanlarını içermez. Z çizgisi, komşu sarkomerlerdeki aktin filamanlarının tutunduğu yerdir.

Cevap D (*Gartner LP, Hiatt JL, Color Textbook of Histology, 3. baskı, 2007, s.161-162*)

22.Soluk borusu (trakea) ile ilgili açıklamalardan hangisi yanlıştır?

- a) İç yüzü yalancı çok katlı titretili tüylü (kinosilyalı) epitelle döşelidir
- b) Lamina propriya gevşek bağ dokusundan oluşur
- c) Epitel içerisinde Goblet hücreleri bulunur
- d) Submukozada serömüköz bezler bulunur
- e) Adventisyada elastik tipte kıkırdak içerir

AÇIKLAMA: İçerdiği kıkırdak hiyalin tiptedir.

Cevap E (Gartner LP, Hiatt JL, Color Textbook of Histology, 3. baskı, 2007, S:351-354)

23.Osteosit hücreleri arasındaki hücre bağlantı tipi hangisidir?

- a) Zonula okludens
- b) Zonula adherens
- c) Desmozom
- d) Hemidesmozom
- e) Gap-junction

AÇIKLAMA: Osteositler, lakuna adı verilen boşluklarda yerleşmiş olup; sitoplazmik uzantıları, komşu hücrelerle gap-junction (oluklu bağlantılar) aracılığıyla bağlantı kurar.

Cevap E (Kierszenbaum AL, Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Çeviri: Demir R)

24.Paramezonefrik duktusun gelişimini inhibe eden hangisidir?

- a) Leydig hücresi
- b) Sertoli hücresi
- c) Spermatogonium
- d) Oogonium
- e) Granuloza hücresi

AÇIKLAMA: Fötal testislerde sertoli hücrelerinden salgılanan anti müllerian hormon, paramezonefrik duktusun gelişimini baskılar ve kaybolmasını sağlar.

Cevap B (İnsan Embriyolojisi - K.L.Moore - Çeviri: M. Yıldırım Genital sistem gelişimi)

25.Aşağıdakilerden hangisi "uniloküler yağ hücresi" için yanlıştır?

- a) Tek, büyük yağ damlacığı içerirler
- b) Çekirdeğin hemen yanında küçük bir golgi kompleksi bulunur
- c) Çok sayıda mitokondrisi vardır
- d) Az sayıda GER bulunur
- e) Bol serbest ribozom bulunur

AÇIKLAMA: Uniloküler yağ hücresinde mitokondri azdır, multiloküler yağ hücresinde ise bol miktarda mitokondri vardır.

Cevap C (Temel Histoloji - L.C. Junqueira - Çeviri: Y. Aytakin)

26.Aşağıdaki hormon-hedef doku/hücre ilişkilendirmesinden yanlış olanı işaretleyiniz?

- a) SRH ----- Somatotrop
- b) TRH ----- Folliküler hücre
- c) GnRH ----- Gonadotrop
- d) ADH ----- Böbrek toplayıcı kanalları
- e) ACTH ----- Spongiosit

AÇIKLAMA: TRH'nın hedef hücreleri hipofizdeki tirotrop hücrelerdir, tiroid folliküler hücreleri uyaran hormon ise TSH (tiroid stimulan hormon)'dır.

Cevap B (Keirszenbaum AL.: Histology and Cell Biology: an introduction to pathology, 1. Baskı, 2002, s.476-497)

27.Oogenezin hangi aşamasında follikülde follikül sıvısı (likör sıvısı) oluşmaya başlar?

- a) Primordial follikül
- b) Primer follikül
- c) Sekonder follikül
- d) Graaf follikülü
- e) Atretik follikül

AÇIKLAMA: Sekonder follikül tanımlanmasında, sıvı birikimi en önemli morfolojik bulgulardan biridir.

Cevap C (Keirszenbaum AL.: Histology and Cell Biology: an introduction to pathology, 1. Baskı, United State of America, Mosby Inc., 2002, s. 567-69)

28.Aşağıdakilerden hangisi böbrek korteksinde asla yer almaz?

- a) Glomerül
- b) Proksimal kıvrımlı tübül
- c) Ductus Bellini
- d) Distal kıvrımlı tubulus
- e) Afferent arteriyol

AÇIKLAMA: Diğer şıklarda verilenler, böbrek korteksinde bulunan ana yapılardır, Ductus Bellini medullar piramitleri oluşturan kanalların en büyüğüdür, sadece medullada yer alır.

Cevap C (Keirszenbaum AL.: Histology and Cell Biology: an introduction to pathology, 1. Baskı, 2002, s. 369-373)

29.İto hücreleri hangisinde bulunur?

- a) Dalak
- b) Karaciğer
- c) Pankreas
- d) Akciğer
- e) Testis

AÇIKLAMA: İto hücreleri karaciğerde disse aralığında yerleşik olan yağ ve vitamin A depolayan hepatik stellat hücrelerdir. Patolojik durumlarda miyofibroblastlara dönüşerek kollajen sentezlerler.

Cevap B (Ross MH, Pawlina W: *Histology: A text and atlas, Fifth edition, 2006, s.585*)

30.Aşağıdakilerden hangisi megakaryositlerden köken alır?

- a) Eozinofil
- b) Bazofil
- c) Monosit
- d) Trombosit
- e) Lenfosit

AÇIKLAMA: Kan pulcukları (trombositler); çekirdeksiz, disk biçimindeki 2-4 mikrometre çaplı hücre parçacıklarıdır. Kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositlerden köken alırlar.

Cevap D (Junqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji. Text & Atlas, Aytekin Y, Solakoğlu S, 11. baskı, 2006, s.236*)

31.Aşağıdaki kollajen tiplerinden hangisi vücutta en çok bulunur?

- a) Tip I kollajen
- b) Tip II kollajen
- c) Tip III kollajen
- d) Tip IV kollajen
- e) Tip V kollajen

AÇIKLAMA: Kollajen insan vücudunda en bol bulunan proteindir, kuru ağırlığın %30'unu teşkil eder. Bir düzineden fazla kollajen tipi tanımlanmış olmasına karşılık en yaygın ve en çok çalışılan tipleri I, II, III, IV ve V'tir. Tip kollajen bunların içinde en bol ve yaygın bulunanıdır.

Cevap A (Aytekin, *Temel Histoloji, 8.baskı, s.93*)

32.Hiyalen membran hastalığında aşağıdaki hücrelerden hangisinin fonksiyonu bozuktur?

- a) Tip I alveoler hücre
- b) Tip II alveoler hücre
- c) Clara hücresi
- d) Endotel hücresi
- e) Alveoler makrofaj

AÇIKLAMA: Fetal gelişimde sürfaktan tip II hücrelerde lameller cisimciklerin görülmeye başlaması ile birlikte gestasyonun son haftalarında belirir. Prematüre doğumlarda, solunum güçlüğünün belirtisi olarak çocuklar güçlükle nefes alıp verir. Bu gibi yenidoğanlarda hiyalen membran hastalığının yetersiz sürfaktan yapımı geliştiği gösterilmiştir.

Cevap B (Aytekin, *Temel Histoloji, 8.baskı, s.341*)

33.Üreteri aşağıdaki epitel tiplerinden hangisi döşer?

- a) Yalancı çok katlı prizmatik mikrovillili epitel
- b) Tek katlı prizmatik titrektüylü epitel
- c) Çok katlı değişken epitel
- d) Çok katlı prizmatik titrektüylü epitel
- e) Çok katlı kübik epitel

AÇIKLAMA: Mesane ve idrar yolları böbreklerde üretilen idrarı depolar ve dışarı aktarır. Kaliksler, renal pelvis, üreterlerin duvarları mesaneye doğru gittikçe kalınlaşır. Bu organların mukozası çok katlı değişken epitel-yum ile gevşekten tıkızaya doğru değişen bağ dokusunun yaptığı lamina propria'dan oluşur.

Cevap C (Aytekin, *Temel Histoloji, 8.baskı, s.375*)

34.Meme bezlerinin tipi aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Basit tübüler bez
- b) Basit tübüloalveoler bez
- c) Bileşik tübüler bez
- d) Bileşik alveoler bez
- e) Bileşik tübüloalveoler bez

AÇIKLAMA: Meme bezlerinin her biri birleşik tübüloalveoler tipte 15-25 lobülden oluşmuştur; bunların görevi yenidoğanın beslenmesi için süt salgılamaktır.

Cevap E (Aytekin, *Temel Histoloji, 8.baskı, s.444*)

35.Solunum yollarının aşağıdaki kısımlarının hangisinin duvarında kıkırdak, adacıklar şeklinde bulunur?

- a) Trakea
- b) Sekonder bronş
- c) Terminal bronşiyol
- d) Respiratuar bronşiyol
- e) Alveoler kanal

AÇIKLAMA: Bronş mukozası, yapısal olarak kıkırdak ve kasların organizasyonu dışında, trakea mukozasına benzer. Bronşlarda kıkırdakların şekli trakeaya oranla daha düzensizdir; ancak büyük bronşlarda kıkırdak halkaları lümeni tamamen çevreler. Bronş çapı azaldıkça kıkırdak halkaların yerini izole hiyalin kıkırdak plakları ya da adaları alır.

Cevap B (Aytekin, *Temel Histoloji, 8.baskı, s.333*)

36.Kan yaymasında görülen en büyük çapa sahip hücre hangisidir?

- a) Trombosit
- b) Monosit
- c) Eritrosit
- d) Nötrofil
- e) Lenfosit

AÇIKLAMA: Monositler kemik iliği kaynaklı agranülositlerdir. Bu hücrelerin çapı 12 µm'den 20 µm'ye kadar değişmekte olup; lökositlerin en büyükleridir.

Cevap B (Aytekin, Temel Histoloji, 8.baskı, s.232)

37.Sekonder oosit, ikinci mayotik bölünmesini ne zaman tamamlar?

- a) Ovülasyondan önce
- b) Ovülasyonda
- c) Fertilizasyonda
- d) Doğumda
- e) Pubertede

AÇIKLAMA: Birinci mayoz bölünme ovülasyondan hemen önce tamamlanır. Kromozomlar, yavru hücreler arasında eşit olarak bölünür, ancak sekonder oositlerden biri sitoplazmanın hemen hemen tümünü alırken, diğeri birinci kutup cismi haline gelir. Birinci kutup cisminin atılmasından hemen sonra, henüz ovaryumun kortikal bölgesinde bulunan ovumun nükleusu ikinci mayoz bölünmesine başlar. Bu bölünme metafaz safhasında durur ve ancak dölleme meydana gelirse tamamlanabilir. Sperm hücresinin ovuma girişi ile ikinci mayoz bölünme tamamlanır ve ikinci kutup cismi atılır.

Cevap C (Aytekin, Temel Histoloji, 8.baskı, s.430)

38.Aşağıdaki bağ doku türlerinin hangisi kan yapıcı organların parankimasını oluşturur?

- a) Yağ doku

- b) Retiküler bağ doku
- c) Mezenkim doku
- d) Mukoz bağ doku
- e) Gevşek bağ doku

AÇIKLAMA: Retiküler bağ doku özelleşmiş bir bağ doku çeşidi olup, hematopoietik organlarda mimari çatıyı oluşturur. Bağ dokunun bu şeklinde retiküler hücreler dallanmış retiküler liflerden oluşan ince matriksi yaparlar.

Cevap B (Aytekin, Temel Histoloji, 8.baskı, s.115)

39.Santroasiner hücre aşağıdakilerden hangisinde yer alır?

- a) Karaciğer
- b) Pankreas
- c) Tuba uterina
- d) Parotis bezi
- e) Uterus

AÇIKLAMA: Ductus interkalaris'in başlangıç parçasının asinusların lümeni içerisine penetre olmuş olan intrasiner kısımdaki bu hücrelere sandroasiner hücreler denir.

Cevap B (Aytekin, Temel Histoloji, s.304)

BİYOKİMYA

1. Embden-Meyerhof yoluna katılan aşağıdaki enzimlerden hangisi fluorür iyonları ile inhibisyona özellikle duyarlıdır?

- a) Fosfohekzoz izomeraz
- b) Hekzokinaz
- c) Aldolaz
- d) Pirüvat kinaz
- e) Enolaz

AÇIKLAMA: Fluorür düşük derişimlerde bile glikolitik yolun bir enzimi olan enolazı inhibe eder. Fluorür, etkilediği enzimlerdeki magnezyum, kalsiyum gibi iki değerli metalleri, muhtemelen bir fluorofosfat bağı ile etkiler.

Cevap E (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 1. baskı, 2006, s,254*)

2. Eritrositte glikolizin son ürünü aşağıdakilerden hangisidir?

- a) 2,3 bifosfogliserat
- b) 1,3 bifosfogliserat
- c) Fosfonolpirüvat
- d) Laktat
- e) Pirüvat

AÇIKLAMA: Eritrositlerdeki glikoliz, aerobik koşullarda dahi her zaman laktat oluşumu ile biter. Çünkü pirüvatın aerobik oksidasyonu enzimatik mekanizmanın gerçekleştiği mitokondri eritrositlerde mevcut değildir.

Cevap D (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 1. baskı, 2006, s,261*)

3. Glukoneojenez yolunda kullanılmayan substrat aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Giserol
- b) Lizin
- c) Laktat
- d) Pirüvat
- e) Lösin

AÇIKLAMA: Glukoneojenezde kullanılan substratlar başlıca; gliserol, laktat, pirüvat, glukojenik aminoasitlerdir.

Cevap E (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 1. baskı, 2006, s,290-294*)

4. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi, 6-OH kromon halkasına bağılı izoprenoid yan zinciri bulundurur?

- a) C vitamini
- b) B₆ vitamini

- c) Riboflavin
- d) α-Tokoferol
- e) Niasin

AÇIKLAMA: Doğal olarak bulunan birçok tokoferol içerisinde en aktif olanı α-tokoferoldür. Tokoferollerin tümünde 6-OH kromon halkasına bağılı izoprenoid yan zinciri vardır.

Cevap D (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 2006, s,590*)

5. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi yapısında izoalloksazin halkası bulundurur?

- a) Riboflavin
- b) B₁₂ vitamini
- c) Pantotenik asit
- d) K vitamini
- e) A vitamini

AÇIKLAMA: Riboflavin, iki metil ve bir ribitol yan zincirleri içeren heterosiklik izoalloksazin halkasından oluşur.

Cevap A (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 2006, s,594*)

6. Aşağıdaki vitaminlerden hangisinde pirol halka yapısı bulunur?

- a) B₆ vitamini
- b) Kobalamin
- c) Niasin
- d) C vitamini
- e) Biotin

AÇIKLAMA: B₁₂ vitamini kobalt iyonuna bağlanmış 4 pirol halkasının bulunduğu bir halka sisteminden oluşur. Porphirin halka sistemine benzeyen bu halkaya korin halkası denir.

Cevap B (*Gürdol F, Ademoğlu E, Biyokimya, 2006, s,599*)

7. Kolesterolle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a) Lipoproteinlerle taşınır
- b) LDL'de çok yoğun olarak bulunur
- c) Kolesterol ester transfer proteini kolesterol esterlerini HDL'den diğer lipoproteinlere taşır
- d) Karaciğerde sentezlenen kolesterolün bir kısmı H₂O ve CO₂'ye parçalanarak enerji elde edilir
- e) Safra asitlerinin kaynağını oluşturur

AÇIKLAMA: Kolesterol kortikosteroidler, cinsiyet hormonları, safra asitleri vitamin D gibi bileşiklerin sentezine katılır. Ancak enerji elde etmek için kullanılmaz.

Cevap D (Murray RK, Harper's Illustrated Biochemistry 2003, s.219-230)

8. Şilomikronlarla ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a) Bütün dieter lipidlerin dolaşıma taşınmasını sağlarlar
- b) ApoB100 reseptörü aracılığıyla şilomikron kalıntıları karaciğere alınır ve metabolize edilirler
- c) Dansitesi en düşük olan lipoproteindir
- d) Yapısındaki trigliseridler lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilirler
- e) ApoB48 bulundurulur

AÇIKLAMA: Bağırsakta sentezlenen şilomikronlar (yapılarında ApoB48 ve A içerirler) dolaşımda HDL'den Apo E ve C'leri alarak olgun şilomikron haline gelir. Ekstrahepatik dokularda LPL ile trigliseridleri hidroliz edilen şilomikronlar şilomikron kalıntıları haline gelir ve ApoE reseptörleri ile karaciğere alınarak yıkılır.

Cevap B (Onat T, Emerk K, Sözmen E, İnsan Biyokimyası, 2006, s. 367-379)

9. Hangisi protein elektroforezindeki 5 bandı sırası ile verir?

- a) Alb- α 1- α 2- β 1- β 2
- b) α 1-Alb- α 2- β - γ
- c) α 1- α 2-Alb- β - γ
- d) Alb- α 1- β 1- β 2- γ
- e) Alb- α 1- α 2- β - γ

AÇIKLAMA: Protein elektroforezinde, albumin, α 1, α 2, β ve γ olmak üzere 5 ana band bulunur.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.765)

10.Aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisi Wilson hastalığı ile ilişkilidir?

- a) Transferrin
- b) α 1-antitripsin
- c) Albumin
- d) Hemopeksin
- e) Seruloplazmin

AÇIKLAMA: Seruloplazmin bakırı bağlar ve bir bakır toksikoz durumu olan Wilson hastalığı ile ilişkilidir.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.774)

11.Allosterik enzimlerin reaksiyon eğrisinin şekli nasıldır?

- a) Hiperbolik
- b) Parabolik
- c) Sigmoid
- d) Lineer
- e) Düzleme paralel

AÇIKLAMA: Allosterik enzimler sigmoidal satürasyon eğrisine sahiptirler.

Cevap C (Murray, Harper'in biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.121)

12.Reaksiyon hızının $1/2 V_{max}$ 'a eşit olduğundaki substrat konsantrasyonu hangisini ifade eder?

- a) $V_{max}/2$
- b) K_m
- c) $K_m/2$
- d) V_{max}/K_m
- e) Menten eğrisi

AÇIKLAMA: Reaksiyon hızının $1/2 V_{max}$ 'a eşit olduğundaki substrat konsantrasyonu K_m olarak ifade edilir.

Cevap B (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.316)

13.Genellikle sindirim enzimlerinde çokça görülen ve proteinin bir bölümünün ayrılmasıyla aktif enzimlerin ortaya çıkması hangi mekanizma ile açıklanır?

- a) Allosterik mekanizma
- b) Protein-protein aktivasyonu
- c) Kovalent modifikasyon
- d) "Feed back" aktivasyon
- e) Zimojen aktivasyon

AÇIKLAMA: Birçok proteaz katalitik olarak infektif proenzimler veya zimojenler olarak salgılanır ve bunların aktive edilmeleri zimojen aktivasyon olarak adlandırılır.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.108)

14.Hangisi A vitamini türevi değildir?

- a) Retinoik asit
- b) Retinal
- c) β -karoten
- d) Retinol
- e) Retisin

AÇIKLAMA: Retinoik asit, retinal, karoten ve retinol bir A vitamini formudur.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.704)

15. Yenidoğanların midesinde bulunan ve kalsiyum varlığında kazeini parakazeine dönüştüren enzim hangisidir?

- a) Pepsin
- b) Rennin
- c) Elastaz
- d) Amilaz
- e) Tripsin

AÇIKLAMA: Bebeklerin midesinde bulunan renin kalsiyum varlığında kazeini parakazeine dönüştürür.

Cevap B (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.733)

16. Canlı metabolizmasında üretilen amonyak Japon balığı, güvercin ve insanda sırasıyla hangi şekilde vücuttan uzaklaştırılır?

- a) Ürik asit-üre-amonyak
- b) Amonyak-üre-ürük asit
- c) Ürik asit-üre-üre
- d) Amonyak-ürük asit-üre
- e) Ürik asit-amonyak-üre

AÇIKLAMA: Balıklar amonyağı direkt olarak suya bırakırken, kuşlar; ürik asit şeklinde, insanlar ise; üre şeklinde vücuttan uzaklaştırır.

Cevap D (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.343)

17. Kaslarda üretilen amonyak hangisi üzerinden karaciğere taşınır?

- a) Piruvat
- b) α -ketoglutarat
- c) Glutamin
- d) Glutamat
- e) Alanin

AÇIKLAMA: Kaslarda üretilen amonyak alanine çevrilerak karaciğere taşınır. Burada alaninden tekrar amonyak serbestleşir ve üre siklusuna girer.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.349)

18. Üre döngüsünde hangi basamakta reaksiyon hücre sitoplazması içinde devam eder?

- a) Arginin
- b) Ornitin
- c) Argininosüksinat
- d) Karbomoil fosfat
- e) Sitrüllin

AÇIKLAMA: Sitrüllin mitokondride oluşturulup, bu basamakta sitoplazmaya geçer.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.351)

19. Hangisi karbomoil sentaz I üzerinden bir üre metabolizması aktivatörüdür?

- a) N-asetil glutamat
- b) N-asetil fumarat
- c) N-asetil malat
- d) Ornitin
- e) Sitrüllin

AÇIKLAMA: Karbomoil sentaz I aktivitesi, N-asetil glutamat tarafından düzenlenir.

Cevap A (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.349)

20. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının oluşumuna katılan 3 aminoasit hangisidir?

- a) Lösin-izolösin-fenilalanin
- b) Fenilalanin-tirozin-triptofan
- c) Lösin-triptofan-izolösin
- d) Lösin-valin-triptofan
- e) Lösin-valin-izolösin

AÇIKLAMA: Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının oluşumuna katılan aminoasitler lösin, valin ve izolösindir.

Cevap E (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.374)

21. Alkaptonüri hastalığında hangi metabolitin, metabolize edilememesi sonucu atılımı söz konusudur?

- a) Fenil asetoasetat
- b) Homogentisat
- c) Fumarilasetoasetat
- d) İndolasetat
- e) Fenil asetil glutamin

AÇIKLAMA: Alkaptonüri durumunda homogentisat oksidaz yokluğundan dolayı homogentisat adlı substrat idrar ile dışarı atılır.

Cevap B (Murray, Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.371)

22. Hangisi keratin sentezine katılan 3 amino asittir?

- a) Arjinin-tirozin-lösin
- b) Glisin-metionin-izolösin
- c) Treonin-arjinin-metionin
- d) Tirozin-lizin-triptofan
- e) Glisin-metionin-arjinin

AÇIKLAMA: Keratin sentezi için 3 aminoasit gereklidir. Bunlar glisin, metionin ve arjinindir.

Cevap E (Murray, Harper'ın Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.394)

23. Hangisi kasın ince filament yapısına girmez?

- a) Aktin
- b) Tropomyozin
- c) Troponin C
- d) Troponin I
- e) Miyozin

AÇIKLAMA: Miyozin bir kalın filament bileşenidir.

Cevap E (Murray, Harper'ın Biyokimyası, 22. baskı, 1993, s.789)

24. Sitokrom oksidaz ile ilgili olarak verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a) Sitokrom aa₃ olarak da isimlendirilir
- b) Her iki oksijen atomunun substrata katılmasını katalizler
- c) Elektron transport zincirinin son komponenti olup, elektronları moleküler oksijene aktarır
- d) Yapısında 2 Hem grubu ve 2 Cu atomu bulunur
- e) CN, CO ve H₂S tarafından inhibe edilir

AÇIKLAMA: Sitokrom oksidaz mitokondri iç membranında bulunan elektron transport zincirinin son komponentidir. Dehidrojenazlarca substrat moleküllerinin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan elektronların, son akseptörleri olan moleküler oksijene transferinden sorumludurlar. O₂'nin redüksiyonu sonucunda H₂O oluşur.

Her iki oksijen atomunun substrata katılmasını (A+O₂→AO₂) oksijenazların alt grubu olan dioksijenazlar katalizler. Sitokrom oksidaz oksidazlar grubu enzimdir. Oksidazlar hidrojen akseptörü olarak oksijeni kullanarak substrattan hidrojen ayrılmasını kataliz ederler. Reaksiyon ürünü olarak su veya hidrojen peroksid oluştururlar. Sitokrom oksidaz 2 hem grubu ve bu hemlere bağlı 2 Cu atomu içeren bir hemoproteindir. Her bir hem grubunda oksidasyon ve redüksiyon sırasında Fe⁺³ ve Fe⁺² arasında değişiklik gösteren bir Fe atomu vardır. CN, CO ve H₂S sitokrom oksidazı inhibe ederler.

Sitokrom oksidaz sitokrom aa₃ olarak da isimlendirilir. Sitokrom a ve sitokrom a₃ aynı proteinle birleşerek sitokrom aa₃ olarak bilinen kompleksi oluştururlar.

Cevap B (Murray RK. Harper's Biochemistry, 25th ed. 2000. s.131, 140; Champe PC, Harvey RA. Biochemistry, 2nd ed. 1994. s.69)

25. Mikrozomal sitokrom P450 monooksijenaz sistemi ile ilgili olarak verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a) Hücreye enerji sağlayan oksidatif reaksiyonlarda yer alır

- b) Karaciğer mikrozomlarında bulunur
- c) $A-H+O_2+2Fe^{2+}+2H^+ \rightarrow A-OH+H_2O+2Fe^{3+}$ reaksiyonunu katalizler
- d) İlaçların, çevre kirleticilerin, ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinde rol alır
- e) Fenobarbital gibi ilaçlar mikrozomal enzimleri ve sitokrom P450 oluşumunu indüklerler

AÇIKLAMA: Oksijenazlar hücreye enerji sağlayan reaksiyonlarda yer almak yerine çok sayıda değişik metabolitin sentez ve yıkımı ile ilgilidirler. Mikrozomal sitokrom p450 monooksijenaz sistemleri birçok ilacın hidroksilasyonunda rol alır. Bu monooksijenazlar sitokrom p450 ve sitokrom b₅ ile birlikte karaciğerin mikrozomlarında bulunurlar.

Dioksijenazlar her iki oksijen atomunun substrata katılmasını sağlarken, monooksijenazlar substrata oksijenin sadece bir atomunun girişini sağlarlar. Diğer oksijen atomu suya indirgenir, bu amaçla ek bir elektron vericisine veya kosubstrata gerek duyulur. Benzpiren, aminopirin, anilin, morfin ve benzfetamin gibi ilaçların yanı sıra çevre kirleticileri ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinde rol alırlar. Fenobarbital gibi birçok ilaç mikrozomal enzimlerin ve sitokrom P450'nin oluşumunu indükler.

Cevap A (Murray RK. Harper's Biochemistry, 25th ed. 2000. s.134)

26. Aşağıdaki dehidrojenazlardan hangisi NADP koenzimini kullanır?

- a) Piruvat dehidrojenaz
- b) a-ketoglutarat dehidrojenaz
- c) Gliseraldehid 3-fosfat dehidrojenaz
- d) Mitokondriyal gliserol 3-fosfat dehidrojenaz
- e) Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz

AÇIKLAMA: Pentoz fosfat yolunda glukoz 6-fosfatın 6-fosfoglukonata dehidrojenasyonu NADP'e bağımlı bir enzim olan glukoz 6-fosfat dehidrojenaz tarafından katalizlenir. Pentoz fosfat yolunun dehidrojenazları NADP'ye bağımlı olup, bu yol hücrede biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'nin büyük bir bölümünü sağlar. NADP'ye bağımlı dehidrojenazlar yağ asidi ve steroid sentezleri gibi indirgeyici sentezlerde rol alırlar.

NAD⁺e bağımlı dehidrojenazlar metabolizmanın oksidatif yolundaki oksidoredüksiyon reaksiyonlarını kataliz ederler. Örneğin; glikoliz, sitrik asit siklusu, solunum zinciri reaksiyonları. Piruvat ve a-ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi tarafından katalizlenir. Her iki multi-enzim kompleksleride reaksiyon siklusu sonunda indirgenmiş ekivalanları NAD⁺e indirgenmiş NAD⁺ üzerinden solunum zincirine aktarır. Glikoliz'de yer alan NAD⁺ bağımlı gliseraldehid 3-fosfat dehidrojenaz gliseraldehid 3-fosfat'ın 1,3 bis-

fosfogliserata oksidasyonunu katalizler. Mitochondriyal gliserol 3-fosfat dehidrojenaz riboflavine bağlı dehidrojenaz olup indirgeyici ekivalanları substrattan solunum zincirine aktarır. FMN ve FAD riboflavin vitaminlerinden oluşurlar.

Cevap E (Murray RK. Harper's Biochemistry. 25th ed. 2000. p.13,2184,193,195-6, 219-21)

27.Aşağıdaki bilgilerden hangisi doğrudur?

- Glikojen, bitkiler alemi hariç canlı organizmanın ekstraselüler depo polisakkarididir
- Glikojenin başlatıcı (initiatör) molekül olarak görev yapan bir polipeptid zincirinde sentezlendiği doğrulanmıştır
- Fruktoz önce karaciğerde glukozla dönüştürülüp sonra glikojeneze katılırken, laktoz direkt olarak glikojeneze katılır
- UMP-G, en kolay ve en çabuk glukoz vericisidir
- Glukoz-6-fosfataz, kas dokusunda lokalize olmuş önemli bir enzimdir

AÇIKLAMA:

- Glikojen hayvansal dokunun depo polisakkarididir fakat ekstraselüler değil, intraselüler komponentte bulunur.
- Glikojen, glikojen adı verilen sentezi başlatan bir polipeptid zinciri üzerinde sentezlenir. Doğru şık budur.
- Laktoz direkt olarak glikojeneze katılamaz. Önce (Glukoz + galaktoz) olarak birimlerine ayrılır (Hidroliiz), sonra karaciğerde galaktoz glukozla dönüşerek glikojeneze katılır.
- En kolay ve hızlı glukoz donörü olan bileşik UDP-G'dir.
- Glukoz-6-fosfataz kasta bulunmaz. Bulunduğu başlıca doku Kc. dokusudur. Az bir miktar böbrekte, intestinden ve çok az da mide mukozasında aktivite gösterdiği bilinmektedir.

Cevap B (Murray RK. Harper's Biochemistry)

28.Aşağıdaki bilgilerden hangisi doğrudur?

- Sinir sistemi ve eritrositlerin tek enerji kaynağı glukozdur
- Glikoneojenezle pek çok dokudan durmadan kana verilen metabolitlere ilaveler yapılır
- Hormona bağımlı glikojenolizden sorumlu iki hormondan epinefrin sadece kasta, glukagon ise daha çok kasta, az miktarda da karaciğerde çalışır
- Fruktoz-1,6-bifosfataz hariç, glikoliz enzimlerinin tümü mitochondrialdır
- Sentazlar, enerji kaynağı olarak nükleozid trifosfatlar kullanılır

AÇIKLAMA:

- Sinir sisteminin enerji kaynağı glukozdur. Eritrositte de nükleus, mitokondri, lizozom, ribozom, endoplazmik retikulum ve golgi apparatus yoktur. Eritrosite yeterli 2 ATP'lik enerji eritrositteki glikoz (Glukozun anaerob yıkımı) ile sağlanır.
- Tam tersine glikoneojenezle kandan metabolitler temizlenir.
- Sözü edilen glikoneojenezle, glukagon tam olarak karaciğerde az miktarda kasta fizyolojik etki yapar.
- Glikoliz enzimlerinin tümü sitozolikdir.
- Sentazlar, nükleozid trifosfatlar kullanmadan farklı bir enerji kaynağına ihtiyaç duyarak kondenzasyon reaksiyonlarını katalizyelen enzimlerdir.

Cevap A (Murray RK. Harper's Biochemistry)

30.Aşağıda, bazı aminoasitler ve onlardan elde edilen ürünler eşleştirilmiştir. Yanlış eşleştirme hangi seçenekte verilmiştir?

- Triptofan-melatonin
- Tirozin-melanin
- Glisin-glukoz
- Metionin-homosistein
- Serin-serotonin

AÇIKLAMA: Serotonin, triptofandan sentezlenir. Tirozinden melanin dışında tiroid hormonları, katekolaminler, dopa ve dopamin sentezlenir. Glisin glukojenik bir aminoasittir. Homosistein metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir.

Cevap E (Devlin TM, Wiley-Liss. Amino acid Metabolism in Textbook of Biochemistry with Clinical Correlation. 5th ed. 2002. p.779-823)

31.Aşağıdakilerden hangisinin sentezinde bir esansiyel aminoasit yer alır?

- Alanin
- Serin
- Arginin
- Aspartat
- Tirozin

AÇIKLAMA: Alanin piruvattan transaminasyon ile arginin glutamat ve riboz 5-fosfattan, aspartat olsaloasetattan, serin 3-fosfoglisetattan sentezlenir. Tirozin ise esansiyel aminoasit olan fetil alaninden sentezlenir.

Cevap E (Devlin TM, Wiley-Liss. Amino acid Metabolism in Textbook of Biochemistry with Clinical Correlation. 5th ed. 2002. p.779-823)

32. Aşağıdakilerden hangisi hemoglobin-oksijen ilişkisi üzerine etkili faktörlerden değildir?

- a) PCO₂
- b) pH
- c) Fosfoenolpirüvat
- d) PO₂
- e) 2,3-bifosfogliserat

Cevap E (Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. *Clinical Chemistry*. 4. baskı, 2003. s.681)

33. Hangi hormon cAMP artışı ile sinyal iletmez?

- a) Atriyal natriüretik faktör
- b) ACTH
- c) Kalsitonin
- d) LH
- e) PTH

AÇIKLAMA: ANF cGMP yolu ile sinyal iletir.

Cevap A (Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th ed. 2003. s.462)

34. Aşağıdakilerden hangisi büyüme hormonunu inhibe eder?

- a) Stres
- b) Östrojen
- c) Hipoglisemi
- d) Somatostatin
- e) Uyku

AÇIKLAMA: Büyüme hormonunu inhibe edici hormon.

Cevap D (Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. 1. baskı. 2006. s.719)

35. Aşağıdakilerden hangisi glikozaminoglikanların yapısındaki tekrarlayıcı disakkarid ünitelerini oluşturmaz?

- a) Glukuronik asit
- b) İduronik asit
- c) Glukozamin
- d) Fruktozamin
- e) Galaktozamin

AÇIKLAMA: Glikozaminoglikanlar, tekrarlayan disakkarid birimlerinden oluşan doğrusal bir heteropolisakkarid polimer ailesidir. İki monosakkaridten biri her zaman ya N-asetilglukozamin ya da N-asetilgalaktozamin; diğeri çoğunlukla bir üronik asittir, genellikle D-glukronik veya L-iduronik asittir. Glikozaminoglikanların bazılarında amino şekerlerin bir veya daha fazla hidroksil grubu sülfatla esterleşir. Üronik asidin karboksilat ve sülfat gruplarının kombi-

nasyonu glikozaminoglikanlara yüksek yoğunlukta negatif yük verir.

Cevap D

36. Aşağıdakilerden hangisi beyinde eksitator (uyarıcı) etkili nörotransmitterdir?

- a) Glutamat
- b) Taurin
- c) GABA
- d) Glisin
- e) Alanin

AÇIKLAMA: Nörotransmitterler, kimyasal sinyal molekülleridir. Bir hücrede birkaç transmitter bulunabilir. Nörotransmitterler, bir iyon kanalına bağlanır ve kanalın açılıp kapanmasına neden olur; ya da bir reseptöre bağlanır 2. mesajcı oluşturur, iyon kanalı ile etkileşerek kanalın açılıp kapanmasına neden olur.

Bir sinyal molekülünün nörotransmitter olabilmesi için;

Nöronlarda sentezlenmesi, sinapslarda depo edilmesi, uyarı geldiğinde sinaptik aralığa salınması ve postsinaptik membrandaki reseptörlerine bağlanması gerekmektedir.

Nörotransmitterlerin etkileri etkili konsantrasyonlar değiştirilerek (sentez hızı değiştirilerek, salınım hızı değiştirilerek, reuptake bloke edilerek ve parçalanma bloke edilerek) ve reseptör sayısı değiştirilerek düzenlenir.

Nörotransmitterlerin Sınıflandırılması

Asetilkolin

Aminoasitler: Glutamat, glisin, aspartat

Biyojenik aminler: γ -aminobutirat (GABA), DOPA, dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin, histamin

Pürin türevleri: ATP, ADP, AMP, adenosin

Peptidler: TRH, substance P, somatostatin, anjiotensin II, kolesistokinin, metiyonin enkefalin, lösin enkefalin, β -endorfin

Gaz: nitrik oksik (NO)

Eksitator nörotransmitterler, membran depolarizasyonuna neden olur.

İnhibitör nörotransmitterler, kanal aracılı reseptöre bağlanarak konformasyonel değişikliğe yol açar ve gözeneklerin açılması ile birlikte klorür gibi (-) yüklü anyonlar içeriye girer ve hiperpolarizasyon olur.

Eksitator (stimülatör): Asetilkolin, aspartat, glutamat, dopamin, histamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin

İnhibitör: GABA, glisin, taurin

Cevap A

MİKROBİYOLOJİ

1. Kanlı agarda gri renkli, mat, konveks şekilde, kayan koloniler yapan toplum kaynaklı pnömoni etkeni olabilen gram-negatif bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

- a) *Streptococcus pneumoniae*
- b) *Haemophilus influenzae*
- c) *Moraxella catarrhalis*
- d) *Neisseria meningitidis*
- e) *Acinetobacter baumannii*

AÇIKLAMA: Moraxella catarrhalis gram negatif diplokok olup toplum kaynaklı pnömonilerde önemli bir etkenidir. Kanlı agarda kayan koloniler gözlenmesi tanıda patognomoniktir.

Cevap C (Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları)

2. Pityriasis versikolor etkeni olan mantar aşağıdakilerden hangisidir?

- a) *Hortaea werneckii*
- b) *Piedraia hortai*
- c) *Microsporum canis*
- d) *Malassezia furfur*
- e) *Pseudallescheria boydii*

AÇIKLAMA: Yukarıda verilen mantarlardan *Hortaea werneckii tinea nigra*, *Piedraia hortai* ise siyah piedra etkenidir. *Microsporum canis*, saç ve deri dermatofitozlarına yol açabilen bir dermatofittir. *Pseudallescheria boydii*, subkütan ya da sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Pityriasis versikolorun etkeni ise, lipofilik mayalar olan *Malassezia furfur* kompleksinde bulunan mantarlardır.

Cevap D (Brooks GF, Carroll KC, Butel MS, Morse SA, Jawetz, Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 4. baskı, 2007, s.626)

3. Paranasal sinüzit ön tanısı olan bir olgudan alınarak laboratuvara ulaştırılan sinüs biyopsisi örneğinin mikroskopik incelemesinde dikotom dalanma gösteren, septalı hifler görülüyor. Örneğin kültüründen bir mantar izole ediliyor. Bu mantarın laktofenol pamuk mavisi ile mikroskopik olarak incelenmesi sonucunda, diğer bazı yapıların yanı sıra vezikül oluşturduğu gözleniyor. Bu verilerle yapılan ön tanımlama sonucuna göre, aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi bu mantara karşı etki göstermez?

- a) Amfoterisin B
- b) Posakonazol

- c) Vorikonazol
- d) Itrakonazol
- e) Flukonazol

AÇIKLAMA: Yukarıda verilen ilaçlardan amfoterisin B, posakonazol, vorikonazol ve itrakonazol *Aspergillus* türlerine karşı antifungal etki gösterir. Flukonazol ise *Aspergillus*'a karşı etkisizdir. *Aspergillus* türleri, flukonazole doğal dirençlidir.

Cevap E (Brooks GF, Carroll KC, Butel MS, Morse SA, Jawetz, Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 4. baskı, 2007, s.646-648)

4. Aşağıdaki mantarlardan hangisi enfekte dokuda sferül oluşturur?

- a) *Blastomyces dermatitidis*
- b) *Paracoccidioides brasiliensis*
- c) *Coccidioides immitis*
- d) *Histoplasma capsulatum*
- e) *Sporothrix schenckii*

AÇIKLAMA: Klinik önem taşıyan mantar ve mantar benzeri mikroorganizmalardan iki tanesi dokuda sferül oluşturma özelliği taşımaktadır. Bunlardan birisi, *Coccidioides immitis*, diğeri ise *Rhinosporidium seeberi*'dir. bu iki mantardan *Coccidioides immitis* şıklarda verilmiş olup, doğru yanıt C'dir.

Cevap C (Brooks GF, Carroll KC, Butel MS, Morse SA, Jawetz, Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 4. baskı, 2007, s.635)

5. Bakteriyel toksinler tarafından tanınıpne sunulurlar. Boşlukları uygun seçeneklerle doldurunuz.

- a) Makrofajlar-B hücreleri
- b) Dendritik hücreler-Th2 hücreleri
- c) Dendritik hücreler-Th1 hücreleri
- d) B hücreleri-Th2 hücreleri
- e) NK hücreleri-plazma hücreleri

AÇIKLAMA: Bakteriyel toksinler çözünebilir antijenler olup konak organizmada B hücreleri tarafından tanınıp, Th2 tipi lenfositlere sunulurlar. Protein yapıdaki bu antijenler B hücreleri üzerindeki Ig reseptörler tarafından tutulup, internalize olurlar ve B hücre sitoplazması içinde işlem görüp MHC sınıf II molekülleri yardımıyla Th2 hücrelerine sunulurlar.

Cevap D (Coico C, Sunshine G, Benjamini E, Immunology, 5. baskı, 2003)

6. Bir bakterinin 50S ribozomal alt ünitesinde mutasyon gelişirse, bakteri hangi antibiyotik grubuna direnç kazanır?

- a) Tetrasiklinler
- b) Beta-laktamlar
- c) Makrolidler
- d) Glikopeptidler
- e) Aminoglikozidler

AÇIKLAMA: Soruda verilen antibiyotiklerden beta-laktamlar ve glikopeptidler hücre duvar sentezi inhibitörleri olup ribozomdaki mutasyonlardan etkilenmezler. Tetrasiklinler ve aminoglikozidler ise protein sentez inhibitörleridir, ancak ribozomun 30S ünitesi üzerinden etki gösterirler. Makrolidler ise ribozomun 50S ünitesi üzerinden protein sentez inhibisyonu yapan ve bu nedenle bu üniteye gelişen bir mutasyon sonucu bakterinin direnç geliştireceği antibiyotiktir.

Cevap C (Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, Medical Microbiology, 2005,s.203-212)

7. Aşağıdaki bakterilerden hangisi endoflajele sahiptir ve canlı hücre içermeyen in-vitro koşullarda üretilemez?

- a) *Brucella*
- b) *Treponema*
- c) *Vibrio*
- d) *Mycobacterium leprae*
- e) *Legionella*

AÇIKLAMA: Yukarıda verilen bakterilerden sadece *Treponema engoffajel* yapısına sahip olup, hücre dış ortamda üretilemez. *Mycobacterium leprae*'da hücre dış koşullarda üretilemez, ancak endoflajeli bulunmamaktadır.

Cevap B (Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, Medical Microbiology, 2005,s.427-431)

8. Klostridyumlar ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi geçerli değildir?

- a) *C. perfringens* dışındaki bütün türler spor oluşturur
- b) Sporlar terminal veya subterminal yerleşim gösterir
- c) Bazı türler gram-negatif olarak boyanır
- d) Çoğu büyük ve hareketli basillerdir
- e) Çoğu kesin (strict) anaeroptur

AÇIKLAMA: Tüm *Clostridium* türleri terminal veya subterminal yerleşim gösteren spor oluştururlar. *Clostridium perfringens* de spor oluşturan bir tür olmakla birlikte sporları özel besiyerinde üretilmedikçe kültürlerinde ve klinik örneklerde gözlenmez. Diğer seçeneklerin hepsi *Clostridium* türleri için geçerli özelliklerdir.

Cevap A (Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, Medical Microbiology, 2005,s.401)

9. Aşağıdaki bakterilerden hangisi penisilinlere doğal olarak dirençlidir?

- a) *Staphylococcus aureus*
- b) *Bacteroides fragilis*
- c) *Ureaplasma urealyticum*
- d) *Streptococcus pneumoniae*
- e) *Borrelia burgdorferi*

AÇIKLAMA: Beta-laktam antibiyotiklerden olan penisilinler, etkilerini hücre duvar sentezini inhibe etmek suretiyle gösterirler. C şıkında belirtilen *Ureaplasma urealyticum*, bakteri hücre duvarı oluşturmayan, hücre dış kültür ortamlarında üreyebilen en küçük prokaryotik mikroorganizmalar olan mikoplazmalar grubuna ait bir bakteridir. Hücre duvarına sahip olamamaları nedeni ile de hücre duvar sentezi inhibitörlerinin tümüne ve dolayısıyla penisilinlere doğal olarak dirençlidirler.

Cevap C (Greenwood D, Slack R, Peutherer J, Barer M, Medical Microbiology, 17. baskı, 2007, s.52,400)

10. Aşağıdaki bakterilerden hangisi kapnofilik bir bakteri değildir?

- a) *Brucella abortus*
- b) *Neisseria gonorrhoeae*
- c) *Streptococcus pneumoniae*
- d) *Haemophilus influenzae*
- e) *Bacillus anthracis*

AÇIKLAMA: Kapnofilik bakteriler üreyebilmek için ortamda %5-10 karbondioksit varlığına gereksinim duyan bakterilerdir. İlk dört şıkta adı geçen bakterilerin tümü üreyebilmek için %5-10 karbondioksit varlığına gereksinim duyarlar. E şıkında belirtilen *Bacillus anthracis* (şarbon basili) ise bu cinste yer alan diğer bütün bakteriler gibi zorunlu aerob bir bakteridir.

Cevap E (Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, Medical Microbiology, 2005,s.265)

11. Aşağıdakilerden hangisi ne *Neisseria gonorrhoeae* ne de *Neisseria meningitidis*'in karakteristik özelliklerinden biri değildir?

- a) Polisakkarid kapsül
- b) IgA proteaz
- c) M protein
- d) Piluslar
- e) Lipooligosakkarit (LOS) yapı

AÇIKLAMA: Hem *Neisseria gonorrhoeae* hem de *Neisseria meningitidis* bir kapsül, piluslar, LOS yapı ve IgA'yı parçalayan IgA proteaz bulundurmaktadır.

Cevap C (Wilke. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2002. s.1543-551)

12. Gonore ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Erkeklerde görülen enfeksiyonlar genellikle kadınlarınkine göre daha semptomatiktir
- Üretra akıntısında nötrofil içinde böbrek veya fasulye şeklinde gram-negatif diplokokların bulunması ile olası tanı yapılabilir
- Neisseria gonorrhoeae*'ye karşı oluşan antikor titrelerinde 4 katlık artış bulunursa kesin teşhis konur
- Profilaktik olarak gümüş nitrat veya eritromisinli göz pomatlarının kullanıldığı ülkelerde yenidoğanlarda gonokoksik konjunktivit nadiren görülür
- IgA proteazları ile mukozalardaki IgA'yı parçalarlar

AÇIKLAMA: Gonokok enfeksiyonlarında serum antikor takibinin tanısal bir önemi bulunmamaktadır.

Cevap C (*Murray. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. 2003. s.585-608*)

13. *N. meningitidis*'in epidemiyeye en sık yol açan serogrubu aşağıdakilerden hangisidir?

- A
- B
- C
- W135
- Y

AÇIKLAMA: *N. meningitidis*'in insanda en sık enfeksiyon oluşturan serogrupları A, B, C, W135 ve Y'dir. A serogrubu tarih boyunca *N. meningitidis*'e bağlı geniş epidemilerde en sık yer alan gruptur ve özellikle Sahra altı Afrika'da olmak üzere 8-12 yıllık periyodlarla epidemilere yol açar. Bu nedenle A serogrubuna epidemik tip adı da verilmektedir.

Cevap A (*Tünger. Asya mikrobiyoloji. 4. baskı, 2005. s.131*)

14. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi gram negatif bakterilere daha az etkindir?

- Amoksisilin
- Aminoglikozidler
- Sefalosporinler
- Oksasilin
- Eritromisin

AÇIKLAMA: *Staphylococcus aureus*'taki PBP2a üretimine bağlı olarak klinikteki önemini yitirse de oksasilin, metisilin, nafsilin gibi penisilinler antistafilokoksik (beta-laktamaz dayanıklı) penisilinler olarak adlandırılır. Gram-negatif bakteriler arasında ise gonokok, meningokok gibi sınırlı sayıda etki spektrumuna sahiptir.

Cevap D (*Finch. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2003. s.234*)

15. PBP2a *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direncine yol açar. Çünkü:

- Metisilin hücre içine girişini inhibe eder
- Metisilini hidrolize eder
- PBP 2 ve 3'ün işlevini üstlenerek metisilin varlığında bile hücre duvar sentezini sağlar
- Metisiline bağlanarak onun hedef bölgeye bağlanmasına engel olur
- Metisilini aktif olarak hücre dışına pompalar

AÇIKLAMA: Duyarlı *Staphylococcus aureus*'ta PBP 2 ve 3 peptidoglikan sentezinde rol oynar ve beta-laktam antibiyotiklerin hedefi durumundadır. Dirençli suşlarda ise metisilinden etkilenmeyen ve PBP 2 ve 3'ün görevini üstlenen PBP2a olarak adlandırılan ek bir PBP üretilmektedir.

Cevap C (*Finch. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2001. s.31*)

16. Penisilin G aşağıdaki bakterilerden hangisine karşı etkinliğini halen yüksek oranda sürdürmektedir?

- Enterokok
- Staphylococcus aureus*
- Neisseria meningitidis*
- Escherichia coli*
- Neisseria gonorrhoeae*

AÇIKLAMA: Beta-laktamaz üretimine bağlı yüksek düzey penisilin direnci yer yer bildirilmesine ve penisiline orta düzeyde dirençli olan suşların ortaya çıkabilmesine karşın meningokoksik enfeksiyonun tedavisinde ilk seçenek intravenöz penisilin G'dir.

Cevap C (*Finch. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2003. p.705*)

17. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi beta-laktam halkası içerir?

- Josamisin
- Azitromisin
- Vankomisin
- Meropenem
- Primetamin

AÇIKLAMA: Karbapenemler, beta-laktam halkasına ekli olan beş üyeli halkada penisilinlerin birinci pozisyonundaki sülfürü yerine karbon atomu bulunan beta-laktam antibiyotiklerdir.

Cevap D (*Finch. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2003. p.258*)

18. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi protein sentez inhibitörüdür?

- a) Eritromisin
- b) Siprofloksasin
- c) Vankomisin
- d) Rifampisin
- e) Trimetoprim

AÇIKLAMA: Antibakteriyel ilaçların başlıca etki mekanizmaları hücre duvar sentez inhibisyonu, protein sentez inhibisyonu, nükleik asit sentez inhibisyonu, hücre duvar işlevinin değiştirilmesi şeklinde özetlenebilir. Yukarıda sayılan antibakteriyellerden sadece eritromisin protein sentez inhibisyonuna neden olmaktadır.

Cevap A (*Finch. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2003. p.11-24*)

19. Menenjitli bir hastanın beyin omurilik sıvı (BOS) yaymasında hücre içi gram negatif koklar tespit ettiniz. Bu etkenin aşağıdakilerden hangisine yol açma olasılığı vardır?

- a) Waterhouse-Friderichsen sendromu
- b) Toksik şok sendromu
- c) Reye sendromu
- d) Fitz-Huge Curtis sendromu
- e) Yüzücü kaşıntısı

AÇIKLAMA: *Neisseria meningitidis*, geçici bakteriemiden birkaç saat içinde ölüme kadar gidebilen fulminan sepsise kadar değişen klinik tablolara yol açabilmekte olup, hücre içi ve dışı yerleşebilen gram-negatif diplokoktur. Ağır septisemi durumlarında, böbrek üstü bezi içine yaygın hemoraji ve bezlerin nekrozu, çok yüksek ateş, şiddetli kusmalar, karın ağrıları, dolaşım kollapsı ve şoku ile kendini belli eden Waterhouse-Friderichsen sendromuna yol açabilmektedir.

Cevap A (*Tünger. Asya Mikrobiyolojisi. 4. baskı, 2005. s.131*)

20. *Vibrio cholera* tarafından üretilen toksin hakkında aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- a) Toksin, adenilat siklaz aktivitesine sahiptir
- b) A1 alt ünitesi konak adenilat siklazını aktive eder
- c) B alt ünitesi konak adenilat siklazını aktive eder
- d) Toksin, adenilat siklaz aktivitesini bloke eder
- e) Toksinin, adenilat siklaz aktivitesi ile bir ilgisi yoktur

AÇIKLAMA: Kolera toksini A1-A2 ve beş adet B alt biriminden oluşur. B alt birimleri bağırsak mukozasında reseptör gangliozidlerine bağlanmaya A1 alt birimi de adenilat siklazı aktive ederek hücre içinde siklik adenozin monofosfat birikimine neden olur. Bunun et-

kisi ile bağırsak boşluğuna bol su, klorür ve bikarbonat iyonları salınır. Salınan litrelerce sıvının geriye emilimi yeterli olmadığından sürgün ve kusma ile dışarı atılır.

Cevap B (*Salyers. A Molecular Approach. 1994. p.141-56*)

21. Aşağıda bazı mikroorganizmalar ve konak hücreye tutunmada rol aldıkları reseptörler verilmiştir. Uygun olmayanı işaretleyiniz.

- a) *Escherichia coli*, mannoz
- b) Human immunodeficiency virus (HIV), CD4
- c) Rinovirus, ICAM-1
- d) *Entamoeba histolytica*, galaktoz
- e) *Neisseria gonorrhoeae*, laminin

AÇIKLAMA: Bir mikroorganizma konak dokuda yaşamını sürdürmesi için konak dokuya tutunmak zorundadır. Bu tutunmayı sağlayan mikrobiyal yapılara adezinler adı verilmektedir. Adezinler, antijen-antikor reaksiyonundaki anahtar-kilit modeline benzer şekilde konak hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerle birleşerek bu tutunmayı sağlar.

Cevap E (*Wilke. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002. s.40*)

22. Aşağıdakilerden hangisi makrofajların başlıca görevleri arasında yer almaz?

- a) Fagositoz
- b) Dokulara besinlerin taşınması
- c) Mikroorganizmaların öldürülmesi
- d) Antijen sunma
- e) Sitokin sekresyonu

AÇIKLAMA: Makrofajlar hem doğal hem de edinsel bağışıklığın önemli bir üyesidir. Aktif fagositik hücrelerdir. Aynı zamanda ürettikleri antimikrobik ve sitotoksik ürünlerle gerek hücre içi gerekse hücre dışı mikroorganizmaların yok edilmesini sağlar. Makrofajlar yine T lenfositlerin doğal şekilde tanıyamadığı antijenleri parçalara ayırarak, bunları yüzeylerindeki MHC molekülleri ile T lenfositlerine sunarlar. Ayrıca bağışık yanıtın gelişebilmesi ve çoğalabilmesi için çeşitli faktörler salgırlarlar.

Cevap B (*Tünger. Asya Mikrobiyolojisi. 4. baskı, 2005. s.40-1*)

23. Aşağıdaki hücrelerden hangisinde MHC sınıf I molekülü bulunmaz?

- a) Hepatositler
- b) Nöronlar
- c) Makrofajlar
- d) Lökositler
- e) Endotel hücresi

AÇIKLAMA: MHC sınıf I moleküllerinin temel fonksiyonu, enfekte hücreleri öldürmesi için bağışıklık sistemini uyarmaktadır. Nöronlar ve çizgili kaslar dışındaki tüm çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır.

Cevap B (Tünger. *Asya Mikrobiyolojisi. 4. baskı, 2005. s.40-1*)

24.Aşağıdaki beta-laktam antibiyotiklerden hangisi tek bir beta-laktam içermesi (monosiklik) yönüyle diğerlerinden ayrılır?

- a) Penisilin G
- b) İmipenem
- c) Aztreonam
- d) Meropenem
- e) Seftriakson

AÇIKLAMA: Beta-laktam antibiyotiklerin dört üyeli bir beta-laktam halkası ve bu ana halkaya eklenmiş ikinci bir halkası bulunmaktadır. Monobaktam antibiyotiklerde bu ikinci halka bulunmamaktadır.

Cevap C (Finch. *Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. 2003. p.260*)

25.Viral genomu tek iplikli DNA'da oluşan virüs ailesi aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Papovavirüs
- b) Herpesvirüs
- c) Poksvirüs
- d) Parvovirüs
- e) Adenovirüs

AÇIKLAMA: DNA virüsleri içinde yalnız parvovirüs ailesi tek iplikli DNA içerir. DNA virüsleri arasında genellikle çift iplikli DNA yapısı yaygındır. Papovavirüsler, herpesvirüsler, adenovirüsler ve poksvirüs grubu çift iplikli DNA içerirler.

Cevap D (Ustaçelebi. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999. s.743*)

26.Besiyerinde oluşan kolonisi etrafında görünür pigment oluşturma özelliği aşağıdakilerden hangisine aittir?

- a) *Staphylococcus aureus*
- b) *Micrococcus luteus*
- c) *Burkholderia mallei*
- d) *Serratia marcescens*
- e) *Pseudomonas aeruginosa*

AÇIKLAMA: *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus* koloni içinde ve yayılım yapmayan sarımtırak

karotenoid pigment yaparken, benzer şekilde *Serratia marcescens* kırmızı, *Burkholderia mallei* ise sarı esmer renkli koloni içi pigment oluştururlar.

Pseudomonas aeruginosa ise ürettiği besiyerini kaplayan yeşilimsi, mavimsi, bazen de kırmızı renkli hücre dışı pigment yapar.

Cevap E (Bilgehan. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 9. baskı, 1999. s.69*)

27.MacConkey agar besiyerinde hangisi pembe-kırmızı renkli koloniler oluşturur?

- a) *Klebsiella pneumoniae*
- b) *Proteus mirabilis*
- c) *Salmonella enteritidis*
- d) *Shigella dysenteria*
- e) *Enterococcus faecalis*

AÇIKLAMA: MacConkey agar besiyerinde içerdiği kristal viol eve safra tuzlarının inhibitör etkisi nedeni ile sadece gram-negatif bakteriler ürer. Bu nedenle enterokokların MacConkey agar besiyerinde üremeleri söz konusu olamaz. Laktoza etkili olan, *Klebsiella*, *Escherichia* cinsi gram-negatif bakteriler ürettikleri asidin besiyeri terkinde bulunan fenol kırmızısına etkileri ile pembe kırmızı koloniler oluştururlar. *Salmonella*, *Shigella* ve *Proteus* cinsi bağırsak bakterileri ise laktoza etki etmediklerinden bir gece inkübasyona takiben renksiz kirli sarı koloniler yaparlar.

Cevap A (Bilgehan. *Klinik Mikrobiyolojik tanı. 2. baskı, 1995. s.673*)

28.Peptidoglikan, aşağıdaki bakteri cinslerinden hangisinin hücre duvarı yapısına ait bir özellik olabilir?

- a) Klamidyalar
- b) Mikoplazmalar
- c) Halobakteriler
- d) Spiroketler
- e) Metanobakteriler

AÇIKLAMA: Spiroketler fleksibl olmaları ve Gram boyası ile zor boyanmalarına karşın hücre duvarları gram negatif bakterilerde olduğu gibi ince bir peptidoglikan tabakası içerir. Yukarıda listelenen diğer bakterilerin hücre yapısının bütünlüğü ve dış ortam koşullarına direnci ise diğer yollarla sağlanır.

Cevap D (Bilgehan. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 9. baskı, 1999. s.35-8*)

FARMAKOLOJİ

1. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması için uygulanmaya başlandıktan sonra yaklaşık olarak 80-100 saat geçmesi gereken 'Z' ilacının yarılanma ömrünü hesaplayınız.

- a) 10 saat
- b) 20 saat
- c) 30 saat
- d) 45 saat
- e) 55 saat

AÇIKLAMA: Bir ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması için geçmesi gereken süre yarılanma ömrünün 4-5 katı kadardır.

Cevap B (*Kayaalp OS: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, s.69*)

2. Aşağıdakilerden hangisinin gastrik asit salınımının düzenlenmesinde belirgin bir rolü yoktur?

- a) Asetilkolin
- b) Histamin
- c) Serotonin
- d) Gastrin
- e) Somatostatin

AÇIKLAMA: Histamin parietal hücrelere komşu olan "enterokromaffin benzeri hücreler"den salgılanır ve parietal hücrelerdeki H₂ reseptörlerini uyararak asit salgılanmasına neden olur.

Gastrin midenin antrumundan salgılanır. Parietal ve "enterokromaffin benzeri hücreler" de bulunan gastrin (kolesistokinin-B) reseptörleri aracılığıyla gastrik asit salgılanmasını uyarır.

Asetilkolin vagus sinirinden salınarak muskarinik M₃ reseptörleri aracılığıyla gastrik asit salgılanmasını uyarır.

Somatostatin "enterokromaffin benzeri hücreler" üzerindeki somatostatin 2 reseptörleri aracılığıyla histamin salgılanmasını azaltır, bu da gastrik asit salgılanmasında azalmaya neden olur.

Serotonin gastrointestinal motilitenin güçlü bir uyarıcısı olmasına rağmen, gastrik asit salınımında belirgin bir role sahip değildir.

Cevap C (*Katzung Basic and Clinical Pharmacology 10. Baskı, s.267; 1009-1010*)

3. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi malign hipertermi tedavisinde kullanılır?

- a) Süksinilkolin
- b) Yohimbinle birlikte d-Tubokürarin
- c) Dekametonyum

- d) Atropinle birlikte neostigmin
- e) Dantrolen sodyum

AÇIKLAMA: Malign hipertermi, belli anestetikler ve nöromusküler bloker ajanlarla tetiklenen ve yaşamı tehdit eden otozomal dominant geçişli potansiyel bir durumdur. Klinik özellikler, iskelet kasının ağır yüksek ateşe yol açan kontraktürü, kas sertliği ve ısı üretmesi, metabolik asidoz ve taşikardiyi kapsar. Tedavi kalsiyum saliverilmesi ve metabolik sekeli bloke eden dantrolenin intravenöz uygulamasını gerektirir. Dantrolen kalsiyum ve kalmodülün RYR-1 reseptörünü aktive etme kapasitesini sınırlayarak, iskelet kası sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum saliverilmesini inhibe eder.

Cevap E (*Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.227-228*)

4. Greyfurt suyunun belirgin şekilde aktivitesini inhibe ettiği sitokrom P450 enzimi hangisidir?

- a) CYP1A2
- b) CYP2C9
- c) CYP2D6
- d) CYP2E1
- e) CYP3A4

AÇIKLAMA: Greyfurt suyunun içinde bulunan naringin ve furanokumarin gibi bileşenler CYP3A4 enziminin potent inhibitörüdürler, bu yüzden bazı ilaçların prospektüslerinde biyoyararlanımlarını artırabileceği için greyfurt suyu ile birlikte alınmaması uyarısı bulunmaktadır.

Cevap E (*Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.78*)

5. Aşağıdakilerden hangisi faz I ilaç metabolizma reaksiyonuna örnek değildir?

- a) N-dealkilasyon
- b) Metilasyon
- c) S-oksidasyon
- d) Deaminasyon
- e) Alifatik hidroksilasyon

AÇIKLAMA: Faz I reaksiyon enzimleri, oksidasyon, indirgenme ve hidroliz reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Faz II reaksiyon enzimleri ise faz I sonunda oluşan ürünlerin konjugasyonunu sağlayan enzimlerdir. Alkilasyon, oksidasyon, deaminasyon ve hidroksilasyon faz I ilaç metabolizma reaksiyonlarından olup B şıkkında belirtilen metilasyon faz II metabolizma reaksiyonlarıdır.

Cevap B (*Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.72-73t*)

6. Aşağıdakilerden hangisi ondansetron için geçersizdir?

- Serotonin 5-HT₃ reseptörlerinin selektif antagonistidir
- Kemoreseptör triger zon'u stimüle eder
- Özellikle antineoplastik ilaçlara bağlı bulantı ve kusmalarda etkilidir
- Yavaş intravenöz enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanabilir
- Birlikte deksametazon verilmesi etkinliğini artırabilir

AÇIKLAMA: Ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron ve tropisetron 5-HT₃ reseptörlerinin antagonistleridir. Antiemetik etkilidirler. Yavaş intravenöz enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanabilir. Birlikte deksametazon verilmesi etkinliğini artırabilir. SSS'de 5-HT₃ reseptörleri en yüksek konsantrasyonda nükleus ve traktus solitari ve kemoreseptör trigger zonda bulunur ve 5-HT₃ reseptörlerinin antagonistleri bu bölgelere etki ederek bulantı ve kusmayı baskırlarlar.

Cevap B (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.1001-1003)

7. Aşağıdaki antibakteriyellerden hangisinin etki mekanizması hücre duvarı sentezinin inhibisyonu değildir?

- Vankomisin
- Basitrasin
- Sefaleksim
- Doksisisiklin
- Sikloserin

AÇIKLAMA: Vankomisin, basitrasin, sefaleksim ve sikloserinin antibakteriyel etki mekanizması bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonudur. Tetrasiklinler grubundan olan doksisisiklin ise ribozomların 30S alt birimine bağlanarak ve aminoasit transfer RNA'nın mRNA ribozom kompleksinde akseptör bölgesine bağlanmasını önleyerek bakteriyel protein sentezini inhibe ederler.

Cevap D (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.1173-1174)

8. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bir reversibl antikolinesterazdır?

- Metakolin
- Karbakol
- Neostigmin
- Betanehol
- Pilokarpin

AÇIKLAMA: Metakolin, karbakol ve betanehol direkt muskarinik agonist kolin esterleridir. Pilokarpin de

muskarinik agonist bir alkaloiddir. Kuaterner amonyum türevi olan neostigmin reversibl karbamat inhibitörleri grubundan bir antikolinesteraz ajandır.

Cevap C (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.204)

9. Aşağıdakilerden hangisi antipsikotik ilaçların advers etkilerinden biri değildir?

- İdrar retansiyonu
- Galaktore
- Diskineziler
- Sedasyon
- Hipertansif kriz

AÇIKLAMA: Antipsikotik ilaçların geniş bir terapötik indeksi vardır ve genellikle güvenlidirler. Fenotiazinlerin tedavi dozları, çarpıntı, burun tıkanıklığı, ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu gibi antikolinergik yan etkilere neden olabilir. Bunun yanında antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak galaktore, diskineziler ve sedasyon gelişebilirken en sık olumsuz kardiyovasküler yan etkileri senkop, düşme ve yaralanmalara neden olabilen ortostatik hipotansiyondur. Hipotansiyon alifatik yan zincirli fenotiazinler ya da atipik antipsikotiklerin uygulanması sonucu oluşur. Güçlü nöroleptikler genellikle daha az hipotansiyona neden olur.

Cevap E (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.477-481)

10.Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin antikolinergik aktivitesi yoktur?

- Amitriptilin
- Trazodon
- Klozapin
- Klorpromazin
- Biperiden

AÇIKLAMA: Amitriptilin, klozapin, klorpromazin ve biperidenin belirgin antikolinergik etkinliği vardır. B seçeneğinde belirtilen trazodonun antikolinergik potansi çok düşüktür ve yok kabul edilebilir.

Cevap B (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.439t)

11.Aşağıdakilerden hangisi nitratlar için geçerlidir?

- Yalnız koronerlerin düz kasını gevşetirler
- Kalp debisini artırır
- Venöz dönüşü azaltırlar
- Menenj damarlarını büzerler
- Yalnız varyant (Prinzmetal) tip anjina olgularında kullanılırlar

AÇIKLAMA: Nitratlar damar düz kası gevşemesini sağlarlar. Nitroglicerinin düşük konsantrasyonlarda arteriyollerden ziyade venleri gevşetir. Venlerdeki bu gevşeme

sol ve sağ ventriküllerin genişliğini ve diyastol sonu basınçlarını azaltır, fakat sistemik vasküler dirençte çok az değişime neden olur. Sistemik arteriyel basınç çok az düşebilir, buna cevap olarak kalp atım hızı değişmez veya hafifçe artabilir. Pulmoner vasküler direnç ve kalp debisi hafifçe azalır. Nitratların yüksek dozları daha fazla venöz göllenmeye neden olur ve arteriyel direncini de düşürebilirler, bunun sonucunda sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp debisi azalır. Nitratlarla venöz kapasitansın artması kalbe venöz dönüşü azaltır, ventrikül diyastol sonu hacmini düşürür.

Cevap C (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.823-832)

12.Aşağıdakilerden hangisi teofilin antiastmatik etki mekanizmalarından biridir?

- a) Beta-2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu
- b) Muskarinik reseptörlerin blokajı sonucu bronşlar üzerindeki parasempatik tonüsün inhibisyonu
- c) Adenozin reseptörlerinin aktivasyonu
- d) Fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu
- e) Antikor oluşumunun inhibisyonu

AÇIKLAMA: Bir metilksantin olan teofilin siklik nükleotid fosfodiesterazları (PDE) bloke ederek siklik AMP'nin 5' AMP'ye, siklik GMP'nin de 5' GMP'ye dönüşümünü inhibe eder. PDE'lerin inhibisyonu siklik AMP ve siklik GMP'nin birikmesine yol açacaktır ve böylece bu yollar üzerinden sinyal iletimini artıracaktır. Teofilin ve ilgili metilksantinler inhibe ettikleri PDE alt tiplerinde nispeten seçici değildirlir.

Cevap C (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.727-728)

13.Aşağıdakilerden hangisi botulinum toksininin kolinerjik sinir ucundaki etki mekanizmasıdır?

- a) Voltaj-sensitiv kalsiyum kanallarının blokajı
- b) Kolin uptake'nin blokajı
- c) Veziküler taşıyıcının blokajı
- d) Asetiltransferazın inhibisyonu
- e) Parsiyel ekzositozun önlenmesi

AÇIKLAMA: Anaerobik bakterilerden *Clostridium botulinum* presinaptik proteinleri hedefleyen ve asetilkolin salıverilmesini bloke eden bir toksinler ailesini sentez eder. Botulinum toksin A asetilkolin salıverilmesini bloke ederek iskelet kasında gevşek felç ve parasempatik ve sempatik kolinerjik sinapsların aktivitesinde azalma yapar. Botulinum toksini kolinerjik nörotransmisyonunda, presinaptik ekzositozda rol oynayan SNARE proteinlerini (örneğin; SNAP-25, sintaksin, sinaptobrevin) parçalayarak asetilkolin salıverilmesini bloke etmesi gerçeğine dayanır.

Cevap E (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.163, 229)

14.Aşağıdaki ilaçlardan hangisi alfa-adrenoreseptörlerin nonkompetitif antagonistidir?

- a) Fentolamin
- b) Prazosin
- c) Labetalol
- d) Tolazolin
- e) Fenoksibenzamin

AÇIKLAMA: Fenoksibenzamin α_1 ve α_2 reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak bloke eden, haloalkilamin yapısında nonkompetitif α -reseptör antagonistidir. Fentolamin α ve β reseptörlerine karşı aynı derecede afinitesi olan, imidazol grubundan bir kompetitif α -reseptör antagonistidir. Prazosin α_1 -selektif reseptör antagonisti, labetalol ise non-selektif β -reseptör antagonisti bir ilaçtır.

Cevap E (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.263-271)

15.Renin salıverilmesinden jukstaglomerüler apparatusun hücrelerinde bulunan hangi adrenoreseptör tipi sorumludur?

- a) Beta-3
- b) Alfa-2
- c) Alfa-1
- d) Beta-2
- e) Beta-1

AÇIKLAMA: Renin salıverilmesini kontrol eden fizyolojik yollardan biri de β -adrenerjik reseptör yolağıdır. Bu yolak postganglionik sempatik sinirlerden salıverilen noradrenalin aracılığıyla jukstaglomerüler hücreler üzerindeki β_1 reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır.

Cevap E (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.791)

16.Aşağıdakilerden hangisi glibenklamid (gliburid) için geçersizdir?

- a) Pankreastan insülin salgılanmasını artırır
- b) İkinci kuşak bir sülfonilüredir
- c) ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını bloke eder
- d) α -Glukozidaz enzim inhibitörüdür
- e) Yan etki olarak hipoglisemiye neden olabilir

AÇIKLAMA: Glibenklamid, sülfonilüre grubundan oral hipoglisemik ajanlardandır. Pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını uyarır. ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını bloke eder. Yan etki olarak hipoglisemiye neden olabilir. Glibenklamid, α -glukozidaz enzimini inhibe etmez. Mikrobik kaynaklı bir oligosakkarid olan akarboz ve bir dezoksinojirimsin türevi olan miglitol α -Glukozidaz inhibitörlerindedir.

Cevap D (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.1634-1637, 1640)

17. Aşağıdakilerden hangisi klorokin için doğrudur?

- a) Dihidrofolat redüktazı inhibe eder
- b) Bağırsaklardan absorbe olmaz
- c) Şizontosid etkisi yoktur
- d) İdrarın asitleştirilmesi renal atılımını azaltır
- e) İrreversibl retinopati yapabilir

AÇIKLAMA: Klorokin, 4-aminokinolinler ailesinden antimalaryal bir ilaçtır. Klorokin ve hidroklorokinin günlük yüksek dozları (> 250 mg) geri dönüşümsüz retinopatiye yol açar. Retinopatinin melaninden zengin dokularda ilacın birikmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Cevap E (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.1035, 1693)

18. Aşağıdaki nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlardan hangisi bir pirazolon derivativesidir?

- a) Parasetamol
- b) Dipiron
- c) Naproksen
- d) Diklofenak
- e) Tenoksikam

AÇIKLAMA: Pirazolon türevi ilaçlar grubunda fenilbütazon, oksifenbütazon, antipirin, aminopirin ve dipiron yer almaktadır. Parasetamol, para-aminofenol türevi; naproksen propiyonik asit türevi; diklofenak fenilasetik asit türevi; tenoksikam enolik asit türevi nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlardır.

Cevap B (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.702)

19. Aşağıdakilerden hangisi metadon için yanlıştır?

- a) Uzun etkili μ -reseptör agonistidir
- b) Metadona tolerans ve fiziksel bağımlılık morfine göre daha yavaş gelişir
- c) Metadon kesilmesinde gelişen belirti ve bulgular morfininkine göre daha hafiftir, ancak daha uzun sürer
- d) Morfine oranla sedatif ve öforizan etkisi daha fazladır
- e) Opioid yoksunluk sendromunun tedavisi ve eroin bağımlılarının idame tedavisinde kullanılır

AÇIKLAMA: Metadon uzun etki süreli farmakolojik özellikleri morfine benzeyen μ -reseptör agonistidir. Metadonun göze çarpan özellikleri analjezik aktivitesi, fiziksel bağımlı hastalarda yoksunluk sendromunun baskılanmasında uzun etki süreli olması ve tekrarlanan dozlarda uygulandığında kalıcı etki gösterme eğilimindedir. Sedatif ve öforizan etkileri morfinden daha fazla değildir.

Cevap D (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.572-573)

20. Sitarabin aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder?

- a) Amidotransferaz
- b) DNA polimeraz
- c) Dihidrofolat redüktaz
- d) Timidilat sentetaz
- e) Topoizomeraz I

AÇIKLAMA: Antimetabolitler grubundan bir antineoplastik ilaç olan sitarabin, sitidin analogu olan güçlü antitümör ajanlardandır, sitidin ribozunun arabinozidyle yer değiştirmesi sonucu oluşur, DNA polimeraz enzimini bloke ederek etkinlik gösterir. DNA içerisine girdiğinde DNA ipliğinin uzamasını bloke eder ve kalıp fonksiyonunu durdurur.

Cevap B (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.1340-1342)

21. Aşağıdakilerden hangisi beta-adrenoreseptörlerin nonselektif antagonistidir?

- a) Metoprolol
- b) Esmolol
- c) Atenolol
- d) Pindolol
- e) Asebutolol

AÇIKLAMA: Pindolol beta-adrenoreseptörlerin nonselektif antagonistidir. Metoprolol, esmolol, atenolol, asebutolol ise beta1-adrenoreseptörlerin selektif antagonistidirler.

Cevap D (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.264)

22. Aşağıdaki statinlerden hangisi CYP enzimleri aracılığı ile metabolize edilmediği için daha az oranda ilaç-ilaç interaksyonuna bağlı yan tesir oluşturur?

- a) Lovastatin
- b) Pravastatin
- c) Atorvastatin
- d) Fluvastatin
- e) Simvastatin

AÇIKLAMA: Atorvastatin, lovastatin ve simvastatin primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Fluvastatinin büyük kısmı (%50-80) CYP2C enzimi tarafından inaktif metabolitlerine metabolize edilir, ancak CYP3A4 ve CYP2C8'de metabolizmasına katkıda bulunur. Yalnız pravastatin CYP sistemi tarafından anlamlı miktarlarda metabolize edilmez ve idrarda değişmeden atılır.

Cevap B (Süzer Ö, Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri, 1.baskı, 2009, s.948-953)

23. Hangi durumda atropin kullanılmamalıdır?

- a) Peptik ülser
- b) Ülseratif kolit
- c) Prostat hipertrofisi
- d) A-V Blok
- e) Organofosfatlı insektisid zehirlenmeleri

AÇIKLAMA: Atropin parasempatolitik bir ilaç olup prostat hipertrofisi olan hastalarda var olan miksiyon güçlüğü parasempatolitik ilaçlar tarafından artırılır ve idrar retansiyonu gelişebilir.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.969*)

24. Aşağıdakilerden hangisi nikotinik etkisi değildir?

- a) Mide asit salgısında artma
- b) Sindirim kanalı peristaltizminde artma
- c) Endotelde PGI₂ üretiminde artma
- d) LH düzeyinde azalma
- e) Hipertansiyon

AÇIKLAMA: Nikotinik insanlarda prostasiklin düzeyi üzerine bir etkisi yoktur.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.1008-1009*)

25. Nöroleptikler için yanlış olanı seçiniz.

- a) Tipik nöroleptikler D2 reseptörlerini etkileyerek dopamin düzeyini düşürürler
- b) Atipik nöroleptikler klozapin D₄ ve 5 HT₂ reseptörlerini etkiler
- c) Nöroleptikler nöroleptik malign sendrom yaparlar, en ciddi yan etkileri tardiv diskinezidir
- d) Bağımlılık yaparlar, tolerans gelişir
- e) Antiemetik, antiöstetik, antivertigo etkileri vardır

AÇIKLAMA: Nöroleptiklere karşı psikik ve fiziksel bağımlılık gelişmez ve tolerans oluşmaz.

Cevap D (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.751*)

26. Aşağıdakilerden hangisi benzodiazepinler için yanlıştır?

- a) Hipnotik, sedatif
- b) Anksiyolitik
- c) Konvülzan
- d) Genel anestezi
- e) Çizgili kas tonusunu azaltırlar

AÇIKLAMA: Benzodiazepinler antikonvülzandırlar.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.712*)

27. Lokal anestezi için yanlış olanı seçiniz.

- a) Membranda Ca⁺⁺'a karşı permeabilite artmasını önlerler
- b) Bupivakainin etki süresi uzun olup obstetrikte kullanılır
- c) Lidokain aynı zamanda antiaritmiktir
- d) Prilokain methemoglobinemi yapar
- e) Kokain ilk ve tek doğal lokal anesteziiktir

AÇIKLAMA: Lokal anesteziikler membranda Na⁺'a karşı permeabilite artmasını önlerler, böylece sinir membranını stabilize ederler.

Cevap A (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.682*)

28. Non-steroidal antiinflatuar ilaçların antiinflatuar ekileriyle ilgili mekanizmalardan hangisi yanlıştır?

- a) Prostaglandinlerin inhibisyonu
- b) PMNL aktivasyonunun inhibisyonu
- c) Siklooksijenaz yolunun inhibisyonu
- d) Beta endorfinlerin salınımı
- e) Lizozom membranının stabilizasyonu

Cevap D (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı*)

29. Hangisi hem kolon lümeninde hem de karaciğere yerleşmiş olan *E. histolytica*'ya etkilidir?

- a) Klorokin
- b) Ornidazol
- c) Diloksanid furoat
- d) Emetin
- e) İyodoklor hidroksilin

AÇIKLAMA: Metronidazol ve diğer 5-nitroimidazol türevleri (örneğin; ornidazol ve tinidazol hem kolonik hem de ekstrakolonik tüm doku amibiyazis şekillerinde etkilidirler.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.270*)

30. Hangisi tamoksifenin özelliği değildir?

- a) Meme ca'da kullanılır
- b) LDL düzeyini düşürür
- c) Kemik mineralizasyonunu artırır
- d) Östrojenin parsiyel antagonistidir
- e) Yan tesirlerini azaltmak için Lökoverin ile birlikte kullanılır

AÇIKLAMA: Lökoverin Metotreksat gibi folik asid antimetabolitlerinin yan etkilerini azaltmak için kullanılır.

Cevap E (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.328*)

31. Digoksinin etkileri ile ilgili olarak hangisi yanlıştır?

- a) Güvenlik aralığı dardır
- b) Lipofilikliği fazladır. Gastrointestinal kanaldan %90-100 absorbe olur
- c) Plazma albuminine %27 bağlanır
- d) Büyük oranda (%80) böbreklerden glomerüler filtrasyonla itrah olur
- e) Yarılanma ömrü 30 saattir

AÇIKLAMA: Lipofilikliği dijitoksinden daha düşük olan digoksinin oral biyoyararlanımı %60-80'dir.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.445*)

32. Hangisi lökotrien reseptörlerini bloke eder?

- a) Ketotifen
- b) Zafirlukast
- c) Disodyum kromoglikat
- d) Nedokromil
- e) Zilötan

AÇIKLAMA: Zafirlukast ve montelukast lökotrien reseptör blokerleri olup, astım tedavisinde astım nöbetini önlemek amacıyla kullanılırlar.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.600*)

33. Diyabetik bir hastada hipertansiyon tespit edildiğinde öncelikle düşünülmesi gerekli ilaç grubu hangisidir?

- a) Beta blokörler
- b) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
- c) Kalsiyum kanal blokerleri
- d) Adrenerjik reseptör blokerleri
- e) Diüretikler

AÇIKLAMA: ACE inhibitörlerinin özellikle diyabetli hastalarda damar koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği olduğu gösterilmiştir.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.374*)

34. Bir ilaç tarafından diğer bir ilacın etkisinin farklı bir reseptör ya da mekanizma ile azaltılması ya da ortadan kaldırılmasına ne ad verilir?

- a) Sinerjizma
- b) Sumasyon
- c) Kimyasal antagonizma
- d) Fizyolojik antagonizma
- e) Farmakolojik antagonizma

AÇIKLAMA: Fizyolojik antagonizma bir ilacın etkisinin ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığıyla ters yön-

de etki yapan başka bir ilaç tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır.

Cevap D (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.102*)

35. Gebe bir tüberkülozlu hastanın tedavisinde aşağıdaki kombinasyonlardan hangisini tercih edersiniz?

- a) Rifampin + INH
- b) Etambutol + rifampin
- c) Pirazinamid + streptomisin
- d) Etionamid + PAS
- e) INH + etambutol

Cevap E (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı*)

36. Aşağıdaki bronkodilatörlerden hangisi mast hücrelerini stabilize eder?

- a) Teofilin
- b) İpratropium bromür
- c) Sodyum kromoglikat
- d) Salbutamol
- e) Zafirlukast

AÇIKLAMA: Sodyum kromoglikat, astım profilaksisinde kullanılan bir mast hücre stabilizatörüdür.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.605*)

37. Akut dijital zehirlenmesinde hangisi yapılmaz?

- a) Lidokain, fenitoin gibi antiaritmik kullanılabilir
- b) IV KCL uygulanabilir
- c) Kolestiramin, aktif kömür verilebilir
- d) IV Ca uygulanabilir
- e) Digibind, dijitalis-antidot gibi digoksinine özgü Fab segmentleri uygulanabilir

AÇIKLAMA: Hiperkalsemi dijital karşı miyokardın duyarlılığını artırır, bu yüzden dijital intoksikasyonunda kalsiyum verilmez.

Cevap D (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.446*)

38. Hangisi opioid reseptörler için agonist-antagonist özellik göstermez?

- a) Buprenorfin
- b) Naltrekson
- c) Pentazosin
- d) Tramadol
- e) Nalorfin

AÇIKLAMA: Naltrekson tam opiat antagonisttir.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.811*)

39. Antiepileptikler ile ilgili olarak yanlış aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a) Vigabatrin; GABA-T inhibitörüdür
- b) Karbamazepin etkisini GABA/BDZ/Cl⁻ kanalı üzerinden yapar
- c) Gebelerde fenobarbital kullanılır
- d) Güvenlik indeksleri dardır
- e) Etosüksimid etkisini T-tipi kalsiyum kanallarını etkileyerek yapar

AÇIKLAMA: Karbamazepinin GABA_Aerjik sistemle etkileşmediği sanılmaktadır. Karbamazepin adenozerjik sistem üzerinden etkinlik gösterir.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.887*)

40. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi ile meydana gelen zehirlenmede idrarı asitleştirerek ilacın atılımı hızlandırılabilir?

- a) Fenobarbital
- b) Propiltiourasil
- c) Varfarin
- d) Ampisilin
- e) Morfin

AÇIKLAMA: Bazik ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde idrarı asitleştirmek yararlıdır. Bu soruda morfin bazik diğer, ilaçlar asidiktir.

Cevap E (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.54*)

41. Mikrotübül formasyonunu bozan, mitoz zehiri olarak bilinen antineoplastik ilaç hangisidir?

- a) Metotreksat
- b) 6-merkaptopürin
- c) Vinblastin
- d) Adriamisin
- e) Sisplatin

AÇIKLAMA: Vinka alkaloidlerinin primer etkileri mitozun metafaz döneminde mikrotübüllerden ibaret olan mitoz içciklerinin oluşmasını önlemektir.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.331*)

42. Anksiyolitik etkisi en uzun olan benzodiazepin aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Diazepam
- b) Midazolam
- c) Triazolam

- d) Alprazolam
- e) Klordiazepoksid

AÇIKLAMA: Anksiyolitik etkisi en uzun olan benzodiazepin türevi klordiazepoksiddir.

Cevap E (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.721*)

43. Hangi madde ile oluşan zehirlenmede konfüzyon, çizgili kaslarda parezi ve paraliz, ajitasyon, hipersalivasyon ve laringospazm gibi belirtiler oluşması nedeni ile kuduzla karışabilir?

- a) Skopolamin
- b) Malation
- c) Parasetamol
- d) Asetilsalisilik asit
- e) Trisiklik antidepressan

AÇIKLAMA: Malation, irreversibl asetilkolinesteraz enzim inhibitörü olan bir organofosfat bileşimidir. Ortamdaki astilkolinin yıkılmamasına bağlı olarak parasempatomimetik etki gösterir.

Cevap B (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.952-953*)

44. Hangisi subaraknoid kanamaların tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokeridir?

- a) Nifedipin
- b) Verapamil
- c) Nimodipin
- d) Flunarizin
- e) Diltiazem

AÇIKLAMA: Nimodipinin subaraknoid kanama olgularında kanamadan sonra lokal beyin dokusunda yavaş olarak gelişen infarkt alanının boyutlarını küçülttüğü saptanmıştır.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.390-391*)

45. Aşağıdaki beta-blokerlerden hangisi alfa-1 blokajı da yapar?

- a) Metaprolol
- b) Butoksamin
- c) Karvedilol
- d) Atenolol
- e) Esmolol

AÇIKLAMA: Nonselektif beta-blokerlerden olan karvedilol ve labetalol beta₁, 2 ve alfa-1 blokajı yaparlar.

Cevap C (*Kayaalp O, Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, s.468*)